

Historia de la hemofilia: una enfermedad que afecta a más de uno

Ivo Heyerdahl-Viau

Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Calz. del Hueso 1100, Coapa, Villa Quietud, Coyoacán, 04960 Ciudad de México, CDMX. Correo electrónico: ivoheyerdahl@gmail.com

Recibido: 19 de mayo de 2025

Corregido: 27 de julio de 2025

Aceptado: 31 de julio de 2025

<https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v54n3.120474>

RESUMEN

Introducción: La hemofilia es una enfermedad rara que, en general, afecta a más de un millón de personas. Su atención ha presentado históricamente muchos retos, y aún lo hace, por lo cual es de importancia para la población general conocer la historia de esta patología. **Objetivo:** Describir los hitos más importantes en el entendimiento y la atención médica de la hemofilia, por lo cual se realizó una búsqueda bibliográfica en artículos científicos y sitios web institucionales o especializados con autoridad reconocida en hemofilia y salud pública. Con esta información, se construyó una revisión narrativa sobre la historia de la hemofilia. **Resultados:** La hemofilia ha sido estudiada desde la edad antigua, pero sólo cobró conciencia popular cuando se dio a conocer que era una enfermedad que afectaba a la realza inglesa. A partir de ahí, su atención médica ha evolucionado, teniendo que superar diversos retos. Hoy en día los retos persisten, siendo la aparición de inhibidores uno de los más importantes, pero también existen muchas más opciones terapéuticas, como las terapias génicas, que se alzan como tratamientos que prometen por primera vez en la historia curar la enfermedad, y no simplemente tratarla. **Conclusiones:** La atención a la hemofilia ha presentado diversos retos a lo largo de la historia, y a pesar de que hoy existen grandes avances tecnológicos, no está garantizado que todos los afectados puedan tener acceso a ellos.

Palabras clave: Hematopatología; episodios de sangrado; factores de coagulación; enfermedad rara; terapia génica.

SUMMARY

History of hemophilia: a disease that affects more than one

Introduction: Hemophilia is a rare disease that, overall, affects more than a million people. Its care has historically presented many challenges, and still does, which is why it is important for the general population to know the history of this pathology. **Objective:** Describe the most important milestones in the understanding and medical care of hemophilia, for which a bibliographic search was carried out in scientific articles and institutional or specialized websites with recognized authority in hemophilia and public health. With this information, a narrative review of the history of hemophilia was constructed. **Results:** hemophilia has been studied since ancient times, but it only gained popular awareness when it became known that it was a disease that affected the English culture. From there, medical care has evolved, having to overcome various challenges. Today the challenges persist, with the appearance of inhibitors being one of the most important, but there are also many more therapeutic options, such as gene therapies, which stand as treatments that promise for the first time in history to cure the disease,

and not just treat it. **Conclusions:** Hemophilia care has presented various challenges throughout history, and despite significant technological advances today, it is not guaranteed that all those affected will have access to them.

Keywords: Hematopathology; bleeding episodes; coagulation factors; rare disease; gene therapy.

RESUMO

História da hemofilia: uma doença que afeta mais de um

Introdução: A hemofilia é uma doença rara que, em geral, afeta mais de um milhão de pessoas. Sua atenção historicamente apresentou muitos desafios e ainda assim, por isso é importante para a população em geral conhecer a história dessa patologia. **Objetivo:** Descreva os marcos mais importantes no entendimento e no atendimento médico da hemofilia; portanto, uma pesquisa bibliográfica foi realizada em artigos e sites científicos institucionais ou especializados com autoridade autorizada em hemofilia e saúde pública. Com essas informações, foi construída uma revisão narrativa da história da hemofilia.

Resultados: A hemofilia foi estudada desde a idade antiga, mas só se tornou popular quando foi anunciado que era uma doença que afetou o inglês. A partir daí seus cuidados médicos evoluíram, tendo que superar vários desafios. Hoje, os desafios persistem, sendo a aparência dos inibidores um dos mais importantes, mas também existem muitas opções terapêuticas, como terapias genéticas, que são levantadas como tratamentos que prometem pela primeira vez na história a curar a doença e não simplesmente tratá-la. **Conclusões:** A atenção da hemofilia apresentou vários desafios ao longo da história e, embora existam grandes avanços tecnológicos hoje, não é garantido que todos os afetados possam ter acesso a eles.

Palavras-chave: hematopatología; episódios de sangramento; factores de coagulación; enfermedad rara; terapia genética.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras son aquellas con muy baja frecuencia con respecto a una región. Debido a la baja prevalencia de estas enfermedades, existen muchos retos para llevar a cabo una correcta atención a las personas que las padecen. Por ello, los diagnósticos y tratamientos suelen ser difíciles de llevar a cabo [1]. Además, las enfermedades raras no suelen tener cura, sino que hay que tratarlas o llevar cuidados especiales de por vida [2]. Por ello, el tratamiento para estos padecimientos suele ser muy costosos. Por ejemplo, se estima que, en países desarrollados, el gasto en enfermedades raras representa alrededor del 10% de los gastos médicos directos, lo cual es muy alto considerando que la población atendida es tan sólo del 5 – 7% del total [3].

Se estima que existen alrededor de 7,000 enfermedades raras, y que se descubren 250 nuevas anualmente [1]. Alrededor del 80% de las enfermedades raras tienen una causa genética [3], y, lamentablemente, también son congénitas, por lo que la mayoría de personas que viven con enfermedades raras son infantes [2]; se estima que hasta el 75% de las enfermedades raras comprenden pacientes pediátricos [4].

La hemofilia es una enfermedad rara congénita que se caracteriza por la aparición de episodios de sangrado, frecuentes y espontáneos. Se debe a mutaciones en genes que codifican factores de coagulación. Estos genes en concreto, se localizan en el cromosoma X, y dado que las mujeres tienen dos pares de cromosomas X, y el varón sólo tiene uno, se trata de un desorden que los afecta casi exclusivamente a ellos, aunque las mujeres se consideran portadoras [5]. Existen dos principales tipos de hemofilia. La hemofilia A se debe a una mutación en el

gen *F8* que codifica para el factor de coagulación VIII (FVIII), afecta a 1:5,000 recién nacidos y es el tipo de hemofilia más severo. Por otro lado, la hemofilia B se debe a una mutación en el gen *F9* que codifica para el factor de coagulación IX (FIX). Es más rara que la hemofilia A, afectando a sólo 1:30,000 recién nacidos, pero también es mucho menos severa. Aunque se trata de enfermedades raras, se estima que alrededor del mundo existen más de 1.1 millones de personas que viven con hemofilia, de los cuales 400,000 son casos graves [6].

La hemofilia se ha intentado estudiar desde la edad antigua y siempre se han presentado retos para que las personas que la padecen tengan una mejor calidad de vida. Hasta la fecha, los retos no han terminado, simplemente han cambiado. Por eso, el presente trabajo construye una revisión narrativa de la historia de la hemofilia, resaltando hitos importantes para su entendimiento y su atención. A diferencia de otras revisiones disponibles, este trabajo no sólo aborda los hitos médicos del entendimiento y el tratamiento de la hemofilia, sino que los integra con una descripción de las barreras en el manejo y acceso a la atención de la enfermedad y de la percepción del padecimiento, cubriendo desde la antigüedad hasta los avances más recientes en terapia génica, permitiendo una visión integral de la historia de la hemofilia.

2. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos científicas como PubMed, Scopus, SciElo, Web of Science y Google Scholar, empleando palabras clave como “hemophilia”, “history”, “evolution”, “coagulation factors” y “treatment”. Se incluyeron artículos originales y revisiones arbitradas y publicadas en idioma inglés o español. Debido a que se trata de una revisión con enfoque histórico, no hubo restricción estricta con respecto al año de publicación de los trabajos, aunque se priorizaron fuentes de los últimos 5 años. También se emplearon páginas de internet oficiales que contuvieran información importante sobre hitos históricos en el entendimiento de la hemofilia, por ejemplo, de agencias gubernamentales de salud (como NHS), las industrias productoras de tratamientos contra esta enfermedad o de asociaciones y fundaciones de pacientes con hemofilia. Estas entidades participan directamente en la regulación, atención y documentación de la enfermedad, y han recopilado datos que ofrecen información retrospectiva confiable y contextualizada. Su inclusión complementa la literatura académica y permite una visión integral, especialmente en una revisión histórica.

3. DESARROLLO CONCEPTUAL

3.1. La hemofilia en la edad antigua y medieval

Alrededor del quinto siglo a.C., los griegos intentaron explicar la fisiología humana desde una perspectiva médica, y desarrollaron diferentes teorías para explicar el proceso de aparición de enfermedades. Una de las más aceptadas en ese entonces era la teoría de los cuatro humores, que dictaba que el organismo humano estaba compuesto por cuatro humores o fluidos, y la sangre era uno de ellos. Se suponía que un exceso de ellos podía causar enfermedad debido a su volumen o a su coagulación. De hecho, los médicos y filósofos de la antigua Grecia estaban muy interesados en estudiar la coagulación sanguínea; Hipócrates, quien desarrolló la teoría de los humores, fue aparentemente el primero en comprender que la sangre podía coagularse, pues en uno de sus textos describió la sangre espesa y densa como “sangre dura”, lo que aparentemente hacía referencia a sangre coagulada. Asimismo, en uno de sus textos introdujo por primera vez el término “trombo” para describir la coagulación. Por otro lado, Aristóteles es-

tudió la viscosidad y coagulación de la sangre en diferentes animales y en personas de diferente edad y sexo. En general, se llegó a pensar que la sangre coagulaba sólo cuando salía del organismo debido a que se enfriaba cuando entraba en contacto con el aire [7].

A pesar del gran interés en la coagulación sanguínea por los antiguos griegos, no se cuenta con muestra alguna que sugiera el estudio o aparición de hemofilia en esas épocas; la evidencia más antigua de casos de hemofilia data de escritos en papiro del antiguo Egipto. Asimismo, se cuenta con textos hebreos del Talmud de Babilonia del siglo II d.C. en el que se describen problemas hereditarios de hemorragias en varones después de la circuncisión [8].

Ya en el siglo XI, el famoso médico Al-Zahrawi – Albucasis escribió su segunda enciclopedia médica en la cual describió una enfermedad que, si se traduce al español, la nombró como “enfermedad de la sangre”, la cual tiene mucha similitud con lo que hoy se conoce como hemofilia, pues se caracterizaba por hemorragias provocadas por lesiones menores y que sólo afectaba a varones, los cuales incluso podían morir a causa del padecimiento. Albucasis admitió no conocer la causa de la enfermedad, lo cual a día de hoy agranda su estatus como el mejor médico de la época, pues el origen de la enfermedad era imposible de conocer en su medioevo. Asimismo, sugirió la cauterización como mejor tratamiento para los episodios de sangrado. En ese entonces, una enfermedad como esa no se había descrito anteriormente en ningún libro médico, por lo que se considera la primera descripción de la enfermedad [9].

Posteriormente, ya en el siglo XII, y, teniendo en cuenta los antecedentes del Talmud, el médico hebreo Moisés Ben Maimón (Maimónides), aplicó la norma para la circuncisión que establece que, si una mujer había tenido dos hijos varones que habían muerto por hemorragia después la circuncisión, este proceso quedaba exento para un tercer hijo. Esto se interpreta a día de hoy como el primer señalamiento médico oficial de que las madres son en realidad las portadoras de la enfermedad [10].

Como se verá más adelante, si bien es evidente que hubo casos de hemofilia a lo largo de la historia, no fue hasta el siglo XIX que comenzó a darse importancia a este padecimiento.

3.2. Siglo XIX: La primera descripción médica de la enfermedad, la popularización de la “Enfermedad Real” y el establecimiento del término “hemofilia”

En Inglaterra, en 1739, nació William Hewson, un cirujano y anatómista, considerado como el padre de la hematología, ya que aportó grandes avances en el estudio de glóbulos rojos y blancos. En 1759, este científico asistió a clases de anatomía con los hermanos William y John Hunter. Uno de ellos, John Hunter, había refutado una de las teorías de los antiguos griegos que dictaba que la sangre coagulaba al entrar en contacto con aire, pues demostró que también podía hacerlo al vacío, por lo que tenía que tratarse de algo intrínseco del fluido, y se pensó en que tal vez las propias células sanguíneas eran responsables de este proceso fisiológico. Más tarde, en 1770, Hewson describió el proceso de coagulación de la sangre llevado a cabo por el fibrinógeno, una proteína que funge como factor de coagulación, y con ello, demostró que el proceso de coagulación de la sangre no es llevado a cabo por células en sí, sino por factores de coagulación. Además, dejó el camino abierto para que más tarde se descubrieran otros factores de coagulación como la trombina y la protrombina, y que después se describiera la cascada de coagulación que lleva a cabo el organismo durante el proceso de cicatrización de heridas [11].

Por otra parte, el siglo XIX fue muy importante para el estudio y el entendimiento del impacto de la hemofilia en la sociedad. En 1803, el médico norteamericano John Conrad Otto publicó un texto en el que describió una enfermedad hemorrágica que se extendía por generaciones de familias, en las cuales las mujeres eran sanas, pero parecía que transmitían la enfer-

medad a su descendencia, de la cual sólo los varones se veían afectados por episodios hemorrágicos provocados por lesiones menores. Por lo tanto, comenzó a establecerse que se trataba de una enfermedad hereditaria en la que las mujeres eran portadoras, pero los varones la padecían, y la mayoría ni siquiera sobrevivía a la adultez. El Dr. Otto llamó a estos pacientes “sangradores”, y fue la primera descripción médica de esta enfermedad en tiempos modernos [12, 13].

En 1813, John Hay publicó el primer análisis de un árbol genealógico de una familia con hemofilia. En años posteriores se publicaron más análisis hasta que en 1820, Nasse publicó un artículo en el que se establece que este padecimiento es transmitido por mujeres no afectadas hacia sus hijos, que sí se veían afectados. A esto se le conoció como la Ley de Nasse. Ocho años más tarde, en 1828, se publicó la tesis de Frederich Hopff, estudiante de la Universidad de Zurich, en Suiza. La tesis se llamaba “Sobre la hemofilia o la predisposición hereditaria de sangrado fatal”, haciendo énfasis en la naturaleza hereditaria de este padecimiento y, además, haciendo uso del término “hemofilia” por primera vez en la historia [14], aunque, como se discutirá más adelante, todavía habría otros nombres para este padecimiento antes de que éste fuera plenamente aceptado.

Ya a mediados del siglo XIX, la hemofilia se popularizó; en aquel entonces se le conocía como la “Enfermedad Real” debido a que la Reina Victoria de Inglaterra, quien gobernó desde 1837 hasta 1901, era portadora de la enfermedad, por lo que algunas sus descendientes femeninas eran portadoras también, y algunos de sus descendientes varones la padecieron, incluyendo a su hijo Leopoldo, a quien se le conoció como el “Príncipe Sangrador”, pues desde los dos años de edad tuvo una vida marcada por episodios de hemorragias en diversos órganos y el dolor que eso conllevaba. El Dr. James Clark, quien atendía a Leopoldo, llamó a esta enfermedad “hematofilia”. Este término también fue adoptado por el periódico *The Lancet*, que reportaba el estado de salud del príncipe bajo la supervisión de la Reina Victoria [12, 13].

En 1883, Leopoldo, a los 31 años de edad y poco después del nacimiento de su hija, cayó por unas escaleras, ocasionándose un traumatismo leve en una rodilla, lo que le ocasionó dolor y un sangrado considerable. Para aliviar el dolor, Leopoldo recurrió a la morfina y, al día siguiente, sufrió un ataque epiléptico y murió. La Reina Victoria se encargó de difundir el sufrimiento de su hijo ante los medios, recalando que su familia estaba siendo perseguida por “la peor enfermedad” que ella conocía. Cabe recalcar que durante la época Victoriana, los periódicos comenzaron a tener una popularidad sin precedentes gracias a los esfuerzos de la reina, por lo que la “Enfermedad Real” se popularizó mucho en esa sociedad como una enfermedad exclusiva de la realeza. Para ese entonces, ya se aceptaba el término “hemofilia” (“amor por la sangre”), que, como se mencionó anteriormente, ya se había empleado en diferentes tesis y trabajos de investigación entre 1828 y 1854 [12].

Por otro lado, la descendencia de la Reina Victoria se relacionó con familias reales de otros países, generando más descendencia real con la enfermedad, por lo cual el término “Enfermedad Real” adquirió más fuerza. Por ejemplo, Alexandra, la nieta de la Reina Victoria, se casó con Nicholas, el Tsar de Rusia. Tuvieron un hijo en el verano de 1904, Alexei Nicolaievich, quien en algún momento de su infancia padeció de síntomas parecidos a los de la hemofilia, incluyendo episodios de sangrado. Cuando el niño tenía ocho años, presentó episodios de sangrado abdominal, dolor y fiebre, por lo que su madre, la emperatriz Alexandra, desesperada en busca de auxilio, mandó un telegrama pidiendo los rezos del entonces famoso “monje loco” Grigory Rasputin, quien se encontraba a kilómetros de distancia en su hogar en Pokrovskoe. Unos días después, el niño se curó milagrosamente, y su familia recibió una carta del monje diciendo que el niño se iba a recuperar. Esto hizo más legendaria la figura de Rasputin, pero a

día de hoy, se teoriza que el niño sólo presentó una enfermedad aguda, y no una hemofilia como se conoce hoy en día [15], pues se sabe que cuando se recurrió al monje, el niño había sufrido fiebre durante esos días, lo cual no es característico de la hemofilia. Alexei fue asesinado en 1918, a los trece años de edad, tan sólo cinco años después de ese suceso [13], y sus restos están desaparecidos, por lo que es imposible hacer un análisis molecular sobre ellos y confirmar el diagnóstico [15]. Cabe señalar que, a día de hoy, la Familia Real Británica no tiene rastro alguno de hemofilia [13].

Estos son sólo algunos de los episodios históricos más populares, pero cabe mencionar que la hemofilia también se presentó en más familias reales de Europa provenientes de España, Alemania, entre otras [9]. En la Figura 1 se muestra un árbol genealógico con algunos personajes de la realeza con hemofilia.

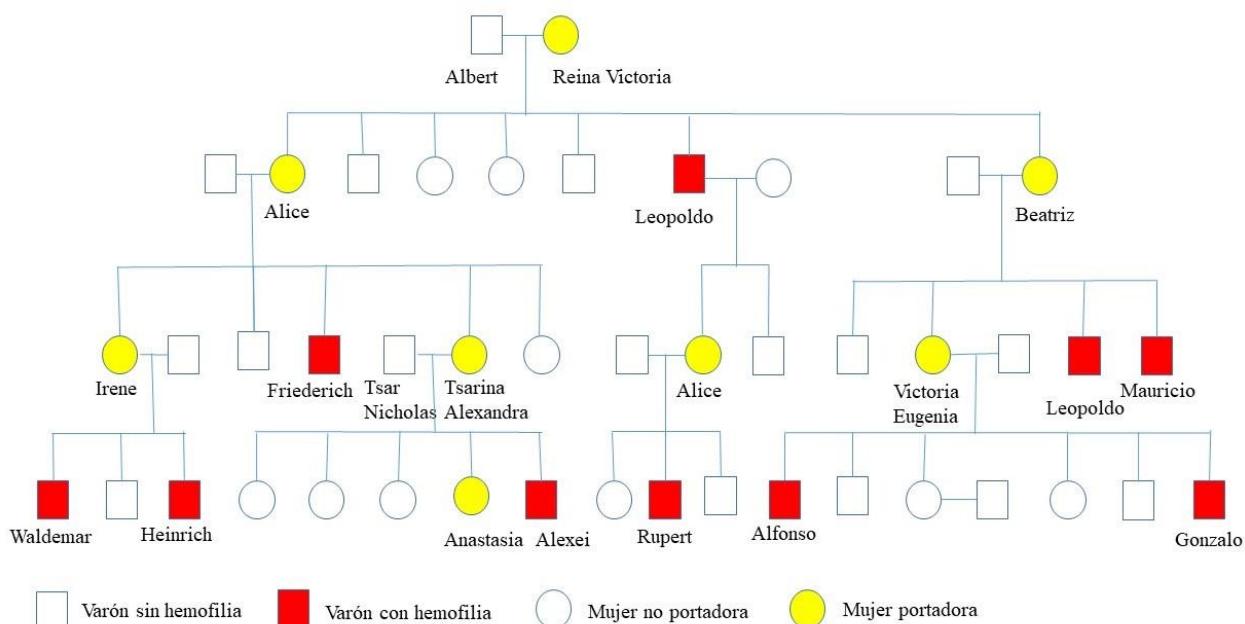


Figura 1. Árbol genealógico de las Familias Reales con hemofilia. Elaboración propia, basado en Ro-
gaev (2009) [16].

3.3. Primera mitad del siglo XX: Primeros avances en el entendimiento y tratamiento de la hemofilia y distinción entre hemofilia A y B

En 1905, un año después del nacimiento de Alexei, el hematólogo alemán Paul Oskar Morawitz presentó un modelo del proceso de coagulación que a día de hoy se conoce como la “teoría clásica” de dicho proceso: la protrombina es activada por el factor tisular y calcio para producir trombina, que convierte al fibrinógeno en fibrina, generando así la coagulación. Esta teoría se sostuvo por más de cuarenta años hasta que más tarde, en la década de 1950, se encontró que existen factores de coagulación que circulan de forma inactivada y que son a su vez activados por otros factores (factores V, VII, VIII, IX, XI, VWF), generando una cascada de coagulación que, de ser interrumpida, generaría una patología, como las hemofilias [8].

La década de 1930 vio grandes avances para comprender la hemofilia. Por ejemplo, en 1934 se observó que el empleo del veneno de algunas serpientes mejoraba la coagulación de pacientes con hemofilia [17]. Posteriormente, en 1937 se realizó uno de los más grandes hallazgos, pues los investigadores norteamericanos Patek y Taylor descubrieron el factor de coagulación VIII (FVIII), y que la administración intravenosa de precipitados plasmáticos mejoraba la coagulación [9]. Dos años después, en 1939, el patólogo norteamericano Kenneth Brinkhous

descubrió que los pacientes hemofílicos carecían de un factor plasmático, al cual llamó “factor antihemofílico”, que más tarde se determinó que se trataba precisamente de FVIII [17]. Esto fue muy importante, pues en esos años, se debatía sobre si la causa de la hemofilia era la ausencia o no de protrombina, pero Brinkhous había notado que sí había protrombina, pero su producción era lenta [14].

Un año más tarde, en 1940 se publicó el primer tratamiento exitoso para la hemofilia. Se trataba de un caso presentado en *The Lancet* en el que un niño de once años que había sufrido una hemorragia severa después de una cirugía, pero que había sobrevivido gracias a una transfusión sanguínea, por lo que comenzaron a emplearse transfusiones sanguíneas para tratar a los pacientes hemofílicos cuando estos presentaran episodios de sangrado, lo cual hizo que la esperanza de vida alcanzara una media de 39.7 años de edad [18]. Esto supuso el inicio de la concepción de la terapia de reemplazo para tratar la hemofilia.

Por otro lado, en Argentina se contaba con la Academia Nacional de Medicina, que, desde 1929 contaba con una sección de hemoterapia que brindaba atención a los hemofílicos. El director de este centro era el Médico argentino Alfredo Pavlosky, quien en 1944 creó la Fundación de Hemofilia [19], cuya tarea era generar grandes campañas para obtener donadores de sangre para llevar a cabo las transfusiones. Ese mismo año, Pavlosky descubrió que la sangre de un hemofílico podía curar el padecimiento de otro hemofílico. Lo que había hecho en realidad era hacer una transfusión entre un hemofílico carente de FVIII con la de uno carente de FIX [20], lo que lo llevó a distinguir entre dos tipos de hemofilia en 1947 [21]. En 1952, la hematóloga Rosemary Biggs del Reino Unido atendió al primer paciente oficialmente detectado de hemofilia por deficiencia del factor IX, por lo que a esta enfermedad se le llamó “enfermedad de Christmas”, que hoy se conoce como hemofilia B. En 1953 esta hemofilia se describió mejor y se reconoció como una variante mucho más rara y menos severa que la hemofilia por deficiencia de factor VIII, que hoy se distingue como hemofilia A [9].

Cabe mencionar que, a día de hoy, se sabe que la hemofilia que afectó a las familias reales en el siglo XX era específicamente hemofilia B [14].

3.4. Segunda mitad del siglo XX: Obtención de los primeros factores de coagulación para el tratamiento de la hemofilia y el descubrimiento de los inhibidores

En 1953, Rosenthal y sus colaboradores describieron un reporte de caso en el que tres judíos con parentesco presentaron hemorragia excesiva tras una extracción dental. Las muestras sanguíneas de estas tres personas coagulaban más lentamente que lo normal, pero de manera menos severa que los casos de hemofilia A y B. A esto se le conoció como el síndrome de Rosenthal, y hoy se conoce como hemofilia C, que se presenta cuando hay una alteración genética que afecta la expresión del factor de coagulación XI. Lo interesante de este padecimiento es que sí puede afectar a mujeres, y, de hecho, una de las tres personas judías del caso original de Rosenthal era una mujer [22]. Esto se debe a que la mutación en cuestión no está asociada a cromosoma X. Se trata de una hemofilia más rara, pero también de menor importancia clínica y los episodios de sangrado son muy raros, por lo que muchos individuos pueden tardar mucho en ser diagnosticados, y sólo suele ser de importancia cuando la persona va a someterse a cirugías [23]. Cabe mencionar que esta hemofilia tiene una prevalencia de 1 en 1 millón, y es más frecuente en judíos Ashkenazi [22].

Por otro lado, durante casi toda la década de 1950, los episodios de sangrado de los pacientes hemofílicos se trataban con transfusiones sanguíneas, y, aunque, como se mencionó anteriormente, esto mejoró un poco la esperanza de vida, lo cierto es que no había suficientes factores de coagulación presentes en sangre o plasma fresco con fines terapéuticos, por lo que

aún había muchos casos de muerte cuando los hemofílicos presentaban un traumatismo o se sometían a cirugía. Por ello, para comenzar con una nueva estrategia, la médica sueca Inga Marie Nelson en 1958 comenzó a experimentar con un régimen de profilaxis, el cual consistía en administrar infusiones regulares, lo cual tuvo mucho éxito, pues ya no se trataban y atendían los episodios de sangrado, sino que se prevenían, logrando una notable reducción [24]. Este hito es importante, pues, aunque tardó muchos años en consolidarse, a día de hoy, la profilaxis es la mejor estrategia de atención médica para los pacientes con hemofilia [8]. Sin embargo, en ese punto todavía faltaba tener un producto lo suficientemente práctico y efectivo para llevar a cabo una mejor atención médica.

En 1964, la Dra. Judith Graham Pool y su equipo de trabajo obtuvieron un preparado conocido como crioprecipitado. Para obtenerlo, congelaban una muestra de plasma y luego, la descongelaban lentamente a 1 – 6 °C. El producto resultante contenía una cantidad considerable de FVIII, por lo que era muy útil para tratar a los pacientes con hemofilia. Este tipo de productos es conocido como FVIII derivado de plasma (pdFVIII). Esta primera generación de pdFVIII también contenía otros factores como XIII, VWF y fibrinógeno. Desgraciadamente, este preparado también tenía muchas desventajas, pues se requerían grandes cantidades de muestra plasmática para obtener concentraciones adecuadas. Además, la producción, almacenamiento y transportes eran costoso. Esto cambió en la década de 1970, ya que comenzaron a producirse los concentrados a partir de plasma liofilizado, que era más práctico, pues eran de fácil reconstitución, haciendo posible que la terapia de reemplazo se llevara a cabo en casa, lo que representó la primera era dorada del tratamiento de la hemofilia [25].

A inicios de la década de 1970, se comenzó a comercializar la desmaprosina, un fármaco indicado para tratar la diabetes insípida central. A finales de esa misma década, este fármaco comenzó a emplearse para tratar la hemofilia A, ya que se observó que puede estimular la producción de FVIII. Sin embargo, nunca se empleó mucho con este propósito ya que no era lo suficientemente efectiva [26].

Por otro lado, ya en ese entonces se había dado a notar un fenómeno preocupante: en algunos pacientes, la terapia de reemplazo comenzó a fallar. Esta resistencia se debía a la aparición de aloanticuerpos; anticuerpos generados por el organismo contra los factores de coagulación exógenos administrados como terapia de reemplazo. A estos aloanticuerpos se les conoce como “inhibidores”, y a día de hoy siguen representando una complicación de importancia clínica para los pacientes con hemofilia A y B [26].

Entre 1974 y 1975, en el Centro de Hemofilia de la Universidad de Bonn, en Alemania, se llevó a cabo una nueva estrategia para evitar la aparición de inhibidores. Esta consistía en administrar repetidas veces los factores de coagulación de la terapia de reemplazo en concentraciones cada vez más grandes para que el organismo deje de producir inhibidores. A esta estrategia se le conoce como inducción de tolerancia inmune. Dr Hans-Hermann Brackmann fue responsable de esta estrategia, que llevó el nombre de “Protocolo de Bonn”. Aunque sí fue y es posible erradicar inhibidores con este enfoque, los resultados no suelen ser satisfactorios [27], por lo que aún hacía falta desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que resolvieran o evitaran el problema de los inhibidores.

En 1979 comenzaron a emplearse técnicas cromatográficas para separar FVIII de VWF, obteniendo un producto más puro [28]. Eso representó el inicio de la segunda generación pdFVIII, siendo la primera aquellos derivados plasmáticos que contenían otras proteínas animales además de FVIII, y esta, la segunda, que ya no las contenían [25].

Esa década vio grandes avances en la biología molecular, sobre todo con enfoque biotecnológico, lo que se vio reflejado en la investigación del tratamiento para la hemofilia. A inicios

de 1981, se inyectaron factores de coagulación a ratones de laboratorio BALB/c para producir anticuerpos contra ellos. Estos anticuerpos se emplearon para aislar, mediante cromatografía de afinidad, a los factores de coagulación presentes en muestras plasmáticas. Con ello se obtuvieron estos factores de coagulación completamente puros por primera vez en la historia, y, con ello, lograron caracterizarse y secuenciar el gen que los codificaba [28].

Sin embargo, estaba por ocurrir una tragedia: los factores de coagulación comercializados para su empleo en la práctica clínica no estaban libres de patógenos como virus y bacterias, pues en ese entonces se tenía un desconocimiento sobre enfermedades venéreas, pero debido a la pandemia del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Virus de Hepatitis C (VHC) [24]. Lamentablemente, en julio de 1982 se presentaron tres casos de enfermedades definitorias de SIDA en pacientes hemofílicos que no tenían comportamiento susceptible a contraer infección por VIH. Evidentemente, estos pacientes habían contraído el virus a partir de la administración de pdFVIII. Por desgracia, estos no fueron ni de cerca los únicos casos; alrededor del 50% de los pacientes con hemofilia A en Estados Unidos contrajeron VIH a partir del uso de pdFVIII, sólo por mencionar un país [28].

Mientras ocurría esta tragedia, había buenas noticias: con esa caracterización de los factores de coagulación iniciada un año antes, en 1982 se logró clonar el gen *F9*, que codifica para FIX, y, más tarde, en 1984, el gen *F8*, que codifica para FVIII. Esto dio pie a la investigación en la producción de factores de coagulación recombinantes; se inserta el gen en células cultivadas, las cuales expresan el gen y producen la proteína a concentraciones considerables, sin necesidad de aislarlos a partir de plasma. Esto era muy prometedor, pues iba a favorecer mucho la disponibilidad de estos productos terapéuticos [20], por lo que a partir de ese entonces, comenzaron a hacerse muchos esfuerzos científicos para lograr que esos productos fueran una realidad.

Por otro lado, hubo más buenas noticias, pues alrededor de 1985 comenzaron a aplicarse métodos de inactivación de patógenos en la producción de estos preparados, por lo que a partir de ese entonces, los productos comenzaron a ser más seguros [24]. A la par de eso, ese mismo año, se descubrió que los hepatocitos son las células encargadas de producir estos factores de coagulación, lo cual sería un hito importante para la elaboración de terapias génicas 30 años más tarde. Asimismo, en 1986 se encontró que la ausencia del dominio B en FVIII no afectaba su actividad biológica, lo cual también sería importante tiempo después para producir nuevas variantes terapéuticas de FVIII, como se verá más adelante [28].

Gracias a la clonación de genes realizada unos años atrás, para 1992 por fin se había logrado producir FVIII recombinante (rFVIII) [29]. La introducción de los productos recombinantes representó la segunda era dorada para el tratamiento de la hemofilia. Además, representaba el cese del empleo de fuentes animales para su producción, a diferencia de los pdFVIII, eliminando por completo el riesgo de contraer infecciones venéreas a partir de ellos [25] [25]. El FIX recombinante (rFIX) para tratar la hemofilia B se obtuvo hasta 1997 [29]. A pesar de que estos productos son de uso preferente, se siguieron empleando los pdFVIII y, de hecho, aunque en menor medida, se siguen empleando a día de hoy [28].

La primera generación de factores de coagulación recombinantes se produjo en líneas celulares de ovario de ratón chino. El medio de cultivo empleado contenía como aditivos insulina bovina, aprotinina bovina y albúmina sérica bovina. Además, en el producto final se contaba con albúmina humana como estabilizante, por lo que aún había proteínas de origen animal en los productos [30].

Por otro lado, entre 1994 y 1996, la OMS y otras organizaciones internacionales comenzaron a recomendar la profilaxis para atender a los pacientes con hemofilia severa, pero aún no

se realizaban ensayos clínicos que demostrarían los beneficios de su aplicación para los pacientes [31].

Asimismo, en esta década creció mucho la investigación en terapias génicas, que son productos terapéuticos que median sus efectos a través de transferencia o modificación de secuencias genéticas en humanos. De hecho, en esos años, la FDA publicó sus primeras guías que brindaban recomendaciones de acciones a llevar a cabo durante los ensayos preclínicos y clínicos, ya que muchos grupos de investigación estaban interesados en desarrollar terapias génicas para tratar diferentes enfermedades de causas genéticas [32].

La hemofilia no fue la excepción, pues en esta década comenzó a llevarse a cabo mucha investigación preclínica sobre terapias génicas para tratar esta enfermedad. Estas consisten en el empleo de vectores virales que contienen los genes que codifican para los factores de coagulación. Los vectores virales se dirigen al hígado, donde insertan el gen correcto a los hepatocitos para que estos puedan producir por sí solos los factores de coagulación. Dichos vectores se dirigen a los hepatocitos, donde insertan el gen, de manera que las células pueden sintetizar la proteína correcta por sí sola, sin la necesidad de recurrir a terapia de reemplazo con factores de coagulación externos. Por ejemplo, en 1993 se publicó un ensayo preclínico para la transferencia del gen *F9* a perros con deficiencia de FIX. Posteriormente, en 1995, se publicó un estudio llevado a cabo en ratones para la inserción del gen *F8*. Asimismo, en el periodo de 1996 – 2000 se hicieron varios estudios en ratones deficientes de FIX y FVIII, sólo por mencionar algunos ejemplos. Estos trabajos presentaron resultados prometedores, lo que supuso el inicio de la esperanza de la cura absoluta para las hemofilias [29]. Con estos estudios se dio fin al milenio, brindando un panorama prometedor para el futuro del tratamiento de una enfermedad rara muy antigua.

3.5. Primera década del siglo XXI: Evolución de los productos terapéuticos disponibles y estrategias para el tratamiento de la hemofilia

El milenio arrancó con una revolución importante para los productos disponibles para tratar la hemofilia A, pues se comenzaron a producir los rFVIII de segunda generación [24]. Estos productos seguían produciéndose en cultivos de ovario de hámster chino, pero también comenzaron a emplearse células renales de hámster bebé. Aunque el estabilizante del producto final ya era sacarosa y no una proteína animal, en los medios de cultivo se empleaba albúmina sérica humana. Otra diferencia importante es que algunos de los factores recombinantes comenzaron a tener el dominio B borrado [30]. Debido a que el dominio B no es importante para la actividad biológica, borrarlo conlleva múltiples ventajas, como mayor facilidad y rendimiento en el proceso de manufactura recombinante, reducción de inmunogenicidad y mejora de la farmacocinética [33].

Posteriormente, en el año 2003 comenzaron a producirse los rFVIII de tercera generación [24]. Estos productos se generan en cultivos celulares de ovario de hámster chino, y el producto final también puede encontrarse como la proteína completa o con el dominio B eliminado. Pero la gran diferencia es que el medio de cultivo no emplea ningún aditivo de origen animal, y el estabilizante del producto final es sacarosa o trehalosa, por lo que por primera vez en la historia se contó con factores de coagulación sin ninguna proteína animal adicional [30].

Por otro lado, a pesar de que desde muchos años atrás ya se había comenzado a vislumbrar la profilaxis como una estrategia terapéutica prometedora para atender la hemofilia, en realidad no se habían llevado a cabo ensayos clínicos que lo demostrarán. En 2007, Manco-Johnson publicó un estudio clínico en el que les dio seguimiento a niños menores de 30 meses durante nueve años. El estudio consistió de un grupo de pacientes que había recibido factores

de coagulación a modo de profilaxis contra otro que recibió el tratamiento bajo demanda, es decir, sólo al presentar episodios de sangrado. Como resultado, se observó que el riesgo de daño en articulaciones era seis veces mayor en el grupo del tratamiento bajo demanda comparado con el grupo que recibió profilaxis. Esto dio a pie a que otros investigadores llevaran a cabo ensayos clínicos y se concluyó que, aunque la profilaxis conlleva un mayor consumo de factores de coagulación, la tasa de sangrado se puede reducir notablemente, teniendo tasas de hemorragia anuales de 0.7 contra 37.4, por lo que claramente la profilaxis es una estrategia terapéutica más favorable [34]. En esta década, se estimó que más del 90% de los hospitales europeos que atendían hemofilia ya habían adoptado la profilaxis para atender a los pacientes con este padecimiento [31].

3.6. Segunda década del siglo XXI y el estado actual de la hemofilia: Factores de coagulación de vida media extendida, nuevas opciones terapéuticas y terapias génicas

La década arrancó con una gran promesa, pues en 2010 comenzaron a realizarse ensayos clínicos en pacientes con hemofilia B para tratar su afección con terapia génica. Esta consistió de la administración intravenosa de un vector adenoasociado (AAV) que contenía el gen *F9*. Este primer intento empleó un vector AAV serotipo 8 (AAV8) y el gen *F9* de tipo silvestre [29], es decir, el original. El vector AAV8 es muy empleado en investigación de terapias génicas, y, de hecho, ya se había empleado en los ensayos preclínicos para tratar la hemofilia [35]. Sin embargo, también se diseñaron y se probaron muchos más vectores para evaluar diferentes opciones. Asimismo, también se emplearon otras variantes del gen *F9*, encontrando que una variante hiperactiva del gen conocida como Pauda producía niveles mucho más elevados de FIX (5 a 10 veces mayores). Posteriormente, en 2014 se hicieron pruebas clínicas para terapia génica contra la hemofilia A. Se emplearon vectores AAV con gen *F8* modificado para que produjera FVIII sin el dominio B, pues, como se ha mencionado, esa porción no es esencial en la actividad biológica de la proteína y su remoción facilita el desarrollo de productos, incluyendo el gen empleado en terapias génicas. A pesar de estos avances, se notó que la producción de factores de coagulación era muy variable en todos los ensayos clínicos de estas terapias génicas, de manera que los resultados eran muy impredecibles, por lo que hacía falta más trabajo [29].

Desde 2013 y a lo largo de la década, la FDA comenzó a aceptar nuevos rFVIII de vida media estándar que tenían modificaciones estructurales tales como el dominio B truncado o con modificaciones posttraduccionales no presentes en la proteína humana para evitar inmunogenicidad y la aparición de inhibidores. Algunos ejemplos de estos productos son Turoctocog alfa (NovoEight, de Novo Nordisk), Simoctocog alfa (Nuwiq, de Octapharma), Octocog alfa (Kovaltry, de Bayer) y Lonoctocog alfa (Afstyla, de CSL Behring). Asimismo, a partir de 2014 se comenzaron a aceptar factores de coagulación con vida media extendida. Estos productos necesitan una menor frecuencia de administración, lo que favorece la adherencia terapéutica, optimiza la utilización de recursos sanitarios, previenen por más tiempo los episodios de sangrado y reducen la posibilidad de aparición de inhibidores, por lo que representan una gran mejora en las opciones terapéuticas para los pacientes con hemofilia. Para lograr que estos productos tengan una vida media extendida, es necesario que tengan modificaciones estructurales importantes, por lo que consisten en factores de coagulación con pegilaciones, con dominio B borrado o truncado o fusionados con un dominio Fc de inmunoglobulinas G (IgG), lo que altera la degradación y eliminación de los factores de coagulación. Algunos ejemplos de estos productos son Efmoroctocog alfa (Eloctate, de Biogen/Sobi, aprobado en 2014) y Rurioc-

tocog alfa pegol (Adynovate, de Shire, aprobado en 2015) [36]. De manera muy similar, también comenzaron a aceptarse rFIX de vida extendida [37]. Los productos FVIII pueden extender su vida media 1.5 – 1.7 veces, mientras que los FIX pueden hacerlo 4 – 5 veces [38].

El 26 de octubre del 2017, la FDA le confirió la designación de terapia innovadora a valoctocogene roxaparvovec, una terapia génica desarrollada por BioMarin para tratar la hemofilia A, lo que significaba que podían seguir adelante con sus pruebas clínicas, pero aún no estaba aprobada para comercializarse [39]. Esto anunciaría una gran promesa al futuro próximo.

El 16 de noviembre del 2017, la FDA aceptó emicizumab para el tratamiento de la hemofilia A con inhibidores. Un año más tarde, en 2018, se aceptó para el empleo de pacientes sin inhibidores [40]. Se trata de un anticuerpo biespecífico que se une a FIXa y FIX que mimetiza la actividad biológica normal de FVIII en la cascada de coagulación [37], es decir, funge la misma función que el factor de coagulación. Esta estrategia terapéutica es un ejemplo de “terapia de sustitución”, en la que, a diferencia de la terapia de reemplazo, se emplea una molécula completamente diferente a la endógena pero que puede cumplir la misma función. Debido a que no tiene parecido alguno con los factores de coagulación, emicizumab no es susceptible a ser neutralizado por aloanticuerpos, por lo que es una buena opción terapéutica para los pacientes hemofílicos con inhibidores, aunque, lamentablemente, no es tan efectivo como la terapia de reemplazo, por lo que se prefiere emplear factores de coagulación como primera opción terapéutica [18].

A pesar de ello, el desarrollo y lanzamiento de este medicamento representa un hito en la historia de la hemofilia, pues se trata de una alternativa terapéutica que puede ser la única esperanza terapéutica para pacientes con inhibidores, cuya terapia de reemplazo ha fallado; es importante considerar que la estrategia de inducción de tolerancia inmune para erradicar los inhibidores propuesta inicialmente por el Protocolo de Bonn tiene una tasa de fallo del 10 – 40% y se trata de un enfoque muy costoso (USD\$ 11.388,00/kg/año para el régimen de dosis bajas) [41], por lo que esta alternativa terapéutica es bienvenida para los pacientes y los sistemas de salud. Además, es un muy buen ejemplo de cómo el diseño inteligente de medicamentos a partir del estudio de los mecanismos de acción puede conducir a productos que son verdaderamente beneficiosos para los pacientes que los necesitan. Cabe señalar que este medicamento es producto de un arduo trabajo de investigación que comenzó en el año 2000 con la evaluación de más de 2,400 anticuerpos candidatos producidos por ingeniería genética [42].

Alrededor de ese tiempo también se evaluaron otros productos de sustitución. Por ejemplo, concizumab, un anticuerpo monoclonal que favorece la producción de trombina, pero que no ha probado la eficacia suficiente. Otro ejemplo es fiturisan, un compuesto que baja los niveles de antitrombina en plasma debido a que interfiere en su RNA y, aunque tiene efectos prometedores, en 2017 uno de los voluntarios con hemofilia A severa en el estudio clínico de fase II presentó un evento trombótico fatal, por lo que la FDA suspendió la evaluación [38].

El 22 de noviembre del 2022, la FDA aprobó tranacogene dezaparvovec-drlb, desarrollado por CSL Behring y comercializado bajo el nombre de Hemgenix®. Se trata de una terapia génica que consiste de un vector AAV serotipo 5 (AAV5) que contiene el gen *F9* tipo Pauda. Esta terapia consiste en una única administración por vía intravenosa y está indicada para pacientes adultos con hemofilia B [43]. Este medicamento salió a la venta con un precio de USD\$ 3.5 M, convirtiéndose en el medicamento más costoso del mundo y de la historia hasta ese momento. Debido a este controversial precio, muchos sistemas de salud alrededor del mundo no pueden costear este medicamento, y aquellos que podrían, han puesto en duda si es conveniente. Por ejemplo, a mediados del 2023 se anunció que el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) desaconsejó en principio la cobertura a modo de reembolso de

Hemgenix® por parte del Servicio Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra después de encontrar incertidumbre sobre la efectividad a largo plazo del medicamento [44]. Sin embargo, la negociación continuó.

Mientras tanto, el 29 de junio de 2023 la FDA aprobó valoctocogene-roxaparvovec-rvox, la terapia génica desarrollada por BioMarin para tratar la hemofilia A y comercializada finalmente bajo el nombre de Roctavian™. Al igual que Hemgenix®, Roctavian™ consiste de un vector AAV5, pero, en este caso, evidentemente, el gen que contiene es *F8*. Esta terapia también está diseñada para administrarse una sola vez, por vía intravenosa. Está indicada para pacientes con hemofilia A severa y sin historial de inhibidores (Drugs.com, 2023). El costo de esta terapia también ha causado controversias, pero los sistemas de salud de algunas naciones han logrado hacer buenas negociaciones al respecto; BioMarin anunció que el costo de esta terapia sería de USD\$2.9M para los Estados Unidos. Como suele suceder, en Europa el precio iba a ser menor, de manera que se garantizaran ganancias de USD\$1.5M para los desarrolladores [45]. En Alemania, se logró una negociación tal que el costo por vial sería de alrededor de €28,933.53, lo que se traduciría en ganancias netas de USD\$900,000 para BioMarin. Esto es un claro ejemplo de una buena negociación de precios farmacéuticos [46].

El 26 de abril del 2024, la FDA aprobó fidanacogene elaparvovec-dzkt (BEQVEZ™), otra terapia génica de una única dosis para tratar la Hemofilia B, desarrollada por Pfizer [47]. Tiene el mismo funcionamiento que Hemgenix®, y, de hecho, también consiste de un vector AAV, la diferencia es que, en este caso, se trata de una cápside viral recombinante AAVRh74var derivada de un serotipo AAV natural Rh74 [48]. Este producto tiene el mismo precio de venta que Hemgenix® [49], por lo que es su competidor directo en caso de ser aceptado por los sistemas de salud.

El 27 de junio del 2024, se anunció que el NICE finalmente recomendó a la NHS de Inglaterra cubrir la terapia con Hemgenix® [50]. Este trato es el primero en su clase, ya que se trata de un acuerdo basado en resultados, lo que refleja la confianza que tiene CLS Behring en su producto. Esto garantizará el acceso a pacientes elegibles para este tratamiento en esta región. Los resultados a largo plazo aún están por verse [51].

3.7. Perspectivas a futuro

En este trabajo se presenta una revisión narrativa actualizada de la historia de la hemofilia. En la Tabla 1 se muestran las características de los diferentes tipos de hemofilia que se conocen a día de hoy, mientras que en la Tabla 2 se muestra la cronología de hitos históricos de este padecimiento construida a partir de la revisión realizada.

Tabla 1. Características clínicas de los diferentes tipos de hemofilia [6, 23].

Carac- terística	Hemofilia A	Hemofilia B	Hemofilia C
Factor defi- ciente	FVIII	FIX	FXI
Gen afectado	<i>F8</i>	<i>F9</i>	<i>F11</i>
Prevalencia	1:5,000 nacidos vivos varones	1:30,000 nacidos vivos varones	1:1,000,000 (más común en judíos Ashkenazí)
Severidad clínica	Alta (frecuentes hemorragias espontáneas)	Moderada a alta	Leve (sangrados usualmente quirúrgicos)
Diagnóstico habitual	Infancia temprana	Infancia temprana	Etapas posteriores (cirugías o extracciones dentales)

Tratamiento principal	Reemplazo de FVIII (recombinante o plasmático), emicizumab	Reemplazo de FIX (recombinante o plasmático)	En general, no requiere tratamiento regular
Complicaciones comunes	Inhibidores, daño articular	Inhibidores	Poco frecuentes

Tabla 2. Cronología de hitos médicos más relevantes de la hemofilia.

Año	Hito histórico	Descripción
Siglo II d.C.	Primeros registros clínicos	En el Talmud de Babilonia se describen hemorragias hereditarias en varones tras la circuncisión.
1803	Descripción moderna inicial	John Otto describe una enfermedad hemorrágica hereditaria que afecta solo a varones.
1828	Término "hemofilia"	Frederich Hopff introduce por primera vez el término "hemofilia".
1837–1901	Popularización como "Enfermedad Real"	La reina Victoria de Inglaterra transmite la enfermedad a descendientes reales europeos.
1940	Primer tratamiento exitoso	Uso de transfusión sanguínea para tratar hemorragia grave en un niño con hemofilia.
1944–1947	Identificación de tipos A y B	Alfredo Pavlovsky distingue dos tipos de hemofilia; se reconoce oficialmente la hemofilia B.
1958	Inicio de la profilaxis	Inga Marie Nilsson propone régimen profiláctico para prevenir sangrados.
1964	Desarrollo de crioprecipitados	Judith Graham Pool obtiene un preparado rico en FVIII derivado de plasma.
1982	Crisis por VIH	Se documentan casos de VIH por uso de pdFVIII contaminado.
1992	Aparición de FVIII recombinante	Se introduce el primer rFVIII recombinante, sin proteínas plasmáticas humanas.
2003	rFVIII sin proteínas animales	Tercera generación de productos recombinantes sin aditivos de origen animal.
2007	Primer ECA de profilaxis	Se publica estudio clínico que demuestra superioridad de la profilaxis frente a tratamiento a demanda.
2017	Aprobación de emicizumab	Primer anticuerpo biespecífico aprobado para pacientes con hemofilia A con inhibidores.
2022–2024	Primeras terapias génicas aprobadas	La FDA aprueba Hemgenix®, terapia génica para hemofilia B. Posterior aprobación de Roctavian™ (hemofilia A) y Beqvez™ (hemofilia B).

La hemofilia es una enfermedad rara que se ha presentado en diferentes países a lo largo de la historia, e incluso ha llegado a presentarse en algunos personajes históricos como la realeza inglesa. Es evidente que históricamente, el tratamiento para este padecimiento ha enfrentado diferentes retos, por lo que ha tenido que evolucionar a lo largo de los años; pasó de consistir en hacer curaciones a las heridas para evitar las hemorragias, a ser tratado con terapia génica. Lo que es un hecho, es que el entendimiento de esta patología y el desarrollo de diferentes opciones terapéuticas han logrado que la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad aumente sustancialmente. Antes de la década de 1970, la esperanza de vida de pacientes hemofílicos era de 20 – 30 años. Actualmente, la esperanza de vida con los tratamientos actuales es de > 70 años, al menos en países desarrollados [52]. En la Tabla 3 se muestra la

evolución de la esperanza y calidad de vida de los pacientes con hemofilia a lo largo del tiempo.

Tabla 3. Evolución de la esperanza y calidad de vida de los pacientes con hemofilia a lo largo de la historia [21, 52-54].

Periodo	Tratamientos disponibles	Esperanza de vida	Calidad de vida	Percepción Social y acceso a la atención
Antes de 1940	Cuidado empírico (curaciones, cauterización)	< 15 años	Muy baja. Alta mortalidad infantil	“Enfermedad maldita” o “Enfermedad real”, sin acceso a tratamiento.
1940–1960s	Transfusiones sanguíneas y crioprecipitados derivados de plasma	~20–30 años	Baja. Riesgo elevado ante cirugías o traumatismos	Aumenta la visibilidad y entendimiento del padecimiento. Atención médica muy limitada.
1970s–1980s	PdFVIII/pdFIX.	~40 años	Moderada. Riesgo de infecciones (VIH, VHC)	Infecciones por VIH y VHC dañan la reputación del tratamiento; comienza la desigualdad global en acceso
1990s–2000s	Recombinantes de primera generación. Recombinantes sin proteínas animales, inicio de profilaxis	~50–65 años	Buena. Menor riesgo infeccioso, menos sangrados articulares	Comienzan asociaciones de pacientes, aumenta la visibilidad y mejora la imagen social, pero crecen las brechas entre países ricos y pobres
2010s–2020s	Vida media extendida, emicizumab, terapias génicas	Proyección a > 70 años	Alta. Menos episodios de sangrado y menor carga terapéutica. Se espera remisión sostenida.	Acceso restringido por alto costo y desigualdad estructural. Poca actualización en guías de práctica clínica y compendios en países en desarrollo

En años recientes, se ha demostrado que los productos de vida media prolongada no sólo tienen más ventajas clínicas e industriales sobre aquellos de vida media convencional, sino que, además, son más costo-efectivos [55]. Por lo tanto, la evidencia científica sugiere que, a día de hoy, la mejor estrategia para atender la hemofilia es a través de la profilaxis con factores de coagulación recombinantes FVIII o FIX de vida media extendida, de las cuales ya existen actualmente varias opciones en el mercado. Sin embargo, no se puede decir que es la terapia universal en todo el mundo. Por ejemplo, en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud (CNIS) de México de 2023, sólo se contemplan dos formulaciones de FIX, ambas de vida media estándar [56]. La pandemia por COVID-19 atrasó el proceso de los acuerdos en este país, pero se tiene pensado que, al igual que como ya está planteado el CNIS, los FIX adquiridos deben ser de origen recombinante o derivados de plasma, sin especificar su vida media [57].

Asimismo, a día de hoy, la aparición de inhibidores sigue siendo un problema con repercusiones clínicas y económicas importantes, y, a pesar de que no se ha llegado a una solución para esta situación, se han logrado desarrollar estrategias y que han devuelto la esperanza a los pacientes con inhibidores, como lo es la inducción de tolerancia inmune o, más importante aún, el fármaco emicizumab.

Por otro lado, actualmente los países de primer mundo con empresas farmacéuticas de gran poder económico se han esforzado mucho en el desarrollo de terapias génicas para diferentes padecimientos, y en la última década, el medicamento más costoso del momento es una

terapia génica para una enfermedad rara [3]. A día de hoy, se cuenta con tres terapias génicas para tratar la hemofilia (dos para hemofilia B y una para hemofilia A). Las tres cuentan con el mismo precio de venta (USD\$ 3.5 M), y, a día de hoy, sostienen el récord de ser los medicamentos más costosos del mundo y de la historia.

La efectividad de estos tratamientos está por verse, pues su efectividad a largo plazo es incierta, pero, más importante aún, su uso. Y es que se trata de terapias muy difíciles de pagar para las personas y los sistemas de salud. El propósito de estas terapias es que beneficien a las personas que las necesitan, y, a pesar de ello, su acceso a la mayoría de estas personas es incierto. Aun así, el simple hecho de que estas terapias existan no sólo refleja el poderío de los avances tecnológicos que puede ejercer la industria farmacéutica, sino que representan una esperanza para las personas afectadas por esta enfermedad. Esta revisión deja en evidencia los grandes avances que se han presentado a lo largo de la historia para tratar la hemofilia, por lo que, a pesar de que las terapias génicas parezcan inalcanzables para la mayoría de los pacientes, tal vez en un futuro pueda considerarse una opción terapéutica accesible y asequible.

Por último, cabe recalcar que a pesar de que la hemofilia es una enfermedad rara que, en teoría, no afecta a muchas personas, es importante recordar el valor individual de cada vida humana y el derecho a la salud que todos tenemos. Por ello, es de gran relevancia para el público en general conocer la historia de una de las enfermedades más antiguas de la humanidad y que, a día de hoy, sigue siendo de importancia clínica, social y económica, pero, sobre todo, humana. Por ello, cada avance científico y tecnológico que se ha logrado para entender o tratar la hemofilia (desde la descripción del proceso de coagulación en 1770, la clonación de los factores de coagulación hasta el desarrollo de terapias génicas), supone también un escalón más en la calidad de vida de personas y familias que por generaciones habían sido condenadas a vivir, desde el nacimiento, una vida con limitaciones, dolor y miedo.

4. CONCLUSIONES

La presente revisión bibliográfica se realizó con el objetivo de comprender los más grandes hitos en la historia de la hemofilia, de su entendimiento y su tratamiento. En ella, se señala que la atención médica de este tratamiento ha sufrido diferentes retos, muchos de los cuales se han logrado superar, como los productos derivados de plasma con agentes infecciosos, o el desarrollo de productos con vida media extendida para mejorar la efectividad. Sin embargo, aún existen muchos retos, como la aparición de inhibidores o los altos costos que presentan las terapias, sobre todo las más novedosas. Sin embargo, es destacable que a día de hoy se cuenta con varias opciones terapéuticas, y es innegable que, a lo largo de la historia, la esperanza y calidad de vida de las personas que viven con esta enfermedad ha mejorado mucho. Conocer la historia de la patología puede ayudar a la comunidad científica, a los pacientes y al público general a superar de mejor manera los retos que vengan por delante. También es importante reconocer que, a pesar de que la hemofilia es una enfermedad rara, y no afecta a una gran población, cada vida humana es importante, y todos individualmente tenemos derecho a la salud, por lo cual debe ser de interés común el conocer la historia y el estado actual de esta patología.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor declara no presentar ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. A. Visibelli, B. Roncaglia, O. Spiga & A. Santucci. The impact of artificial intelligence in the odyssey of rare diseases. *Biomedicines*, **11**(3), 887 (2023). Doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030887>
2. S. Witt, K. Schuett, S. Wiegand-Grefe, J. Boettcher & J. Quitmann. Living with a rare disease - experiences and needs in pediatric patients and their parents. *Orphanet J. Rare Dis.*, **18**, 242 (2023). Doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02837-9>
3. I. Papaioannou, J.S. Owen & R.J. Yáñez-Muñoz. Clinical applications of gene therapy for rare diseases: A review. *Int. J. Exp. Pathol.*, **104**(4), 154–176 (2023). Doi: <https://doi.org/10.1111/iep.12478>
4. S. Somanadhan, R. O'Donnell, S. Bracken, S. McNulty, A. Sweeney, D. O'Toole, *et al.* Children and young people's experiences of living with rare diseases: An integrative review. *J. Pediatr. Nurs.*, **68**, e16–e26 (2023). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2022.10.014>
5. E. Soffer, K. Coleman & G. Batsuli. The impact of concurrent X chromosome anomalies on diagnosis and bleeding phenotype in children with hemophilia: A single-institution case series. *Pediatr. Blood Cancer*, **70**(7), e30400 (2023). Doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.30400>
6. N. Chernyi, D. Gavrilova, M. Saruhanyan, E.S. Oloruntimehin, A. Karabelsky, E. Bezsonov & A. Malogolovkin. Recent advances in gene therapy for hemophilia: Projecting the perspectives. *Biomolecules*, **14**(7), 854 (2024). Doi: <https://doi.org/10.3390/biom14070854>
7. G. Tsoucalas, M. Karamanou, T.G. Papaioannou & M. Sgantzos. Theories about blood coagulation in the writings of ancient Greek medico-philosophers. *Curr. Pharm. Des.*, **23**(9), 1275–1278 (2017). Doi: <https://doi.org/10.2174/1381612822666161205120848>
8. S. Sarmiento-Doncel, G.A. Díaz-Mosquera, J.M. Cortes, C. Agudelo-Rico, F.J. Meza-Cadavid & R.G. Peláez. Haemophilia A: A review of clinical manifestations, treatment, mutations, and the development of inhibitors. *Hematol. Reports*, **15**(1), 130-150 (2023). Doi: <https://doi.org/10.3390/hematolrep15010014>
9. A. Kaadan & M. Angrini. Who discovered hemophilia? *J. Brit. Islam. Med. Assoc.*, **11**(4), 1–7 (2022). URL: <https://www.jbima.com/article/who-discovered-hemophilia/>
10. F. Rosner. Hemophilia in classic rabbinic texts. *J. Hist. Med. Allied Sci.*, **49**(2), 240–250 (1994). Doi: <https://doi.org/10.1093/jhmas/49.2.240>
11. D. Doyle. William Hewson (1739–74): The father of haematology. *Br. J. Haematol.*, **133**(4), 375–381 (2006). Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06037.X>
12. A.R. Rushton. Leopold: The “Bleeder Prince” and public knowledge about hemophilia in Victorian Britain. *J. Hist. Med. Allied Sci.*, **67**(3), 457–490 (2012). Doi: <https://doi.org/10.1093/jhmas/jrr029>
13. Z. Qasim, A. Wazeer, A. Shaukat, N. Saba, R.T. Mahmood & S. Ahmed. The past and future of haemophilia: A narrative review. *Mirpur J. Med. Sci.*, **1**(1), 51–57 (2023). URL: <https://mjms.org.pk/index.php/mjms/article/view/8>
14. W. Schramm. The history of haemophilia – a short review. *Thromb. Res.*, **134**(Suppl. 1), S4–S9 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.10.020>
15. J.M.L. Kendrick. Russia's imperial blood: Was Rasputin not the healer of legend? *Am. J. Hematol.*, **77**(1), 92–102 (2004). Doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.20150>
16. E.I. Rogaev, A.P. Grigorenko, G. Faskhutdinova, E.L. Kittler & Y.K. Moliaka. Genotype analysis identifies the cause of the “Royal disease”. *Science*, **326**(5954), 817-817 (2009). Doi: <https://doi.org/10.1126/science.1180660>
17. N. Sidharthan & R. Sudevan. Low dose prophylaxis in hemophilia care. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.*, **36**(1), 16–25 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01147-0>
18. H.E. Castro, M.F. Briceño, C.P. Casas & J.D. Rueda. The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type A treatment: A systematic review. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.*, **30**(1), 1–11 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1007/S12288-012-0209-0>
19. Fundacion de la Hemofilia: Desde 1944. Our history. Buenos Aires. URL: <http://legacy.hemofilia.org.ar/en/our-history>, accesado el 6 de noviembre de 2024.

20. M. Franchini & P.M. Mannucci. Past, present and future of hemophilia: A narrative review. *Orphanet J. Rare Dis.*, **7**, 24 (2012). Doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-24>
 21. Great Lakes Hemophilia Foundation. History of bleeding disorders. URL: <https://glhf.org/resources/facts-about-bleeding-disorders/history-of-bleeding-disorders/>, accesado el 6 de noviembre de 2024.
 22. J.A.S. Lopes, A.C.A.D. Santos, T.S. Espósito, N.N.S. Magalhaes, R.M. Almeida, A.D.C. Gusmão, O.F.D. Santos, L.O.W. Rodrigues, C.M. Oliveira & D.O.W. Rodrigues. Hemophilia C: A rare case report in woman. *Hematol. Transfus. Cell Ther.*, **43**(Suppl. 1), S227 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.384>
 23. X. Zhang, M. Lewandowska, M. Aldridge, K. Iglay, E. Wolford & A. Shapiro. Global epidemiology of Factor XI deficiency: A targeted review of the literature and foundation reports. *Haemophilia*, **29**(2), 423–434 (2023). Doi: <https://doi.org/10.1111/hae.14687>
 24. M.C. Ozelo & G.G. Yamaguti-Hayakawa. Impact of novel hemophilia therapies around the world. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, **6**(3), e12695 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1002/rth2.12695>
 25. M.G. Español, J.N. Mistretta, M.D. Tarantino & J.C. Roberts. The evolution of hemophilia therapeutics: An illustrated review. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, **8**(3), 102308 (2024). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.102308>
 26. X. Chin, S.W. Teo, S.T. Lim, Y.H. Ng, H.C. Han & F. Yap. Desmopressin therapy in children and adults: Pharmacological considerations and clinical implications. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **78**(6), 907–917 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03297-z>
 27. H.-H. Brackmann, G.C. White II, E. Berntorp, T. Andersen & C. Escuriola-Ettingshausen. Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia*, **24**(S3), 3–14 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1111/hae.13445>
 28. G. Ling & E.G.D. Tuddenham. Factor VIII: the protein, cloning its gene, synthetic factor and now – 35 years later – gene therapy; what happened in between? *Br. J. Haematol.*, **189**(3), 400–407 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.16311>
 29. R. Kaczmarek. Gene therapy – Are we ready now? *Haemophilia*, **28**(S4), 35–43 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1111/hae.14530>
 30. M. Franchini & G. Lippi. Recombinant factor VIII concentrates. *Semin. Thromb. Hemost.*, **36**(5), 493–497 (2010). Doi: <https://doi.org/10.1055/S-0030-1255443>
 31. M. Moreno-Moreno & R. Cuesta-Barriuso. A history of prophylaxis in haemophilia. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, **30**(1S Suppl. 1), S1–S3 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1097/mbc.0000000000000844>
 32. L. Lapteva, T. Purohit-Sheth, M. Serabian & R.K. Puri. Clinical development of gene therapies: The first three decades and counting. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.*, **19**, 387–397 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.10.004>
 33. C.M. Kessler, J.C. Gill, G.C. White II, A. Shapiro, S. Arkin, D.A. Roth, X. Meng & J.M. Lusher. B-domain deleted recombinant factor viii preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: A randomized, three-way crossover study. *Haemophilia*, **11**(2), 84–91 (2005). Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2005.01068.X>
 34. W. Miesbach & F. Eladly. Current and future options of haemophilia A treatments. *Expert Opin. Biol. Ther.*, **21**(11), 1395–1402 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1908993>
 35. L. Zhao, Z. Yang, M. Zheng, L. Shi, M. Gu, G. Liu, F. Miao, Y. Chang, F. Huang & N. Tang. Recombinant adeno-associated virus 8 vector in gene therapy: Opportunities and challenges. *Genes Dis.*, **11**(1), 283–293 (2024). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.02.010>
 36. S. Raso & C. Hermans. Recombinant factor VIII: Past, present and future of treatment of hemophilia A. *Drugs of Today*, **54**(4), 269–281 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1358/dot.2018.54.4.2800622>
 37. A. Trinchero, M. Sholzberg & D. Matino. The evolution of hemophilia care: Clinical and laboratory advances, opportunities, and challenges. *Hamostaseologie*, **40**(3), 311–321 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1055/a-1175-6530>
 38. P.M. Mannucci. Hemophilia therapy: The future has begun. *Haematologica*, **105**(3), 545 (2020). Doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232132>
-

-
39. Drugs.com®. Roctavian FDA approval history. URL: <https://www.drugs.com/history/roctavian.html>, accesado el 6 de noviembre de 2024.
 40. Drugs.com®. Hemlibra FDA approval history. URL: <https://www.drugs.com/history/hemlibra.html>, accesado el 6 de noviembre de 2024.
 41. I. Oomen, R.M. Camelo, S.M. Rezende, J. Voorberg, M.E. Mancuso, J. Oldenburg, *et al.* Determinants of successful immune tolerance induction in hemophilia A: Systematic review and meta-analysis. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, 7(1), 100020 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2022.100020>
 42. P.E. Alcedo-Andrade, P.M. Mannucci & C.M. Kessler. Emicizumab: The hemophilia A game-changer. *Haematologica*, 109(5), 1334 (2023). Doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282099>
 43. Drugs.com®. Hemgenix FDA approval history. URL: <https://www.drugs.com/history/hemgenix.html>, accesado el 6 de noviembre de 2024.
 44. Z. Becker. FIERCE Pharma. England's NICE rejects CSL Behring's pricey gene therapy Hemgenix in draft guidance. URL: <https://www.fiercepharma.com/pharma/uks-nice-initially-rejects-csl-behrings-pricey-gene-therapy-hemgenix>, accesado el 6 de noviembre de 2024.
 45. BIOPHARMADIVE. BioMarin secures hemophilia gene therapy coverage in Germany. URL: <https://www.biopharmadive.com/news/biomarin-roctavian-germany-reimbursement-hemophilia-launch/700970/>, accesado el 6 de noviembre de 2024.
 46. BioMarin Pharmaceutical, Inc. BioMarin announces agreement with German Health Insurance Fund on reimbursement amount for ROCTAVIAN® (Valoctocogene Roxaparvovec-Rvox) for severe hemophilia A in Germany. URL: <https://investors.biomarin.com/news/news-details/2023/BioMarin-Announces-Agreement-with-German-Health-Insurance-Fund-on-Reimbursement-Amount-for-ROCTAVIAN-valoctocogene-roxaparvovec-rvox-for-Severe-Hemophilia-A-in-Germany-11-28-2023/default.aspx>, accesado el 6 de noviembre de 2024.
 47. Pfizer. U.S. FDA approves Pfizer's BEQVEZ™ (Fidanacogene Elaparvovec-Dzkt), a one-time gene therapy for adults with hemophilia B. URL: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-pfizers-beqveztm-fidanacogene-elaparvovec>, accesado el 6 de noviembre de 2024.
 48. S. Dhillon. Fidanacogene elaparvovec: first approval. *Drugs*, 84(4), 479–486 (2024). Doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02017-4>
 49. BioProcess International. Pfizer wins approval for hemophilia B gene therapy. URL: <https://www.bioprocessintl.com/regulations/pfizer-wins-approval-for-3-5m-hemophilia-b-gene-therapy>, accesado el 6 de noviembre de 2024.
 50. NHS England. Responding to new final draft guidance from NICE for a new gene therapy for haemophilia B. URL: <https://www.england.nhs.uk/2024/06/responding-to-new-final-draft-guidance-from-nice-for-a-new-gene-therapy-for-haemophilia-b/>, accesado el 6 de noviembre de 2024.
 51. CSL Behring Deutschland. NICE Recommends CSL Behring's HEMGENIX®. URL: <https://www.cslbehring.de/en-us/news/2024/pm-hemgenix-managed-access-uk>, accesado el 6 de noviembre de 2024.
 52. P.M. Mannucci. Hemophilia treatment innovation: 50 years of progress and more to come. *J. Thromb. Haemost.*, 21(3), 403–412 (2023). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2022.12.029>
 53. E. Wagner & F. Sharif. Hemophilia A prognosis: What is the life expectancy? My Hemophilia Team. URL: <https://www.myhemophiliateam.com/resources/hemophilia-a-prognosis-what-is-the-life-expectancy>, accesado el 29 de julio de 2025.
 54. Hemophilia Federation of America. *History of Bleeding Disorders*. URL: <https://www.hemophiliafed.org/history-of-bleeding-disorders/>, accesado el 29 de julio de 2025.
 55. T. Zhou, S. Wang, Y. Zhang, R. Wu & H. Li. Cost-effectiveness analysis of recombinant factor IX Fc fusion protein compared with recombinant factor IX for the treatment of moderate–severe to severe hemophilia B in China. *Pediatr. Blood Cancer*, 70(6), e30264 (2023). Doi: <https://doi.org/10.1002/PBC.30264>

56. Gobierno de México, Consejo de Salubridad General. *Compendio Nacional de Insumos Para La Salud: Valoración Científica y Técnica*. URL: <https://www.gob.mx/csg/articulos/compendio-nacional-de-insumos-para-la-salud-367182>, accesado el 23 de junio de 2024.
57. G.G. DiMinno, L.M. Araujo-Cabrera, N. Loayza-Urcia, R. Bordone, C. Martinez-Murillo, J.C. Beltran & P. Mathew. Prophylaxis and hemophilia care in LATAM: Baring it all—highlights from the CLAHT 2021 symposium. *eJHaem*, 3(4), 1287–1299 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1002/jha2.503>

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

I. Heyerdahl-Viau. Historia de la hemofilia: una enfermedad que afecta a más de uno. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, 54(3), 719–738 (2025). Doi: <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v54n3.120474>