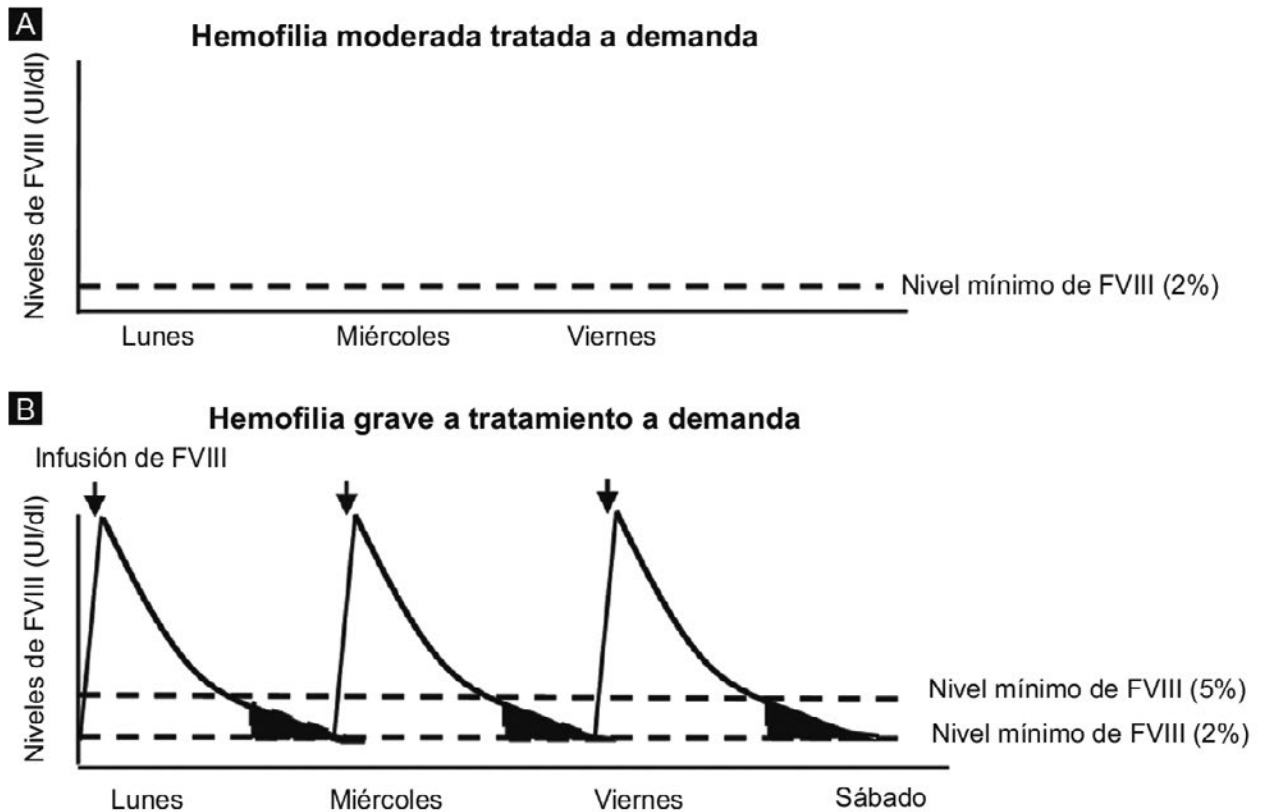


# Hemostasia y Trombosis

REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Volumen 3 • Número 1 • Enero-Marzo 2026



**SETH**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA



Grupo Cooperativo  
Latinoamericano de  
Hemostasia y Trombosis



**PERMANER**  
www.permayer.com

# Hemostasia y Trombosis

REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

## COMITÉ EDITORIAL

### Grupo SETH

### Grupo CLAHT

#### Editores Jefe

**Joan Carles Reverter Calatayud**

*Hospital Clínic,  
Barcelona, España*

**Cristina Duboscq**

*Hospital Británico de Buenos Aires,  
Buenos Aires, Argentina*

#### Editores Asociados

**María Teresa Álvarez Román**

*Hospital Universitario La Paz,  
Madrid, España*

**Santiago Bonanad Boix**

*Hospital Universitari i Politècnic La Fe,  
Valencia, España*

**Pilar Llamas Sillero**

*Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz,  
Madrid, España*

**Pilar Medina Badenes**

*Hospital Universitari i Politècnic La Fe,  
Valencia, España*

**Manuel Rodríguez López**

*Hospital Álvaro Cunqueiro,  
Vigo, España*

**Fernanda Andrade Orsi**

*Universidade de Campinas, Hospital Clínic de la Universidad de São Paulo,  
São Paulo, Brasil  
Universidade de Leiden,  
Leiden, Holanda*

**Maximiliano Berro Castiglioni**

*Hospital de Clínicas, Universidad de la República,  
Montevideo, Uruguay*

**Patricia Casais**

*Instituto de Investigaciones en Salud Pública, Universidad de Buenos Aires,  
Hospital Bernardino Rivadavia,  
Buenos Aires, Argentina*

**Ricardo Martínez Zubieta**

*Hospital Español de México,  
Ciudad de México, México*

**Jaime Pereira**

*Pontificia Universidad Católica de Chile,  
Santiago, Chile*

#### Consejo Editorial

**José María Bastida Bermejo**

*Complejo Asistencial Universitario de Salamanca,  
Salamanca, España*

**Michael Calviño Suárez**

*Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña,  
A Coruña, España*

**Ana Rosa Cid Haro**

*Hospital Universitari i Politècnic La Fe,  
Valencia, España*

**Gabriela Cesarman**

*Instituto Nacional de Cancerología,  
Ciudad de México, México*

**Marion Echenagucia**

*Universidad Central de Venezuela,  
Caracas, Venezuela*

**Ricardo Forastiero**

*De Medica Tec,  
Buenos Aires, Argentina*

## Consejo Editorial

**Javier Corral de la Calle**

*Hospital General Universitario Morales Meseguer,  
Murcia, España*

**José Ramón González Porras**

*Complejo Asistencial Universitario de Salamanca,  
Salamanca, España*

**Víctor Jiménez Yuste**

*Hospital Universitario La Paz,  
Madrid, España*

**Ramón Lecumberri Villamediana**

*Clinica Universidad de Navarra,  
Pamplona, España*

**Eva Mingot Castellano**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío,  
Sevilla, España*

**Vanessa Roldán Schilling**

*Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca,  
Murcia, España*

**Maria Dolores Tàssies Penella**

*Hospital Clínic,  
Barcelona, España*

**Ana C. Glembotsky**

*Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,  
Buenos Aires, Argentina*

**Flavio A. Grimal**

*Instituto Nacional de Cardiología,  
Ciudad de México, México*

**Cecilia Guillermo**

*Hospital de Clínicas,  
Montevideo, Uruguay*

**João Carlos de Campos Guerra**

*Hospital Israelita Albert Einstein,  
São Paulo, Brasil*

**Jorge Korin**

*Sanatorio de los Arcos,  
Buenos Aires, Argentina*

**Marta Martinuzzo**

*Hospital Italiano,  
Buenos Aires, Argentina*

**Silmara de Lima Montalvo**

*Universidad de Campinas (UNICAMP),  
São Paulo, Brasil*

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<https://publisher.revistahemostasiaytrombosis.permanyer.com>



**PERMANYER**  
www.permanyer.com

**Permalyer**  
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
permalyer@permalyer.com

ISSN: 2938-8740  
Ref.: 11886AMAD261



www.permalyer.com

**Reproducciones con fines comerciales**

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Hemostasia y Trombosis es una publicación *open access* con licencia Creative Commons CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

© 2026 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permalyer.

**Imagen de portada:** tiempo transcurrido en diferentes niveles de factor de coagulación comparando (A) hemofilia moderada tratada episódicamente y (B) hemofilia grave en tratamiento profiláctico con un nivel de base de 2 UI/dL.

*Profilaxis en hemofilia A: más allá de la PK – el papel potencial de las plaquetas procoagulantes en la actividad hemostática del rFVIII*  
Ramiro Núñez-Vázquez y Manuel Rodríguez-López

## Más allá del factor: el hoy de la hemofilia como innovación en medicina

### Beyond the factor: the present of hemophilia as innovation in medicine

Joan C. Reverter-Calatayud 

Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia; Hospital Clínic, Barcelona. España

El estudio y la práctica clínica en la hemostasia están en una etapa de transformación profunda. En este campo, la hemofilia es uno de los ámbitos más dinámicos e innovadores de la medicina contemporánea. Pocas áreas han experimentado en tan poco tiempo una convergencia tan intensa entre avances en biología molecular, desarrollo farmacológico y cambios en el modelo asistencial. En apenas unas décadas, el manejo de esta enfermedad ha evolucionado desde la reposición a demanda de factores de coagulación en respuesta al sangrado hacia estrategias profilácticas altamente eficaces, terapias no sustitutivas capaces de reequilibrar el sistema hemostático y aproximaciones de terapia génica que aspiran a una corrección funcional prolongada del defecto molecular. Estas innovaciones no solo han mejorado de manera radical el pronóstico de los pacientes, sino que también han convertido a la hemofilia en un modelo para el desarrollo y la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas.

Este progreso científico ha redefinido los objetivos del tratamiento. Ahora, el objetivo no es únicamente controlar el sangrado y limitar el daño articular progresivo, pues se pretende algo mucho más ambicioso: preservar una función articular normal desde la infancia, garantizar una calidad de vida comparable a la de la población general y, en algunos casos, aspirar a una

corrección funcional prolongada del defecto de la coagulación. La rapidez con la que se suceden las innovaciones plantea también nuevos desafíos para la práctica clínica, con la evaluación de la seguridad a largo plazo de los tratamientos y la integración de nuevas prácticas en los sistemas sanitarios. Por ello, analizar y ejecutar la adaptación de los modelos asistenciales de una forma sostenible es actualmente una cuestión central.

En este contexto, el trabajo de Rodríguez-López et al.<sup>1</sup>, centrado en la comparación indirecta de distintas terapias génicas en la hemofilia A, ilustra tanto el potencial de estas estrategias como las incertidumbres que aún persisten. Los datos muestran buenos resultados en niveles de factor VIII y reducción de sangrados, pero también evidencian diferencias relevantes entre las plataformas terapéuticas en cuanto a estabilidad, perfil de seguridad y necesidad de inmunosupresión. En su conjunto, las terapias génicas en la hemofilia A son prometedoras, pero necesitan mejorar en determinados aspectos para llegar a los niveles de la terapia génica en la hemofilia B. Más allá de los resultados, este estudio introduce el uso exploratorio de la inteligencia artificial generativa como herramienta de apoyo al análisis. Este enfoque es una transformación en la forma de analizar la evidencia clínica, pero al mismo tiempo subraya la necesidad de mantener el

#### Correspondencia:

Joan C. Reverter-Calatayud  
E-mail: reverter@clinic.cat

Fecha de recepción: 03-03-2026

Fecha de aceptación: 24-03-2026

DOI: 10.24875/RHT.M26000087

Disponible en línea: 20-04-2026

*Hemost Trombos.* 2026;3(1):1-2

[www.revistahemostasiaytrombosis.com](http://www.revistahemostasiaytrombosis.com)

rigor metodológico y el juicio clínico como pilares fundamentales de la interpretación científica.

Si la terapia génica es innovación, la profilaxis continúa siendo el núcleo de la práctica clínica y la aparición de inhibidores es un grave riesgo, en especial en pacientes previamente no tratados. En este número se hace la presentación del registro RePUM-HA: registro español de práctica clínica habitual en pacientes previamente no tratados o mínimamente tratados con hemofilia A grave. Este registro es una iniciativa de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia y con él se pretende investigar la seguridad y la eficacia del tratamiento sustitutivo y no sustitutivo en la profilaxis de estos pacientes, en un estudio que se ha de extender desde 2021 hasta 2028, con una fase retrospectiva y otra prospectiva, ahora iniciada. La difusión de registros de calidad, que nos dan una visión complementaria a la de los ensayos clínicos, es una de las líneas estratégicas de nuestra revista, que pretende contribuir a fomentar su desarrollo. Por su parte, Del Estal-Jiménez et al.<sup>2</sup> presentan el caso clínico de un paciente con hemofilia B que desarrolló un inhibidor que no pudo ser eliminado con terapias de inmunotolerancia empleando concentrados de factor IX de vida estándar, pero que respondió con el empleo de concentrados de vida media prolongada con unión a albúmina recombinante. Este caso clínico sugiere que el uso de productos de vida media prolongada podría mejorar los resultados clínicos en pacientes con inhibidores frente al factor IX difíciles de tratar.

Sin embargo, la innovación no se limita al desarrollo de nuevas terapias. El artículo de Núñez-Vázquez et al.<sup>3</sup> revisa el papel actual de la profilaxis en la hemofilia A en un contexto de creciente complejidad terapéutica. Los autores destacan la necesidad de superar el enfoque clásico basado exclusivamente en los niveles plasmáticos de factor VIII, proponiendo como objetivo clínico real la ausencia de sangrados y la preservación articular. En él se subraya que la profilaxis debe individualizarse según el fenotipo hemorrágico y las características del paciente, adaptando las pautas terapéuticas al perfil de este y al contexto clínico. Dicho enfoque refuerza la idea de que la innovación también reside en la mejora de las estrategias ya existentes, y no solo en la introducción de nuevas tecnologías. En conjunto, el artículo insiste en una profilaxis más

fisiológica, centrada en los resultados clínicos y no solo en los parámetros farmacocinéticos.

En esta línea de contraste con los avances tecnológicos y farmacológicos, el trabajo de Pasquero et al.<sup>4</sup> introduce una dimensión esencial y a veces olvidada del manejo clínico: el papel central del paciente ante su enfermedad. El estudio sobre conciencia de enfermedad demuestra que el conocimiento del diagnóstico y del tratamiento influye directamente en la adherencia terapéutica y en los resultados clínicos. Los pacientes con mayor conciencia de enfermedad presentan mejor cumplimiento de la profilaxis, menos episodios hemorrágicos y una mejor preservación de la función articular. En su estudio se demuestra que unas intervenciones educativas simples implementadas de manera sistemática pueden generar claras mejoras asistenciales. Esto pone de manifiesto que, mientras la innovación tecnológica avanza a gran velocidad, los factores humanos siguen siendo igual de relevantes para el éxito terapéutico.

En conjunto, los artículos incluidos en este número dibujan un panorama coherente y representativo del estado actual de la hemofilia, desde la terapia génica hasta los registros clínicos, desde el desarrollo de inhibidores hasta la optimización de la profilaxis y la adherencia terapéutica. En última instancia, el desafío consiste en integrar estos avances cada vez más sofisticados en una práctica clínica coherente, equitativa, sostenible y centrada en el paciente. La hemofilia, hoy más que nunca, se encuentra en la búsqueda de este equilibrio entre innovación y responsabilidad clínica y social, con enseñanzas que trascienden su propio ámbito y resultan aplicables al conjunto de la medicina.

## Referencias

1. Rodríguez-López M, Álvarez-Román MT, Calviño-Suárez M, Albo López C, Vázquez RN, Ocampo-Martínez R, Pérez-Miguez C, Mosquera-Orgueira A. Comparación indirecta de terapias génicas en la hemofilia A con uso de inteligencia artificial generativa. *Hemost Trombos.* 2026;3(1):18-22.
2. Del Estal-Jiménez L, Iglesias-Varela R, Ocampo-Martínez R, Rodríguez López M. Inhibidores en hemofilia B en la era de los concentrados de FIX de vida media extendida: a propósito de un caso. *Hemost Trombos.* 2025;3(1):32-36.
3. Núñez-Vázquez R, Rodríguez-López M. Profilaxis en hemofilia A: más allá de la PK – el papel potencial de las plaquetas procoagulantes en la actividad hemostática del rFVIIIa. *Hemost Trombos.* 2026;3(1):23-31.
4. Pasquero MV, Cinara LC, Petracco AM, Magliaro DA, Davoli MR. Conciencia de enfermedad en hemofilia: impacto en la adherencia terapéutica y los resultados clínicos. *Hemost Trombos.* 2026;3(1):11-17.

## Registro español de práctica clínica habitual en pacientes con hemofilia A grave previamente no tratados o mínimamente tratados (RePUM-HA)

### Spanish registry of real-world clinical practice in previously untreated or minimally treated patients with severe hemophilia A (RePUM-HA)

Rubén Berrueto<sup>1\*</sup>, Manuel Rodríguez-López<sup>2</sup>, Ramiro J. Núñez-Vázquez<sup>3</sup>, Víctor Jiménez-Yuste<sup>4</sup>  
y M.<sup>a</sup> Teresa Álvarez-Román<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital San Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu de Barcelona (IRSJD), Esplugues de Llobregat, Barcelona; <sup>2</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra; <sup>3</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; <sup>4</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Universidad Autónoma, Madrid. España

#### Resumen

**Introducción:** El desarrollo de inhibidores frente al factor VIII sigue siendo una complicación relevante en la hemofilia A, especialmente en pacientes previamente no tratados. Los tratamientos no sustitutivos han permitido iniciar la profilaxis primaria en etapas muy precoces, aunque persisten dudas sobre el riesgo de inhibidores tras la exposición tardía a factor VIII, la elección del concentrado y las estrategias de tolerización. **Objetivo:** El objetivo del registro RePUM-HA es generar evidencia de la vida real que permita conocer y consensuar el manejo de estos pacientes en nuestro país. **Material y métodos:** Registro observacional, multicéntrico y nacional, entre 2021 y 2028, que incluye pacientes previamente no tratados y mínimamente tratados (< 5 días de exposición) con hemofilia A grave o moderada, menores de 3 años, sin inhibidores, que comenzaron la profilaxis a partir de 2020. Se recogerán datos clínicos, genéticos, terapéuticos, sangrados, inmunogenicidad y eventos adversos. **Resultados:** Se prevé incluir unos 50 pacientes para evaluar el riesgo de inhibidores, los resultados clínicos y los esquemas profilácticos en la práctica real. **Conclusiones:** Este estudio aportará evidencia para optimizar estrategias y futuras recomendaciones nacionales.

**Palabras clave:** Hemofilia. Paciente previamente no tratado. Profilaxis. Tratamiento. Inhibidor.

#### Abstract

**Introduction:** The development of inhibitors against factor VIII remains a significant complication in hemophilia A, especially in previously untreated patients. Non-replacement therapies have enabled the initiation of primary prophylaxis at very early stages, although uncertainties persist regarding the risk of inhibitor development after late factor VIII exposure, the choice of concentrate, and tolerization strategies. **Objective:** The aim of the RePUM-HA registry is to generate real-world evidence to better understand and reach consensus on the management of these patients in our country. **Material and method:** National,

#### \*Correspondencia:

Rubén Berrueto  
E-mail: ruben.berrueto@sjd.es

Fecha de recepción: 06-11-2025  
Fecha de aceptación: 11-03-2026  
DOI: 10.24875/RHT.25000022

Disponible en línea: 20-04-2026  
Hemost Trombos. 2026;3(1):3-10  
[www.revistahemostasiaytrombosis.com](http://www.revistahemostasiaytrombosis.com)

2938-8740 / © 2026 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

multicenter, observational registry running from 2021 to 2028, including previously untreated and minimally treated patients (< 5 exposure days) with severe or moderate hemophilia A, under 3 years of age, without inhibitors, who started prophylaxis after 2020. Clinical, genetic, therapeutic, bleeding, immunogenicity, and adverse event data will be collected. **Results:** Approximately 50 patients are expected to be enrolled to assess inhibitor risk, clinical outcomes, and prophylactic regimens in real-world practice. **Conclusions:** This study will provide evidence to optimize strategies and inform future national recommendations.

**Keywords:** Hemophilia. Previously untreated patient. Prophylaxis. Therapy. Inhibitors.

## Introducción

La hemofilia A es un trastorno congénito ligado al cromosoma X caracterizado por una deficiencia en la síntesis o la función del factor VIII (FVIII) y un fenotipo hemorrágico variable asociado, por lo general, al nivel de gravedad de dicho déficit<sup>1</sup>. La existencia de antecedentes familiares puede permitir realizar un diagnóstico prenatal, pero en los casos esporádicos la enfermedad es diagnosticada tras un primer evento hemorrágico después del parto o en los primeros meses de vida<sup>2</sup>. Uno de los sangrados más temidos durante el primer año de vida es la hemorragia intracraneal. Su incidencia es de 2,1 eventos por cada 100 partos en pacientes con hemofilia, pero además este riesgo persiste durante los primeros 12 meses de vida, especialmente en los pacientes que no reciben tratamiento profiláctico<sup>3,4</sup>.

La profilaxis ha demostrado ser efectiva para disminuir los eventos hemorrágicos en los pacientes con hemofilia, pero el inicio del tratamiento sustitutivo con FVIII en pacientes de muy corta edad conlleva una serie de retos<sup>5,6</sup>. Por un lado, la administración intravenosa periódica puede requerir la colocación de un catéter venoso central, dada la dificultad de canalizar venas periféricas en los lactantes, sobre todo en los menores de 3-6 meses. Por otra parte, la exposición al FVIII en pacientes con hemofilia A previamente no tratados (PUP, *previously untreated patients*) conlleva el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el FVIII en un 25-40% de los casos<sup>7</sup>. El 79% de los inhibidores se desarrollan durante las primeras 20 exposiciones al FVIII, pero el riesgo persiste al menos hasta las 75 exposiciones<sup>7</sup>. La aparición de inhibidores constituye una complicación grave, ya que estos neutralizan la acción del factor y reducen su eficacia, aumentan la morbilidad y la mortalidad del paciente, y empeoran su calidad de vida<sup>8,9</sup>. Se ha descrito que la exposición controlada y regular al FVIII en un régimen de profilaxis, especialmente si se inicia de forma temprana, podría reducir el riesgo de desarrollo de inhibidores<sup>7</sup>. Sin embargo, es bien conocida la

existencia de otros factores de riesgo, como son los antecedentes familiares de inhibidores, la necesidad de administrar tratamiento intensivo en las primeras administraciones o la mutación causante de la enfermedad<sup>2,10</sup>. De hecho, más del 70% de las mutaciones que dan lugar a formas graves de hemofilia A están asociadas a un alto riesgo de desarrollo de inhibidores<sup>7</sup>.

El emicizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, biespecífico, humanizado, aprobado para la profilaxis en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidores, de todas las edades. Ejerce su acción mimetizando la acción del FVIII, sirviendo de puente entre el factor IX activado y el factor X con el objetivo de activar este último, y su vía de administración es subcutánea en un régimen de tratamiento semanal, cada 2 o 4 semanas<sup>11</sup>. Los estudios de registro iniciales demostraron que el emicizumab es seguro y eficaz para prevenir las hemorragias en los pacientes con hemofilia A mayores de 1 año<sup>12</sup>, pero existían dudas sobre su efectividad en niños de corta edad debido que los factores XI y X presentan valores fisiológicos disminuidos con respecto al adulto<sup>13</sup>. El estudio HAVEN-7 demostró la seguridad y la eficacia del emicizumab como tratamiento profiláctico en 55 pacientes con hemofilia A menores de 1 año. De hecho, ningún paciente presentó una hemorragia cerebral tras iniciar el tratamiento a una edad media de 5 meses (frente a los 13.1 meses descritos previamente)<sup>14</sup>. Estos resultados han permitido que hoy en día se pueda plantear el inicio de la profilaxis primaria a una edad más temprana, inmediatamente tras el diagnóstico<sup>12</sup>.

Sin embargo, esta terapia también presenta una serie de limitaciones. La profilaxis con emicizumab reduce las hemorragias espontáneas y graves, pero el riesgo de sangrado no desaparece por completo, tal como se ha descrito en todos los estudios de registro HAVEN y en otros estudios en la vida real<sup>11,15-17</sup>. Estos episodios hemorrágicos pueden requerir la administración de concentrados de FVIII que, en los PUP y en

los pacientes mínimamente tratados (MTP, *minimally treated patients*), podría tener como consecuencia el desarrollo de inhibidores<sup>12</sup>. No obstante, la profilaxis con emicizumab podría alterar la evolución «natural» del desarrollo de inhibidores de la terapia sustitutiva clásica. La profilaxis con terapia sustitutiva implica que los recién nacidos y los lactantes con hemofilia A grave necesiten una media de 1,2 años para alcanzar las 75 exposiciones. Sin embargo, los pacientes que reciben emicizumab podrían necesitar mucho más tiempo, incluso años, antes de alcanzar esas 50-75 exposiciones<sup>12,18</sup>. Aunque la edad no parece ser un aspecto clave en cuanto al riesgo de desarrollo de inhibidores, el impacto económico de inducir tolerancia inmunitaria en los niños mayores es considerablemente superior. Por lo tanto, existen muchas incertidumbres con respecto a diversas cuestiones, como por ejemplo la necesidad o no de exponer de manera regular al FVIII a pacientes con hemofilia A que inician la profilaxis con emicizumab. La ausencia de consenso en la comunidad científica se puso de manifiesto en una encuesta realizada en 32 centros pertenecientes a PedNet<sup>8</sup>. En 20 de 25 centros, el emicizumab era la opción preferida para iniciar la profilaxis en PUP y MTP, y en la mayoría de los casos (80%) no se administró FVIII de manera concomitante. Otra controversia es el tipo de FVIII que se debe utilizar, especialmente ante la aparición de nuevos productos de vida media extendida y ultraextendida que no se incluyeron en el estudio SIPPET<sup>19</sup>. Tampoco existen recomendaciones sobre qué tratamiento continuar una vez alcanzadas esas primeras 20-50 exposiciones<sup>5</sup>. El objetivo del registro RePUM-HA es generar evidencia de la vida real que permita conocer y consensuar el manejo de estos pacientes en nuestro país.

## Método

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, multicéntrico, con recogida de datos retrospectiva (desde enero de 2021 hasta octubre de 2025) y prospectiva (desde octubre de 2025 hasta diciembre de 2028) en pacientes PUP y MTP con hemofilia A grave y moderada sin inhibidores que inicien tratamiento profiláctico durante el periodo de estudio en España. Este registro se enmarca dentro de las iniciativas de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

## Objetivos

- Objetivo primario: investigar la seguridad y la eficacia de los tratamientos sustitutivo y no sustitutivo utilizados como profilaxis en pacientes PUP o MTP con hemofilia A grave (FVIII: C  $\leq$  1%) o moderada (FVIII: C > 1 hasta  $\leq$  5%) sin inhibidores durante la práctica clínica en un único país.
- Objetivos secundarios:
  - Evaluar la tasa de desarrollo de inhibidores durante el periodo de estudio en una serie de pacientes PUP y MTP bajo tratamiento profiláctico.
  - Evaluar la tasa anual de sangrado en una serie de pacientes PUP y MTP bajo profilaxis durante el periodo de estudio, analizando los episodios que requieran la administración de tratamiento.
  - Evaluar los diferentes enfoques terapéuticos y de seguimiento en relación con el régimen inicial de tolerización con FVIII, el manejo durante las hemorragias y el manejo de cirugías, con el objetivo de diseñar e implementar estrategias de tratamiento uniformes y consensuadas entre los distintos centros del país.

## Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes con diagnóstico de hemofilia A grave (FVIII < 1%) o moderada (FVIII 1-5%) sin inhibidores al principio del estudio.
  - Pacientes PUP (1-2 exposiciones) o MTP (3-5 exposiciones) que hayan iniciado la profilaxis primaria después del 1 enero de 2020.
  - Edad < 3 años en el momento de inicio de la profilaxis.
  - Registros completos de administración del tratamiento, episodios hemorrágicos, administración de factor de coagulación para el tratamiento de hemorragias y evaluación periódica de inhibidores.
  - Firma del consentimiento informado por parte de los padres, cuidadores o tutores legales.
- Criterios de exclusión:
  - Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión en el momento de iniciar la profilaxis.
  - Pacientes que hayan desarrollado inhibidores antes de comenzar la profilaxis.
  - Pacientes en los que no se pueda obtener el consentimiento informado.
  - Pacientes que participen en un ensayo clínico con tratamiento sustitutivo o no sustitutivo.

## Cálculo del tamaño muestral

El número anual de recién nacidos varones en España ha sido de unos 320.000 a lo largo de los últimos años, de los cuales unos 170.000 son varones. La incidencia de hemofilia A es de 1 por cada 5000 varones nacidos vivos, y la de hemofilia A grave es de aproximadamente 1 por cada 16.000; se calcula que un 15% de los pacientes con hemofilia A tienen una forma moderada. Teniendo en cuenta estos datos, podemos estimar unos 10 pacientes con hemofilia A grave por año y 5 pacientes con hemofilia A moderada por año.

Teniendo en cuenta que este registro abarca una representación geográfica de centros en todo el Estado español (véase tabla 1 del material suplementario), incluyendo las principales unidades de referencia y los cuatro centros CSUR, así como el hecho de que no todos los pacientes con hemofilia A moderada recibirán profilaxis, calculamos un total de 12 pacientes/año, lo que conlleva un mínimo de 50-60 pacientes al finalizar el estudio.

## Reclutamiento y aspectos éticos

El reclutamiento y el procedimiento de consentimiento se realizarán durante las consultas de seguimiento habituales en la unidad de hemofilia de referencia. En este caso, debido a la edad de los pacientes, sus padres o tutores legales serán informados del estudio. Tras la firma del consentimiento informado se procederá a recopilar los datos de la historia clínica. Los pacientes y sus cuidadores no serán sometidos a ninguna prueba ni cuestionario diferentes de los utilizados en la práctica clínica habitual.

## Resultados

Los resultados esperados de este estudio responderán al objetivo principal de evaluar la seguridad (aparición de inhibidores) y la eficacia (tasa anual de sangrado) del tratamiento profiláctico sustitutivo y no sustitutivo en pacientes PUP o MTP con hemofilia A grave ( $FVIII \leq 1\%$ ) o moderada ( $FVIII > 1$  hasta  $\leq 5\%$ ) sin inhibidores. Los objetivos secundarios incluyen el manejo de sangrados y cirugías, y los efectos de las estrategias de tolerización.

## Variables

Los datos clínicos de los pacientes serán recogidos por el investigador en un cuaderno específico de recogida de datos del estudio, que será

pseudoanonimizado para proteger la identidad del paciente. Se recogerán:

- Datos demográficos: edad (calculada en meses) y sexo.
- Historia clínica:
  - Nivel de gravedad de la hemofilia: moderada o grave.
  - Diagnóstico genético: información relacionada con la mutación detectada.
  - Antecedentes familiares de inhibidores frente al FVIII.
- Historia de tratamiento:
  - Número de exposiciones previas al FVIII: este valor no debe ser superior a 5.
  - Motivo de la administración previa de cada una de las dosis de FVIII recibidas.
  - Tipo de FVIII administrado.
- Tratamiento profiláctico:
  - Edad en el momento de inicio del tratamiento profiláctico.
  - Dosis y régimen del tratamiento administrado.
  - Motivo principal de la elección del tratamiento: preferencia del paciente o cuidador, preferencia del equipo tratante, evitar el desarrollo de inhibidores en pacientes de alto riesgo, prevención de hemorragias, u otros.
- Seguimiento y evaluación (recogida mínima cada 12 meses, preferiblemente cada 6 meses):
  - Edad en el momento del seguimiento.
  - Peso y talla.
  - Dosis y régimen del tratamiento.
- Eficacia del tratamiento:
  - Edad del paciente en el momento del episodio hemorrágico.
  - Episodios hemorrágicos e información respecto a sangrado espontáneo o traumático, localización, gravedad, tratamiento administrado, ingreso hospitalario y citas adicionales para seguimiento.
- Seguridad y tolerabilidad:
  - Eventos adversos relacionados con el tratamiento: los eventos adversos y los eventos adversos graves se notificarán según el protocolo.
  - Desarrollo de inhibidores: edad en el momento del diagnóstico y número de exposiciones previas al FVIII. Título de inhibidores en el momento del diagnóstico.
  - Adherencia al tratamiento.
- Intervenciones médicas:
  - Cirugías u otros procedimientos invasivos realizados durante el seguimiento.
  - Edad del paciente en el momento de la cirugía o del procedimiento invasivo.



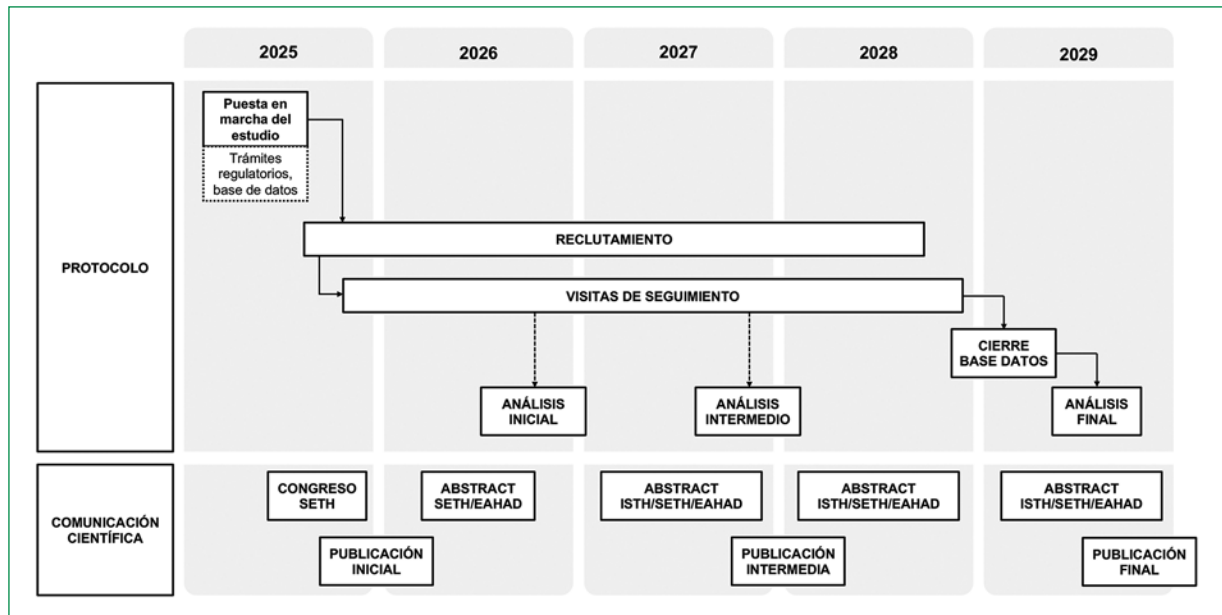


Figura 2. Cronograma de trabajo.

### Análisis de los resultados

Se realizará un análisis descriptivo de toda la serie y de los resultados en relación a los objetivos primario y secundarios. Posteriormente se analizarán los resultados clasificando a los pacientes en diferentes subgrupos. Se plantean los siguientes supuestos: 1) tipo de profilaxis recibida; 2) gravedad de la hemofilia; 3) pacientes PUP o MTP; 4) mutación causante de la enfermedad; y 5) paciente bajo tratamiento con emicizumab que ha sido sometido (o no) a tolerización con FVIII.

### Valoración estadística

Se realizará un análisis descriptivo de las principales variables en estudio. Para las variables cualitativas, los resultados se expresarán en frecuencia, porcentaje e intervalo de confianza. Para las variables cuantitativas, se mostrarán la media y la desviación estándar, y la mediana con rango intercuartílico. Los análisis estadísticos incluirán la comparación de frecuencias de variables categóricas entre grupos mediante las pruebas ji al cuadrado o exacta de Fisher. Para la comparación de las variables cuantitativas entre grupos se utilizará la prueba t de Student en caso de distribución normal, y si la distribución no es normal se aplicará la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para comparar las variables cuantitativas dentro de los mismos sujetos en

momentos diferentes del tiempo se utilizará la prueba t de Student para muestras pareadas en caso de distribución normal, y el test no paramétrico de Wilcoxon en caso de distribución no normal. Se considerarán significativos los resultados de las pruebas estadísticas con  $p < 0,05$ . Para los análisis se utilizará el paquete informático SPSS v23.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

### Aspectos éticos

El estudio se llevará a cabo conforme a la Declaración de Helsinki (2024) sobre principios éticos para la investigación médica en seres humanos, el Real Decreto 1090/2015 de 24 de diciembre sobre ensayos clínicos, específicamente lo establecido en su artículo 38 sobre buenas prácticas clínicas, y el Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina, realizado en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sus actualizaciones posteriores.

Los pacientes, padres o representantes legales firmarán el consentimiento informado para la inclusión de los pacientes en el registro. El estudio ha sido evaluado por el CEIm de la Fundación Sant Joan de Déu (EOM-02-25).

### Notificación de seguridad

Los investigadores locales notificarán a quien corresponda según las obligaciones legales locales, y se recogerán datos en el estudio, sobre todos los eventos

adversos, incluyendo inhibidores, reacciones alérgicas, complicaciones tromboembólicas, complicaciones trombofóbicas microangiopáticas y fallecimientos sospechosos de estar relacionados con el tratamiento de la hemofilia. Los informes sobre terapias no sustitutivas incluirán datos sobre cualquier otro evento adverso, según corresponda. Los eventos adversos no graves deberán recogerse según el nivel adecuado de clasificación MedDRA. Se elaborarán informes anuales de todos los inhibidores reportados, correlacionados con los productos utilizados. Los informes de datos se enviarán a todos los centros participantes y a los promotores en relación con sus productos. La notificación de seguridad para productos registrados será realizada por los centros participantes conforme a la regulación nacional establecida por las autoridades competentes.

### **Cronograma y estado actual**

El primer paciente fue reclutado en septiembre de 2025. Se espera que la recolección de datos se prolongue durante los próximos 3 años (hasta la finalización del estudio) (Fig. 1). Los resultados, analizados con carácter anual, se presentarán en reuniones científicas y serán publicados en revistas indexadas. Todas las publicaciones y presentaciones sobre el estudio serán autorizadas y revisadas por todos los investigadores. El cronograma del plan de trabajo se muestra en la figura 2.

### **Conclusiones**

RePUM-HA representa una oportunidad única para comprender el impacto de las nuevas estrategias profilácticas en pacientes PUP y MTP en la práctica clínica habitual de nuestro país. La información recogida permitirá abordar preguntas aún sin respuesta, como el momento y el tipo de exposición a FVIII, la necesidad de idear protocolos de tolerización, y el impacto económico y clínico de las nuevas terapias. Este registro aspira a sentar las bases para futuras recomendaciones nacionales y a fomentar la colaboración entre centros y, en un segundo tiempo, con otros grupos internacionales.

### **Financiamiento**

El promotor del estudio es la Fundación Española de Trombosis y Hemostasia, y el registro está financiado por Roche.

### **Conflicto de intereses**

R. Berrueco ha recibido ayudas para contratos de Roche, reembolsos por asistencia a congresos y honorarios por ponencias y consultoría, y fondos para investigación de Takeda, Roche, Bayer, CSL-Behring, Novo Nordisk, Sobi, Octapharma, Amgen, Werfen, Stago, Boehringer Ingelheim y Pfizer. M.T. Álvarez-Román ha participado como ponente, en consejos asesores y simposios patrocinados por Novo Nordisk, Takeda, Roche, Pfizer, Octapharma, Amgen, Novartis, CSL Behring y Sobi. M. Rodríguez-López ha recibido reembolsos por asistencia a congresos y honorarios por ponencias y consultoría de Octapharma, Sobi, Roche, CSL Behring, Amgen, Takeda, Novo Nordisk, Pfizer, Grifols y LFB. V. Jiménez-Yuste ha recibido ayudas y contratos de F. Hoffmann-La Roche Ltd, Novo Nordisk, Sobi, Takeda, Grifols, Bayer, Pfizer, Octapharma y CSL Behring, así como honorarios por conferencias, presentaciones, redacción de manuscritos y eventos educativos de F. Hoffmann-La Roche Ltd, Novo Nordisk, Sanofi, Sobi, Takeda, Grifols, Bayer, Pfizer, Spark Therapeutics, BioMarin, Octapharma y CSL Behring. R.J. Núñez-Vázquez ha recibido honorarios por conferencias y participación en consejos asesores de Roche, CSL Behring, Sobi, Octapharma, Novo Nordisk, Takeda y Pfizer, así como apoyo para asistencia a reuniones de Octapharma, Roche y Sobi.

### **Consideraciones éticas**

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

### **Material suplementario**

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/RHT.25000022. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado

online para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

## Referencias

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Al. E. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3<sup>rd</sup> edition. *Haemophilia*. 2020;DOI: 10.1111/hae.14046. doi: 10.1111/hae.14046
2. Gouw SC, Van Den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121:4046-55. doi: 10.1182/BLOOD-2012-09-457036 PubMed PMID: 23553768.
3. Jonker CJ, Oude Rengerink K, Hoes AW, Mol PGM, van den Berg HM. Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia: A comparison of included patients and outcomes between a clinical study and a registry-based study. *Haemophilia*. 2020;26:809-16. doi: 10.1111/hae.14100 PubMed PMID: 32627880.
4. Van Den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134:317-20. doi: 10.1182/BLOOD.2019000658 PubMed PMID: 31186271.
5. Ljung R, de Kovel M, van den Berg HM. Primary prophylaxis in children with severe haemophilia A and B-Implementation over the last 20 years as illustrated in real-world data in the PedNet cohorts. *Haemophilia*. 2023;29:498-504. doi: 10.1111/HAE.14729 PubMed PMID: 36571801.
6. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol*. 2017;179:298-307. doi: 10.1111/BJH.14844 PubMed PMID: 28699675.
7. Cafuir L, Kruse-Jarres R, Mancuso ME, Kempton CL. Emicizumab for hemophilia A without inhibitors. *Expert Rev Hematol*. 2019;12:515-24. doi: 10.1080/17474086.2019.1624519 PubMed PMID: 31130012.
8. Ranta S, Motwani J, Blatny J, Bührlen M, Carcao M, Chambost H, et al. Dilemmas on emicizumab in children with haemophilia A: A survey of strategies from PedNet centres. *Haemophilia*. 2023;29:1291-8. doi: 10.1111/HAE.14847 PubMed PMID: 37647211.
9. Hart DP, Alamelu J, Bhatnagar N, Biss T, Collins PW, Hall G, et al. Immune tolerance induction in severe haemophilia A: A UKHCDO inhibitor and paediatric working party consensus update. *Haemophilia*. 2021;27:932-7. doi: 10.1111/HAE.14381 PubMed PMID: 34403546.
10. Gouw SC, Van Der Bom JG, Van Den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109:4648-54. doi: 10.1182/BLOOD-2006-11-056291 PubMed PMID: 17289808.
11. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, 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):2231-2242. *Blood*. 2023;142:1329. doi: 10.1182/BLOOD.2023022214 PubMed PMID: 37824158.
12. Young G. Management of children with hemophilia A: How emicizumab has changed the landscape. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1629-37. doi: 10.1111/jth.15342 PubMed PMID: 33872458.
13. Achey MA, Nag UP, Robinson VL, Reed CR, Arepally GM, Levy JH, et al. The Developing Balance of Thrombosis and Hemorrhage in Pediatric Surgery: Clinical Implications of Age-Related Changes in Hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26. doi: 10.1177/1076029620929092 PubMed PMID: 32584601.
14. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, Kenet G, Schmitt C, Buri M, et al. Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial. *Blood*. 2024;143:1355-64. doi: 10.1182/BLOOD.2023021832 PubMed PMID: 38127586.
15. Hassan E, Motwani J. Single centre experience of the use of emicizumab in previously untreated and minimally treated patients under 18 months of age. *Pediatr Blood Cancer*. 2024;71. doi: 10.1002/PBC.30941 PubMed PMID: 38462765.
16. Levy-Mendelovich S, Barhod T, Budnik I, Lancashire J, Patel J, Barg AA, et al. Emicizumab in Previously Untreated Patients and Minimally Treated Patients With Hemophilia A: A Comparative Study Between Two International Cohorts. *Pediatr Blood Cancer*. 2025. doi: 10.1002/PBC.32118 PubMed PMID: 41126489.
17. Barg AA, Livnat T, Budnik I, Avishai E, Brutman-Barazani T, Tamarin I, et al. Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: real-world data. *Br J Haematol*. 2020;191:282-90. doi: 10.1111/BJH.16964 PubMed PMID: 32656767.
18. Patel AM, Corman SL, Chaplin S, Raimundo K, Sidonio RF. Economic impact model of delayed inhibitor development in patients with hemophilia receiving emicizumab for the prevention of bleeding events. *J Med Econ*. 2019;22:1328-37. doi: 10.1080/13696998.2019.1669614 PubMed PMID: 31530050.
19. Peyvandif F, Cannavò A, Garagiola I, Palla R, Mannucci PM, Rosendaal FR. Timing and severity of inhibitor development in recombinant versus plasma-derived factor VIII concentrates: a SIPPET analysis. *J Thromb Haemost*. 2018;16:39-43. doi: 10.1111/jth.13888 PubMed PMID: 29080391.
20. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1935-9. doi: 10.1111/jth.12672 PubMed PMID: 25059285.

## Conciencia de enfermedad en hemofilia: impacto en la adherencia terapéutica y los resultados clínicos

### Disease awareness in hemophilia: impact on therapeutic adherence and clinical outcomes

Mariela V. Pasquero<sup>1\*</sup>, Luis C. Cinara<sup>2</sup>, Agustina M. Petracco<sup>1</sup>, Daniel A. Magliaro<sup>1,2</sup>  
y Mauro R. Davoli<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Fundación de la Hemofilia de Santa Fe; <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina

#### Resumen

**Introducción:** La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario que requiere manejo multidisciplinario para reducir las complicaciones a largo plazo. La conciencia de enfermedad podría influir en la adherencia terapéutica y en los resultados clínicos. **Objetivo:** Analizar la relación entre la conciencia de enfermedad y la adherencia al tratamiento de profilaxis en pacientes con hemofilia. **Material y método:** Se revisaron herramientas de evaluación y estrategias orientadas a superar barreras psicosociales, educativas y económicas que afectan a la adherencia. **Resultados:** Una mayor conciencia de enfermedad se asoció con mejor adherencia, menor frecuencia de hemorragias y mejor preservación de la función articular. **Conclusiones:** La conciencia de enfermedad constituye un factor clave en la adherencia terapéutica en los pacientes con hemofilia. Las intervenciones dirigidas a fortalecer la autogestión del paciente podrían mejorar los resultados de salud a largo plazo.

**Palabras clave:** Hemofilia. Conocimiento. Adherencia al tratamiento.

#### Abstract

**Introduction:** Hemophilia is an inherited bleeding disorder that requires multidisciplinary management to reduce long-term complications. Disease awareness may influence treatment adherence and clinical outcomes. **Objective:** To analyze the relationship between disease awareness and adherence to prophylactic therapy in patients with hemophilia. **Material and methods:** A review of assessment tools and strategies addressing psychosocial, educational, and economic barriers to adherence was conducted. **Results:** Higher disease awareness was associated with improved adherence, reduced bleeding episodes, and better preservation of joint function. **Conclusions:** Disease awareness is a key determinant of adherence in patients with hemophilia. Interventions that enhance patient self-management may improve long-term health outcomes.

**Keywords:** Hemophilia. Health knowledge. Treatment adherence.

#### \*Correspondencia:

Mariela V. Pasquero  
E-mail: hemofilialrosario@hotmail.com

Fecha de recepción: 21-08-2025  
Fecha de aceptación: 15-12-2025  
DOI: 10.24875/RHT.2500018

Disponible en línea: 26-02-2026  
Hemost Trombos. 2026;3(1):11-17  
[www.revistahemostasiaytrombosis.com](http://www.revistahemostasiaytrombosis.com)

## Introducción

La hemofilia es una enfermedad genética crónica que se caracteriza por una deficiencia en los factores de coagulación VIII (hemofilia A) o IX (hemofilia B), lo que predispone a quienes la padecen a hemorragias espontáneas o postraumáticas. Su clasificación clínica se basa en el nivel de actividad del factor de coagulación, y se divide en formas leves, moderadas y graves<sup>1</sup>. Con los avances terapéuticos de las últimas décadas, se ha pasado de un tratamiento a demanda de los episodios hemorrágicos a estrategias profilácticas que buscan prevenir las hemorragias y el consiguiente deterioro articular<sup>2</sup>. No obstante, estos avances terapéuticos solo alcanzan su máxima eficacia cuando existe una adecuada adherencia por parte del paciente.

En este contexto, la conciencia de enfermedad ha cobrado un rol central en el abordaje integral de la hemofilia. Este concepto hace referencia al grado en que los pacientes comprenden su diagnóstico, el impacto de la enfermedad en su vida cotidiana y la necesidad de un tratamiento constante<sup>3</sup>. Diversos estudios han demostrado que una mayor conciencia de enfermedad se asocia con una mejor adherencia al tratamiento profiláctico, lo que a su vez se traduce en menos sangrados, menor progresión de la artropatía hemofílica y mejor calidad de vida<sup>1,4</sup>. En contrapartida, una percepción limitada o distorsionada de la enfermedad puede dar lugar a la interrupción del tratamiento y a la aparición de complicaciones evitables<sup>5</sup>.

La evaluación sistemática de la conciencia de enfermedad y su relación con la adherencia terapéutica se ha convertido en una línea de investigación clave en la hemofilia. Herramientas como el cuestionario Haemo-Adhaesione ha permitido estudiar esta relación en diversas poblaciones y contextos, mostrando resultados consistentes<sup>6</sup>: los pacientes con mayor comprensión de su condición presentan mejores indicadores clínicos y funcionales. A esto se suma la evidencia que indica que las intervenciones educativas sostenidas en el tiempo pueden reforzar la autogestión del tratamiento, reducir la necesidad de hospitalizaciones y fomentar una relación más activa del paciente con su salud<sup>5</sup>.

La adherencia terapéutica, sin embargo, está influida por múltiples factores. Entre ellos, los aspectos psicológicos y educativos son particularmente relevantes, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes, quienes muchas veces subestiman los riesgos de la enfermedad<sup>7</sup>. Los programas educativos estructurados y adaptados a las distintas etapas del desarrollo han mostrado ser efectivos en este grupo etario. Además, factores

socioeconómicos como el acceso a centros de salud, los costos del tratamiento y la disponibilidad de recursos impactan directamente sobre la continuidad del tratamiento. En este sentido, los sistemas de salud con políticas inclusivas y equitativas logran mejores resultados en términos de adherencia<sup>1,2</sup>.

Otro factor determinante es el entorno familiar y social. El acompañamiento de la familia, el trabajo interdisciplinario de los equipos de salud y la pertenencia a comunidades de pacientes o grupos de apoyo son elementos que fortalecen la adherencia y contribuyen a una mejor calidad de vida<sup>8</sup>. La incorporación de tecnologías como aplicaciones móviles y sistemas de recordatorio, junto con la participación activa del paciente en la toma de decisiones terapéuticas, también ha demostrado ser una estrategia prometedora para mejorar la adherencia.

En vista de la relevancia de estos hallazgos, el presente trabajo se propone como objetivo general analizar la relación entre la conciencia de enfermedad y la adherencia al tratamiento en pacientes con hemofilia, y su impacto sobre los resultados clínicos.

## Método

### Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio longitudinal y prospectivo con intervenciones educativas no estructuradas, de una duración de 6 meses, cuyo objetivo fue analizar la evolución de la conciencia de enfermedad y su relación con la adherencia terapéutica y los resultados clínicos en pacientes con hemofilia. El estudio se desarrolló en el marco de la práctica clínica habitual, no se programaron visitas adicionales ni se realizaron cambios terapéuticos; las intervenciones educativas se circunscribieron a la consulta médica habitual, centradas en la comunicación y el involucramiento del paciente. En adolescentes y adultos jóvenes, cuando se observaba falta de atención durante la consulta (por ejemplo, uso del teléfono celular), se les interpellaba directamente para fomentar su involucramiento en el conocimiento de la enfermedad y del esquema terapéutico. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional y todos los participantes firmaron el consentimiento informado correspondiente.

### Población y muestra

La muestra estuvo compuesta por dos grupos:  
 – Pacientes con diagnóstico de hemofilia A, mayores de 16 años, que asisten regularmente a controles

clínicos en la Fundación de la Hemofilia de Santa Fe (sede Rosario).

- Cuidadores primarios de pacientes menores de 16 años con hemofilia, también bajo seguimiento en la misma institución.

Se incluyeron únicamente aquellos pacientes o cuidadores que otorgaron su consentimiento informado y que contaban con registros clínicos completos al momento del inicio del estudio.

### **Instrumento de evaluación: encuesta de conciencia de enfermedad**

Se utilizó una encuesta diseñada por el equipo interdisciplinario de la Fundación de la Hemofilia de Santa Fe para evaluar el grado de conciencia de la enfermedad. Este instrumento se desarrolló basándose en evidencia previa y fue validado en la institución, dado que no se encuentra disponible ninguno previamente validado que evalúe específicamente el nivel de conciencia de enfermedad en personas con hemofilia. La encuesta consta de 15 ítems distribuidos en tres secciones principales, que exploran distintas dimensiones de la conciencia de enfermedad:

- Sección 1: conocimiento de la enfermedad. Incluye preguntas sobre el origen genético de la hemofilia, el rol de los factores de la coagulación, la diferencia entre hemofilia A y B, y la interpretación básica de estudios clínicos habituales.
- Sección 2: autocuidado y adherencia al tratamiento. Evalúa la comprensión del esquema de tratamiento profiláctico, la frecuencia y la regularidad de su aplicación, el reconocimiento de signos de alarma y las acciones ante situaciones de sangrado.
- Sección 3: percepción del impacto de la enfermedad. Indaga sobre la percepción del paciente o del cuidador respecto al impacto físico, emocional y social de la hemofilia, incluyendo la limitación en las actividades cotidianas, la adherencia en contextos escolares o laborales, y el afrontamiento familiar.

Las respuestas se expresaron en escalas tipo Likert de 3 o 5 puntos según el ítem, y se calcularon puntajes parciales y un puntaje total de conciencia de enfermedad. El cuestionario fue administrado en formato papel por personal capacitado, en un entorno clínico controlado.

### **Procedimiento**

Los pacientes y cuidadores incluidos fueron evaluados en dos momentos del estudio:

- Tiempo 0: al inicio de la participación.
- Tiempo a 6 meses: en una nueva consulta de seguimiento a los mismos participantes evaluados en el tiempo 0.

Cabe destacar que, en la evaluación inicial, los entrevistados no fueron informados de que serían reevaluados a los 6 meses, con el objetivo de minimizar sesgos de respuesta y asegurar la espontaneidad en las respuestas del segundo momento.

En ambas citas se recolectaron los siguientes datos:

- Encuesta de conciencia de enfermedad.
- Tasa anual de sangrado: número de episodios hemorrágicos ocurridos en 6 meses, extrapolado a un periodo anual.
- Progresión de lesiones articulares: evaluada mediante el protocolo de ecografía HEAD-US (*Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound*)<sup>9</sup>.
- Adherencia al tratamiento profiláctico: determinada según el método propuesto por Duncan et al.<sup>4</sup>, que incluye la frecuencia real de aplicación del tratamiento en relación con el esquema prescrito, así como la ocurrencia de eventos evitables.

### **Análisis estadístico**

Las variables categóricas se compararon entre ambos momentos mediante la prueba de McNemar, y las variables continuas mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas. La relación entre la conciencia de enfermedad y las variables clínicas fue evaluada con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, según correspondiera. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó utilizando el *software* R.

### **Resultados**

Se incluyeron 48 participantes: 30 pacientes varones con hemofilia A (edad media 19,3 años [rango: 8-28]) y 18 cuidadores (edad media 42,1 años [rango: 31-59]), el 72% mujeres y el 28% hombres, todos con relación parental directa (padre, madre o pareja) y vinculados a la Fundación de la Hemofilia de Santa Fe. Cada paciente fue emparejado con su cuidador principal, por lo que no hubo duplicación de casos.

Del total de los pacientes, el 80% ( $n = 24$ ) presentaban hemofilia A grave y el 20% ( $n = 6$ ) hemofilia A moderada con fenotipo sangrante grave ( $\geq 3-4$  hemartrosis espontáneas por año o presencia de  $\geq 1$  articulación blanco o necesidad reiterada de tratamiento por sangrados espontáneos clínicamente relevantes). Los

mismos participantes completaron la encuesta en ambos momentos: al inicio del estudio y a los 6 meses.

### Sección 1: Conocimiento de la enfermedad (Fig. 1)

Al inicio del estudio, solo el 43,3% de los pacientes (n = 13) identificaban correctamente el tipo de hemofilia que padecían. Este porcentaje aumentó significativamente a los 6 meses, alcanzando el 76,7% (n = 23) (p = 0,008). Asimismo, el 36,7% (n = 11) conocían la gravedad de su diagnóstico en el tiempo 0, frente al 73,3% (n = 22) en el segundo momento (p = 0,012).

Un aspecto crítico fue el desconocimiento sobre el tratamiento: el 56,7% de los pacientes (n = 17) no podían nombrar el tipo ni el nombre comercial del factor de coagulación al inicio, y esta proporción descendió al 26,7% (n = 8) a los 6 meses (p = 0,015).

En cuanto a los cuidadores, el conocimiento general sobre la enfermedad también mejoró: al inicio, el 77,8% (n = 14) reconocían correctamente los mecanismos básicos de la coagulación, y a los 6 meses esta proporción aumentó al 94,4% (n = 17) (p = 0,021).

Llamativamente, en el grupo de adolescentes y adultos jóvenes (16-24 años) solo el 25% identificaban correctamente la forma de transmisión de la hemofilia al inicio del estudio, y a los 6 meses este porcentaje se elevó al 56% (p < 0,05).

### Sección 2: Autocuidado y adherencia al tratamiento

En el momento basal, apenas el 40% de los pacientes (n = 12) referían cumplir estrictamente con el esquema de profilaxis prescrito, y a los 6 meses aumentaron significativamente al 73,3% (n = 22) (p = 0,004). La mejora en la adherencia se correlacionó con una disminución significativa en la tasa anualizada de sangrados: mediana de 5,2 eventos/año al inicio frente a 1,9 eventos/año a los 6 meses (p = 0,003).

Entre los cuidadores, el 83,3% (n = 15) manifestaban sentirse seguros para administrar el tratamiento en ausencia de personal de salud al inicio del estudio, proporción que se elevó al 94,4% (n = 17) a los 6 meses (p = 0,031).

Cabe destacar que en el grupo de 16 a 24 años se observó inicialmente una baja participación en el autocuidado, reflejada en escaso interés durante las consultas (p. ej., uso del celular al recibir indicaciones). Sin embargo, este patrón mostró una leve mejora tras la intervención educativa.

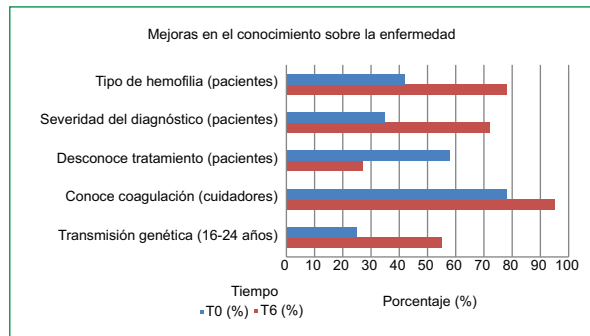


Figura 1. Cambios en el conocimiento de la enfermedad entre las visitas inicial y a los 6 meses.

### Sección 3: Percepción del impacto de la enfermedad

La percepción de la enfermedad mostró una evolución positiva en ambos grupos. Al inicio, el 46,7% (n = 14) de los pacientes percibían la hemofilia como una importante limitación para su vida cotidiana, mientras que a los 6 meses esta proporción descendió al 20% (n = 6) (p = 0,009). En paralelo, el porcentaje de quienes afirmaban que «pueden llevar una vida normal si se cuidan» aumentó del 50% (n = 15) al 83,3% (n = 25) (p = 0,002).

En el grupo de cuidadores (n = 18), la percepción inicial de la hemofilia como una limitación importante fue mayor, alcanzando el 61,1% (n = 11), pero a los 6 meses la proporción disminuyó al 27,8% (n = 5) (p = 0,01). De manera complementaria, el porcentaje de cuidadores que opinaban que «se puede llevar una vida normal con cuidados adecuados» se incrementó del 44,4% (n = 8) al 77,8% (n = 14) (p = 0,005).

El grado de preocupación frente a la posibilidad de una hemorragia espontánea disminuyó significativamente en ambos grupos. En los pacientes, el 66,7% (n = 20) manifestaron una alta preocupación al inicio del estudio, reduciéndose al 36,7% (n = 11) a los 6 meses (p = 0,01). En el grupo de cuidadores, la preocupación fue inicialmente mayor, pues el 83,3% (n = 15) reportaron alta preocupación, pero descendió al 50% (n = 9) al finalizar el periodo de seguimiento (p = 0,02).

En cuanto a la percepción de autoeficacia para el manejo de la enfermedad, se observó un incremento significativo. Entre los pacientes, el porcentaje de quienes se sentían capaces de manejar su condición aumentó del 40% (n = 12) al 76,7% (n = 23) (p = 0,004). Este cambio fue particularmente marcado en el subgrupo de adolescentes (n = 12), en los que la percepción de

**Tabla 1.** Cambios en el conocimiento, el autocuidado y la percepción de la enfermedad entre las visitas inicial y a los 6 meses

Variable	Inicial	6 meses	p
Pacientes, n (%)			
Conocimiento del tipo de hemofilia	13 (43,3%)	23 (76,7%)	0,004
Conocimiento del grado de gravedad	11 (36,7%)	22 (73,3%)	0,006
No conoce su medicación (nombre o tipo de factor)	17 (56,7%)	8 (26,7%)	0,018
Cumple estrictamente el esquema de profilaxis	12 (40,0%)	22 (73,3%)	0,011
Percibe la hemofilia como limitación importante	14 (46,7%)	6 (20,0%)	0,022
Cree que puede llevar una vida normal si se cuida	15 (50,0%)	25 (83,3%)	0,003
Adolescente reconoce forma de transmisión (16-24 años)	4/16 (25,0%)	9/16 (56,0%)	0,049
Cuidadores, n (%)			
Conoce mecanismos básicos de coagulación	14 (77,8%)	17 (94,4%)	0,157
Se siente seguro de aplicar tratamiento sin personal de salud	15 (83,3%)	17 (94,4%)	0,317
Ambos grupos, n (%)			
Desean mayor formación en hemofilia al finalizar el estudio	48 (100%)	48 (100%)	-

autoeficacia pasó del 25% (n = 3) al 66,7% (n = 8) (p = 0,03). En los cuidadores, el aumento fue del 55,6% (n = 10) al 88,9% (n = 16) (p = 0,008).

De manera notable, el 100% de los participantes (pacientes y cuidadores) expresaron su interés en recibir mayor información y formación sobre la hemofilia al finalizar el estudio, lo que refuerza la importancia de intervenciones educativas sistemáticas (Tabla 1).

En el subgrupo de pacientes tratados con emicizumab se identificó una dinámica particular en la adherencia terapéutica. Durante los episodios de dolor articular u otros síntomas relacionados con la hemofilia, hubo un aumento significativo en la adherencia al tratamiento. Sin embargo, esta mejoría fue transitoria: una vez superados los síntomas agudos y reducida la percepción de amenaza, la adherencia tendió a disminuir progresivamente. Este patrón se repitió incluso en pacientes con concentraciones plasmáticas adecuadas del fármaco y sin presencia de inhibidores.

## Discusión

La conciencia de enfermedad en las personas con hemofilia A constituye una dimensión crítica y dinámica que influye de forma directa en la adherencia al tratamiento y, por ende, en los resultados clínicos. Nuestros hallazgos confirman lo previamente reportado en la literatura: una mayor comprensión de la enfermedad se asocia con una mejor adherencia, una menor frecuencia de eventos hemorrágicos y una percepción más positiva de la calidad de vida<sup>10</sup>.

El comportamiento observado en los pacientes bajo tratamiento con emicizumab evidencia una paradoja clínica emergente. A pesar de la alta eficacia y la comodidad del

tratamiento, la adherencia disminuye cuando los síntomas se mitigan y la enfermedad se vuelve menos perceptible. Esto pone de relieve que, incluso en escenarios de control clínico óptimo, la conciencia de enfermedad sigue siendo un componente esencial del manejo. La ausencia de síntomas no debe confundirse con ausencia de enfermedad, y el compromiso con el tratamiento requiere ser mantenido más allá del malestar físico evidente.

La mejora observada en el conocimiento sobre la gravedad de la hemofilia, el tipo de tratamiento y la percepción de autoeficacia tras intervenciones educativas simples y sistemáticas indica que estas estrategias tienen un impacto clínico tangible. En particular, el subgrupo adolescente, que partía de un nivel de conocimiento más bajo, mostró avances significativos, aunque sigue representando un desafío por su menor participación inicial en el cuidado personal. La transición de adolescente a adulto continúa siendo una etapa crítica que exige intervenciones personalizadas, sostenidas y centradas en el paciente.

En nuestra institución se han implementado estrategias educativas orientadas a empoderar tanto a los pacientes como a sus cuidadores. En los adolescentes, se promueve activamente su participación en las consultas clínicas, buscando desplazar el foco exclusivo del adulto responsable hacia un diálogo directo con el joven. Se han incorporado prácticas como el uso del tiempo extendido de consulta, la formulación clara y adaptada de explicaciones terapéuticas, y el estímulo a escuchar e intervenir de manera activa durante las visitas médicas. Estas acciones, aunque de bajo costo, apuntan a construir una conciencia de enfermedad autónoma y sostenida.

En este contexto, la idea de una «mente libre de hemofilia» propuesta por Krumb y Hermans<sup>11</sup> resulta sugerente como horizonte de intervención, aunque debe interpretarse con cautela. Lejos de implicar desvinculación, este concepto alude a una integración saludable del diagnóstico, en la que la enfermedad no determina la identidad del paciente ni limita sus aspiraciones. Alcanzar este estado implica no solo eficacia terapéutica, sino también educación continua y fortalecimiento del vínculo entre el paciente y el equipo de salud<sup>11</sup>.

Sin embargo, las barreras estructurales persisten. Las desigualdades en el acceso a la profilaxis y a tecnologías diagnósticas, como el ultrasonido musculoesquelético, dificultan la detección temprana de complicaciones articulares y limitan el impacto de las intervenciones educativas, en especial en contextos con recursos limitados<sup>2</sup>. En este sentido, es imprescindible desarrollar materiales y estrategias educativas adaptadas a las realidades socioculturales de cada comunidad, que integren información biomédica con aspectos psicosociales y familiares.

Asimismo, el rol de los cuidadores como agentes activos en el tratamiento es particularmente relevante. Su participación y capacitación emergen como pilares para sostener la adherencia en el tiempo, en particular en entornos donde el acceso al sistema de salud es intermitente o insuficiente. La construcción compartida del conocimiento, la confianza y el compromiso terapéutico permite sortear en parte estas limitaciones estructurales.

Finalmente, la incorporación sistemática de herramientas de evaluación de la conciencia de enfermedad en la práctica clínica podría facilitar una identificación temprana de pacientes en riesgo de baja adherencia. Esto permitiría orientar los recursos de manera más eficiente y generar programas de educación más personalizados, que incluyan seguimiento longitudinal, apoyos digitales accesibles y enfoques centrados en la persona y su entorno.

## Conclusiones

Los hallazgos de este estudio refuerzan el valor clínico de promover la conciencia de enfermedad en la hemofilia A como una estrategia efectiva para mejorar la adherencia al tratamiento y reducir las complicaciones. Se demostró que unas intervenciones educativas simples, implementadas de forma sistemática, pueden generar mejoras sostenidas en el conocimiento del paciente, su percepción de autoeficacia y la apropiación del cuidado.

La conciencia de enfermedad no debe ser considerada solo como un objetivo educativo, sino también como un

componente esencial del abordaje clínico integral. A futuro, se propone ampliar la muestra y profundizar el análisis de subgrupos específicos, con el fin de optimizar las intervenciones educativas según la edad, el nivel de conocimiento inicial y el contexto sociocultural.

## Agradecimientos

Manifestamos nuestro agradecimiento a la Dra. M.<sup>a</sup> Teresa Álvarez-Román y a la Dra. Hortensia de la Corte-Rodríguez por su dedicación a la revisión del manuscrito y por sus sugerencias generosas y constructivas que contribuyeron de manera significativa a fortalecer el presente trabajo.

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

## Referencias

- Mahlangu J, Oldenburg J, Callaghan MJ, Shima M, Mancuso ME, Trask P, et al. Health-related quality of life and health status in persons with haemophilia A with inhibitors: a prospective, multicentre, non-interventional study (NIS). *Haemophilia*. 2019;25:382-91. doi: 10.1111/hae.13731.
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3<sup>rd</sup> edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Erratum in: *Haemophilia*. 2021;27:699. doi: 10.1111/hae.14308.
- Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2013;19:355-61. doi: 10.1111/hae.12079.
- Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16:247-55. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02129.x.

5. Delgado PL. Approaches to the enhancement of patient adherence to antidepressant medication treatment. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(Suppl 2):6-9.
6. Torres-Ortuño A, Cuesta-Barriuso R, Nieto-Munuera J, Castiello-Munuera A, Moreno-Moreno M, López-Pina JA. Haemo-Adhaesion: a new measure of adherence for adolescent and adult patients with haemophilia. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:455-65. doi: 10.2147/PPA.S233601.
7. Lee Mortensen G, Strand AM, Almén L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24:862-72. doi: 10.1111/hae.13621.
8. Doré I, Caron J. [Mental Health: Concepts, Measures, Determinants]. *Sante Ment Que*. 2017;42:125-45.
9. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, Graziano E, Molinari AC, Pasta G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109:1170-9. doi: 10.1160/TH12-11-0874.
10. van Os S, Ryder N, Hart DP, Troop N. Adherence to prophylaxis in adolescents and young adults with severe haemophilia: a qualitative study with healthcare professionals. *Health Psychol Behav Med*. 2020;8:55-72. doi: 10.1080/21642850.2020.1718501.
11. Krumb E, Hermans C. Living with a "hemophilia-free mind" — the new ambition of hemophilia care? *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5:e12567. doi: 10.1002/rth2.12567.

## Comparación indirecta de terapias génicas en la hemofilia A con uso de inteligencia artificial generativa

### Indirect comparison of gene therapies in hemophilia A with use of generative artificial intelligence

Manuel Rodríguez-López<sup>1\*</sup>, María T. Álvarez-Román<sup>2</sup>, Michael Calviño-Suárez<sup>3</sup>, Carmen Albo-López<sup>1,4</sup>, Ramiro J. Nuñez-Vázquez<sup>5</sup>, Raquel Ocampo-Martínez<sup>1</sup>, Carlos Pérez-Miguez<sup>6</sup> y Adrián Mosquera-Orgueira<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, EOXI Vigo, Vigo, Pontevedra; <sup>2</sup>Sección de Trombosis y Hemostasia, Hospital Universitario La Paz, Madrid; <sup>3</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña; <sup>4</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Galicia-Sur, Vigo, Pontevedra; <sup>5</sup>Unidad de Trombosis y Hemostasia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; <sup>6</sup>Grupo de Hematología Computacional y Genómica del Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela; <sup>7</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. España

#### Resumen

**Introducción:** La terapia génica está revolucionando el tratamiento de la hemofilia A, con resultados prometedores, pero distintos perfiles de seguridad y eficacia. **Objetivo:** Comparar indirectamente la eficacia y la seguridad de valoctocogén roxaparovec (VR) y giroctocogén fitelparovec (GF). **Material y método:** Se analizaron los datos publicados de VR y GF. Para las comparaciones se usaron pruebas estadísticas propuestas por ChatGPT-4o. **Resultados:** En cuanto a niveles de factor VIII > 5%, no hay diferencias significativas a 24 meses ( $p = 0.516$ ). En la tasa anualizada de sangrado total se producen reducciones similares, sin significancia estadística ( $p = 0.263$ ). El GF mostró menor necesidad de corticosteroides ( $p = 0.0012$ ). El 81,3% de los pacientes con VR no presentaron sangrados, significativamente superior al 64% de los tratados con GF ( $p = 0.014$ ). **Conclusiones:** Ambas terapias son eficaces, pero con limitaciones. El GF destaca por el menor uso de corticosteroides y la estabilidad del factor VIII. El VR logra un mejor control de los sangrados espontáneos. Estas diferencias reflejan desafíos en el diseño y la comparación de estudios clínicos, y se requieren evaluaciones adicionales.

**Palabras clave:** Terapia génica. Hemofilia A. Valoctocogén. Roxaparovec. Giroctocogén. Fitelparovec.

#### Abstract

**Introduction:** Gene therapy revolutionises treatment in haemophilia A, with promising results, but different safety and efficacy profiles. **Objective:** To indirectly compare efficacy and safety of valoctocogene roxaparovec (VR) and giroctocogene fitelparovec (GF). **Material and method:** Published data of VR and GF were analysed. Statistical tests proposed by ChatGPT-4o were used for comparisons. **Results:** FVIII levels > 5%, no significant differences at 24 months ( $p = 0.516$ ). For total annualized bleeding rate, similar reductions without statistical significance ( $p = 0.263$ ). GF showed less need for corticosteroids ( $p = 0.0012$ ). 81.3% of RV patients had no bleeding, significantly higher than 64% of GF ( $p = 0.014$ ). **Conclusions:** Both therapies are effective, with limitations. GF stands out for lower corticosteroid use and FVIII stability. RV has better control of spontaneous bleeding. These differences reflect challenges in clinical study design and comparison, and further evaluation is needed.

**Keywords:** Gene therapy. Hemophilia A. Valoctocogene. Roxaparovec. Giroctocogene. Fitelparovec.

#### \*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-López  
E-mail: Totsalcamp14@hotmail.com

Fecha de recepción: 12-01-2025  
Fecha de aceptación: 20-03-2025  
DOI: 10.24875/RHT.25000002

Disponible en línea: 20-04-2026  
Hemost Trombos. 2026;3(1):18-22  
[www.revistahemostasiaytrombosis.com](http://www.revistahemostasiaytrombosis.com)

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La hemofilia A está causada por mutaciones en el gen *F8*, que proporciona instrucciones para producir el factor VIII (F8), una proteína necesaria para que la sangre coagule. Sin F8 funcional, la sangre no puede coagularse correctamente, lo que provoca episodios de sangrado prolongados<sup>1,2</sup>. El carácter monogénico de la hemofilia<sup>1</sup>, tanto A como B, la convierten en una enfermedad ideal para explorar las opciones de terapia génica. La terapia génica con adenovirus asociados (AAV) dirigida al hígado ofrece la posibilidad de una curación funcional, que no definitiva, de esta patología<sup>3,4</sup>. Hasta el momento se dispone de una terapia génica con AAV serotipo 5, aprobada para su uso en la hemofilia A, el valoctocogén roxaparvovec (VR) (Roctavian®, BioMarin Lab)<sup>5</sup>, disponible en algunos países del mundo. Los resultados del ensayo clínico de fase III con 134 participantes que recibían una infusión única de vector AAV 5 serotipo 5 y completaban más de 51 semanas de seguimiento fueron publicados en 2022<sup>6</sup>. En los 132 participantes negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana, el nivel medio de actividad del F8 en las semanas 49 a 52 había aumentado un 41,9%. En los 112 participantes “roll-over”, las tasas medias anualizadas de uso de concentrado de F8 y de hemorragia tratada después de la semana 4 habían disminuido tras la infusión un 98,6% y un 83,8%, respectivamente. Todos los participantes presentaron al menos un evento adverso, pero solo fueron graves en 22 (16,4%). Se reportó elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) en el 85,8% de los participantes y un 79,7% recibieron corticoterapia. No se describieron inhibidores contra el F8.

En el último congreso de la American Society of Hematology (San Diego, diciembre de 2024) se presentaron los prometedores resultados del ensayo clínico fase III AFFINE para el giroctocogén fitelparvovec (GF), una nueva terapia génica con un AAV de serotipo 6 dirigido a los hepatocitos<sup>7</sup>. Este vector codifica una variante del F8 humano con depleción del dominio B, tras la administración de una dosis única, con el fin de inducir la síntesis endógena sostenida de F8 en individuos con hemofilia A. En el estudio, 75 participantes recibieron una dosis de GF con una mediana de duración del seguimiento de 16,8 meses (intervalo: 7,8-44,4). De estos, 50 se incluyeron en la población de eficacia (mediana de la duración del seguimiento: 33,6 meses [intervalo: 14,5-44,4]). Se observó una reducción estadísticamente significativa de la tasa anualizada de sangrado total media (de 4.73 a 1.24) desde la semana

12 hasta  $\geq 15$  meses tras la infusión, en comparación con la profilaxis previa. En el mes 15, el 84% de los participantes tenían una actividad del F8  $> 5\%$  y el 82,2% ( $n = 29$ ) la mantenían en el año 2. Se redujo la tasa anualizada de sangrado tratado durante la semana 12 y hasta  $\geq 15$  meses tras la infusión de 4.08 a 0.07. El 64% de participantes no presentaron hemorragias y el 88% no presentaron hemorragias tratadas. Se redujo el consumo de F8 un 99,8% y solo el 1,3% de los participantes reanudaron la profilaxis 16,1 meses tras la infusión. Se reportaron 624 eventos adversos en un 98,7% de los participantes, de ellos solo 26 graves, siendo la pirexia el más común (54,7%). En el 46,7% de los participantes se observó elevación de la ALT y el 38,7% presentaron cefalea. El 62,7% de los participantes recibieron al menos una dosis de corticosteroides por elevación de la ALT o por reducción del nivel de F8, durante un tiempo total medio de tratamiento de 114,6 días (rango: 11-296). El 49,3% de los receptores alcanzaron un nivel transitorio de F8  $> 150\%$  (ensayo cromogénico) y el 30,7% ( $n = 23$ ) recibieron anticoagulación profiláctica. Con estos resultados, Sangamo Therapeutics se propone solicitar la aprobación de esta nueva terapia génica a las autoridades competentes de los Estados Unidos de América.

Por otro lado, se reconoce el potencial de ChatGPT como una herramienta de apoyo a los profesionales de la salud en la toma de decisiones, en este caso en el campo de la hemofilia<sup>8</sup>. De hecho, ya existen aplicaciones disponibles gratuitamente (<https://codigorojo.tech/home/>) para los hematólogos y otros especialistas. Ante la no disponibilidad de comparaciones indirectas ajustadas entre estas terapias génicas, la inteligencia artificial generativa ofrece la posibilidad de realizar una comparación indirecta entre ellas.

El objetivo de este estudio fue comparar de manera indirecta la terapia génica ya aprobada en hemofilia A (VR) con la nueva terapia génica pendiente de aprobación (GF).

## Método

Se comparan VR y GF según los resultados de los ensayos clínicos de fase III reportados por Ozelo et al.<sup>6</sup> para VR y por Leavitt et al.<sup>7</sup> para GF. Se realiza el análisis de significación estadística en función de los test propuestos por ChatGPT-4o. Las variables analizadas son el nivel plasmático de F8 a los 12 y 24 meses, la tasa anualizada de sangrado total y el porcentaje de reducción de pacientes con 0 sangrados espontáneos, la reducción del consumo de

**Tabla 1.** Resultados de los ensayos clínicos de fase III

Parámetros	Giroctocogén fitelparvovec (n = 75)	Valoctocogén roxaparvovec (n = 134)
F8:C (12/24 meses)	84% > 5%*/82,8% > 5%	88,1% > 5%/77% > 5%
TAS total/reducción de sangrados espontáneos tratados	1,24/73,76%	0,8/81,3%
Reducción de consumo de F8	99,8%	98,6%
Efectos adversos comunes	Fiebre (54,7%), elevación ALT (46,7%)	Elevación ALT (85,8%), cefalea (38,1%)
Uso de corticosteroides/tiempo de tratamiento (media)/efectos secundarios	62,7%/114,6 días (rango: 11-296)/25,3%	79%/234,5 (rango: 22-551)/72%
Reinicio de la profilaxis	1,3%	0%
Anticoagulación profiláctica	30,7% (por F8 ≥ 150%)	0%

\*Mes 15.

ALT: alanino aminotransferasa; F8:C: factor 8 ensayo coagulativo; TAS: tasa anualizada de sangrado.

concentrados de F8, los efectos secundarios comunes, la elevación de la ALT y uso de corticosteroides, el reinicio de la profilaxis con concentrados de F8 y el uso de anticoagulación profiláctica (Tabla 1). Además, se analiza el porcentaje de descenso de los niveles de F8 con el tiempo.

## Resultados

En la tabla 1 se pueden ver las variables comparadas. La publicación de Ozelo et al.<sup>6</sup> es elegida por su tiempo de seguimiento, que es comparable al del ensayo AFFINE<sup>7</sup> ChatGPT-4o considera que ambas terapias son efectivas, pero existen diferencias notables, en algunos casos con significación estadística, para las que se aplican diferentes pruebas. En caso de comparar proporciones, opta por usar la prueba  $\chi^2$ , y si el tamaño muestral es pequeño opta por el test exacto de Fischer. Para comparar medias o reducciones en porcentajes opta por el test t-independiente si los datos son normales, y por la prueba U de Mann-Whitney si no lo son. Por ejemplo, para el porcentaje de pacientes que reciben profilaxis antitrombótica, dado que las proporciones son muy bajas o son eventos raros (1,3% para GF y 0% para VR), considera el uso del test exacto de Fisher indicando que es más apropiado que la prueba  $\chi^2$ . Cuando compara las medias de duración de la corticoterapia, al proporcionar medias, desviaciones estándar estimadas (basadas en el rango) y tamaños de muestra, considera adecuado aplicar el t-test independiente para la comparación. Cuando compara, por ejemplo, proporciones de dos grupos independientes, de mayor tamaño, opta

por la prueba Z para proporciones porque los tamaños de muestra y las frecuencias esperadas cumplen con las condiciones de aplicabilidad, haciéndolo un método eficiente y válido. Sin embargo, dado el tamaño de la muestra, la prueba  $\chi^2$  habría sido igualmente apropiada en este escenario. En cuanto al porcentaje de pacientes con niveles plasmáticos de F8 > 5% a los 24 meses, no parece existir una diferencia estadísticamente significativa entre ambas terapias ( $p = 0,516$ , prueba  $\chi^2$ ). Respecto a la proporción de pacientes que retoman la profilaxis tras recibir una u otra terapia tampoco se objetiva una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 1,0$ , prueba exacta de Fischer), y tampoco en la reducción observada de la tasa anualizada de sangrado ( $p = 0,263$ , estadístico Z). Diferente es la valoración de la elevación de la ALT: el análisis indica una diferencia en el perfil de seguridad a favor del GF, estadísticamente significativa ( $p = 0,0012$ , prueba  $\chi^2$ ), aunque es destacable el alto porcentaje de pacientes que requirieron anticoagulación profiláctica con este último (30,7%). Este aumento de la ALT podría ser la causa de la diferencia estadísticamente significativa en el uso de corticosteroides (mayor en los receptores de VR,  $p = 0,0075$ , estadístico Z) incluso ajustando el cálculo a la mayor n en el grupo de VR, además de la mayor duración de la terapia en estos últimos (media 234,5 días frente a 114,6 días,  $p = 6,93 \times 10^{-12}$ , t-test independiente, a favor de GF) y los efectos secundarios (72% de los pacientes frente al 25,3%,  $p = 7,38 \times 10^{-11}$ , prueba Z para proporciones, a favor de GF). No existe diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,193$ , estadístico Z) en la reducción del porcentaje de pacientes con 0 sangrados espontáneos tratados

**Tabla 2.** Fortalezas y debilidades de las terapias génicas para la hemofilia A

Ítem	Giroctocogén fitelparvec	Valoctocogén roxaparvec
Estabilidad del factor VIII	+++	++
Uso de corticoterapia	++	+
Efectos secundarios de los corticosteroides	++	+
Reducción de sangrados espontáneos	++	+++

(81,3% frente a 73,76%), pero sí en el porcentaje de pacientes con 0 sangrados espontáneos ( $p = 0.0055$ , estadístico Z). Por último, se aplica una prueba de razón de diferencias entre dos grupos independientes para comparar la disminución de las proporciones de pacientes con niveles de F8:C > 5%. Para el GF, el valor p para la disminución es de 0,872 (la disminución en los niveles de F8:C del 1,2% entre los meses 15 y 24 no es estadísticamente significativa). Para el VR, el valor de p es de 0,018 (la disminución de los niveles de F8:C del 11,1% entre los meses 12 y 24 es estadísticamente significativa). La comparación entre ambas terapias muestra un valor p de diferencia de 0,114, sin alcanzar la significación estadística ( $p > 0,05$ ), y concluye que la diferencia podría no ser estadísticamente significativa.

Con los resultados obtenidos, podría decirse que el GF destacaría por la estabilidad de los niveles de F8, por lo menos en esta fase más inicial y en términos de seguridad (con significación estadística) por la menor incidencia de elevación de la ALT o la menor necesidad de corticoterapia, la duración y los efectos secundarios de la misma. La fortaleza del VR residiría en la reducción de los sangrados espontáneos tratados y en la mayor proporción de pacientes libres de estos eventos.

## Conclusiones

Las terapias génicas en la hemofilia A, aunque prometedoras, aún están lejos de lo que sería deseable, especialmente cuando se comparan con la terapia génica en la hemofilia B. Las dos terapias génicas para la hemofilia A, con sus pros y sus contras (Tabla 2), muestran limitaciones por razones bien conocidas. El GF parece ofrecer una expresión más duradera del F8, por lo menos en los primeros 2 años tras la infusión,

con un aparente menor descenso porcentual con el tiempo. Además, se observan una menor elevación de la ALT y un menor uso de corticosteroides (y durante menos tiempo), lo cual podría indicar una menor inmunogenicidad frente al AAV serotipo 6. Sin embargo, se necesitan más seguimiento a largo plazo y análisis comparativos directos para confirmar estas ventajas. De hecho, ChatGPT-4o nos recuerda la dificultad de comparar dos estudios con diferentes diseños y poblaciones, pero aun así se obtienen conclusiones interesantes respecto a uno u otro tratamiento. El análisis efectuado no está ajustado, sino que es una evaluación estadística pura, a diferencia de las comparaciones indirectas ajustadas, pero en nuestra opinión aporta una primera información muy valiosa que podría ayudar a seleccionar una u otra terapia génica, en caso de que el GF sea aprobado por las agencias reguladoras, empezando por la Food And Drug Administration. Hay que recordar que ChatGPT-4o no está validado para este tipo de análisis y se necesitan más estudios para legitimar su empleo con estos fines, especialmente en lo que se refiere a la selección de las pruebas estadísticas, pero podría resultar en una herramienta interesante y accesible para estas evaluaciones.

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que se utilizó una herramienta de inteligencia artificial para el análisis de datos.

## Referencias

1. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias — from royal genes to gene therapy. *New Engl J Med.* 2001;344:1773-9.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe WS, et al. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3<sup>rd</sup> edition. *Haemophilia.* 2020;26(Suppl 6):1-158.
3. Coppola A, Franchini M. Advances in the management of hemophilia and bleeding disorders: achievements and perspectives. *Semin Thromb Hemost.* 2025;51:2-4.
4. Ay C, Frenzel L, Pinachyan K, Le Quellec S. Gene therapy for haemophilia A and B, from basic principles to clinical implementation: an illustrated review. *Haemophilia.* 2024;30:5-15.
5. Samelson-Jones BJ, Small JC, George LA. Roctavian gene therapy for hemophilia A. *Blood Adv.* 2024;8:5179-89.
6. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, Giermasz A, Leavitt AD, Laffan M, et al. Valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med.* 2022;386:1013-25.
7. Leavitt AD, Kavakli K, Frenzel L, Antmen AB, Ozelo M, Matino D, et al. Efficacy and safety of giroctocogene fitelparvovec in adults with moderate to severe hemophilia A: primary analysis results from the phase 3 AFFINE gene therapy trial. *Blood.* 2024;144(Suppl 1): 1053-5.
8. Van de Wyngaert C, Iarossi M, Hermans C. How good does ChatGPT answer frequently asked questions about haemophilia? *Haemophilia.* 2023;29:1646-8.

## Profilaxis en hemofilia A: más allá de la PK – el papel potencial de las plaquetas procoagulantes en la actividad hemostática del rFVIIIa

### Prophylaxis in hemophilia A: beyond PK – the potential role of procoagulant platelet in the hemostatic activity of rFVIIIa

Ramiro J. Núñez-Vázquez<sup>1\*</sup>  y Manuel Rodríguez-López<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology and Hemotherapy, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; <sup>2</sup>Department of Hematology and Hemotherapy, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España

#### Resumen

La hemofilia A, un trastorno hemorrágico hereditario causado por mutaciones en el gen del factor de coagulación VIII (FVIII), afecta a la vía intrínseca de coagulación sanguínea. El objetivo terapéutico principal es prevenir los episodios hemorrágicos restableciendo los niveles deficientes de factor de coagulación mediante infusiones intravenosas de concentrados de ese factor. La terapia de reemplazo con concentrados de FVIII ha revolucionado el tratamiento, mejorando la protección contra sangrados y reduciendo la artropatía. En esta revisión narrativa se ofrece una visión general sobre la importancia de erradicar sangrados y el potencial de la terapia de reemplazo con FVIII recombinante (rFVIII), y se explora la evidencia disponible sobre los mecanismos hemostáticos desencadenados en profilaxis por el rFVIII y las membranas de fosfolípidos de las plaquetas procoagulantes en la explosión de trombina mediada por la activación de FX. También se discuten los hallazgos más relevantes presentados en los congresos ISTH 2022 y EAHAD 2023. Igualmente se aborda la importancia de personalizar los regímenes profilácticos de FVIII según el perfil hemorrágico, condiciones clínicas y preferencias de estilo de vida de cada paciente para lograr una buena salud articular y calidad de vida.

**Palabras clave:** Hemofilia A. Profilaxis. FVIII. Daño articular. Plaquetas. Hemostasis.

#### Abstract

Hemophilia A (HA), a hereditary bleeding disorder arising from mutations in the clotting factor VIII (FVIII) gene, disrupts the intrinsic blood coagulation pathway. Treatment primarily aims to prevent bleeding episodes by replenishing deficient clotting factor levels through intravenous clotting factor concentrate infusion. The advent of replacement therapy using FVIII concentrates has significantly advanced treatment, enhancing protection against bleeds and reducing arthropathy. This narrative review seeks to provide an overview of the importance of eradicating bleeds and the therapeutic potential of recombinant FVIII (rFVIII)-based replacement therapy. We explored the available evidence on the hemostatic mechanisms triggered by rFVIII in prophylaxis and the role of phospholipid membranes of activated platelets in FVIII-mediated FX-activation and thrombin burst. Key insights from the congresses of the International Society on Thrombosis and Hemostasis (2022) and the European Association for Hemophilia and Allied Disorders (2023) are also discussed. This review discusses the importance of optimizing prophylactic FVIII regimens through personalized approaches considering each patient's bleeding profile,

#### \*Correspondencia:

Ramiro J. Núñez-Vázquez  
E-mail: ramirojosenv@gmail.com

Fecha de recepción: 17-07-2024  
Fecha de aceptación: 24-07-2024  
DOI: 10.24875/RHT.M24000019

Disponible en línea: 20-04-2026  
Hemost Trombos. 2026;3(1):23-31  
[www.revistahemostasiaytrombosis.com](http://www.revistahemostasiaytrombosis.com)

2938-8740 / © 2024 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*clinical conditions, and lifestyle preferences for achieving joint health and quality of life. We also explored the potential role of rFVIII affinity for procoagulant platelets in hemostasis among HA patients.*

**Keywords:** Hemophilia A. Prophylaxis. FVIII. Joint damage. Platelets. Hemostasis.

## Introducción

La hemofilia A (HA) es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X causado por una deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII), cuyo gen codificante se encuentra en el brazo largo del cromosoma X (Xq28). La mayoría de los casos se deben a variantes de nucleótido único, aunque otros tipos de alteraciones genéticas también pueden causar la enfermedad<sup>1</sup>. La gravedad clínica de la hemofilia se establece de acuerdo con los niveles basales de FVIII plasmático, mientras que el riesgo de sangrado se clasifica en 3 niveles de riesgo o gravedad: leve, moderado o grave (Tabla 1)<sup>2</sup>.

La profilaxis es el tratamiento estándar para los pacientes con formas graves de HA cuyos niveles plasmáticos de FVIII están por debajo del 1% (FVIII: C < 1%). El objetivo es prevenir el sangrado, especialmente el sangrado articular y sus consecuencias, como la artropatía hemofílica<sup>2</sup>. Tradicionalmente, solo se consideraban candidatos a la profilaxis a aquellos pacientes con HA grave con FVIII: C < 1% ya que se creía que los pacientes con HA moderada y niveles de FVIII: C entre el 1% y el 5% presentaban pocos sangrados. En este sentido, la profilaxis se basaba en un nivel mínimo de factor procoagulante del 1% y el objetivo era convertir la HA grave en HA moderada<sup>3</sup>. Este abordaje plantea 2 preguntas: (1) ¿Debe restringirse la profilaxis a pacientes con HA grave? y (2) ¿establecer niveles mínimos del 1% ofrece suficiente protección contra el sangrado? O, en otras palabras, ¿cuánto sangrado es demasiado?

## Profilaxis

### ¿Qué tipo de pacientes deberían recibir profilaxis?

Los pacientes con HA grave que presentan sangrados espontáneos frecuentes son candidatos obvios para tratamiento profiláctico. En estos pacientes, los beneficios derivados de la profilaxis se conocen desde hace años, tal y como observó Manco-Johnson et al. en niños con HA grave en 2007<sup>4</sup>. El estudio ESPRIT, en particular, confirmó la eficacia de la profilaxis en la prevención de sangrados y artropatía en esta

población, especialmente en el caso de hemofilia de inicio temprano<sup>5</sup>.

La mayoría de los ensayos clínicos prospectivos de profilaxis en HA se limitan a la HA grave excluyéndose a aquellos pacientes con HA no grave, una población en la que el sangrado espontáneo es ocasional pero que también puede presentar sangrados prolongados tras traumatismos o cirugías menores. Aunque la frecuencia de sangrado puede considerarse tolerable por pacientes con HA no grave, esta puede tener consecuencias a medio y largo plazo, y al igual que ocurre en pacientes con HA grave, el impacto en el daño articular merece especial atención ya que “la gravedad del deterioro articular es el principal factor que influye en la morbilidad y la calidad de vida (QoL)”<sup>6</sup>.

Sea como fuere, la HA no grave recibe menos atención, y probablemente por ello los pacientes tienden a perder de vista la gravedad de su enfermedad. Un estudio reciente de Walsh et al.<sup>7</sup> encontró que las diferentes necesidades no satisfechas en pacientes con HA no grave se debían a su desatención de la importancia de su enfermedad, su reducido contacto con el resto de la comunidad de pacientes (es decir, a través de asociaciones de pacientes), su frecuente falta de compromiso con las visitas hospitalarias y la ausencia de indicadores de salud específicos para esta población. En términos clínicos, 2 o 3 sangrados en la misma articulación pueden provocar daños progresivos e irreversibles<sup>8</sup>. Como la hemofilia es una enfermedad hereditaria crónica, tiene sentido pensar que tarde o temprano, dependiendo del fenotipo del paciente, los pacientes con HA no grave también pueden desarrollar artropatía hemofílica.

Los pacientes con HA grave que reciben profilaxis tienen mejores resultados musculoesqueléticos que los pacientes con HA moderada tratados a demanda. El estudio PROBE, que incluyó a un subgrupo de 134 pacientes con HA moderada, vino a confirmar que solo el 35% recibía profilaxis continua, si bien el 82% informó más de 2 o 3 sangrados en los 12 meses previos al tratamiento<sup>9</sup>. Estos sangrados provocaron daños articulares, hasta el punto de que el 74,42% de los pacientes tenían articulaciones con rangos de movimiento comprometidos y el 70% necesitaban algún tipo de ayuda para la movilidad. Además, el

**Tabla 1.** Gravedad clínica de la hemofilia A según los niveles de FVIII y la gravedad del sangrado

Gravedad	Grave	Moderada	Leve
Nivel del factor de coagulación	< 1 UI/dl o < 1% de lo normal	1-5 UI/dl o 1-5% de lo normal	5-40 UI/dl o 5- < 40% de lo normal
Sangrado	Sangrado espontáneo en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de desafío hemostático identificable	Sangrados espontáneos ocasionales; sangrado prolongado con trauma menor o cirugía	Sangrado severo con trauma mayor o cirugía; sangrados espontáneos raros

FVIII: factor VIII; UI: unidades internacionales.  
Adaptado de Srivastava et al.<sup>2</sup>.

77,3% de los pacientes con HA moderada informaron dolor agudo y el 71,4%, dolor crónico y solo el 12,8% no necesitaba analgésicos para controlar el dolor. Estos datos se asociaron a un impacto considerable en la QoL ya que el 61,6% de los pacientes informaron dificultades para realizar las actividades diarias. Esta evidencia confirma que la mayoría de los pacientes con HA moderada y también aquellos con HA leve no reciben protección contra el daño articular, en detrimento de su QoL.

Las conclusiones del estudio MoHem coinciden con estos hallazgos y revelaron una asociación con la edad del paciente<sup>10</sup>. Este estudio evaluó la prevalencia de la artropatía en un grupo de pacientes con HA moderada y hemofilia B. De los 145 pacientes evaluados (mediana de edad de 28 años), el 61% tenía HA y un FVIII mediano del 3% y el 85% de los pacientes, antecedentes de hemartrosis. El estudio destacó la prevalencia de la artropatía grave en el subgrupo de pacientes con niveles basales de FVIII:  $C \leq 3\%$ . Además, cuando estos pacientes fueron comparados con otra cohorte de pacientes con HA grave a tratamiento profiláctico, se observó que los pacientes con HA moderada alcanzaron un valor de  $> 10$  en la Escala de Salud Articular de Hemofilia en la mitad del tiempo. Los autores del estudio encontraron que el tiempo transcurrido entre la edad en la que ocurrió el primer sangrado (mediana de edad de 5 años) y la edad al inicio de la profilaxis (mediana de edad de 10 años) fue clave en el desarrollo del deterioro articular, recomendándose profilaxis primaria para todos los pacientes con niveles mínimos de FVIII:  $C \leq 3\%$ .

Álvarez Román et al. evaluaron la artropatía en 6 articulaciones diana típicas (tobillos, rodillas, codos) en 28 pacientes adultos con HA (media de edad: 42,5 años), 14 de los cuales presentaban HA moderada y 14, HA leve. De todos los pacientes, 22 recibieron tratamiento a demanda<sup>11</sup>. Las pruebas incluyeron una

valoración de la artropatía utilizando el sistema de puntuación de detección temprana de artropatía en hemofilia mediante ecografía (HEAD-US). Se registró un valor de HEAD-US de 0 para todas las articulaciones en 5 de los pacientes con HA leve (37,5%) y en 3 de aquellos con HA moderada (21,4%). En 8 pacientes, se observaron daños en, como mínimo, 1 articulación diana, lo cual sugiere un retraso en la detección del daño y, por ende, una prevención subóptima del posible daño articular en estos pacientes. En base a la puntuación HEAD-US obtenida, los autores decidieron cambiar la modalidad de tratamiento a profilaxis en el 25% de los pacientes con HA leve y en el 33% de los pacientes con HA moderada. El estudio concluyó que también se podrían detectar artropatías en pacientes con HA leve y moderada. En este sentido, en el contexto de la HA no grave, es igualmente importante ofrecer una prevención adecuada del daño articular. Los autores subrayaron la importancia de un seguimiento a corto plazo durante las visitas de los pacientes y revisiones periódicas con ecografías de las 6 articulaciones diana como guía para diseñar una estrategia de tratamiento.

Toda la evidencia acumulada ha llevado a la Federación Mundial de Hemofilia (WHF) a enfatizar en sus guías de consenso para el tratamiento de la hemofilia (recomendación 6.1.1) que la profilaxis debe ofrecerse a pacientes con un fenotipo de sangrado grave y que los pacientes con HA moderada deben considerarse igualmente en este sentido<sup>2</sup>. De forma parecida, aunque más específicamente, las guías de la Organización de Médicos de Centros de Hemofilia del Reino Unido<sup>12</sup> recomiendan profilaxis para todos los niños con niveles basales de FVIII del 1-3%; para cualquier paciente con hemofilia con  $\geq 1$  hemartrosis espontánea, así como para cualquier persona con daño articular establecido secundario a hemartrosis que experimente sangrados continuos.

## ¿Cuál debería ser el propósito de la profilaxis?

La población objetivo convencional para la profilaxis eran pacientes con HA severa, y el objetivo era mantener un nivel mínimo de FVIII de > 1% antes de la siguiente infusión, y así convertir su HA severa en HA moderada. Pero, ¿se logró esto? Lo cierto es que no. Sabemos que la infusión regular de FVIII produce un efecto “pico/valle”. Tras la infusión intravenosa de FVIII, se produce un rápido aumento en los niveles plasmáticos de FVIII que pueden alcanzar niveles normales o casi normales. En las horas siguientes, dependiendo del concentrado utilizado y del metabolismo del paciente, los niveles de FVIII caen<sup>13,14</sup>. Cuando los niveles de FVIII caen al 1% (aproximadamente en 48-72 h), se administra la siguiente infusión. Así, entre infusiones, el paciente con HA severa que recibe profilaxis de FVIII alcanzará rápidamente niveles plasmáticos de FVIII similares a los de un individuo sano (FVIII: C > 40%), y en las horas previas a la siguiente infusión, sus niveles serán los de un paciente con HA moderada (FVIII: C > 1% y < 5%). Aun así, la mayor parte del tiempo que transcurre entre infusiones, los niveles de FVIII corresponderán a los de un individuo con HA leve (FVIII: C > 5% y < 40%). Por esta razón, Collins et al. sostienen que es importante no confundir los niveles basales de FVIII de 2% (que pueden ocurrir en un paciente con HA moderada tratado a demanda) con los niveles diana del 2% de un paciente con HA grave a tratamiento profiláctico ya que este paciente siempre estará más protegido contra el sangrado debido al pico o elevación del FVIII y al mayor área bajo la curva del FVIII (Fig. 1)<sup>15</sup>.

No obstante, en un escenario de mejor salud articular y mejor calidad de vida (QoL) en pacientes con HA, los valores diana valle del 1% se han vuelto obsoletos. Varios estudios apoyan valores diana más altos en individuos a tratamiento profiláctico con FVIII. Las últimas guías de la WHF (en la recomendación 6.3.1) señalan que, aunque anteriormente se consideraban óptimos los niveles mínimos de 1 UI/dl (1%), estos no reducen el riesgo de sangrado, razón por la cual, en la actualidad, la mayoría de los médicos prefieren aspirar a concentraciones valle diana más altas (de > 3% a ≥ 5%) que, según estudios recientes, reducen efectivamente el riesgo de sangrado<sup>2</sup>. Chowdary et al. informaron que para niveles de valle de FVIII entre el 1 y el 10%, cada subida del 1% se asoció a un 2% más de pacientes sin sangrado<sup>16</sup>.

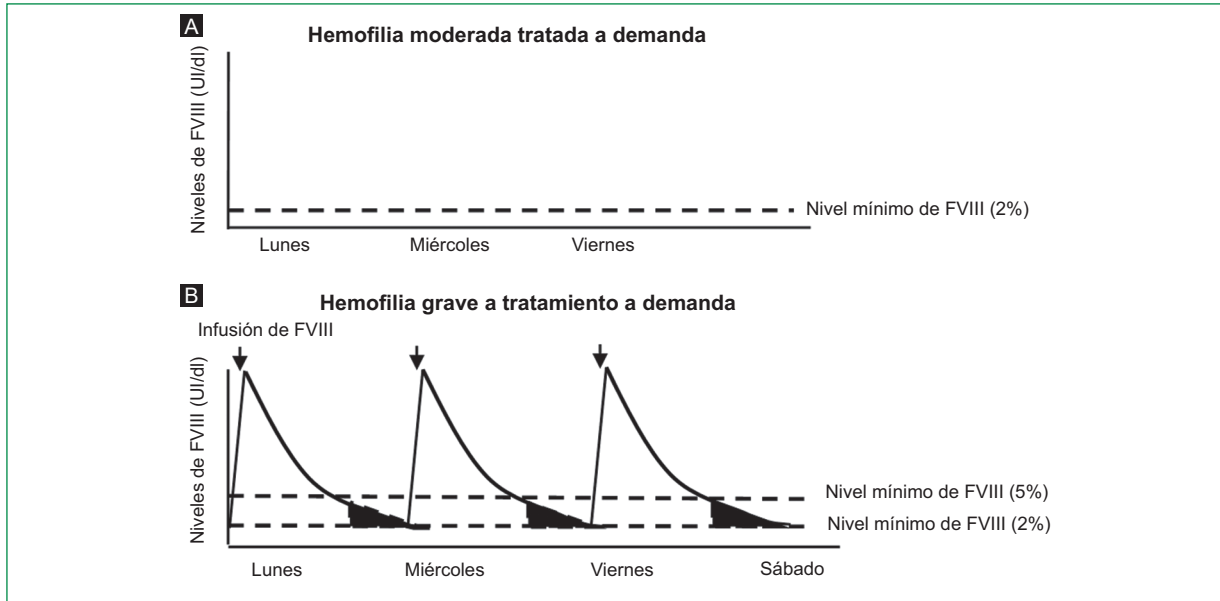
Llegados a este punto, debemos subrayar que, aunque aspirar a lograr niveles valle diana es un buen punto de partida, el objetivo principal de la profilaxis debe ser lograr 0 sangrados y ofrecer a los pacientes con HA una QoL similar a la de la población general. Es vital adaptar la profilaxis al patrón de sangrado individual de cada paciente, lo que a menudo anula consideraciones tales como los niveles mínimos de FVIII<sup>15</sup>.

## Profilaxis con FVIII recombinante: más allá de la farmacocinética (PKs)

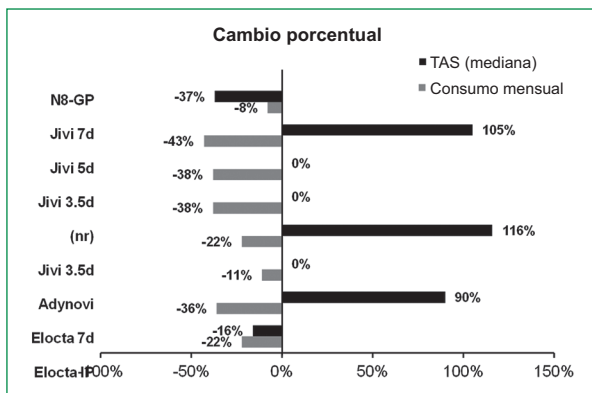
Los factores recombinantes de FVIII de vida media extendida (EHL-rFVIII) han sido diseñados para proporcionar a los pacientes una terapia de mayor duración que la ofrecida por los FVIII recombinantes de vida media estándar (SHL). La tecnología utilizada para generar estos nuevos factores permite a los pacientes que reciben profilaxis reducir la frecuencia de infusión y/o la dosis. Estos EHL-rFVIII pueden mantener niveles mínimos de FVIII más altos y son recomendados por las guías clínicas internacionales<sup>2</sup>.

La mayoría de los ensayos clínicos de profilaxis personalizada en HA grave realizados en los últimos años han priorizado la optimización del tratamiento en términos de intervalos de dosificación y uso del factor sobre la protección contra el sangrado. En una revisión sistemática reciente, Di Minno et al. compararon indirectamente varios ensayos clínicos de profilaxis personalizada con diferentes EHL-rFVIII y 1 de los SHL-rFVIII más comúnmente utilizados (octocog alfa o Advate) tras 6 meses. Los autores concluyeron que, aunque todos los concentrados de EHL-rFVIII mejoraron el intervalo de dosificación y consumo, la mediana de la tasa anualizada de sangrado no mejoró e incluso empeoró en la mayoría de pacientes (Fig. 2)<sup>17</sup>.

El primer ensayo clínico prospectivo de profilaxis personalizada guiada por PK dirigido a niveles valle de FVIII por encima del 1-3% se publicó en 2021. Se trató de un estudio con un período de observación de 6 meses en el que se utilizó 1 EHL-rFVIII para aprovechar su menor aclaramiento plasmático y así mantener niveles valle de FVIII más altos de lo habitualmente recomendado<sup>18</sup>. Los pacientes recibieron ruriocog alfa pegol, un rFVIII de 3ª generación obtenido de cultivos de líneas celulares murinas y modificado químicamente mediante la adición de un grupo de polietilenglicol. Los pacientes fueron aleatorizados en 2 brazos en los que se establecieron diferentes niveles valle diana de FVIII (1-3% o 8-12%) para determinar si



**Figura 1.** Representación esquemática del tiempo transcurrido en diferentes niveles de factor de coagulación comparando **A:** hemofilia moderada tratada episódicamente. En la hemofilia moderada, el nivel basal del factor VIII (FVIII) es consistentemente bajo durante toda la semana sin picos de FVIII/FIX en el momento de un posible trauma o actividad física. En este escenario, las infusiones de factor no proporcionarán ningún beneficio adicional. **B:** hemofilia grave a tratamiento profiláctico con un nivel de base de 2 UI/dl. En los pacientes con hemofilia grave a tratamiento profiláctico, se detectan niveles más altos del factor en todos los puntos temporales, los cuales la mayor parte del tiempo están dentro de un rango leve. Estos pacientes podrían adaptar las infusiones de factor a fin de garantizar niveles normales de FVIII en el momento de desafíos hemostáticos predecibles (*adaptada de Collins et al.*<sup>15</sup>).



**Figura 2.** Cambios porcentuales en el consumo mensual de concentrado y TAS para varios concentrados de FVIII de vida media extendida frente a octocog alfa (Advate®) en un régimen de profilaxis guiado por PK (*adaptado de Di Minno et al.*<sup>17</sup>). TAS: tasa anual de sangrado; d: días; PI: profilaxis individualizada; nr: pacientes que recibieron BAY-94 9027 con  $\leq 1$  episodio de sangrado antes de la aleatorización, aptos para la aleatorización pero a tratamiento 2 veces/semana.

los niveles valle más altos ofrecían mejor protección contra el sangrado. Se observó que los niveles valle diana más altos mejoraron tanto la tasa anual de

sangrado (TAS) (1,6 frente a 3,6, respectivamente), así como la proporción de pacientes sin sangrado (62% frente a 42%, respectivamente), mientras que el número de infusiones semanales (3-4 frente a 2, respectivamente) y el consumo de factor (143,6 frente a 66.2 UI/kg, respectivamente) aumentaron. Estos resultados subrayan la necesidad de un tratamiento personalizado (Tabla 2).

¿Pero son los concentrados de EHL-rFVIII la mejor opción de tratamiento para la HA leve y moderada? Se considera que el FVIII tiene una vida media prolongada solo por la tecnología utilizada para prolongar su vida media plasmática ( $T_{1/2}$ ) y los criterios PK, pero no se tienen en cuenta los criterios clínicos. Otros factores también pueden afectar la efectividad del producto, como, por ejemplo, la línea celular fuente, las modificaciones postraduccionales o las modificaciones químicas. Las plaquetas son las células más intrínsecamente asociadas al proceso de coagulación ya que proporcionan la superficie sobre la cual se produce la mayor parte de la trombina necesaria para la formación del coágulo. Para que se produzca el estallido de trombina, las plaquetas activadas deben interactuar con el

**Tabla 2.** Parámetros observados en el 2º período de estudio de 6 meses con ruriocotocog alfa pegol profiláctico en pacientes con hemofilia A

Parámetros	Nivel valle diana de FVIII	
	1-3%	8-12%
Nivel observado de FVIII, mediana	2,1-3%	10,7-11,7%
TAS total, media (DE)/mediana (Q1-Q3)	3,6 (7,5)/2,0 (0-4)	1,6 (3,4)/0 (0-2)
TAS espontáneo, media (DE)/mediana (Q1-Q3)	2,5 (6,6)/0 (0-4)	0,7 (1,7)/0 (0-0)
TAS articular, media (DE)/mediana (Q1-Q3)	2,6 (7,4)/0 (0-2)	1,1 (2,6)/0 (0-0)
Estimaciones puntuales de la proporción de pacientes (%) con 0 sangrados totales, (IC95%)	42% (29-55%)*	62% (49-75%)*
Estimaciones puntuales de la proporción de pacientes (%) con 0 sangrados espontáneos, (IC95%)	60% (47-72%)†	76% (65-88%)†
T1/2 de ruriocotocog alfa pegol (horas), media (DE)	15,3 (4,2)	14,7 (5,1)
Infusiones semanales, mediana (Q1-Q3)	2 (2-2,3)	3,4 (3,1-3,6)
Consumo semanal (UI/kg), media (DE)/mediana (Q1-Q3)	74,0 (31,8)/66,2 (51,3-96,3)	143,3 (56,2)/143,6 (91,4-189,8)

\*p = 0,055.

†p = 0,055.

FVIII: factor VIII; TAS: tasa anual de sangrado; IC: intervalo de confianza; UI: unidades internacionales; Q1-Q3: rangos intercuartílicos 1 y 3; DE: desviación estándar; T½: vida media plasmática.

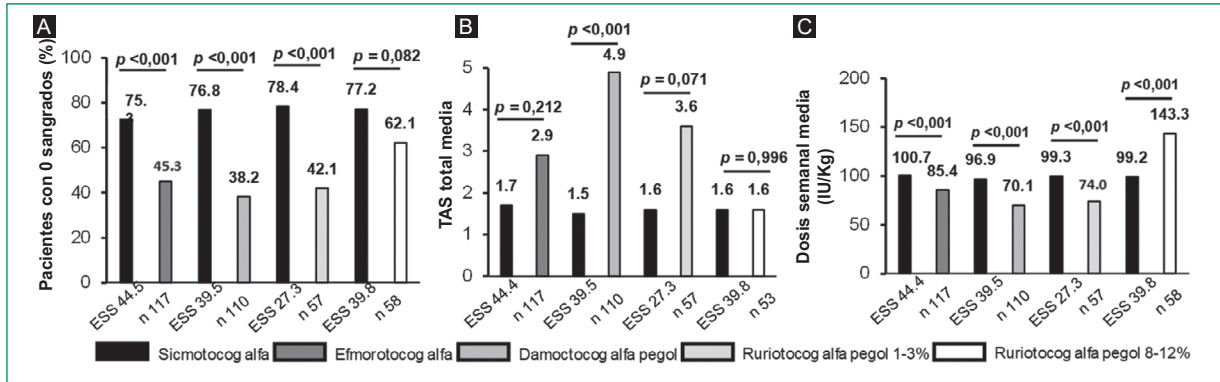
Adaptado de Klamroth et al.<sup>18</sup>.

FVIII. Esto ocurre cuando las plaquetas previamente activadas por la trombina entran en un estado “procoagulante” y expresan fosfatidilserina, lo que facilita la unión del FVIII a la superficie de la plaqueta<sup>19</sup>. Experimentos in vitro han demostrado que, aunque los factores activados FVIIIa y FIXa son capaces de crear un complejo de tenasa en solución en plasma, FIXa tiene 10 veces más afinidad por FVIIIa cuando FVIIIa se fija a una superficie de fosfolípidos similar a la de la membrana de la plaqueta activada. No obstante, tiene un mayor efecto en la actividad catalítica del complejo de tenasa FVIIIa-FIXa, que en presencia de estas membranas es capaz de generar 1.500 veces más FXa<sup>20</sup>. Este efecto catalítico de la plaqueta procoagulante sobre el FVIII también se ha podido confirmar en pacientes con HA grave. En el congreso de ISTH de 2022, Laha Roy et al. presentaron los resultados de su estudio, que incluyó a 12 pacientes con HA grave y un número equivalente de sujetos control. De los 12 pacientes con HA grave, 2 pacientes que recibieron FVIII a demanda tenían un fenotipo de sangrado leve sin sangrados musculares (y 1 no presentaba sangrados articulares)<sup>21</sup>. Los autores estudiaron las plaquetas activadas en los diferentes pacientes, utilizando citometría de flujo para analizar la unión del anticuerpo monoclonal para PAC-1 (anti-PAC-1). Este anticuerpo reconoce el neoepítipo de la conformación

activa de la integrina GPIIb/IIIa en la superficie de las plaquetas activadas. El análisis confirmó una mayor tasa de unión de anti-PAC-1 en los 2 pacientes con HA grave con fenotipo de sangrado leve que en el grupo de control (3,64% y 2,91% para los 2 pacientes con HA grave con fenotipo de sangrado leve frente al 0,95% del grupo de control).

Todo parece sugerir, por lo tanto, que, además de los niveles plasmáticos de FVIII, la mayor o menor afinidad del FVIII por la superficie de las plaquetas activadas podría jugar un papel clave en la generación de trombina.

Simoctocog alfa es un rFVIII de 4ª generación obtenido de cultivos de líneas celulares humanas sin modificaciones químicas ni fusiones proteicas<sup>22</sup>. Vogel<sup>23</sup> analizó la afinidad de simoctocog alfa por la superficie de las plaquetas activadas frente a otros EHL-rFVIII (incluidos el efmorotocog alfa, damoctocog alfa pegol y el ruriocotocog alfa pegol). Los diferentes rFVIII fueron etiquetados con un epítipo fluorescente e incubados a diferentes concentraciones equimolares con plaquetas extraídas de individuos sanos, previamente activadas por trombina. Los últimos resultados del análisis de citometría de flujo presentados por su grupo en el XVI Congreso Anual de la *European Association for Hemophilia and Allied Disorders* revelaron que el simoctocog alfa tenía una afinidad mucho mayor que



**Figura 3.** Comparativa indirecta ajustada por coincidencia de simoctocog alfa frente a efmoroctocog alfa, damoctocog alfa y ruriococog alfa (*adaptado de Kessler et al.*)<sup>25</sup>. El TEM para simoctocog alfa tras ajustar las poblaciones basadas en características basales fue 44,4, 39,5, 27,3 y 39,8 para los análisis de comparativa indirecta ajustados por coincidencia con efmoroctocog alfa, damoctocog alfa pegol y ruriococog alfa pegol 1-3% y 8-12%, respectivamente. **A:** porcentaje de pacientes con 0 sangrados; **B:** valores medios para la TAS total; **C:** dosis semanal media de factor de coagulación. TAS: tasa anual de sangrado; TEM: tamaño efectivo de la muestra; UI: unidades internacionales

el efmoroctocog alfa, damoctocog alfa pegol y ruriococog alfa pegol por las plaquetas procoagulantes activadas extraídas de individuos sanos e incubadas con cantidades equimoleculares de cada uno de los rFVIII probados<sup>24</sup>.

Las comparativas indirectas pueden tener sus limitaciones, pero ante la falta de estudios comparativos directos en hemofilia, se han desarrollado métodos validados aceptados por agencias regulatorias, médicos y pagadores para ayudar a equilibrar las poblaciones de los diferentes estudios de manera comparable.

Kessler et al.<sup>25</sup> utilizaron un método de comparación indirecta ajustada por emparejamiento para comparar diferentes estudios de profilaxis personalizada con rFVIII guiados por PK. Los resultados obtenidos con simoctocog alfa en el estudio NuPreviq que utilizó un nivel valle diana de rFVIII de 1%<sup>22</sup> se compararon con los de los estudios A-LONG (efmoroctocog alfa con un nivel valle diana de FVIII de 1-3%)<sup>26</sup>, Project VIII (damoctocog alfa pegol en pacientes aleatorizados [30-40 UI/kg 2 veces/semana, 45-60 UI/kg cada 5 días o 60 UI/kg cada 7 días])<sup>27</sup> y PROPEL (ruriococog alfa pegol en pacientes aleatorizados en 2 grupos con niveles valle diana de FVIII del 1-3% o 8-12%)<sup>18</sup>. Se halló que el porcentaje de pacientes sin sangrados fue mucho mayor con simoctocog alfa que con los otros 3 concentrados de rFVIII (Fig. 3A). Además, la TAS media con simoctocog alfa fue mucho menor que con damoctocog alfa pegol (Fig. 3B). Por último, la dosis semanal media de simoctocog alfa fue mucho mayor que la de efmoroctocog alfa, damoctocog alfa pegol y

ruriococog alfa pegol (en el grupo con niveles valle diana del 1-3%) y mucho menor que la de ruriococog alfa pegol en el grupo con niveles valle diana del 8-12% (Fig. 3C).

## Conclusiones

El objetivo principal en el manejo de la hemofilia debe ser prevenir el sangrado, que provoca numerosas comorbilidades en los pacientes a medio y largo plazo. La profilaxis es actualmente el tratamiento estándar para pacientes con hemofilia, especialmente aquellos con HA grave y el tratamiento personalizado con concentrados de FVIII se define como el patrón oro. No obstante, la evidencia más reciente apunta a la importancia de ampliar los beneficios de la profilaxis no solo a pacientes con HA grave, sino también a pacientes con HA moderada e incluso leve, ya que se ha observado que una menor gravedad de la enfermedad no es un factor protector contra la artropatía hemofílica. En este sentido, todavía hay una población de pacientes cuyas necesidades no son satisfechas por el tratamiento a demanda que suele prescribirse. Es de vital importancia implementar profilaxis temprana en estos pacientes y hacer seguimiento continuo del estado de las articulaciones y evaluar los ajustes del tratamiento a lo largo de su vida.

La definición de niveles valle diana puede ser algo compleja, ya que aunque un nivel valle diana de FVIII > 1% consigue un descenso significativo del sangrado, resulta imposible eliminar completamente el daño

articular en todos los pacientes debido a sangrados espontáneos. En este sentido, la profilaxis debe ser personalizada y adaptarse a las diferentes etapas en la vida del paciente y las dosis y/o la frecuencia de infusión han de ajustarse según corresponda para prevenir el sangrado.

En los últimos años, desde la aparición de los concentrados de vida media extendida (EHL), los esfuerzos se han centrado principalmente en reducir la carga de la enfermedad del paciente. Aunque esto es crucial en el tratamiento de la hemofilia, también es importante tener en cuenta la calidad de vida (QoL) a medio y largo plazo de los pacientes, una variable que se ve influida básicamente por la artropatía y el dolor. En este sentido, el objetivo actual de la profilaxis debe ser más ambicioso e ir más allá de convertir la enfermedad grave en manifestaciones moderadas o leves hacia un objetivo de 0 sangrados.

No cabe ninguna duda de que, aquí, los niveles plasmáticos de FVIII juegan un papel clave a la hora de lograr este objetivo, si bien la forma en que el FVIII realiza su función es tan importante como mantener los niveles de dicho factor. Varios estudios sugieren que la unión del FVIII a las plaquetas podría jugar un papel significativo en la capacidad procoagulante del FVIII. En este sentido, si miramos más allá de los parámetros de PK, el grado de adhesión del FVIII a la superficie de las plaquetas activadas podría ser un factor decisivo a la hora de determinar su funcionalidad y seleccionar el producto más adecuado. Así, al igual que apuntamos a diferentes niveles valle dependiendo del tipo de paciente (por ejemplo, según su edad y el aclaramiento del factor procoagulante), también sería razonable seleccionar un concentrado de rFVIII en base a su afinidad por la plaqueta procoagulante y su capacidad para generar FXa, una cuestión que plantea una línea de investigación interesante.

En estudios preliminares *in vitro*, simoctocog alfa ha mostrado una afinidad estadísticamente mayor por la superficie de las plaquetas procoagulantes activadas que otros productos EHL como efmoroctocog alfa, damoctocog alfa pegol y ruriococog alfa pegol, lo cual podría explicar los datos de los ensayos clínicos que favorecen a simoctocog en profilaxis individualizada frente a otros productos EHL-rFVIII. Simoctocog alfa no es un producto EHL ya que se produce sin modificaciones químicas, aunque tiene algunas características interesantes con respecto a otros factores EHL. Al igual que estos, ofrece una carga terapéutica reducida en términos del número de infusiones semanales, aunque para alcanzar niveles valle diana similares, se requiere

un consumo semanal algo mayor. Aun así, comparado con otros concentrados de factor, simoctocog es actualmente el rFVIII que parece ofrecer mayor protección frente al sangrado a niveles valle diana similares.

## Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo en materia de redacción médica proporcionado por la Dra. Susana Cañón (Medical Statistics Consulting, S.L., Valencia, España).

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflicto de intereses

M. Rodríguez-López ha recibido compensaciones económicas por asistir a simposios/congresos y/o honorarios como conferenciante y/o honorarios como consultor, y/o fondos para investigación de Takeda, Octapharma, CSL-Behring, Novo Nordisk, Sobi, Roche y Pfizer. R. Núñez-Vázquez ha recibido honorarios como consultor de Novonordisk, Takeda, Grifols, Roche, Pfizer, Octapharma, CSL-Behring y Sobi.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

## Referencias

1. Seaman CD, Xavier F, Ragni MV. Hemophilia A (Factor VIII Deficiency). *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021;35:117-29.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3<sup>rd</sup> edition. *Haemophilia.* 2020;26:1-158.
3. Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand.* 1976;65:129-35.
4. 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;357:535-44.

5. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM, Group ES. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost.* 2011;9:700-10.
6. Coppola A, Cerbone AM, Mancuso G, Mansueto MF, Mazzini C, Zanon E. Confronting the psychological burden of haemophilia. *Haemophilia.* 2011;17:21-7.
7. Walsh C, Boggio L, Brown-Jones L, Miller R, Hawk S, Savage B, et al. Identified unmet needs and proposed solutions in mild-to-moderate haemophilia: a summary of opinions from a roundtable of haemophilia experts. *Haemophilia.* 2021;27:25-32.
8. Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? *Haemophilia.* 2014;20:459-63.
9. Chai-Adisaksopha C, Noone D, Curtis R, Frick N, Nichol MB, Germini F, et al. Non-severe haemophilia: is it benign? Insights from the PROBE study. *Haemophilia.* 2021;27 Suppl 1:17-24.
10. Måseide RJ, Berntorp E, Astermark J, Olsson A, Bruzelius M, Frisk T, et al. Joint health and treatment modalities in Nordic patients with moderate haemophilia A and B - The MoHem study. *Haemophilia.* 2020;26:891-7.
11. Álvarez Román MT, de la Corte Rodríguez H, Bonanad Boix S, Mingot-Castellano ME, Fernández Mosteirín N. The factor VIII treatment history of non-severe hemophilia A: COMMENT. Joint damage in adult patients with mild or moderate hemophilia A evaluated with the HEAD-US system. *J Thromb Haemost.* 2021;19:2638-41.
12. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol.* 2020;190:684-95.
13. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia.* 2011;17:2-10.
14. Hermans C, Dolan G. Pharmacokinetics in routine haemophilia clinical practice: rationale and modalities-a practical review. *Ther Adv Hematol* 2020,11: 1–15 <https://doi.org/10.1177/20406207209668>
15. Collins PW, Obaji SG, Roberts H, Gorsani D, Rayment R. Clinical phenotype of severe and moderate haemophilia: who should receive prophylaxis and what is the target trough level? *Haemophilia.* 2021;27:192-8.
16. Chowdary P, Fischer K, Collins PW, Cotterill A, Konkle BA, Blanchette V, et al. Modeling to predict factor VIII levels associated with zero bleeds in patients with severe hemophilia a initiated on tertiary prophylaxis. *Thromb Haemost.* 2020;120:728-36.
17. Di Minno MN, Di Minno A, Calcaterra I, Cimino E, Dell'Aquila F, Franchini M. Enhanced half-life recombinant factor VIII concentrates for hemophilia A: insights from pivotal and extension studies. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47:32-42.
18. Klamroth R, Windyga J, Radulescu V, Collins PW, Stasyshyn O, Ibrahim HM, et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: results from the phase 3 PROPEL study. *Blood.* 2021;137: 1818-27.
19. Croteau SE, Frelinger AL 3<sup>rd</sup>, Gerrits AJ, Michelson AD. Decreased platelet surface phosphatidylserine predicts increased bleeding in patients with severe factor VIII deficiency. *J Thromb Haemost.* 2021;19:976-82.
20. Gilbert GE, Arena AA. Activation of the factor VIIIa-factor IXa enzyme complex of blood coagulation by membranes containing phosphatidyl-L-serine. *J Biol Chem.* 1996;271:11120-5.
21. Laha Roy CM, Kishor K, Ranjan R, Mahapatra MS, Kannan M. Role of Activated Platelets in Compensation of Bleeding Severity in Hemophilia A [Abstract]. In: ISTH 2022 Congress, London, United Kingdom Available from: <https://abstractsisth.org/abstract/role-of-activated-platelets-in-compensation-of-bleeding-severity-in-hemophilia-a> [Last accessed on 2022 Mar 01].
22. Lissitchkov T, Rusen L, Georgiev P, Windyga J, Klamroth R, Gercheva L, et al. PK-guided personalized prophylaxis with Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2017;23:697-704.
23. Vogel V. Back to Basics: How Does Cell Binding of FVIII Impact Bleed Prevention? [Conference Presentation]. In: ISTH 2022 Congress, London, United Kingdom; 2022.
24. Strebel A, Lickert S, Pennacchio FA, Viogel V. *In vitro* Differences in Platelet Binding among Recombinant Factor VIII Products [Poster Presentation]. In: 16<sup>th</sup> Annual Congress of European Association for Haemophilia and Allied Disorders, Manchester, United Kingdom; 2023.
25. Kessler CM, Corrales-Medina FF, Mannucci PM, Jiménez-Yuste V, Tarantino MD. Clinical efficacy of simtoctocog alfa versus extended half-life recombinant FVIII concentrates in hemophilia A patients undergoing personalized prophylaxis using a matching-adjusted indirect comparison method. *Eur J Haematol.* 2023;111:757-67.
26. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood.* 2014;123:317-25.
27. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, Eyster ME, Pabinger I, Shin HJ, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost.* 2017;15:411-9.

## Inhibidores en hemofilia B en la era de los concentrados de FIX de vida media extendida: a propósito de un caso

### Inhibitors in hemophilia B in the era of extended half-life FIX concentrates: a case report

Laura del Estal-Jiménez, Raquel Iglesias-Varela, Raquel Ocampo-Martínez y Manuel Rodríguez-López\*

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, EOXI Vigo, Vigo, España

#### Introducción

Se reconoce que el desarrollo de inhibidores es actualmente la complicación más importante del tratamiento sustitutivo en pacientes con hemofilia. En los pacientes con hemofilia B (HB) el riesgo de desarrollar un inhibidor es menor que en los pacientes con hemofilia A (HA). Se ha descrito una frecuencia de aparición de inhibidores menor del 5% en todos los pacientes con HB, y de un 9-23% en los casos con enfermedad grave. Aproximadamente el 80% de los inhibidores que se desarrollan en HB son de alta respuesta<sup>1</sup>.

Los inhibidores se desarrollan consecuencia de un proceso multifactorial en el que participan tanto factores de riesgo genéticos como no genéticos; sin embargo, en la HB, y probablemente por el escaso número de pacientes que desarrollan un inhibidor, hay poca información que establezca una relación entre su aparición y factores de riesgo no genéticos.

#### Objetivo

Reportar la experiencia de uso del concentrado de FIX recombinante unido a albúmina recombinante en el manejo de un paciente con diagnóstico de HB grave que, tras desarrollar un inhibidor y tras tres tentativas de tratamiento de inducción de inmunotolerancia (ITI) falladas con concentrado de FIX recombinante de vida media estándar (SHL-rFIX), incluyendo el uso de

inmunosupresión, se consiguió el éxito completo tras el cambio a Idelvion® (albutrepenonacog alfa, concentrado de FIX de vida media prolongada, unido a albúmina recombinante, rFIX-FP).

#### Presentación del caso

Se trata de un adolescente de 17 años, diagnosticado de HB grave (FIX 0,6%) a los 6 meses de vida, en el contexto de una hemorragia cerebral espontánea. Se inició tratamiento intensivo con SHL-rFIX durante 21 días, para lo cual se requirió la colocación de un primer *port-a-cath*. Transcurrido ese tiempo se le concedió el alta, recuperándose sin secuelas. En ese momento se inicia la profilaxis con SHL-rFIX a la dosis de 40 UI/kg, 3 veces por semana. Se recibe el resultado del estudio genético, que muestra una mutación (deleción de guanina en el exón 2 [nucleótido 6403] del gen *F9*) que condiciona un codón de parada. El paciente durante su infancia muestra un fenotipo hemorrágico grave, con múltiples episodios hemorrágicos hasta los 7 años, especialmente en el tobillo izquierdo, a pesar de mantener un nivel valle > 1-2%. Hasta esa fecha, todas las determinaciones de inhibidor fueron persistentemente negativas. A los 7 años, y después de más de 500 días de exposición (DE), se detecta un inhibidor de alto título (32 unidades Bethesda [UB]) con cinética de tipo 2. En ese momento, se inicia la ITI diaria (dosis

#### \*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-López

E-mail: totsalcamp14@hotmail.com

Fecha de recepción: 09-09-2024

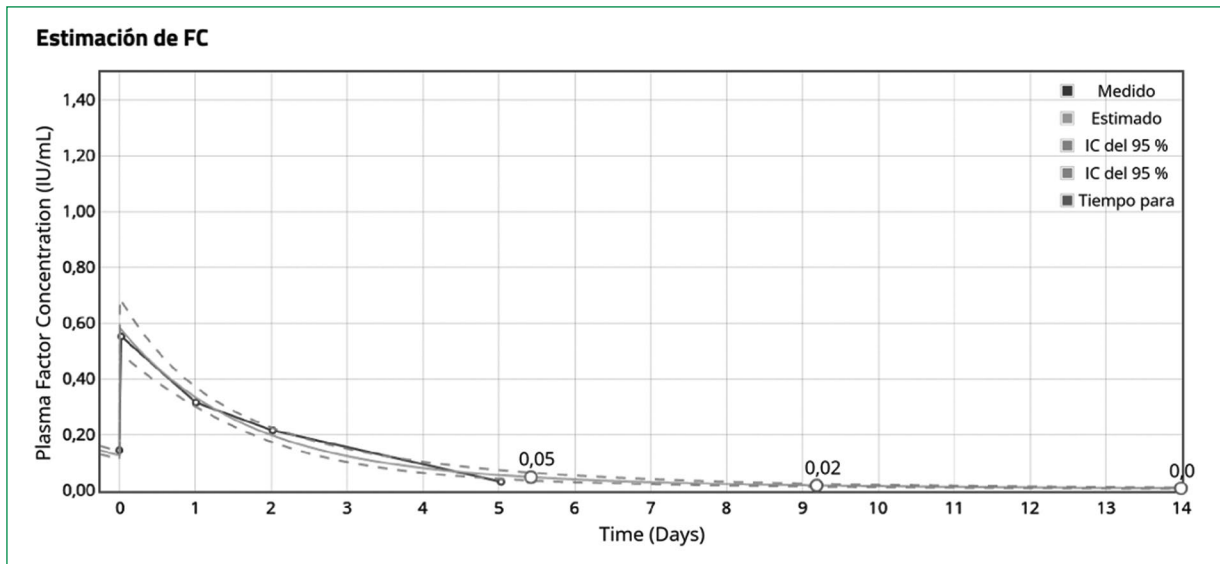
Fecha de aceptación: 23-05-2025

DOI: 10.24875/RHT.24000002

Disponible en línea: 20-04-2026

*Hemost Trombos.* 2026;3(1):32-36

[www.revistahemostasiaytrombosis.com](http://www.revistahemostasiaytrombosis.com)



**Figura 1.** Primera farmacocinética con rFIX-FP (julio de 2023). Estimación equilibrada. CFIX: concentrados de FIX; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; *Plasma Factor Concentration*: concentración del factor plasmático.

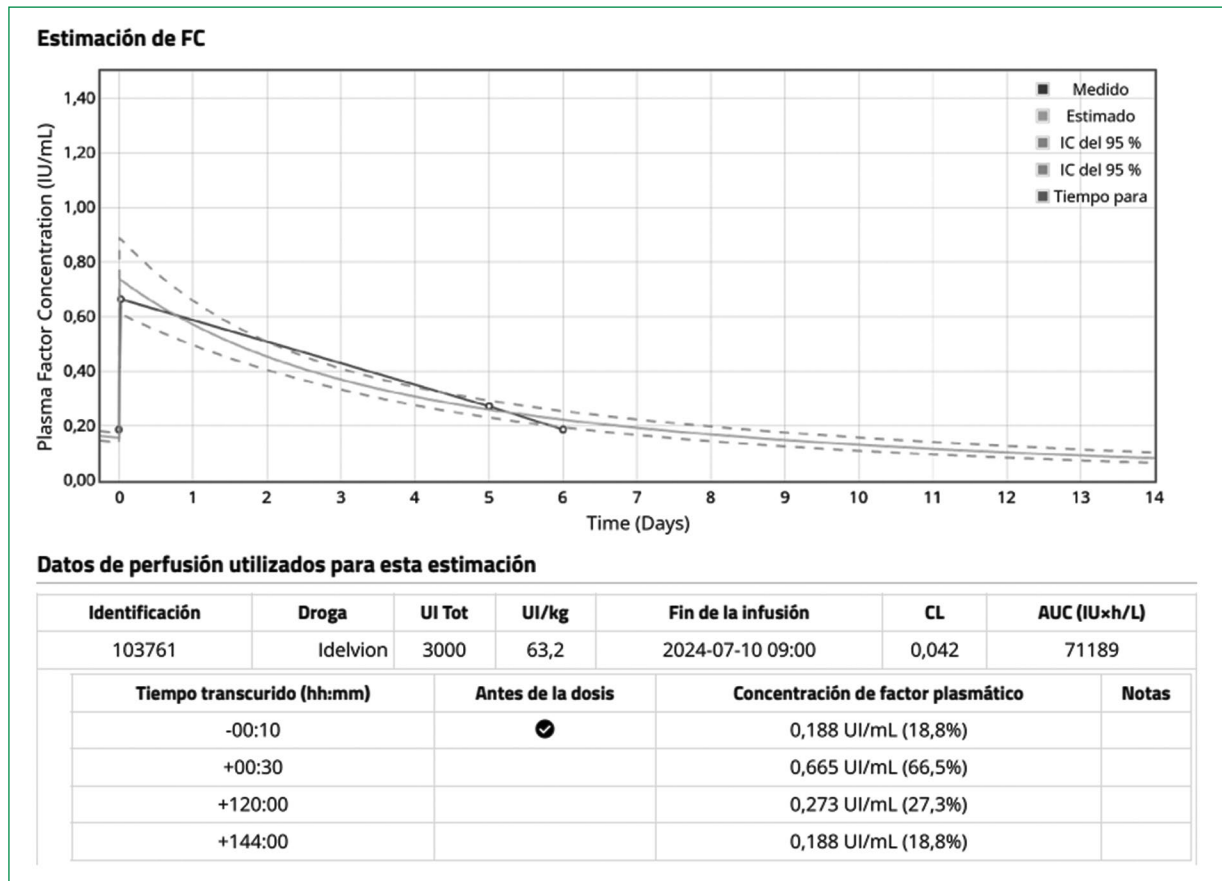
de 100 UI/kg). Se programan controles analíticos cada 4 semanas: orina de 24 horas primero mensual y luego trimestral, bioquímica mensual y tira reactiva de orina tras cada administración (a fin de vigilar la aparición de proteinuria y datos de síndrome nefrótico) y determinación mensual de inhibidor. Aproximadamente a los 6 meses, ante la persistencia del inhibidor (8 UB), asociamos anticuerpo monoclonal anti-CD20 (4 dosis; 375 mg/m<sup>2</sup>/semana) con negativización del inhibidor, pero sin llegar a normalizar tanto la recuperación como la vida media (éxito parcial). Se intentó reducir progresivamente la dosis hasta alcanzar 50 UI/kg/48 h, momento en el que el inhibidor rebotó (4 UB). Se aumentó la dosis de SHL-rFIX a 50 UI/kg/día y 2 meses después, el inhibidor era negativo. Los episodios hemorrágicos se trataron con FVII activado recombinante (cuando el inhibidor era positivo) y SHL-rFIX cuando era negativo. El año 2020 fue especialmente complicado. Primero, durante la retirada del *port-a-cath*, en contexto de infección de este, presenta una reacción alérgica sin llegar a determinarse el agente causal (antibióterapia empleada, SHL-rFIX, urticaria facia) pero, ante la duda, se procedió a efectuar una desensibilización reglada a cargo del servicio de alergología. En segundo lugar, se propuso al paciente para participar en un ensayo clínico con un agente rebalanzador de administración subcutánea, pero finalmente fue rechazado por no cumplir, a juicio del promotor del ensayo, los criterios de inclusión. Después de más de 4 años con administración diaria de SHL-rFIX, en julio de 2023, se detectó proteinuria leve en un análisis de orina

de 24 h (0,20 g/24 h; 0-0,15), confirmada 7 días más tarde (0,30 g/24 h). Tras una revisión de la literatura<sup>2</sup>, decidimos cambiar a FIX unido a albúmina recombinante (rFIX-FP) a la dosis de 60 UI/kg (total, 3.000 UI), ajustado por farmacocinética (WAPPS-Hemo<sup>®</sup>) cada 5 días (nivel plasmático a las 120 h 3,3%, recuperación a los 30 minutos 66%) (Fig. 1). Presentaba un aclaramiento acelerado y una semivida reducida para las estimaciones reportadas por Zhang et al.<sup>3</sup>, que consideraban que con una dosis de 50 UI/kg en un niño mayor de 12 años, los niveles de FIX > 5% se deberían de mantener 12,5 días, > 3% 15,5 días y > 1%, un total de 23 días.

Tras presentar dos hematomas musculares traumáticos en los 2 primeros meses, en contexto de práctica deportiva (fútbol), que respondieron bien con administración de dos dosis extra de 3.000 UI de rFIX-FP espaciadas 48 h, se redujo la pauta infusional a cada 4 días durante 2 meses. Por el buen comportamiento clínico del paciente y los cada vez más altos niveles valle registrados, se procedió a espaciar las infusiones lentamente, permaneciendo 4 meses con pauta infusional cada 4 días y luego 6 meses cada 5 días. A los 10 meses, tras objetivarse un «valle» del 27%, inició la profilaxis semanal. En el control del año, se puede considerar que el paciente está «en remisión»; con una pauta de infusión de 55,5 UI/kg, cada 7 días, presenta niveles valle de FIX del 18% (recuperación del 88%) (Tabla 1 y Fig. 2) (en FT<sup>4</sup>, para niños de 12 hasta < 18 años, 88,8 h; 51,5-130,0). Además, ha permanecido libre de hemorragias durante los últimos 10 meses, con

**Tabla 1.** Comparativa entre las estimaciones equilibradas de WAPPS-Hemo®

Parámetro	Tiempo hasta llegar a 0,05 UI/dl	Tiempo hasta llegar a 0,02 UI/dl	Tiempo hasta llegar a 0,01 UI/dl	Semidesintegración
Julio 2023	130 h	220,5 h	335,75 h	78 h
Septiembre 2024	447,75 h	672,75 h	898 h	142,25 h



**Figura 2.** Farmacocinética con rFIX-FP (septiembre de 2024). Estimación equilibrada. AUC: área bajo la curva; CL: depuración (*clearance*); FC: farmacocinética; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; *Plasma Factor Concentration*: concentración del factor plasmático.

una mejora sustancial de su calidad de vida y un grado de independencia y autonomía que no había tenido hasta este momento. La última evaluación articular efectuada con recurso al HEAD-US (octubre de 2024) muestra un puntaje de 1, con presencia de hipertrofia sinovial en tobillo izquierdo (el previo, en 2023, fue 2). Para el resto de articulaciones, el *score* es 0.

## Discusión

Los factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores incluyen la presencia de grandes deleciones (como

en este paciente) y mutaciones nulas en el gen F9, así como la exposición temprana e intensiva a concentrados de FIX, como el caso de nuestro paciente. Male et al.<sup>5</sup> describen una incidencia acumulada de inhibidores del 10,2% en 500 DE en una cohorte no seleccionada y bien definida de pacientes no previamente tratados con HB grave. Nuestro paciente desarrolla el inhibidor tras más de 500 DE, aun habiendo recibido tratamiento intensivo al diagnóstico.

El ITI en pacientes con HB e inhibidores de alto título se realiza con menor frecuencia que en pacientes con HA por la menor tasa de éxito descrita y por

**Tabla 2.** Comparativa farmacocinética antes y después de 12 meses tras el inicio de profilaxis con rFIX-FP

Fecha	Recuperación	Niveles FIX	Previsión de niveles a 14-15 días (WAPPS, equilibrada)
Julio 2023	66%	A 120 h: 3,3%	1%
Septiembre 2024	88%	A 144 h: 18,8%	7,4%

rFIX-FP: concentrado de FIX recombinante unido a albumina recombinante.

el riesgo de complicaciones graves como reacciones anafilácticas o desarrollo de un síndrome nefrótico. Por ello la evidencia disponible sobre la erradicación del inhibidor en el contexto de pacientes con HB es muy escasa y generalmente el manejo se hace de manera similar a lo efectuado en el caso de inhibidores frente al FVIII. Al mismo tiempo, tampoco están claramente definidos los criterios de éxito de la tolerancia inmunitaria. Por otro lado, nuevas moléculas de administración subcutánea como Concizumab® o Mastarcimab®<sup>6,7</sup>, inhibidores de la vía del factor tisular, han demostrado eficacia y seguridad en la prevención del sangrado en pacientes con inhibidor tanto en HA como en HB. En el campo de la HB podrían cambiar el pronóstico, incluso vital, de los pacientes que desarrollen inhibidores contra el FIX y no sean candidatas a ITI. Incluso pueden poner en entredicho la realización de una ITI en esos pocos pacientes con HB que desarrollen inhibidor contra el FIX.

Recientemente, Palomo Bravo et al.<sup>8</sup> reportaban su experiencia en el tratamiento de un paciente pediátrico que había desarrollado un inhibidor de alto título al SHL-rFIX, asociado al desarrollo de una reacción anafiláctica. En este caso, comunican el éxito de una inducción de tolerancia inmunitaria, libre de inmunosupresión, utilizando dosis muy bajas y que aumentan lentamente de rFIX-FP. En nuestro caso fue el primer reporte de esta experiencia, lo que nos animó a proceder al cambio. Si bien se hipotetiza sobre los mecanismos implicados en la génesis de inhibidores frente al FIX, se piensa que los mastocitos presentes en el espacio extravascular, al entrar en contacto con el FIX extravasado, provocarían una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE<sup>9</sup>. También se postula la influencia del mayor volumen de distribución de los SHL-FIX o la activación del complemento por formación de anticuerpos IgG1 transitorios<sup>10</sup>. En el caso del rFIX-FP, cuya farmacocinética parece responder a un modelo

bicompartmental<sup>4,11</sup>, presenta poco volumen de distribución y mínima distribución extravascular, con lo que podría reducir ese riesgo de anafilaxia. Estas reacciones alérgicas se relacionan con el desarrollo de un síndrome nefrótico. Generalmente este daño se presenta en torno a los 8 o 9 meses tras inicio de la ITI con dosis altas de FIX, con síntomas tales como edema periorbitario, proteinuria, hipoalbuminemia y oliguria. Nuestro paciente estaba con administración de SHL-rFIX diario a dosis en torno a 40-50 UI/kg/día desde hacía más de 4 años, tras la desensibilización efectuada y con controles de orina de 24 h, además de efectuar una tira reactiva de orina tras cada infusión. Aunque no parecía probable, la simple «amenaza» (proteinuria confirmada con dos determinaciones aun en ausencia de hipoalbuminemia u oliguria) nos pareció suficiente para plantearnos un cambio de producto. Aunque se desconoce la etiología, pareciera ser debido al depósito de inmunocomplejos, si bien está por elucidar. En casos publicados se observa que la biopsia renal describe una glomerulonefritis membranosa sin presencia de complejos inmunes de FIX<sup>12</sup>. En algunos casos, el síndrome revierte tras la suspensión del tratamiento con los concentrados de FIX (CFIX), en otros ha sido necesaria la corticoterapia e incluso se han descrito casos irreversibles.

El éxito de este caso individual es evidente: primero desaparece la proteinuria, y por ende el riesgo de desarrollar un síndrome nefrótico, por la menor dosis recibida y el menor contenido proteico de la nueva molécula. Se observa una normalización progresiva de los parámetros farmacocinéticos, sin rebote del inhibidor. El primer estudio, en julio del 2023, mostraba una recuperación del 66%, a las 120 h, niveles plasmáticos del FIX del 3,3% y la previsión equilibrada, en relación con los niveles de FIX a 14 días, era del 1%. La farmacocinética, un año después, muestra una recuperación del 88,3%, niveles plasmáticos del FIX del 18% a las 144 h y la previsión, a 15 días, son niveles del 7,4%, valores dentro de la normalidad para un paciente de esta edad (Tablas 1 y 2).

Por otro lado, el rFIX-FP consigue un control clínico adecuado y finalmente, se reduce enormemente la carga del tratamiento (aproximadamente un 80%). El coste económico disminuyó ligeramente, si bien se espera que la diferencia empiece a ser llamativa a partir del año de tratamiento. Con todo, este caso no es generalizable, pero es importante comunicar experiencias de este tipo para «abrir la puerta a nuevas hipótesis sobre las dosis necesarias para alcanzar la

inmunotolerancia a otros concentrados de factor», como afirmó la Dra. Palomo Bravo<sup>8</sup>.

## Conclusión

El manejo de pacientes con HB grave que desarrollan inhibidores es uno de los grandes desafíos que enfrentan los profesionales implicados en la atención de estos pacientes. Al igual que la publicación de Palomo Bravo et al., este caso refuerza el potencial de rFIX-FP como una alternativa viable para la inducción de tolerancia inmunitaria, destacando la posibilidad de evitar el uso de inmunosupresión y el riesgo de los efectos adversos asociados a esta, en pacientes que presentan complicaciones como reacciones anafilácticas o potencial riesgo de nefrotoxicidad. La experiencia obtenida sugiere que el uso de productos de vida media prolongada podría ser clave para mejorar los resultados clínicos en pacientes difíciles de tratar, con recurso a terapias personalizadas, reduciendo la necesidad de infusiones frecuentes y mejorando la calidad de vida de los afectados. Se necesitan más estudios para establecer protocolos estandarizados que incluyan estos concentrados de vida media prolongada, de forma similar a como se ha hecho en la HA para algún concentrado de FVIII de vida media prolongada, en el manejo de inhibidores en HB, especialmente en pacientes con alto riesgo de complicaciones inmunológicas. Creemos que este caso aporta cierta evidencia sobre su eficacia y seguridad, aunque remarcamos la necesidad de futuras investigaciones y elaboración de protocolos de uso.

## Agradecimientos

A la Dra. M.F López-Fernández y su equipo (Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña) por el inestimable apoyo y al Dr. J. Megias-Vericat (Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Policlínico Universitario La Fe, Valencia) por su inestimable colaboración a la hora de efectuar los estudios farmacocinéticos.

## Financiamiento

La realización del presente caso clínico no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

## Referencias

- Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F, et al. Inhibitors in hemophilia B. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(6):578-89.
- Fernández-Bello I, López Jaime F, Montañó A, Prieto Bonilla R, Bardan Rebollar D, Palomo Bravo A. PB1290 Successful very low dose immune tolerance induction with albutrepenonacog alfa in a severe hemophilia B child with anaphylactic reaction to factor IX [póster]. En: ISTH. 24-28 de junio de 2023. Montreal, Canadá.
- Zhang Y, Roberts J, Bensen-Kennedy D, Jacobs I, Santagostino E, Voigt C, et al. Population pharmacokinetics of a new long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein for patients with severe hemophilia B. *J Thromb Haemost.* 2016;14:2132-40.
- Ficha técnica Idelvion® [Internet]. Comisión Europea, Web Oficial de la Unión Europea [último acceso: junio de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161095001/FT\\_1161095001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161095001/FT_1161095001.html)
- Male C, Andersson NG, Rafowicz A, Liesner R, Kurnik K, Fischer K, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe hemophilia B: a PedNet study. *Haematologica.* 2021;106(1):123-9.
- Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, et al. The phase 3 explorer7 study of concizumab in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med.* 2022;389:783-94.
- Mahlangu J, Luis Lamas J, Cristobal Morales J, Malan DR, Teeter J, Charnigo RJ, et al. Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: phase II study results. *Br J Haematol.* 2023;200(2):240-8.
- Palomo Bravo Á, Prieto Bonilla R, Bardan Rebollar D, López-Jaime FJ, Fernández-Bello I. Successful immunosuppressive drug-free immune tolerance induction in hemophilia B with inhibitor and anaphylaxis to factor IX: a case report. *Clin Case Rep.* 2024;12:e9312.
- Ketterling RP, Vielhaber EL, Lind TJ, Thorland EC, Sommer SS. The rates and patterns of deletions in the human factor IX gene. *Am J Hum Genet.* 1994;54(2):201-13.
- DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol.* 2007;138:305-15.
- Mann DM, Stafford KA, Poon MC, Matino D, Stafford DW. The function of extravascular coagulation factor IX in haemostasis. *Haemophilia.* 2021;27:332-9.
- Batorova A, Morongova A, Tagariello G, Jankovicova D, Prigancova T, Horakova J. Challenges in the management of hemophilia B with inhibitor. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(7):767-71.