HEMOFILIA

Hematología

ARANTXA AGUIRRE
HEMATOLOGIA HUD
Octubre 2026

INDICE

1. ¿Qué es la hemofilia? Cascada de la coagulación

2. Diagnóstico de la hemofilia

2. La herencia en la hemofilia: Ligada al cromosoma X Estudio de portadoras

3. Clínica de la enfermedad: Manifestaciones clínicas: Hemorragias
Localizaciones hemorrágicas más frecuentes
Hemartrosis aguda

5. Tratamiento:
Tratamiento a demanda y de profilaxis
Tipos de tratamiento:
Tratamiento de reemplazo(factor): posología, administración
Otros tratamientos

Tratamiento del dolor

6. Complicaciones: inhibidores

1.¿Qué es la hemofilia?

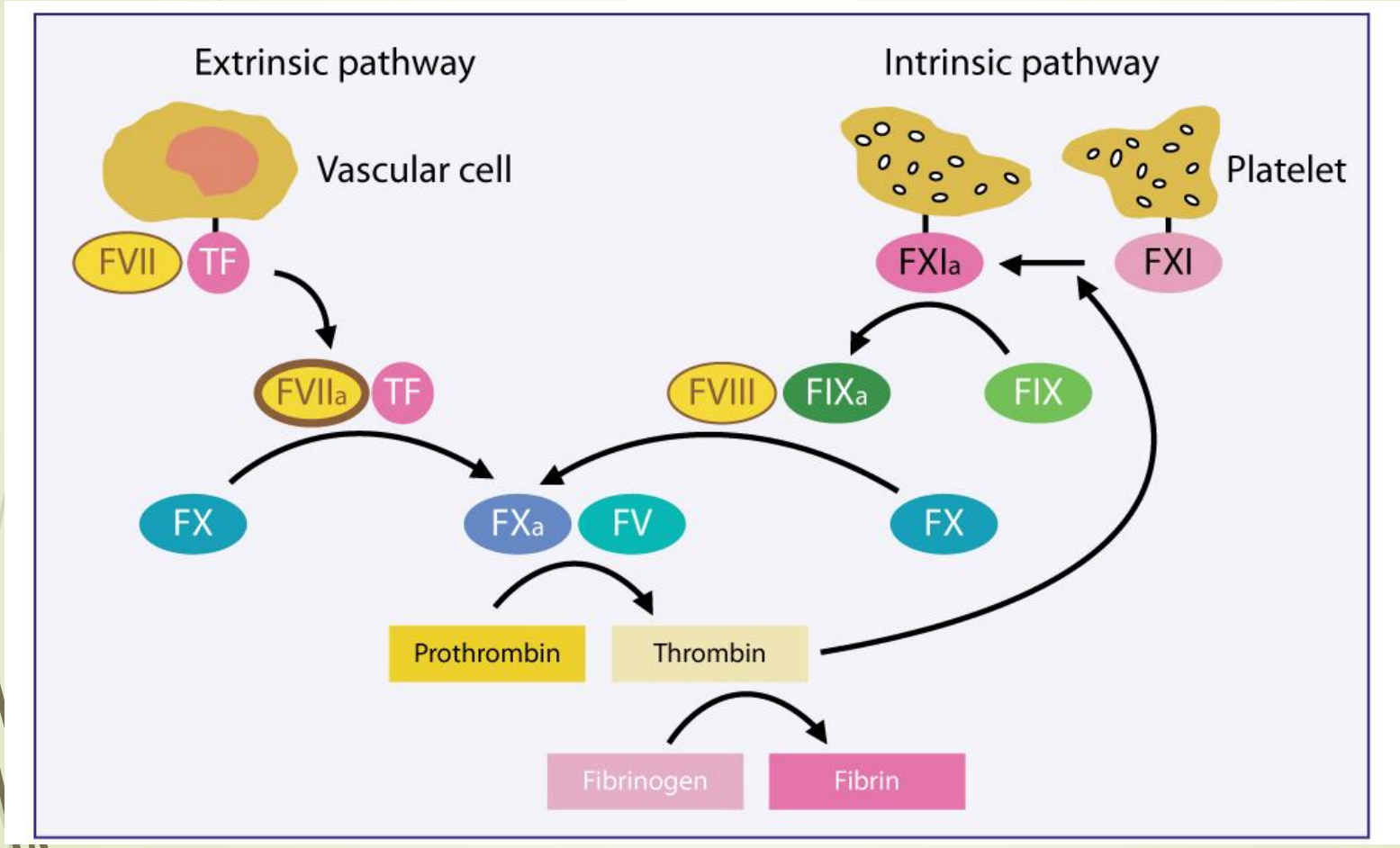
- **Enfermedad hereditaria, caracterizada por la presencia de hemorragias, producida por la deficiencia de un factor de la coagulación**

- Déficit congénitos de diferentes factores de la coagulación

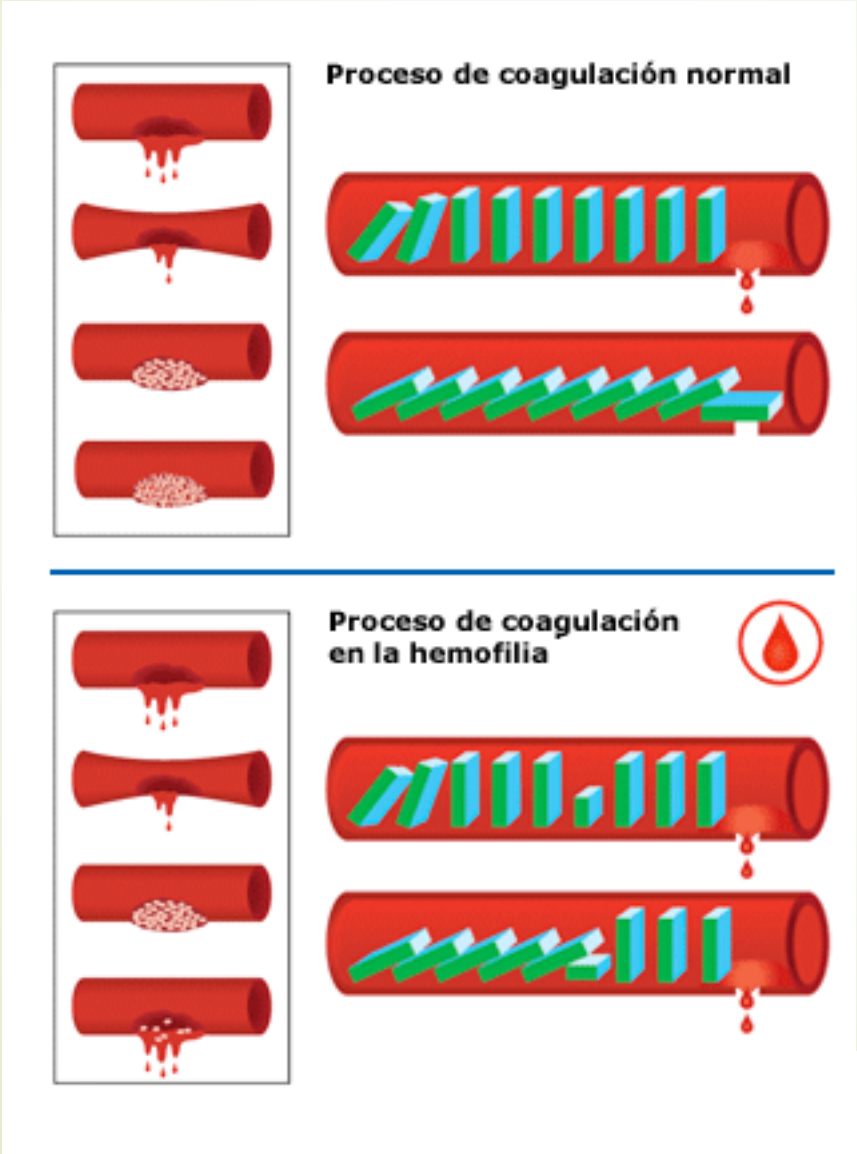
Hemofilia A: deficiencia del **FVIII**
Hemofilia B: deficiencia del **FIX**

  - La hemofilia A (1/10.000) es entre 4 y 5 veces más frecuente que la B(1/30.000)

Cascada de la coagulación



Cascada de la coagulación



2. Diagnóstico de la hemofilia

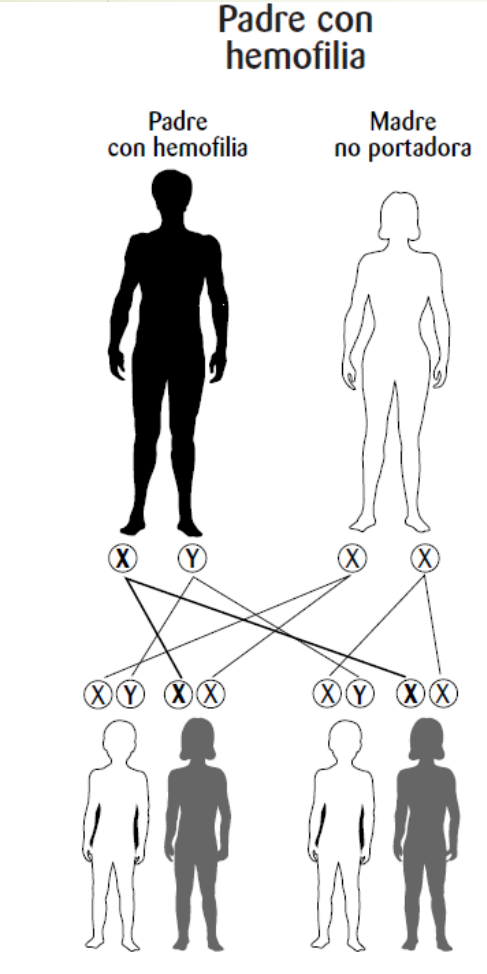
- **Análisis de sangre para realizar un <u>estudio de hemostasia</u>:**

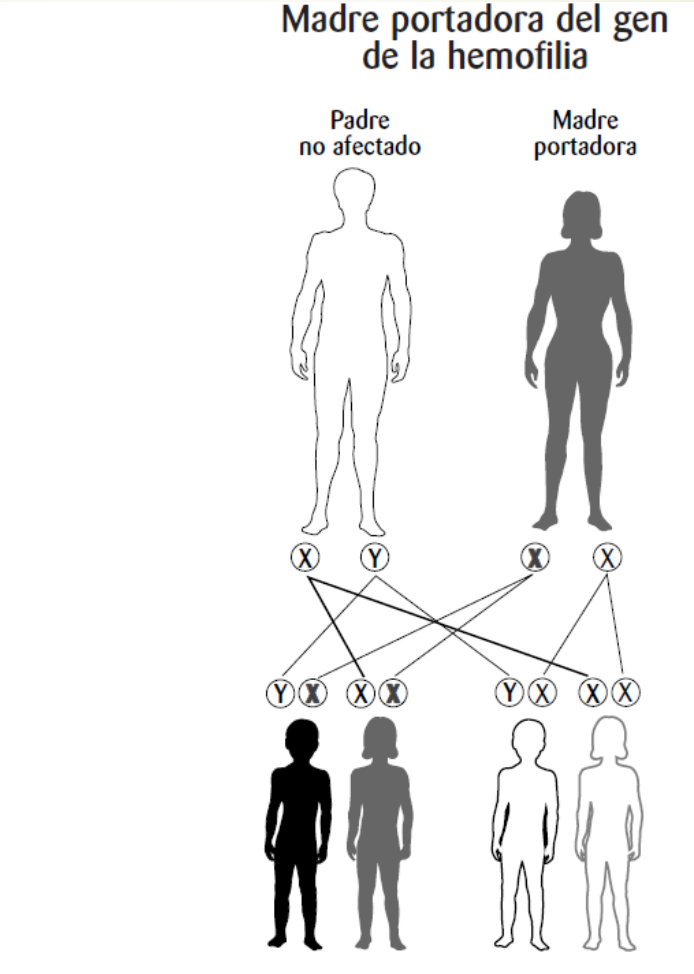
TEST	Valores	Normal	Incrementado	Disminuido
TTPa	25-35 sg		Hemofilia A y B	
TP	11-15 sg	Hemofilia A y B		
FVIII	60-150%			Hemofilia A
FIX	60-100%			Hemofilia B

- **Confirmación del diagnóstico mediante dosificación del FVIII o FIX**

- **<u>Diagnóstico molecular</u>:** consiste en la identificación del defecto o mutación en el gen o bien en la identificación del cromosoma que es portador del gen defectuoso (estudios de ligamiento)

3. La herencia en la hemofilia: Ligada al cromosoma X





Biblioteca de documentos de la WFH. Disponible en: www.wfh.org

Estudio de portadoras

- **<u>Identificar</u> dentro de los grupos familiares las posibles portadoras:**
  - Hijas de pacientes con hemofilia
  - Antecedentes por vía materna y un hijo afectado

- Realizar un **<u>estudio genético</u> que identifique la mutación** exacta que causa la enfermedad

- Verificar en los casos nuevos si la madre es **portadora o es una mutación *de novo***

- Medir los **<u>niveles plasmáticos</u> de FVIII o FIX en la portadora**

Fuente: Adaptado de: Rodriguez Martorell FJ, et al. Recomendaciones sobre portadoras en Hemofilia (fedhemo)

4. Clínica de la enfermedad

- Se han descrito **tres niveles de gravedad de la hemofilia** en relación a la actividad de factor presente en el plasma. El nivel de actividad del factor en plasma determina la frecuencia y gravedad de las manifestaciones hemorrágicas, y como consecuencia las necesidades de tratamiento

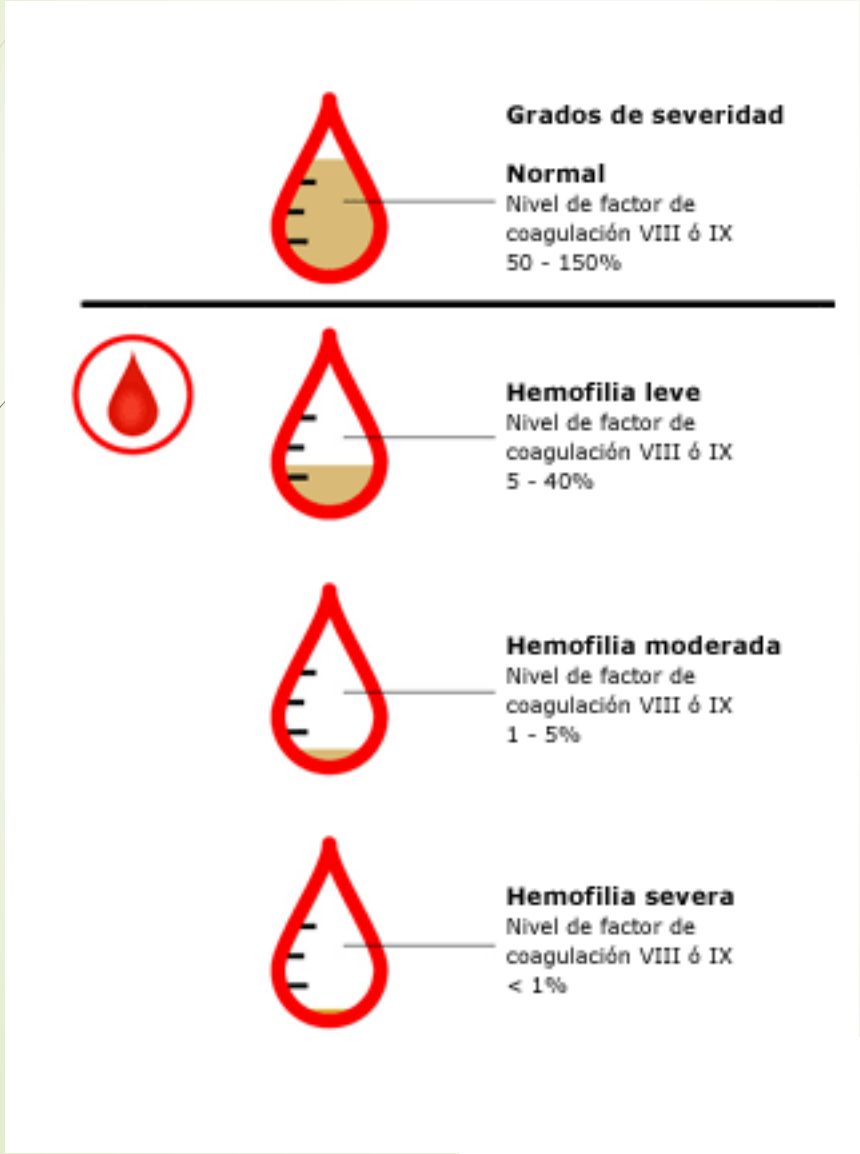
- **Hemofilia grave:** nivel del factor **inferior al 1%.** Las hemorragias espontáneas son frecuentes y graves. Presentan alteraciones en el aparato locomotor como consecuencia de las hemorragias articulares.

- **Hemofilia moderada:** nivel de factor entre **1 y 5%,** esto proporciona una cierta protección, de manera que las hemorragias espontáneas son menos graves y menos frecuentes.

- **Hemofilia leve**: niveles de factor **entre 5 y 40 %.** No presentan hemorragias espontáneas. Unicamente necesitan la administración de factor previo a intervenciones quirúrgicas o después de traumatismos severos

  - ***En una familia, el tipo de hemofilia se hereda con la misma intensidad en los miembros afectos***

Clínica de la enfermedad



Localizaciones hemorrágicas más frecuentes

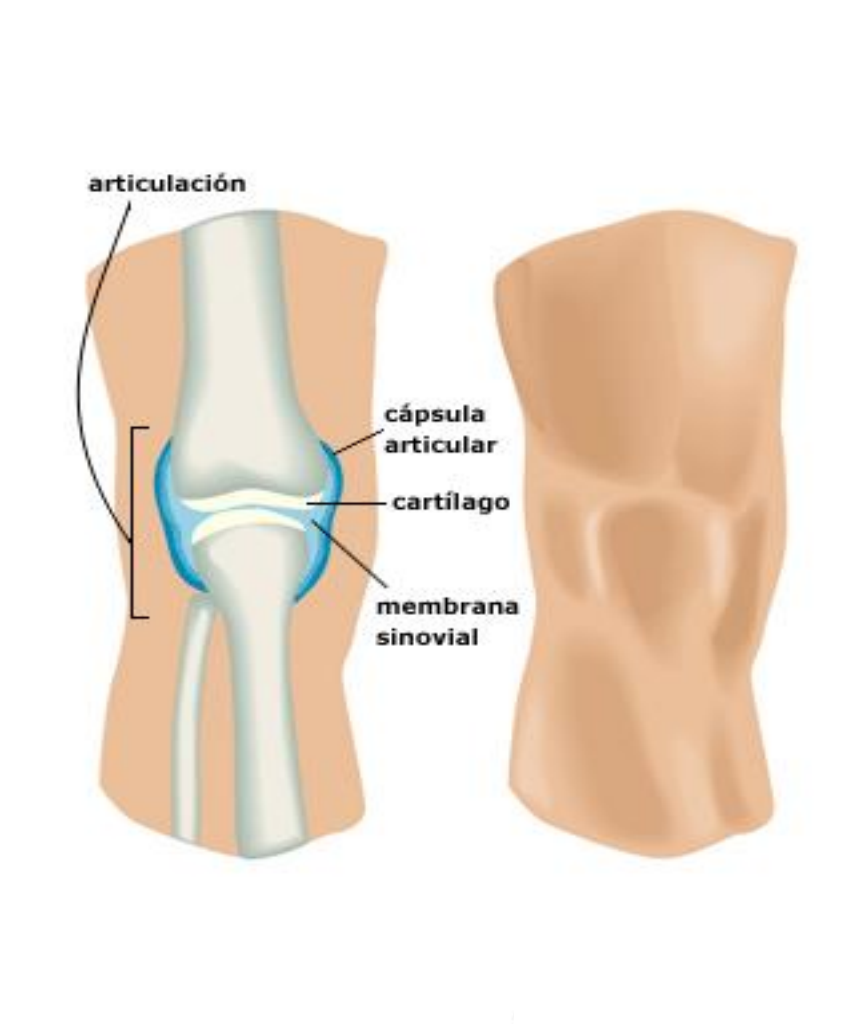
Localización	Características
Hemorragia articular (hemartrosis)	Las más frecuentes. Predominantemente en articulaciones con abundante tejido sinovial: **codos, tobillos y rodillas**.
Hemorragias mucosas	Revisten poca gravedad normalmente Hemorragia nasal, encías, dientes de leche..
Hemorragia cerebral	Graves, requieren tratamiento inmediato Generalmente aparece después de traumatismo pero también de manera espontánea
Hematomas musculares	Las lesiones musculares provocadas por la presencia de sangre crean una tendencia a provocar nuevas hemorragias en el musculo dañado. Hematoma del **iliopsoas,cadera. Pseudotumor. Sd compartimental**.
Hemorragia urinaria	No requieren tratamiento específico, pero si reposo e hidratación.
Hemorragia digestiva	Se ponen de manifiesto por la presencia de vómitos de sangre. Requiere tratamiento sustitutivo.

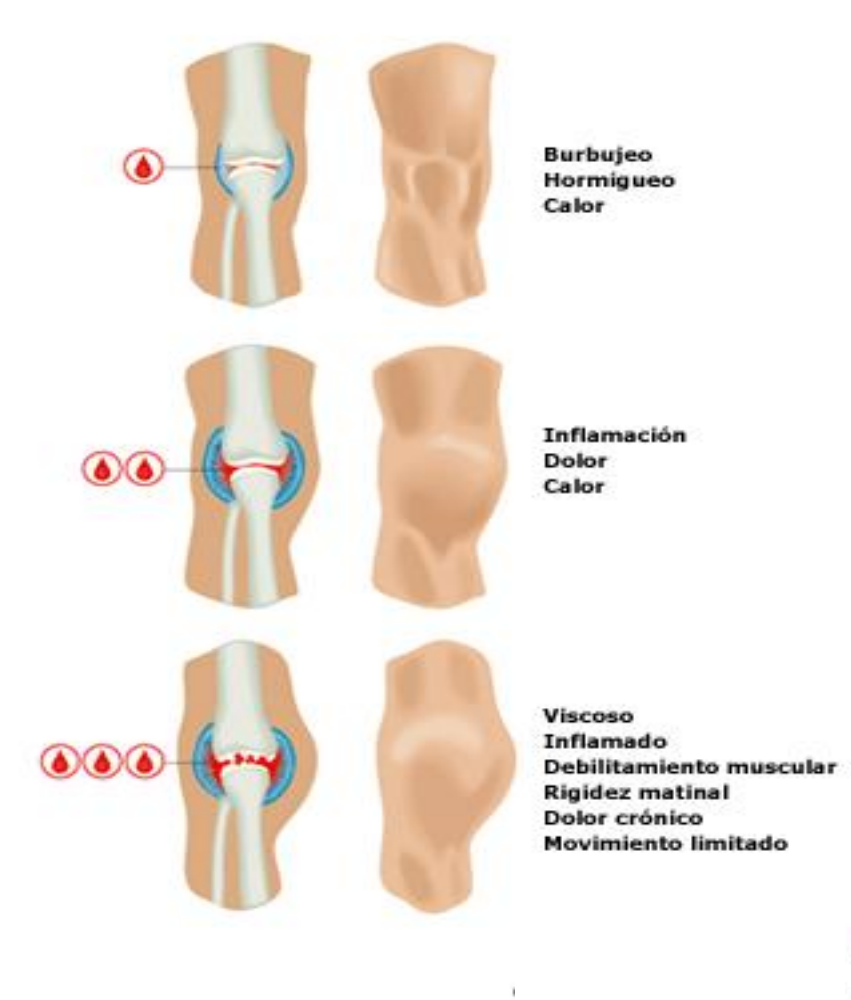
Figure 13. Suspected child abuse that turned out to be severe hemophilia.

Hemartrosis aguda

- **<u>Dolor, inflamación y limitación funcional</u>**
- Las hemorragias articulares constituyen el 75-85% de todos los episodios hemorrágicos que se producen en el paciente con hemofilia grave o moderada
- Sin tratamiento cualquier paciente con hemofilia grave experimenta hemartrosis a partir de los 23 meses de edad desarrollará **artropatía** (por extravasación repetida de sangre en la articulación) a los **20- 30 años**
- Los pacientes graves pueden sufrir hasta 30-35 episodios al año
- Por orden de frecuencia la **rodilla, el codo y el tobillo** son las articulaciones más afectadas

Hemartrosis aguda





5.Tratamiento de la Hemofilia

Objetivo principal:

- Prevenir la hemorragia
- Tratamiento de la hemorragia en sí, sus complicaciones y secuelas
- Mantener / restaurar la función articular
- Integrar a los pacientes en la vida social normal

Indicaciones :MSSI 2012

- Tratar a demanda los **episodios hemorrágicos** espontáneos o traumáticos si la hemorragia es manifiesta **1C+**
- Aplicar **terapia sustitutiva profiláctica** a niños y adolescentes con hemofilia grave con el fin de prevenir la artropatía hemofílica **1A** . También en adultos con el fin de prevenir el desarrollo de artropatía y sus consecuencias **2C+**
- Administrar tratamiento sustitutivo antes y después de la **intervenciones quirúrgicas 1C+**
- Administrar terapéutica profiláctica temporal para períodos de mayor ejercicio físico o *stress* psíquico (rehabilitación, exámenes…) 1C

Tratamiento a demanda

Table 7-1. Suggested plasma factor peak level and duration of administration (when there is no significant resource constraint) [6].

Type of hemorrhage	Hemophilia A		Hemophilia B	
	Desired level (IU dL^{-1})	Duration (days)	Desired level (IU dL^{-1})	Duration (days)
Joint	40–60	1–2, may be longer if response is inadequate	40–60	1–2, may be longer if response is inadequate
Superficial muscle/no NV compromise (except iliopsoas)	40–60	2–3, sometimes longer if response is inadequate	40–60	2–3, sometimes longer if response is inadequate
Iliopsoas and deep muscle with NV injury, or substantial blood loss				
Initial	80–100	1–2	60–80	1–2
Maintenance	30–60	3–5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy	30–60	3–5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy
CNS/head				
Initial	80–100	1–7	60–80	1–7
Maintenance	50	8–21	30	8–21
Throat and neck				
Initial	80–100	1–7	60–80	1–7
Maintenance	50	8–14	30	8–14
Gastrointestinal				
Initial	80–100	7–14	60–80	7–14
Maintenance	50		30	
Renal	50	3–5	40	3–5
Deep laceration	50	5–7	40	5–7
Surgery (major)				
Pre-op	80–100		60–80	
Post-op	60–80	1–3	40–60	1–3
	40–60	4–6	30–50	4–6
	30–50	7–14	20–40	7–14
Surgery (minor)				
Pre-op	50–80		50–80	
Post-op	30–80	1–5, depending on type of procedure	30–80	1–5, depending on type of procedure

NV, neurovascular.

Tratamiento a demanda

- **Duración:** hasta el cese de la hemorragia
- **Respuesta** (en hemartros)
  - **Excelente**: alivio completo del dolor y/o resolución completa de los signos de una hemorragia continua, dentro de las 8 h posteriores a la infusión inicial, y que no requiere ninguna otra terapia de reemplazo de factor dentro de las 72 h siguientes al inicio de la hemorragia.
  - **Buena**: considerable alivio del dolor y/o mejora en los signos de la hemorragia dentro de las 8 h posteriores a una sola infusión, pero que requiere más de 1 dosis de terapia de reemplazo de factor en un lapso de 72 h para una completa resolución.
  - **Moderada**: modesto alivio del dolor y/o mejora en los signos de la hemorragia aproximadamente dentro de las 8 h posteriores a la infusión inicial, y que requiere más de 1 infusión en un lapso de 72 h, pero sin resolución completa.
  - **Nula**: mejoría mínima o nula, o empeoramiento de la hemorragia, aproximadamente dentro de las 8 h posteriores a la infusión inicial.

- En los niños pequeños debe considerarse que la vida media es más corta, por lo que las dosis deben administrarse más frecuentemente

- Es necesaria la monitorización para el tratamiento de las hemorragias graves y en caso de intervención quirúrgica

Hemofilia Guía Terapéutica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Noviembre, 2012

Tratamiento de profilaxis

- Consiste en la infusión períodica de FVIII 1-2 veces/semana en la HA o de FIX 1 vez/semana en la HB para proteger a los enfermos graves de las hemorragias espontáneas y el desarrollo de la artropatía hemofílica.
- Se busca mantener un nivel basal de FVIII que evite las hemorragias (3-5%)

- También se puede realizar con emicizumab (Hemlibra®) en HA

- Como el número de episodios hemorrágicos articulares que conducen al deterioro articular irreversible no es conocido es recomendable no demorar el inicio de la profilaxis tras la primera hemorragia intraarticular:

  - **Profilaxis primaria :** se inicia antes de la aparición de la segunda hemorragia articular.
  - **Profilaxis secundaria :** comienza tras 2 hemorragias articulares
  - **Profilaxis terciaria:** tras el inicio del daño articular

Tipos de tratamiento de la Hemofilia

- **TERAPIA DE REEMPLAZO:**

  CONCENTRADOS DE FVIII

  Plasmático: Fandhi® Octanate®

  Recombinantes: Elocta®, Altuvoct®

  CONCENTRADOS DE FIX: Idelvion®

- **AGENTES BY-PASS**:

  Emicizumab (Hemlibra®)

- **TERAPIAS REBALANCEADORAS:**

  Concizumab (Alhemo®)

  Marstacimab (Hympavzi®)

- **DDAVP (Minurin®):** hemofilia A/ enfermedad de VW

- **Acido tranexámico (Amchafibrin®):**tópico/vo/iv

Tratamiento de reemplazo (factor)

Reemplazo del factor VIII o FIX : **Concentrados de factor (intravenoso)**

- **Plasmático:** Fraccionamiento a partir de plasma de donantes humanos sanos
- **Recombinante:** Inserción y expresión del gen del Factor en líneas celulares eucariotas para que produzcan el factor.1ª ,2ª o 3ª generación
- **Factores de vida media extendida**: vida media más larga: 1.5 veces para FVIII, hasta 6 veces para FIX
- **Factor de vida media ultralarga:** permite administración semanal

Hemofilia Guía Terapéutica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Noviembre, 2012

Posología del tratamiento con factor

1 UI = 100% de actividad del factor en 1 ml de plasma de donantes sanos

La administración de 1 UI/kg de peso:
↑ 2% actividad FVIII en plasma Vm 12h
↑ 1% actividad FIX en plasma Vm 24h

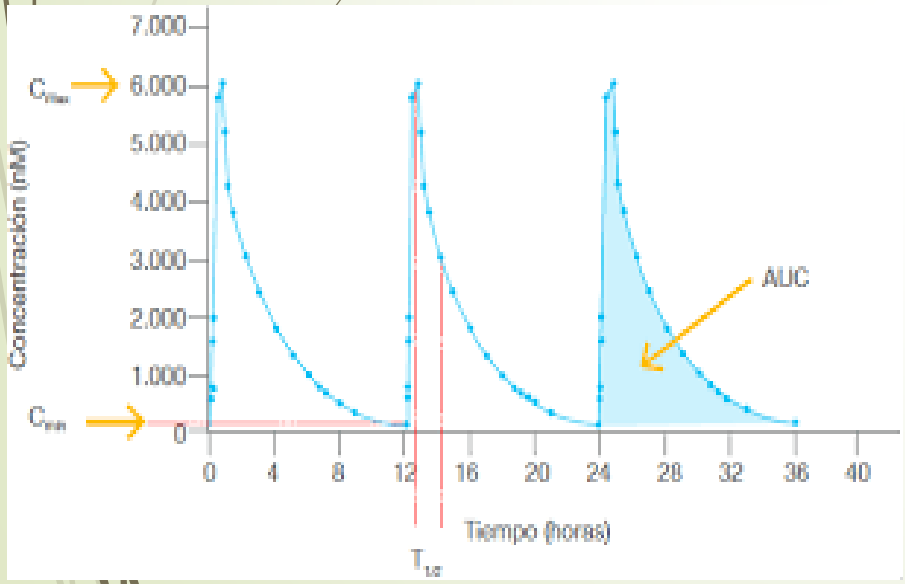
Dosis = Peso corporal (Kg) x Aumento de actividad F VIII (%) x 0,5
Peso corporal (Kg) xAumento de actividad FIX

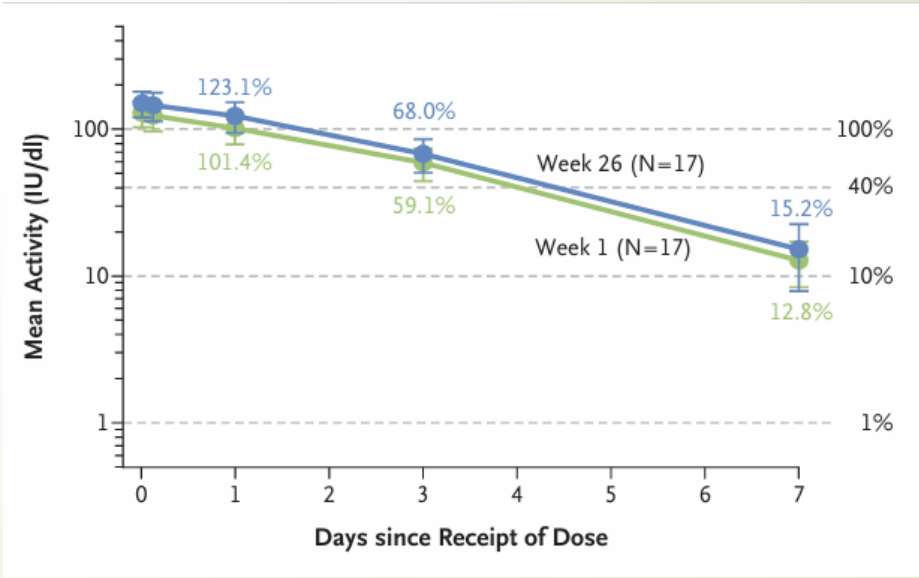
Hemofilia Guía Terapéutica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Noviembre, 2012

Tratamiento de profilaxis

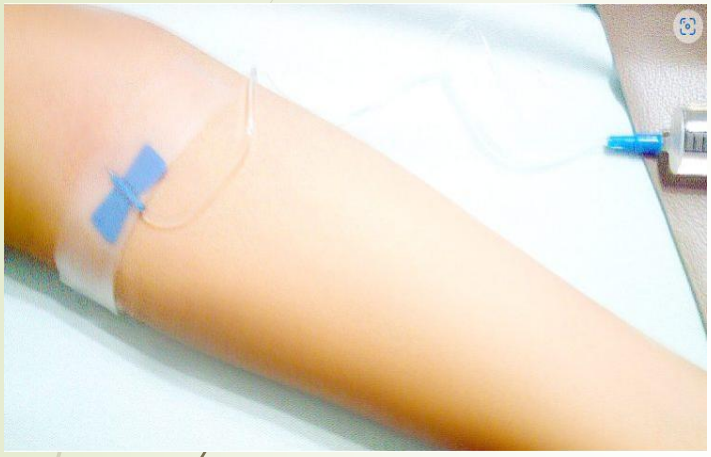
La administración periódica de FVIII o FIX puede mantener niveles superiores al 1%

- FVIII 50 UI/kg 1-2 veces/semana
- FIX 50 UI/ kg 1 vez/semana



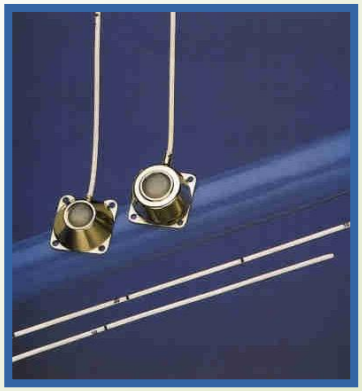


Tratamiento de profilaxis



Problemas:

- Disponibilidad de productos
- Coste del tratamiento
- Accesos venosos
- Infecciones y otras complicaciones de éstos
- Inicialmente mala aceptación por parte del niño
- Necesidad de colaboración de los padres



Manual de enseñanza de autotratamiento dirigido al paciente hemofílico y familia. Enfermeras H. día de Hematología. H. U. "La Paz"- Madrid-

7. Tratamientos no de reemplazo

- Son tratamientos de profilaxis. En caso de sangrado agudo, se asocia rFVIIa.
- El efecto en la coagulación no se refleja en las analíticas haituales.

- **Agentes by-pass:** Emicizumab (hemofilia A). Ac monoclonal biespecífico que mimetiza al FVIII. SC semanal/quincenal/mensual. Hemofilia A con/sin inhibidor , niños y adultos

- **Agentes rebalanceadores:**
  - Fitusiran: anti ATIII
  - Anti TFPI: Ac monoclonales que se unen al TFPI.
    - Concizumab (Alhemo®):SC diaria. Hemofilia A y B , adultos
    - Marstacimab (Hympavzi®):SC semanal. Hemofilia A y B adultos, sin inhibidor.

7. Tratamientos no de reemplazo

- **Terapia génica:** Transferencia del gen del Factor al paciente, para su posterior expresión, mediante un vector: adenovirus

  Hemgenix®: terapia génica para hemofilia B

  Roctavian® :hemofilia A

Principios del tratamiento de la Hemofilia

1. Las hemorragias agudas deben tratarse cuanto antes, preferentemente, dentro de las 2 horas de haberse producido. **Ante la duda, aplique el tratamiento**

1. Los pacientes suelen **reconocer los primeros síntomas de las hemorragias**, incluso antes de que se manifiesten los signos físicos; con frecuencia tienen una **sensación de cosquilleo o "aura"**

1. **Las venas deben tratarse con cuidado,** ya que constituyen las líneas vitales de una persona con hemofilia.

1. Los pacientes deben **evitar aquellas actividades en las que podrían producirse traumatismos**

1. Si la hemorragia no cesa a pesar del tratamiento adecuado, deberá medirse el nivel del factor de coagulación y realizarse una **prueba de inhibidores.**

1. Debe **evitarse el uso de medicamentos que afecten la función plaquetaria,** particularmente el ácido acetilsalicílico (AAS) y los AINEs, excepto ciertos inhibidores COX-2. El uso de analgésicos como **paracetamol es una alternativa segura**

Tratamiento del dolor

Es común que los pacientes de hemofilia sufran dolores agudos y crónicos. Para poder aplicar el tratamiento correspondiente, es fundamental hacer una evaluación correcta de la causa del dolor

Dolor provocado por el acceso venoso:

1. En algunos niños puede ayudar la aplicación de un spray o crema anestésica local en la zona del acceso venoso.

Dolor provocado por una hemorragia articular o muscular:

1. Administrar el factor tan pronto como sea posible para detener la hemorragia.
2. Recurrir a medicamentos para controlar el dolor. → Ver tabla
3. Colocar paquetes fríos o inmovilizar la zona, colocar entablillados y recurrir al uso de muletas.

Dolor provocado por artropatía hemofílica crónica:

1. El tratamiento incluye un entrenamiento funcional, adaptaciones y una correcta analgesia
2. Debe evitarse el uso de otros anti-inflamatorios no esteroides (AINE). Los inhibidores COX-2 cumplen una función importante en estos casos.
3. Si el dolor resulta inhabilitante, puede recurrirse a la cirugía ortopédica.
4. Los pacientes que presenten dolores persistentes deben derivarse a un equipo de tratamiento especializado en el dolor.

Tratamiento del dolor

Evitar, en general, administrar AINEs por su efecto antiagregante plaquetario.
Los inhibidores de la COX-2 son los de menor efecto antiagregante

Estrategias para el manejo del dolor en pacientes con hemofilia:

- **Paracetamo**l

Si no fuera eficaz:

- **Inhibidores de la COX-2** ª (ej.: celecoxib, meloxicam, nimesulida y otros)
  o paracetamol más codeína (3-4 veces/día)
  o paracetamol más tramadol (3-4 veces/día)

- **Morfina**: Usar un producto de liberación lenta junto con un producto de liberación rápida como analgésico de escape. Incrementar el uso del producto de liberación lenta si el producto de liberación rápida se utiliza más de 4 veces al día.

6. Complicaciones: inhibidores

- **El desarrollo de un inhibidor es la complicación más importante del tratamiento sustitutivo en el paciente con hemofilia**
- Se trata de una inmunoglobulina (la más común es la de tipo Ig G4) que se une a los dominios funcionales del FVIII e impide la interacción con los factores de la coagulación
- Aparece tras las primeras exposiciones al factor (10-12 días de exposición)
- Frecuencia del 20-30% en los pacientes con hemofilia A grave

Tratamiento de los Inhibidores

Controlar/ tratar los episodios hemorrágicos

- Bajo título de inhibidor o bajos respondedores (< 5 U.B.)
  Concentrados factor VIII a altas dosis

- Alto título de inhibidor o altos respondedores (> 5 U.B.):CCPA (Feiba®), rFVIIa (Novoseven®)

Borrar el inhibidor: InmunoToleracia (ITI)
La obtención de tolerancia inmune se aborda administrando de forma regular FVIII o FIX a lo largo de un periodo que abarca desde pocos meses hasta 2 años o más.

Emicizumab (Hemlibra®): Hemofilia A. Ac monoclonal, se une a los factores IXa y X formando la tenasa.SC semanal

Concizumab (Alhemo®): Ac monoclonal, se une al TFPI.SC diaria
Hemofilia A y B , adultos

ESKERRIK ASKO