

Recomendaciones para el tratamiento de la **hemofilia** con **INHIBIDOR**

Coordinadora

María Eva Mingot Castellano



Con el aval científico de



Con el auspicio de



**Real Fundación
VICTORIA EUGENIA**

Recomendaciones para el tratamiento

de la **hemofilia**
con **INHIBIDOR**

© Copyright 2019. Real Fundación Victoria Eugenia
© Copyright 2019. María Eva Mingot Castellano
© Copyright 2019. Arán Ediciones, S.L.



Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid
e-mail: libros@grupoaran.com
<http://www.grupoaran.com>

Reservados todos los derechos

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

El contenido de este libro
es responsabilidad exclusiva de los autores.
La Editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

ISBN: 978-84-17554-44-6
Depósito Legal: M-13686-2019

Impreso en España
Printed in Spain



Real Fundación
VICTORIA EUGENIA

Recomendaciones para el tratamiento
de la **hemofilia**
con **INHIBIDOR**

Coordinadora

María Eva Mingot Castellano

Introducción

En los últimos años estamos asistiendo a un avance sin precedentes en el tratamiento de los pacientes con hemofilia. En los pacientes con hemofilia e inhibidor estos avances son especialmente relevantes y accesibles en el futuro inmediato para la rutina diaria. Se ha establecido una nueva clase de agentes terapéuticos que actúan mejorando la coagulación (emicizumab) e inhibiendo las vías anticoagulantes (fitusiran y concizumab), que funcionan como productos útiles en la profilaxis de los sangrados en este grupo de pacientes. Sin embargo, aún se precisa información sobre su seguridad a largo plazo y manejo de las posibles complicaciones de su empleo. Además, necesitamos implementar técnicas de laboratorio que permitan evaluar la función hemostática de los pacientes tratados con estos productos y su combinación con agentes baipás y factores VIII y IX en caso de cirugía o sangrado agudo. Finalmente, se abren otras áreas de evaluación como son el papel de la inmunotolerancia en la actualidad.

En la siguiente guía se pretende revisar las nuevas perspectivas del tratamiento de los pacientes de inhibidor en lo referente tanto a la prevención y tratamiento de los sangrados como a los episodios quirúrgicos. El objetivo es que sirva de ayuda en la indicación, monitorización y evaluación de estas nuevas terapias.

María Eva Mingot Castellano
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Autores

María Teresa Álvarez Román

Sección de Hemostasia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Santiago Bonanad Boix

Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología.
Hospital Universitari i Politènic La Fe. Valencia

Hortensia de la Corte-Rodríguez

Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Universitario La Paz.
Madrid

María Falcón Rodríguez

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario
Insular Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

Ihosvany Fernández Bello

Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ.
Madrid

Nuria Fernández Mosteirín

Sección de Hemostasia. Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Víctor Jiménez Juste

Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

María Fernanda López Fernández

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña. La Coruña

Ramiro Núñez Vázquez

Unidad de Coagulopatías Congénitas. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Emérito Carlos Rodríguez-Merchán

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Cristina Sierra Aisa

Sección de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Vizcaya

Inmaculada Soto Ortega

Sección de Hemostasia. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias

Índice

■ Descripción de fármacos disponibles para tratamiento (rFVIIa, CCPa y emicizumab). Mecanismo de acción, eficacia y efectos secundarios	11
■ Tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor	17
■ Tratamiento de los procedimientos quirúrgicos en pacientes con hemofilia e inhibidor	21
■ Inmunotolerancia actual y futuras posibilidades: ITI actual e información de ITI con <i>long acting factors</i>	31
■ Profilaxis en pacientes con hemofilia e inhibidor con agentes baipás	37
■ Profilaxis con emicizumab y tratamiento de los episodios de sangrado y de las cirugías.....	43
■ Rehabilitación y cirugía ortopédica en artropatía hemofílica de paciente con inhibidor	49
■ Inhibidor en hemofilia B: ITI y tratamiento de sangrados y cirugías	55
■ Monitorización del tratamiento con agentes baipás, monoclonales y concizumab.....	59
■ Otras futuras opciones: concizumab, fitusiran y rFVIII porcino	67
■ Conclusiones.....	71

Descripción de fármacos disponibles para tratamiento (rFVIIa, CCPa y emicizumab). Mecanismo de acción, eficacia y efectos secundarios

R. Núñez Vázquez

Introducción

El tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor se basa en la administración de los denominados agentes baipás. En nuestro país están disponibles un concentrado del complejo protrombínico activado (CCPa, FEIBA[®], Baxter AG) y el factor VII recombinante activado (rFVIIa, NovoSeven[®], Novo Nordisk A/S). Ya autorizado y pendiente de comercialización se encuentra emicizumab, un anticuerpo monoclonal biespecífico (Hemlibra[®], Roche).

Concentrado del complejo protrombínico activado (FEIBA[®])

Los CCPa son de origen plasmático y contienen los cuatro factores de síntesis hepática dependientes de la vitamina K: II, VII, XI y X. Su empleo se basa en las experiencias previas con el uso de concentrados de complejo protrombínico. FEIBA[®] se introdujo en el mercado en 1977 y es, actualmente, el único CCPa disponible comercialmente (1).

FEIBA[®] se obtiene después del fraccionamiento del plasma humano y la separación del crioprecipitado. Mediante ultrafiltración, el conjunto de proteínas obtenidas se somete a un proceso de inactivación viral por vapor y nanofiltración. Además de los factores ya mencionados, también forman parte de este complejo pequeñas cantidades de FIXa, FXa, trombina y FVIIa (2).

Su mecanismo de acción es complejo debido a su composición multifactorial y a los potenciales sitios de acción. Se considera principalmente relacionado con el aumento de la actividad protrombinasa. Turecek y cols. demostraron

que el complejo de FXa y protrombina podía acortar el tiempo de coagulación en un plasma que contenía un inhibidor frente al FVIII, siempre que el FV estuviera presente. Este complejo protrombina-FXa es capaz de reproducir el efecto de FEIBA® en diferentes modelos experimentales, por lo que se postula como el mecanismo fundamental de acción de FEIBA®. El FVIIa contenido en estos concentrados no parece tener una contribución significativa en su efecto hemostático (2).

La eficacia hemostática para el control de eventos hemorrágicos de FEIBA® es superior al 80 %. En una de las series más numerosa, se describe de forma retrospectiva la utilización de FEIBA® en un total de 433 episodios hemorrágicos en 60 pacientes con hemofilia e inhibidor. Los autores consideran la respuesta como buena o excelente en más del 81 % de los sangrados, con dosis de entre 65-100 U/kg de peso. En el 51 % de los casos, el sangrado se resolvió con la administración de una única infusión de FEIBA® (3). También se ha empleado en profilaxis y se ha demostrado una reducción del 50 % del sangrado en general y en hemartrosis cuando se comparan los periodos entre demanda y profilaxis (4).

Se administra en dosis de 50-100 UI/kg cada 8-12 horas, con un máximo de 100 UI/kg/dosis y 200 UI/kg/día hasta el control del sangrado, a menos que la gravedad de la hemorragia requiera y justifique el uso de dosis superiores.

FEIBA® es un fármaco bien tolerado. La mayoría de las complicaciones trombóticas se han descrito en pacientes con factores de riesgo. La tasa de eventos trombóticos es baja y según las series se sitúa entre un 0-2,9 %. No se han comunicado infecciones por patógenos emergentes (5).

Factor VII recombinante activado (NovoSeven®)

Hedner y cols. consiguieron la purificación del FVIIa en 1981 y en 1988 se trató al primer paciente con rFVIIa como profilaxis hemorrágica en una sinovectomía quirúrgica (6). Fue registrado para su uso comercial en Europa en 1996 y en Estados Unidos en 1999.

Respecto a su mecanismo de acción, se considera que rFVIIa actúa por dos vías para amplificar y limitar la activación en el sitio del daño tisular. Primero, el complejo rFVIIa-factor tisular liberado del subendotelio al lugar de la lesión activa el resto del proceso a través del FXa. Alternativamente, por un mecanismo independiente del factor tisular (FT), el rFVIIa se une a las plaquetas activadas, que también permiten la activación del FXa en los sitios lesionados.

Este FXa generado por ambos mecanismos permite, en último término, la generación de trombina (7).

NovoSeven® ha demostrado ser eficaz en pacientes con hemofilia e inhibidor, incluidos hemartrosis, hematomas musculares, hemorragias en el sistema central y profilaxis del sangrado quirúrgico, con una eficacia global en torno al 80-90 %, dependiendo de las series (8).

Las dosis recomendadas de rFVIIa son de 90 a 120 µg/kg cada 2-3 horas hasta que se consigue la resolución del proceso hemorrágico. Una vez conseguida una hemostasia eficaz, el intervalo entre las dosis se puede aumentar progresivamente a cada 4, 6 o 12 horas si fuese necesario. También está aprobada la posología de 270 µg/kg.

El uso de rFVIIa en indicaciones aprobadas se asocia raramente con eventos trombóticos. Según datos proporcionados por ensayos clínicos realizados en pacientes con inhibidores, así como informes adicionales poscomercialización, señalan una prevalencia de 4/100.000 dosis (9).

Emicizumab

En los últimos años se encuentran en fase de desarrollo varios fármacos basados en mecanismos de acción diferentes al tradicional tratamiento sustitutivo con factor, con el empleo de vías de administración diferentes que mejoran la calidad de vida del paciente (10).

Emicizumab es un anticuerpo biespecífico capaz de unirse al FIXa y FXa y restaurar la función del FVIIIa que está deficitario en los pacientes con hemofilia (11). El fármaco ya ha sido autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la profilaxis de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A e inhibidores en todos los grupos de edad. La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguida de 1,5 mg/kg una vez por semana (dosis de mantenimiento) administrada por vía subcutánea.

En un ensayo clínico multicéntrico de fase III, 109 pacientes con hemofilia A e inhibidor presentaron una tasa anualizada de sangrado considerablemente menor cuando estaban en profilaxis con emicizumab frente a los pacientes sin profilaxis (2,9 vs. 23,3), con una reducción de episodios del 88 %. El 63 % de los pacientes en profilaxis experimentó 0 sangrados frente a un 6 % en los pacientes sin profilaxis. Los efectos adversos más comunes fueron reacciones

locales en el punto de inyección. Cuatro pacientes desarrollaron complicaciones trombóticas y microangiopatía en relación con la asociación de CCPa para el control de episodios hemorrágicos, la mayoría traumáticos y articulares. Hay que señalar el fallecimiento de 1 paciente durante el estudio, si bien su fallecimiento fue considerado como no relacionado con el fármaco (12). Basándose en esta probable asociación, la guía del Reino Unido recomienda suspender el uso de cualquier agente baipás 24 horas antes del inicio del tratamiento con emicizumab y que en caso de hemorragia el tratamiento se base en rFVIIa y se evite el uso de CCPa (13). Si está indicado el CCPa en 1 paciente que recibe profilaxis con Hemlibra®, la dosis inicial no debe superar las 50 U/kg y se recomienda la realización de controles analíticos (14).

Bibliografía

1. Negrier C, Gomperts E, Oldenburg J. The history of FEIBA: a lifetime of success in the treatment of haemophilia complicated by an inhibitor. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 5):4-13.
2. Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, Schwarz HP. FEIBA: mode of action. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 2):3-9.
3. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost*. 1997;77(6):1113-9.
4. Stasyshyn O, Antunes S, Mamonov V, Ye X, Epstein J, Xiong Y, et al. Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors: results from FEIBA NF Prophylaxis Study. *Haemophilia*. 2014;20(5):644-50. DOI: 10.1111/hae.12390
5. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia*. 2002;8(2):83-90.
6. Hedner U, Glazer S, Pingel K, Alberts KA, Blomback M, Schulman S, et al. Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet*. 1988;2(8621):1193.
7. Giansily-Blaizot M, Schved JF. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(12):345-52. DOI: 10.1177/2040620717737701
8. Young G, Cooper DL, Gut RZ. Dosing and effectiveness of recombinant activated factor VII (rFVIIA) in congenital haemophilia with inhibitors by Hemophilia A con inhibidor bleed type and location: the experience of the Haemophilia and Thrombosis Research Society (HTRS) Registry (2004-2008). *Haemophilia*. 2012;18(6):990-6. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02864.x

9. Goodnough LT, Levy JH. The Judicious Use of Recombinant Factor VIIa. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42:125-32.
10. Franchini M, Mannucci PM. Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. *Blood Transfus.* 2018;1-5.
11. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2044-53.
12. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(9):809-18.
13. Collins PW, Liesner R, Makris M, Talks J, Chowdary P, Chalmers E, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving emicizumab. Interim guidance from UKHCDO inhibitor working party and executive committee. *Haemophilia.* 2018;24:344-7.
14. European Medicines Agency. Available from: <http://www.ema.europa.eu/>

Tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor

C. Sierra Aisa

El tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor puede llegar a suponer una ardua experiencia y un reto en nuestra práctica clínica diaria. Este tratamiento va a depender de la localización y la gravedad del sangrado, del título y las características del inhibidor (1,2) y de la experiencia previa que se tenga en ese paciente con el agente baipás utilizado en otras ocasiones (Figura 1).

En pacientes con inhibidores de baja respuesta y bajos títulos (< 5 UB), con frecuencia puede administrarse una terapia con productos de reemplazo de factor VIII o factor IX, pero estos concentrados solo deben administrarse con monitorización estricta de los niveles alcanzados. En caso de no ser suficientes o no controlar el sangrado estos pacientes deben tratarse con agentes baipás.

En los pacientes con alto título de inhibidor (> 5 UB), se usarán los agentes baipás para el control de las hemorragias agudas o la hemostasia durante la cirugía. Existen dos agentes baipás disponibles en el momento actual para el manejo de los eventos hemorrágicos en pacientes con inhibidor, el CCPa (FEIBA®) y el rFVIIa (NovoSeven®) (3). Según el estudio FENOC (4), en el que se compara el rFVIIa y el CCPa en pacientes hemofílicos mayores de 2 años con inhibidor, se puso en evidencia un grado de eficacia del 80-90 % para ambos agentes, sin que se demostrara superioridad de uno frente a otro. Poseen diferentes perfiles terapéuticos, diferentes perfiles de seguridad y no todos los pacientes responden en todas las ocasiones a cada uno de ellos.

En cuanto al CCPa (5), la dosis recomendada es de 50-100 UI/kg cada 8-12 horas en función de la gravedad y de la localización del sangrado. No se recomienda utilizar dosis superiores a 200 UI/kg ni recurrir a tratamiento



Figura 1. Hematoma de psoas en paciente con hemofilia A e inhibidor (imagen cedida por el paciente para su difusión).

antifibrinolítico de forma concomitante. La monitorización se lleva a cabo fundamentalmente en función de la respuesta clínica, aunque se están realizando grandes avances en la monitorización mediante el test de generación de trombina y el tromboelastograma, habiéndose demostrado ser test adecuados para monitorizar la respuesta en pacientes con inhibidor; independientemente del nivel de FVIII, del título de inhibidor o del tipo de mutación genética (6). La reducción de dosis y frecuencia de la administración será progresiva, con una estrecha monitorización clínica para evitar resangrados.

En cuanto al rFVIIa, cabe destacar su vida media corta (2,7 horas en adultos y 1,3 en niños), lo que hace necesaria una administración más frecuente para el control de la hemorragia. Las dosis recomendadas son de 90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 1-3 horas (7), aunque en niños son necesarias dosis superiores a intervalos menores. El uso de dosis altas de entre 150-300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ incrementa la eficacia y consigue un control de la hemorragia hasta en el 97 % de los casos; este hecho se debe a que se genera mayor cantidad de trombina, se mejora la estructura y la estabilidad del coágulo, consiguiendo con ello restaurar precozmente la hemostasia. Estas dosis, aunque utilizadas, no están recomendadas en ficha técnica. La frecuencia y dosis (no bajando de 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dosis}$) se irá igualmente espaciando en función de la evolución clínica para evitar resangrados.

A pesar de que se obtienen altas tasas de respuesta con ambos agentes baipás, siguen existiendo situaciones en las que no se consigue una hemostasia eficaz. En estos casos excepcionales que comprometan la vida del paciente, ante

hemorragias refractarias a ambos agentes baipás en monoterapia, se han descrito estudios experimentales que avalan el uso asociado de ambos tratamientos (terapia secuencial o concomitante) (8). En las figuras 2 y 3 podemos observar el resultado y la evolución de un síndrome compartimental que requirió descompresión quirúrgica y fue tratado mediante terapia secuencial. Esta solo será realizada con monitorización del paciente y preferentemente en hospitalización con seguimiento de la evolución hemorrágica y de posibles eventos vasculares trombóticos o isquémicos.

Conviene destacar en este apartado el tratamiento de los eventos hemorrágicos en aquellos pacientes hemofílicos con inhibidor que son tratados con emicizumab (ACE910). Este anticuerpo activa el FX en ausencia de FVIII, lo que ha supuesto una auténtica revolución en el campo de la hemofilia, en general, y de los pacientes con inhibidor; en particular. Aunque este fármaco reduce espectacularmente los sangrados, es inevitable que en ocasiones aparezcan sangrados que requieran un tratamiento hemostático adicional. En ocasiones, emicizumab se ha asociado con eventos adversos graves (microangiopatía trombótica, trombosis venosa y necrosis cutánea, entre otros) cuando se administra en asociación con CCPa a dosis altas. Este tema será revisado en el capítulo correspondiente a emicizumab de esta guía.



Figuras 2 y 3. Evolución de un síndrome compartimental tratado mediante cirugía y terapia secuencial con agentes baipás (imágenes cedidas por el paciente para su difusión).

Resumen

- CCPa: 50-100 UI/kg /8-12 horas (no superar 200 UI/kg).
- rFVIIa: 90-120 µg/kg cada 1-3 horas.
- Tratamiento con emicizumab: rFVIIa (fármaco recomendado) 45-90 µg/kg/dosis, espaciandolas según evolución.
- En ausencia de respuesta, valorar CCPa, FVIII (vigilar eventos tromboticos vs. MAT).

Bibliografía

1. Astermark J, Rocino A, Von Depka M, Van Den Berg HM, Gringeri A, Mantovani LG, et al. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13:38-45.
2. Rocino A, Franchini M, Coppola A. Treatment and Prevention of Bleeds in Haemophilia Patients with Inhibitors to Factor VIII/IX. *J Clin Med*. 2017;(6):40-6.
3. Negrier C, Dargaud Y, Bordet JC. Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia*. 2006;12(6):48-52; discussion 52-43.
4. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA® Novoseven® Comparative (FENOC) Study. *Blood*. 2007;109:546-51.
5. Vilde JT. Evidence for the use of activated prothrombin complex concentrates (aPCCs) in the treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(1):9-12.
6. Mancuso E. The thrombin generation assay distinguishes inhibitor from non-inhibitor patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2016;22:286-91.
7. Hedner U. Pharmacokinetics of VIIa in children. *Haemophilia*. 1998;4:244.
8. Gringeri A, Fischer K, Karafoulidou A, Klamroth R, López-Fernández MF, Mancuso E, et al. Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2011;17:630-5.
9. Collins PW, Liesner R, Makris M, Talks K, Chowdary P, Chalmers E, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia*. 2018;24:344-7.

Tratamiento de los procedimientos quirúrgicos en pacientes con hemofilia e inhibidor

N. Fernández Mosteirín

Introducción

A pesar de la publicación en los últimos años de diferentes guías y documentos de consenso (1-3), el manejo óptimo que garantice un adecuado control del sangrado en pacientes con hemofilia e inhibidor sometidos a procedimientos quirúrgicos no se encuentra bien establecido. Todos ellos coinciden en la necesidad de administración profiláctica de agentes baipás, aunque no existe acuerdo respecto a las dosis e intervalo de administración según el tipo de cirugía (4).

Generalidades

Una adecuada hemostasia es determinante para garantizar el éxito de la cirugía, que habitualmente se clasifica en mayor y menor en función del riesgo de sangrado perquirúrgico. En pacientes con hemofilia e inhibidor todo procedimiento invasivo debe ser considerado como de alto riesgo hemorrágico (1,2). En la tabla 1 se recoge la clasificación de procedimientos invasivos propuestos por el grupo español (1).

El tratamiento hemostático requiere una monitorización clínica y analítica estrecha durante la cirugía y el posoperatorio en estos pacientes, y debe individualizarse teniendo en cuenta las características propias del paciente (edad y factores de riesgo vascular) y la respuesta previa a agentes baipás (1,2). Asimismo, se recomienda la realización de estos procedimientos en centros con experiencia en el manejo clínico y monitorización adecuada de pacientes hemofílicos con inhibidor (1,2,5).

Un punto a debate es el uso de antifibrinolíticos en la prevención del sangrado en pacientes con hemofilia e inhibidores debido al incremento teórico

Tabla 1 Clasificación de procedimientos invasivos	
Cirugía menor	Cirugía mayor
■ Inserción o retirada de catéter venoso central	■ Extracciones dentales múltiples
■ Marcapasos	■ Sinovectomía abierta
■ Desbridamiento de heridas	■ Artroplastia
■ Radiosinovectomía	■ Amputación de extremidades
■ Hemiorrafia	■ Fijación de fractura ósea
■ Extirpación de lipomas	■ Desbridamiento de infecciones óseas o musculares
■ Hidrocele	■ Osteotomías
■ Circuncisión	■ Artrodesis
■ Cistoscopia	■ Resección de pseudotumores
■ Pielectomía	■ Fasciotomías
■ Faquectomía	■ Osteosíntesis
■ Toracocentesis	■ Toracotomía
■ Artroscopia	■ Trasplante corneal
■ Punción-aspiración con aguja fina	■ Resección de neoplasia vesical
■ Colangiopancreatografía	■ Trasplante hepático
■ Endoscopia con toma de biopsia (gastroscopia, colonoscopia o broncoscopia)	■ Cirugía cardíaca
■ Hemorroidectomía	■ Drenaje peritoneal
■ Colectomía	■ Hematoma retroperitoneal
■ Drenaje de hematomas en la cavidad oral	■ Embolectomía
■ Adenoidectomía	
■ Extracción dental única	
■ Intervención en el lecho ungüeal	
■ Injerto dérmico	

Adaptada de Teitel JM, et al. (2).

del riesgo trombótico. Aunque estos fármacos son ampliamente utilizados en la práctica clínica habitual, la evidencia científica respecto al uso concomitante con agentes baipás es escasa. Estudios prospectivos y retrospectivos recientes que evalúan la administración conjunta de antifibrinolíticos y concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) o FVII recombinante activado (rFVIIa) no han comunicado la presencia de complicaciones trombóticas, lo que pone de manifiesto la seguridad y eficacia del uso concomitante de ambos fármacos (6-8). No obstante, se recomienda evitar el uso concomitante de agentes baipás y antifibrinolíticos en pacientes con hemofilia e inhibidores con factores riesgo trombótico venoso y arterial (1).

La definición de la respuesta hemostática propuesta por la Federación Mundial de Hemofilia puede ser utilizada como herramienta para la evaluación de la eficacia del tratamiento (Tabla 2) (9). En términos generales, cuando existe una respuesta hemostática inadecuada debe descartarse en primer lugar la presencia de causas locales y valorar la administración concomitante de antifibrinolíticos. Si hay ausencia de respuesta, se recomienda incrementar la dosis y frecuencia del agente baipás que se esté administrando, y si persiste la clínica hemorrágica, realizar el cambio al otro agente baipás (4). En caso de sangrado persistente, se debe valorar la administración de tratamiento secuencial con agentes baipás, a pesar de que la dosis y el intervalo de administración no están bien establecidos (10).

Cirugía menor

Conviene diferenciar dentro de los procedimientos quirúrgicos menores entre extracciones dentarias e intervenciones quirúrgicas menores.

Extracciones dentales

Las recomendaciones actuales se basan en series de casos y casos aislados en los que se han utilizado rFVIIa y CCPa para el control del sangrado en pacientes con hemofilia e inhibidor sometidos a extracciones dentales (1,4). Las dosis recomendadas por el grupo español pueden observarse en la tabla 3 (1).

Además de los agentes baipás, algunos grupos sugieren que, en pacientes con inhibidor de bajo título (< 5 UB) y de baja respuesta, podría ser eficaz la administración de FVIII a dosis capaces de neutralizar el inhibidor. Estos pacientes requerirían una monitorización estrecha, y en caso de elevación del título de inhibidor y/o pérdida de la eficacia, se debería modificar el tratamiento a agentes baipás (4).

Tabla 2

Definición de respuesta hemostática en el contexto de procedimientos quirúrgicos

Excelente	Pérdida sanguínea intraoperatoria y posoperatoria similar al paciente no hemofílico (en torno al 10 %). No administración de dosis extra de FVIII/FIX/agentes baipás
Buena	Pérdida sanguínea intraoperatoria y posoperatoria discretamente superior al paciente no hemofílico (10-25 % de lo esperado). No administración de dosis extra de FVIII/FIX/agentes baipás. Requerimientos transfusionales similares al paciente no hemofílico
Adecuada	Pérdida sanguínea intraoperatoria y posoperatoria superior a lo esperado (25-50 %) en el paciente no hemofílico y necesidad de tratamiento adicional: <ul style="list-style-type: none"> ■ Administración de dosis extra no programada de FVIII/FIX/agentes baipás ■ Incremento de los requerimientos transfusionales (hasta 2 veces) respecto a lo previsto
Pobre/ausencia de respuesta	Pérdida sanguínea intraoperatoria y posoperatoria significativa superior a lo esperado (> 50 %) en el paciente no hemofílico, que requiere intervención y no se justifica por factores médicos o quirúrgicos no relacionados con la hemofilia: <ul style="list-style-type: none"> ■ Hipotensión o traslado a UCI no debido a sangrado no esperado, o ■ Incremento de los requerimientos transfusionales (> 2 veces) respecto a lo esperado

Tabla 3

Dosis recomendadas de agentes baipás en pacientes con hemofilia e inhibidor sometidos a extracciones dentarias (1)

- CCPa 50-75 UI/kg/12 horas x 2-3 dosis en total, administrando bolo previo inmediatamente antes de la intervención
- rFVIIa 90-120 µg/kg/2 horas x 3-4 dosis en total, comenzando inmediatamente antes de la intervención.

Cirugía menor

La evidencia científica disponible es escasa, y en su mayor parte se trata de series de casos retrospectivas. Ambos agentes baipás han demostrado una eficacia similar, por lo que la elección de uno u otro dependerá de la experiencia en su manejo, así como de las características del paciente. Las dosis recomendadas ante una cirugía menor se detallan en la tabla 4 (1,4,5).

Tabla 4			
Dosis recomendadas de agentes baipás en pacientes con hemofilia e inhibidor sometidos a cirugía menor (4)			
Edad	Bolo previo	Días 1-5	
CCPa*			
Dosis	50-100 UI/kg	50-100 UI/kg/8-12 h**	
rFVIIa bolos			
Dosis	90-120 µg/Kg	90-120 µg/kg/2-3 h	90-120 µg/kg/4-6 h***
*Dosis máxima diaria 200 UI/kg. **Duración 3-7 días dependiendo del tipo de cirugía y respuesta hemostática. ***Mantener hasta 7 días dependiendo del tipo de cirugía y respuesta hemostática.			

En pacientes con inhibidor de bajo título (< 5 UB) y de baja respuesta, puede valorarse la administración de FVIII. En caso de elevación del título de inhibidor y/o pérdida de eficacia, se debería modificar el tratamiento a agentes baipás (1).

Debemos tener en cuenta que el aclaramiento de rFVIIa puede aumentar hasta un 50 % en niños menores de 1-2 años, por lo que puede ser necesario un incremento de dosis en estos pacientes (Tabla 5) (1,11).

Cirugía mayor

De los diferentes tipos de cirugía mayor, la cirugía ortopédica electiva es la realizada con mayor frecuencia en pacientes con hemofilia e inhibidor, debido a que presentan un peor estado articular y, por tanto, una peor calidad de vida (4,5). El dolor crónico y la inmovilidad condicionan la indicación de cirugía

<p>Tabla 5</p> <p>Tratamiento con rFVIIa en cirugía programada de implantación de catéteres venosos centrales (CVC) (11)</p>	
<p>Implantación de CVC</p>	
■ Niños < 18 meses:	rFVIIa 200 µg/kg/2 horas durante las primeras 24 horas, comenzando inmediatamente antes de la intervención
■ Niños > 18 meses:	rFVIIa 200 µg/kg/2 horas las dos primeras dosis, comenzando inmediatamente antes de la intervención. Posteriormente, 100 µg/kg/2 horas durante las primeras 24 horas
■ Día 2:	administrar 100 µg/kg/4 horas
■ Día 3:	administrar 100 µg/kg/6 horas

en estos pacientes, que se realiza en un peor estado articular y debido al mayor riesgo hemorrágico condiciona la demora de la intervención (1,4).

Ambos agentes baipás (CCPa y rFVIIa) han mostrado tasas de eficacia de entre un 80-90 %, aunque no existen estudios comparativos en estas situaciones (4-6). Además de los aspectos generales ya mencionados, varios autores recomiendan la realización de test globales de hemostasia (test de generación de trombina o tromboelastografía) previos a la intervención quirúrgica. Dichas técnicas pueden ser empleadas como herramientas para predecir la respuesta y dosis óptima de cada uno de los agentes baipás. No obstante, ninguno de estos test globales está estandarizado para su uso en la práctica clínica habitual, ni se encuentran accesibles en todos los centros (4). Otras herramientas que pueden ser empleadas para evaluar la eficacia del tratamiento hemostático son el control de la sangre eliminada a través de los drenajes y los niveles de hemoglobina (12).

Las dosis recomendadas ante una cirugía mayor se detallan en la tabla 6 (1,4,5). Aunque la incidencia de artropatía que requiere cirugía es menor en población pediátrica, debemos tener en cuenta que el aclaramiento plasmático del rFVIIa es más rápido en niños, por lo que la dosis del bolo preoperatorio debería ser mayor (4,5,11).

Por lo que respecta a las técnicas anestésicas, están contraindicadas la anestesia espinal y epidural debido al alto riesgo de sangrado neuroaxial, así como las técnicas de bloqueo completo, las inyecciones intramusculares y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (1,4).

Se han descrito eventos tromboticos tanto con CCPa como con rFVIIa en pacientes con factores de riesgo cardiovascular; por ello, se recomienda realizar una adecuada valoración preoperatoria del riesgo trombotico y utilizar la mínima dosis de agente baipás para conseguir la hemostasia (13,14). Debido al riesgo hemorrágico, se desaconseja el empleo de profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con hemofilia e inhibidor sometidos a cirugía ortopédica, pudiendo ser de utilidad las medidas de profilaxis antitrombótica mecánica en estos casos (1,4,5). De acuerdo con las recomendaciones del grupo español, la profilaxis farmacológica podría considerarse en aquellos pacientes de muy alto riesgo trombotico (4).

Una vez realizado el procedimiento quirúrgico, se recomienda el inicio precoz y progresivo del tratamiento rehabilitador, administrando una dosis previa de agente baipás (1,15).

Por último, dada la escasa experiencia disponible respecto a otro tipo de cirugías mayores, se recomienda llevar a cabo un manejo similar al descrito en pacientes con inhibidor sometidos a cirugía mayor ortopédica (1,14).

Tabla 6					
Dosis recomendadas de agentes baipás en pacientes con hemofilia e inhibidor sometidos a cirugía ortopédica (4,11)					
Edad	Bolo previo	Día 1	Día 2	Días 3-5	Días 6-15
CCPa					
Adultos y niños	75-100 UI/kg	75-100 UI/kg/8-12 h			75-100 UI/kg/12 h
rFVIIa bolos					
Adultos	120 µg/kg	90-120 µg/kg/2 h	90-120 µg/kg/2-3 h	90-120 µg/kg/4 h	90-120 µg/kg/6 h
Niños	120-270 µg/kg	120-150 µg/kg/1,5-2 h x 4 dosis Posteriormente 120-150 µg/kg/2 h	120-150 µg/kg/2 h	120-150 µg/kg/3-4 h	120-150 µg/kg/6 h
rFVIIa perfusión cotinua*					
Adultos	120 µg/kg	30-50 µg/kg/h			15-50 µg/kg/h
Niños	120-150 µg/kg	30-50 µg/kg/h			15-50 µg/g/h

*No aprobada en ficha técnica.

Conclusiones

- Los procedimientos quirúrgicos en pacientes con hemofilia e inhibidor deben ser realizados en *centros especializados* por un equipo *multi-disciplinar*.
- Los *agentes baipás* (CCPa y rFVIIa) son efectivos como tratamiento profiláctico, administrando la *primera dosis inmediatamente antes* del procedimiento.
- El *aclaramiento* plasmático del *rFVIIa es más rápido en niños*, por lo que la *dosis* del bolo preoperatorio y posoperatorio inmediato debería ser *mayor*.
- El tratamiento *antifibrinolítico* concomitante puede ser de utilidad, aunque debe ser utilizado con prudencia en pacientes con factores de riesgo trombótico.
- En caso de *clínica hemorrágica*, deberán descartarse causas locales, aumentar la dosis del agente baipás y acortar el periodo entre infusiones. Si no hay respuesta, cambiar el baipás o valorar la administración *secuencial* de ambos.
- En caso de existir disponibilidad, pueden utilizarse los *test globales de hemostasia* como *monitorización* de la respuesta hemostática.
- Se *desaconseja* la anestesia *neuroaxial* y el uso de profilaxis antitrombótica con *HBPM*.
- En caso de cirugía ortopédica mayor, se recomienda iniciar *precozmente tratamiento rehabilitador* administrando dosis previa de agente baipás.

Bibliografía

1. Mingot-Castellano ME, Álvarez-Román MT, López-Fernández MF, Altisent-Roca C, Canaro-Hirnyk MI, Jiménez-Yuste V, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents for surgery in patients with haemophilia and inhibitors. *Eur J Haematol*. 2016;96:461-74.
2. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, Mulder K, Rivard GE, St-Louis J, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia*. 2009;15:227-39.
3. Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, Ludlam CA, Tuddenham EG, Goddard NJ, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSeven] in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2009;15:501-8.

4. Álvarez-Román MT, Martín-Salcés M, Rivas-Pollmar I, Jiménez-Yuste V. Manejo hemostático de los procedimientos quirúrgicos en los pacientes con hemofilia e inhibidor. En: Rodríguez-Merchán EC, Jiménez-Yuste V, editores. Cirugía en coagulopatías congénitas, enfoque multidisciplinario. Madrid: Ergon; 2017. p. 63-79.
5. Castaman G. The role of recombinant activated factor VII in the haematological management of elective orthopaedic surgery in haemophilia A patients with inhibitors. *Blood Transfus.* 2017;15:478-86.
6. Negrier C, Lienhart A, Numerof R, Stephens D, Wong WY, Baghaei F, Tee TT. Surgical interventions with FEIBA (SURF): international registry of surgery in haemophilia patients with inhibitory antibodies. *Haemophilia.* 2013;19:1-8.
7. Holmström M, Tran HTT, Holme PA. Combined treatment with APCC (FEIBA®) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A -a two-centre experience. *Haemophilia.* 2012;18:544-9.
8. Tran HTT, Sorensen B, Bjornsen S, Pripp AH, Tjonnfjord GE, Andre Holme P. Monitoring by passing agent therapy -a prospective crossover study comparing thromboelastometry and thrombin generation assay. *Haemophilia.* 2015;21:275-83.
9. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of haemophilia. *Haemophilia.* 2013;19(1):e1-47.
10. Gringeri A, Fischer K, Karafoulidou A, Klamroth R, López-Fernández MF, Mancuso E; European Haemophilia Treatment Standardisation Board (EHTSB). Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia.* 2011;17(4):630-5.
11. Hägglöf H, Magnusson M, Petrini M, Frisk T, Ranta S. Perioperative haemostasis in children with haemophilia and inhibitors during central venous catheter surgery: The Karolinska model. *Haemophilia.* 2018;24(5):e380-e383.
12. Rangarajan S, Austin S, Goddard NJ, Négrier C, Rodríguez-Merchán EC, Stephensen D, et al. Consensus recommendations for the use of FEIBA in haemophilia A patients with inhibitors undergoing elective orthopaedic and non-orthopaedic surgery. *Haemophilia.* 2013;19:294-303.
13. Rangarajan S, Yee TT, Wilde J. Experience of four UK comprehensive care centres using FEIBA for surgeries in patients with inhibitors. *Haemophilia.* 2011; 17:28-34.
14. Chapin J, Bamme J, Hsu F, Christos P, DeSancho M. Outcomes in patients with haemophilia and von Willebrand Disease undergoing invasive or surgical procedures. *Clin App Thromb Hemost.* 2017;23(2):148-54.
15. Habermann B, Hochmuth K, Hovy L, Schrrarer I, Kurth AH. Management of haemophilic patients with inhibitors in major orthopaedic surgery by immunoadsorption, substitution of factor VIII and recombinant factor VIIa (NovoSeven): a single centre experience. *Haemophilia.* 2004;10:705-12.

Inmunotolerancia actual y futuras posibilidades: ITI actual e información de ITI con *long acting factors*

M. Falcón Rodríguez, V. Jiménez Juste

Introducción

El tratamiento de inducción a la inmunotolerancia (ITI) es el único método probado para la erradicación de los inhibidores en el paciente hemofílico. Este tratamiento se basa en la exposición al factor deficitario de forma más o menos intensiva, pero continuada, con el objetivo de conseguir la desensibilización del sistema inmune y permitir la utilización de nuevo del factor deficitario como tratamiento sustitutivo (1).

Indicaciones para la ITI

El tratamiento está indicado en todos los pacientes con hemofilia A grave que han desarrollado un inhibidor, demostrado en más de una ocasión, que interfiere con la profilaxis y el tratamiento de los episodios hemorrágicos con la dosis estándar de factor VIII (2,3).

Inicio de la ITI

En las guías actuales hay discrepancias sobre el momento en el que se debe comenzar la ITI, aunque la práctica más recomendada en la actualidad es comenzar desde que se detecta el inhibidor, independientemente de su título (4,5).

Históricamente se consideraba como un factor de riesgo para el fracaso de la ITI un título de inhibidor > 10 UB al inicio de la ITI (Tabla 1), motivo por el cual se esperaba para el comienzo de la ITI al momento en el que el título de

inhibidor era menor de 10 UB. Este concepto está cambiando dados los buenos resultados de la ITI cuando se inicia desde el momento en que se detecta el inhibidor, independientemente de su título inicial (6).

Tabla 1 Factores de riesgo que influyen en el éxito de esquemas de tolerancia inmune (1)		
	Factores de buen pronóstico	Factores de mal pronóstico
Edad al inicio de la ITI	< 8 años	≥ 8 años
Título histórico del inhibidor	< 200 UB/ml	≥ 200 UB/ml
Título previo a la ITI	< 10 UB/ml	≥ 10 UB/ml
Tiempo en disminuir el título < 10 UB/ml antes de la ITI	< 24 meses	≥ 24 meses

Régimen de tratamiento inicial de la ITI

Los diferentes registros sugieren que los pacientes de mal pronóstico deberían tratarse con un régimen de tratamiento con altas dosis de factor VIII. El estudio I-ITI demostró que en los pacientes con factores de buen pronóstico los regímenes de altas dosis y los de bajas dosis eran igual de efectivos en la inducción de tolerancia, pero con diferencias de sangrado y tiempo a la obtención de ITI entre ambas dosis (7,8).

Basándose en estos resultados, la United Kingdom Doctor's Haemophilia Organisation (UKHCDO) propone que el régimen inicial se base en el pico histórico del inhibidor y que el tratamiento con bajas dosis o dosis intermedias se modifique en función de los sangrados intercurrentes y de la evolución del título del inhibidor al inicio de la ITI (Tabla 2) (5).

Elección del factor para iniciar la ITI

No existe suficiente evidencia científica para recomendar un concentrado de factor sobre otro para iniciar el tratamiento de inmunotolerancia. De forma general, se realiza la ITI con el mismo producto que recibía el paciente en el momento de desarrollar el inhibidor.

Tabla 2	
Régimen inicial de ITI (5)	
Pico histórico de inhibidor	Régimen inicial de tratamiento
< 5 UB/ml	<ul style="list-style-type: none"> ■ Comenzar con FVIII 50 IU/kg /48 horas ■ Aumentar inicialmente la frecuencia de administración y posteriormente la dosis de factor para el tratamiento de los sangrados intercurrentes ■ Si el título de inhibidor aumenta por encima de 40 UB/ml, aumentar la dosis a 100 UI/kg/día y si aumenta por encima de 200 UB/ml, a 200 UI/kg/día
4-200 UB/ml	<ul style="list-style-type: none"> ■ Comenzar con dosis intermedias de factor VIII 100 de UI/kg/día ■ Si el título de inhibidor aumenta por encima de 200 UB/ml, aumentar la dosis de factor a 200 UI/kg/día
> 200 UB/ml	<ul style="list-style-type: none"> ■ Comenzar con dosis altas de factor VIII de 200 UI/kg/día

En paciente de mal pronóstico, se podría considerar iniciar la ITI con un factor VIII plasmático rico en factor von Willebrand asociado al régimen de altas dosis (4).

Monitorización del tratamiento

Al inicio de la ITI se determinará el título de inhibidor semanalmente para definir el pico del inhibidor. Una vez definido el pico del inhibidor, se continuará con controles mensuales del título del inhibidor.

El tratamiento se debe continuar si se demuestra una tendencia sostenida a la disminución del título de inhibidor. Si el título continúa aumentando o no hay una disminución de un 20 % de este en un periodo de 6 meses, se debe considerar un cambio en el régimen de la ITI (3,5).

Definición de tolerancia

Los criterios de repuesta, respuesta al tratamiento de inmunotolerancia, fueron definidos por un grupo internacional dedicado al estudio de la ITI (Tabla 3) (9).

Tabla 3
Criterios de éxito en pacientes tratados con esquemas de tolerancia inmune (ITI) (9)

Respuesta completa	Título de inhibidor < 0,6 UB/ml a los 33 meses de la ITI
	Recuperación de FVIII > 66 % de lo esperado
	Vida media del FVIII > 6 h
Respuesta parcial	Título de inhibidor < 5 UB/ml
	Recuperación de FVIII < 66 % de lo esperado y/o vida media del FVIII < 6 h
Fracaso	Inhibidor persistente > 5 UB/ml

En la guía de la UKHCDO del año 2013 la vida media mínima para la definición de tolerancia se aumentó a 7 horas (2). Esta definición se ha adoptado internacionalmente (10). Los mismos autores definen la respuesta parcial como la ausencia de inhibidor y un nivel valle > 1 IU/dl en ausencia de una vida media > 7 horas o la reducción de dosis necesaria para cumplir los criterios de tolerancia completa (5).

Para evitar la realización de estudios farmacocinéticos a los niños, una alternativa que equivale a la vida media mayor a 7 horas es la demostración de un nivel valle ≥ 1 UI/dl a las 48 horas de la dosis estándar de profilaxis (20-50 UI/kg/48 horas) (4,5).

Opciones terapéuticas de segunda línea

Cuando fracasa la ITI con el régimen de primera línea, se contemplan diferentes posibilidades:

- ITI con altas dosis de factor VIII si el tratamiento inicial se realizó con dosis bajas o intermedias.
- ITI con factor VIII plasmático rico en factor von Willebrand a altas dosis. Existen experiencias positivas de rescate con el uso de FVIII asociado a inmunoglobulinas (11).
- Suspender el tratamiento de inmunotolerancia e iniciar tratamiento a demanda o profiláctico con agentes baipás, emicizumab o inclusión del paciente en ensayos clínicos.

Bibliografía

1. Meeks SL, Batsuli G. Hemophilia and inhibitors: current treatment options and potential new therapeutic approaches. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016(1):657-62.
2. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia. 4th edition. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2013;160(2):153-70.
3. Valentino LA, Kempton CL, Kruse-Jarres R, Mathew P, Meeks SL, Reiss UM. US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors. *Haemophilia*. 2015;21(5):559-67.
4. Brackmann HH, White II GC, Berntorp E, Andersen T, Escuriola-Ettingshausen C. Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 3):3-14.
5. Collins P, Chalmers E, Alamelu J, C Hay, Liesner R, Makris M, et al. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: a protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. *Haemophilia*. 2017;23:654-9.
6. Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, Donfield S, Maahs J, Chong Y, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two US centres. *Haemophilia*. 2015;21:365-73.
7. Hay CR, Di Michele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119:1335-44.
8. Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol*. 2018;180(4):501-10.
9. Di Michele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 1):1-22.
10. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van Den Berg HM, Srivastava A, for the Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1935-9.
11. Caracao M, Shapiro A, Staber JM, Wang N, Druzgal C, Lieuw K, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors-A retrospective analysis. *Haemophilia*. 2018;24:245-52.

Profilaxis en pacientes con hemofilia e inhibidor con agentes baipás

M.ª F. López Fernández

Introducción

Los pacientes que desarrollan aloanticuerpos dirigidos contra el factor VIII (FVIII) presentan complicaciones hemorrágicas graves que conducen a una artropatía hemofílica de mayor gravedad y menor calidad de vida que los hemofílicos sin inhibidor (1). Los agentes baipás, concentrado del complejo protrombínico activado (CCPa) y el factor VII recombinante activado (rFVIIa) se utilizan para tratar los episodios hemorrágicos agudos. Pueden ser un acercamiento terapéutico eficaz, cuando se utilizan de forma continuada en programas de profilaxis dirigidos a prevenir o reducir el número de complicaciones hemorrágicas y la artropatía hemofílica.

A pesar de que la primera publicación sobre profilaxis con CCPa como un componente más del régimen de inmunotolerancia (ITI), conocido como “Protocolo de Bonn”, tuvo lugar hace más de 35 años (2), la expansión de la profilaxis en pacientes con inhibidor ha sido limitada por su elevado coste, necesidad de accesos venosos y porque la evidencia inicial de la profilaxis con agentes baipás era limitada y estaba basada en publicaciones no homogéneas de casos clínicos o series de casos con poblaciones heterogéneas tratadas con diferentes regímenes terapéuticos. Los beneficios de la profilaxis se confirmaron posteriormente en tres estudios prospectivos, dos de ellos con CCPa, (pro-FEIBA® y PROOF) (3,4), con una reducción de los episodios hemorrágicos del 60-72 % en comparación con el tratamiento a demanda y uno con rFVIIa (5) en el que se objetivó una reducción del 60 % en comparación con el periodo preprofilaxis. Otro estudio extenso observacional retrospectivo con rFVIIa (PRO-PACT) (6) confirmó los resultados anteriores con reducción de las complicaciones hemorrágicas y hemartrosis en más del 50 % de los casos.

¿Qué pacientes pueden beneficiarse de la profilaxis con agentes baipás?

Profilaxis primaria

Pacientes, generalmente niños, sin evidencia clínica de daño articular, que reúnan los criterios indicados en la tabla 1 durante el periodo de tiempo transcurridos desde el diagnóstico del inhibidor al inicio de la ITI (periodo pre-ITI) o durante la ITI (periodo ITI) para prevenir las hemartrosis y los episodios hemorrágicos (grado C) (8).

Tabla 1 Definición de profilaxis primaria y secundaria (7)		
Tipo de profilaxis	Objetivo	Tipo de pacientes
Primaria	Prevenición de la artropatía Prevenición de episodios hemorrágicos graves	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sin hemartrosis previas y con episodio hemorrágico que comprometa la vida ■ Niños con una sola hemartrosis previa ■ < 3 hemartrosis en articulaciones diferentes ■ Episodios hemorrágicos de repetición (no hemartrosis) que requieran tratamiento y hospitalización
Secundaria	Reducción de la artropatía Reducción de los episodios hemorrágicos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hemorragia que compromete la vida ■ Articulaciones diana ■ Impacto en la calidad de vida, escolarización, movilidad y funcionalidad ■ Hospitalizaciones frecuentes
Continuación de la profilaxis	Los mismos que profilaxis sin inhibidor	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pacientes que desarrollan inhibidor mientras reciben profilaxis primaria o secundaria con FVIII

Profilaxis secundaria prolongada y continuada

Pacientes durante los periodos pre-ITI, ITI o cuando la ITI ha fallado o no se desea iniciar una ITI con evidencia clínica de daño articular u otros motivos indicados en la tabla 1 (grado C) (8). Se recomienda especialmente en pacientes con movilidad reducida, pobre calidad de vida absentismo laboral o escolar y hospitalizaciones frecuentes y prolongadas (grado C) (8).

Profilaxis secundaria limitada (3-6 meses): si se requiere fisioterapia prolongada y activa, pacientes mayores con articulaciones diana y previo a actividades de riesgo o episodios especialmente graves (grado C) (8).

¿Qué agente baipás se recomienda para cada grupo?

Ambos agentes son eficaces en la prevención de los episodios hemorrágicos, sin embargo, unos pacientes responden mejor a un agente que a otro (9). Se ha sugerido que el CCPa es preferible al rFVIIa en niños porque tiene una vida media más prolongada y, por tanto, se necesita menor número de infusiones (10). Por el contrario, son ventajas del rFVIIa, la facilidad de reconstitución, el menor volumen y el menor tiempo de infusión (11). En los últimos meses se han iniciado estudios sobre el uso de emicizumab en pacientes en ITI; sus resultados aún están pendientes.

En la tabla 2 se presentan las pautas de profilaxis.

Tabla 2 Pautas de profilaxis (8)	
Periodo pre-ITI	rFVIIa: 90-120 µg/kg x 3 veces a la semana (grado C)
Periodo ITI	CCPa: 85 ± 15 % UI/kg x 3 veces a la semana (grado C) rFVIIa: 90-120 µg/kg x 3 veces a la semana (grado C)
Fallo a ITI o no ITI	CCPa: 85 ± 15 % UI/kg x 3 veces a la semana (grado A) rFVIIa: 90-120 µg/kg x 3 veces a la semana (grado A)
Fallo de la profilaxis*	Primero: incrementar la frecuencia del agente baipás Segundo: cambio de agente baipás
Profilaxis eficaz**	Buscar la dosis mínima eficaz para reducir costes
*Si no se obtienen los objetivos deseados con las dosis iniciales. **Si se cumplen los objetivos con las dosis iniciales.	

¿Cómo debe valorarse la eficacia de la profilaxis?

En ausencia de pruebas de laboratorio validadas para la monitorización del tratamiento, la valoración de la eficacia debe ser clínica y basada en el cumplimiento de los objetivos planteados individualmente en cada caso. Debe evaluarse la frecuencia de episodios hemorrágicos, ausencia o mejoría de articulaciones diana, estatus ortopédico, reducción de ingresos y mejoría en la calidad de vida (8,11,12). En líneas generales, se considerará que la profilaxis es eficaz si se cumplen los criterios que se muestran en la tabla 3.

Tabla 3 Eficacia de la profilaxis		
Profilaxis primaria	<ul style="list-style-type: none"> ■ No episodios hemorrágicos graves ■ No daño articular ■ Ausencia o reducción del número global de hemorragias 	Evaluación cada 2-3 meses
Profilaxis secundaria	<ul style="list-style-type: none"> ■ No episodios hemorrágicos graves ■ Reducción de hemartrosis y hemorragias totales ■ No nuevas articulaciones diana ■ Mejoría en la calidad de vida 	Evaluación cada 2-3 meses Respuesta puede demorarse hasta los 6 meses

¿Qué criterios se pueden utilizar para la valoración de la ineficacia o el fallo terapéutico? (8)

En la tabla 4 se presentan los criterios para la valoración de la ineficacia o el fallo terapéutico tanto en la profilaxis primaria como secundaria.

Tabla 4 Valoración de la ineficacia	
Profilaxis primaria	Daño articular evidente o no reducción de las hemorragias
Profilaxis secundaria	Artropatía evidente, no reducción del 50 % de los episodios hemorrágicos, nuevas articulaciones diana

¿Cuándo debería suspenderse la profilaxis? (8)

En la tabla 5 se exponen los criterios para la suspensión de la profilaxis.

Tabla 5 Criterios para la suspensión de la profilaxis	
Periodo pre-ITI	La profilaxis no debería suspenderse en el periodo ITI, ya que persiste el riesgo de hemorragia
Periodo ITI	Cuando el título del inhibidor sea < 1-2 UB/ml o cuando se detecten niveles de FVIII

Continúa en la página siguiente

Tabla 5 (cont.)

Criterios para la suspensión de la profilaxis

Todas las profilaxis	<ul style="list-style-type: none"> ■ Si se considera fallo terapéutico o ineficacia ■ Si el paciente lo desea ■ No adherencia al tratamiento ■ Efecto adverso grave ■ Inicio de tratamiento con productos que modifican el balance hemostático (emicizumab, fitusiran o concizumab)
----------------------	--

¿Es segura la profilaxis?

A pesar de la evidencia limitada, tanto el CCPa como el rFVIIa son seguros cuando se utilizan en regímenes de profilaxis prolongada. Sin embargo, se debe siempre tener presente:

- Posibilidad de respuesta anamnésica al utilizar CCPa, especialmente en el periodo pre-ITI. Generalmente esta respuesta suele ser transitoria.
- Monitorización de plaquetas, fibrinógeno con CCPa si se utilizan dosis diarias altas (100-200 UI/kg/día). Si se observa disminución de ambos parámetros, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg/día.
- Vigilancia rigurosa de posibles episodios trombóticos.
- Valoración del riesgo-beneficio antes de iniciar la profilaxis si hay factores de riesgo cardiovascular.

Conclusiones

La profilaxis con agentes baipás puede prevenir episodios hemorrágicos recurrentes, el daño articular y el desarrollo de articulaciones diana en pacientes con hemofilia grave e inhibidores. Pueden beneficiarse de ella pacientes en diferentes situaciones clínicas, tales como: el periodo entre el diagnóstico del inhibidor y el inicio de la ITI, durante la ITI y cuando la ITI ha fallado y el paciente no recibe agentes que modifican el balance hemostático.

Bibliografía

1. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13:606-12.
2. Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors- twenty years' "bonn protocol". *Vox Sang*. 1996;70 (Suppl 1):30-5.
3. Leissinger CA, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2011;365:1684-92.
4. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzmán-Becerra N, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia*. 2014;20: 65-72.
5. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1904-13.
6. Young G, Auerswald G, Jiménez-Yuste V, Lambert T, Morfini M, Santagostino E, et al. PRO-PACT: Retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors. *Thromb Res*. 2012;130:864-70.
7. Teitel JM, Berntorp E, Dolan G, et al. A consensus statement on clinical trials of bypassing agent prophylaxis in inhibitor patients. *Haemophilia*. 2011;17:516-21.
8. López Fernández MF, Altisent Roca C, Álvarez Román MT, Canaro Hirnyk MI, Mingot-Castellano ME, Jiménez-Yuste V, et al. Spanish Consensus Guidelines of prophylaxis con bypassing agents in pacientes with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost*. 2016;2;115(5):872-95.
9. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*. 2007;109: 546-51.
10. Makris M, Hay CR, Gringeri I, D'Oiron R. How I treat inhibitors in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(Suppl 4):48-53.
11. Teitel JM, Sholzberg M. Current status and future prospects for the prophylactic management of hemophilia patients with inhibitor antibodies. *Blood Rev*. 2013;27:103-9.
12. World Federation of Hemophilia. Compedium of assessment tools. Resour. WFH. 2014. Available from <http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=882> [Accessed November 22, 2015].

Profilaxis con emicizumab y tratamiento de los episodios de sangrado y de las cirugías

M.ª T. Álvarez Román

Introducción

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado que se une al FIXa y al FX para generar trombina sin necesidad de FVIII. Su alta eficacia, sus características farmacocinéticas (PK) y su administración por vía subcutánea hacen que se presente como un tratamiento disruptivo.

La eficacia y seguridad de emicizumab se ha evaluado en pacientes con y sin inhibidor. Para obtener su aprobación en el primer grupo de pacientes, se han desarrollado dos ensayos clínicos: uno en adolescentes y adultos (HAVEN-1) y otro en población pediátrica (HAVEN-2) (1-3). Con ese mismo objetivo en pacientes sin inhibidor, se desarrolló un estudio que incluyó un total de 152 pacientes adolescentes > 12 años y adultos (HAVEN-3) (4). Estos tres estudios han mostrado resultados espectaculares en cuanto a eficacia se refiere con administración subcutánea del producto y una frecuencia de infusión de una vez a la semana, cada 2 semanas, o incluso una vez al mes, circunstancias todas ellas que han mejorado la calidad de vida del paciente. Las tasas anuales de sangrados se reducen en más de 80 % respecto al tratamiento a la demanda con FVIII. Los sujetos en profilaxis con emicizumab tienen una tasa anual de sangrados que han precisado tratamiento de 1,7 a 11,2 frente al tratamiento a la demanda con cifras que van de 12,3 a 43,9. Esto supone una clara ventaja frente a la profilaxis con agentes baipás y por supuesto frente al tratamiento a la demanda.

En los tres estudios cabe destacar el alto porcentaje de pacientes en profilaxis con emicizumab (independientemente de si tienen o no inhibidor) que no van a precisar tratamiento para el sangrado (88 % en el HAVEN-1; hasta el 90 %

en el HAVEN-2; del 56 al 60 % en el HAVEN-3). Por este motivo hay poca evidencia científica acerca de la forma de actuar si este se produce. Además, existe cierto temor e incertidumbre por parte de los profesionales a asociar emicizumab con otros agentes (concentrados de FVIII en el caso del paciente sin inhibidor o agentes BPA –del inglés, *bypass agent*– en el caso de pacientes con inhibidor), debido a los eventos adversos que ocurrieron en el estudio HAVEN-1. En dicho estudio se comunicaron cinco eventos adversos graves: una tromboflebitis superficial de la safena derecha con necrosis de la piel, una trombosis del seno cavernoso y tres microangiopatías trombóticas (MAT) (1). En todas estas ocasiones los pacientes habían recibido de forma concomitante, para el control del sangrado, emicizumab y concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa), este último a una dosis superior a 100 UI/kg/día y durante más de 24 horas. Después de la aparición de estos eventos, se establecieron recomendaciones más estrictas para el manejo de los episodios hemorrágicos, como son la de utilizar rFVIIa a la menor dosis necesaria para controlar el sangrado (con una dosis inicial máxima de 90 µg/kg/d) y, solo si el rFVIIa no está disponible, utilizar CCPa a la dosis más baja posible que permita controlar el sangrado. En los pacientes que han seguido estas recomendaciones no se ha comunicado ningún caso de MAT ni de trombosis, lo cual ha transmitido mucha seguridad a los profesionales que están participando en los ensayos clínicos.

Experiencia de emicizumab y cirugía

En el manejo de los procedimientos invasivos hay incluso menos información que acerca del tratamiento de los episodios hemorrágicos. Kruse-Jarres comunicó, en el Annual Meeting of American Society of Hematology (ASH) de 2017, la experiencia quirúrgica con emicizumab en el seno de los ensayos clínicos (HAVEN-1 y HAVEN-2) (5). Presentó 29 procedimientos quirúrgicos realizados en 22 pacientes que recibían emicizumab como tratamiento profiláctico. La mayoría eran cirugías menores (15 extracciones dentales o implantación o retirada de catéteres venosos centrales y otras 12 cirugías menores) y solo se comunicaron dos cirugías mayores. Diecinueve pacientes no recibieron ningún tratamiento previo, excepto su profilaxis con emicizumab, pero un 26 % de ellos tuvo sangrado posoperatorio y 1 de ellos precisó tratamiento con BPA. A este paciente se le había realizado una artroscopia con desbridamiento y sinovectomía. De la información previa podemos concluir que aproximadamente el 60 % de las cirugías menores no precisaron tratamiento.

También cabe destacar que el BPA más utilizado fue el rFVIIa. De los 10 pacientes con tratamiento previo a la cirugía, 9 fueron tratados con rFVIIa y solo 1 con CCPa, y los 2 pacientes que tuvieron sangrado posoperatorio se trataron con una sola dosis de rFVIIa.

Solamente se ha reportado en más detalle una cirugía mayor. Se trata de un paciente de Milán al que se le implantó una prótesis de cadera. Se le administró una dosis previa de rFVIIa 100 µg/kg y después 80 µg/kg cada 3 horas. Sin embargo, en el primer día del posoperatorio desarrolló un hematoma en el muslo y se cambió el tratamiento de rFVIIa a una infusión continua de FVIII con buen control del sangrado (6).

Por todo lo anteriormente descrito, es imprescindible disponer de guías o recomendaciones a las que adherirse. Basándonos en esta revisión bibliográfica y en nuestra experiencia, establecemos unas recomendaciones generales para el uso de tratamiento profiláctico con emicizumab, otras específicas para el tratamiento del sangrado si este ocurre y, por último, recomendaciones para las intervenciones quirúrgicas.

Recomendaciones generales

- El paciente debe interrumpir el BPA 24 horas antes de iniciar el tratamiento profiláctico con emicizumab, y devolver a la farmacia hospitalaria todo el CCPa que tenga en su domicilio.
- En cuanto al tratamiento de inducción a la tolerancia inmune (ITI), no disponemos de datos para establecer recomendaciones. Si bien en los ensayos clínicos se obligaba a interrumpir la ITI, probablemente en un futuro una de las estrategias en el paciente con inhibidor sea el uso concomitante de emicizumab e ITI.
- Es muy importante explicar al paciente cómo actúa el emicizumab y los probables eventos adversos. Es fundamental que conozca que un tratamiento inadecuado de los episodios de sangrado con BPA mientras está en profilaxis con emicizumab puede tener eventos adversos muy graves y que por este motivo debe ponerse en contacto con su Centro de Tratamiento de Hemofilia (CTH) siempre que tenga un sangrado.
- Hay que tener en cuenta que, debido a la vida media tan larga del emicizumab, se debe mantener la vigilancia del paciente durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento, en caso de que se produzca.

Recomendaciones para el control del sangrado

- ¿En qué sangrados deberíamos administrar tratamiento concomitante con BPA? En hemartros, hematomas musculares y en sangrados de riesgo vital. Los sangrados mucosos leves pueden tratarse con ácido tranexámico.
- Al igual que las recomendaciones establecidas por los CTH de Reino Unido, consideramos que si el paciente requiere tratamiento concomitante con emicizumab y BPA durante más de 24 horas, se debe consultar con un CTH. Este debe contar con hematólogos expertos en el manejo del paciente con hemofilia e inhibidor, así como con las técnicas adecuadas para su seguimiento durante 24 horas (7).
- Si el paciente tiene un sangrado mientras recibe tratamiento profiláctico con emicizumab, el tratamiento de elección es rFVIIa, monitorizando signos de trombosis venosa o arterial. Solamente se utilizará CCPa si el rFVIIa no está disponible. En el caso de utilizar CCPa debería hacerse una monitorización estrecha, incluyendo dímero D, monitorización renal, extensión de sangre periférica para despistaje de esquistocitos o detección de otros signos de hemólisis para identificar precozmente cualquier síntoma de MAT o trombosis.
- En cuanto a la dosis que se ha de administrar, debe ser la menor posible y el menor número de días para controlar el sangrado. En caso de utilizar rFVIIa, la dosis inicial no debe ser superior a 90 µg/kg, y si el BPA utilizado es CCPa no debería superar las 50 UI/kg.
- Aunque no hay evidencia científica acerca de la pauta de administración, sabemos que dosis más bajas de las habituales de rFVIIa pueden ser suficientes para parar el sangrado. Las guías de Reino Unido argumentan que se podrían utilizar dosis de 45 µg/kg cada 4 horas, siempre con un balance entre el riesgo y el beneficio de esta estrategia en ese paciente en concreto. Y antes de asumir que no está respondiendo a rFVIIa, se deberían utilizar dosis de 90 µg/kg cada 2 horas. La duración total del tratamiento posiblemente podrá ser menor debido a que el emicizumab puede prevenir del resangrado.
- En sangrados que no responden adecuadamente a rFVIIa, y el título de inhibidor es bajo, se puede tratar con concentrados de FVIII. En este último caso se debería hacer una monitorización estrecha del tratamiento con FVIII, utilizando test cromogénicos con reactivos bovinos.
- En el caso de que el paciente no responda a rFVIIa y no se puedan utilizar los concentrados de FVIII, podría utilizarse CCPa. Las dosis de CCPa tampoco han sido establecidas, pero sí que es conocido el efecto potenciador

en la generación de trombina de la asociación de emicizumab y CCPa. Las guías de Reino Unido recomiendan que la primera dosis no exceda los 50 UI/kg, y que puede ser eficaz para algunos sangrados una dosis de 25 UI/kg. Una segunda dosis de 25-50 UI/kg ese mismo día puede ser considerada si es necesario. Hay que tener en cuenta que la dosis acumulada no debe ser superior a 100 UI/kg, pero, si no es suficiente con 100 UI/kg/día y no hay otras opciones disponibles, se podrá administrar CCPa a dosis más altas si el beneficio de esta estrategia supera los riesgos. En el caso del tratamiento de los episodios hemorrágicos con CCPa, el paciente debería estar ingresado con controles de despistaje de MAT al menos dos veces al día (7).

Recomendaciones para el manejo de las intervenciones quirúrgicas

- Todo procedimiento quirúrgico programado que no sea urgente se debería retrasar a la espera de tener mayor evidencia científica.
- En las exodoncias e inserción o retirada de catéteres venosos centrales se administrará un bolo previo de rFVIIa a 45 mg/kg, y se continuará con ácido tranexámico.
- Para las cirugías mayores se administrará un bolo previo de rFVIIa a 90 µg/kg y se continuará según precise el paciente realizando monitorización clínica y con test globales de la hemostasia como tromboelastografía o TGT. Estos procedimientos quirúrgicos deben llevarse a cabo en un CTH.
- En pacientes con bajo título de inhibidor se puede valorar rFVIII humano, teniendo en cuenta que puede haber una respuesta anamnésica.

Bibliografía

1. Oldenburg J, Levy GG. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:809-18.
2. Mancuso ME, Callaghan MU, Kruse-Jarres R, Kempton CL, Jin Xu, Catalani O, et al. Emicizumab Prophylaxis in Adolescent/Adult Patients with Haemophilia A Previously Receiving Episodic or Prophylactic Bypassing Agent Treatment: Updated Analyses from the HAVEN 1 Study. 2nd International Conference on Inhibitors in Coagulation Disorders. March 2018. Milan, Italy.
3. Young G, Liesner R, Sidonio RE, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Johnny Mahlangu J, et al. Emicizumab Prophylaxis Provides Flexible and Effective Bleed Control in

- Children with Hemophilia A with Inhibitors: Results from the HAVEN 2 Study. ASH 2018; abstr 632.
4. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl Med.* 2018;379:811-22.
 5. Kruse-Jarres R, Callaghan MU, Croteau SE, Jiménez-Yuste V, Khoo L, Liesne R, et al. Surgical experience in two multicenter, open-label phase 3 studies of Emicizumab in persons with hemophilia A with inhibitors (HAVEN 1 and HAVEN 2). ASH 2017; abstr 89.
 6. Santagostino E, Mancuso ME, Novembrino C, Anzoletti M, Clerici M, Pasta G, et al. Management of joint replacement in hemophilia a with inhibitors during Emicizumab prophylaxis. ASH 2017; abstr 2360.
 7. Collins PW, Liesner R, Makris M, Talks K, Chowdary P, Chalmers E, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia.* 2018;24:344-7.

Rehabilitación y cirugía ortopédica en artropatía hemofílica de paciente con inhibidor

H. de la Corte-Rodríguez, E. C. Rodríguez-Merchán

Introducción

Los pacientes con inhibidor presentan un mayor riesgo de sangrado y complicaciones difíciles de controlar. Desde el punto de vista musculoesquelético, las hemorragias son más graves y frecuentes y aumenta el riesgo de producir secuelas (1,2). Entre las manifestaciones más habituales se encuentran los sangrados intraarticulares (hemartrosis), la sinovitis, las lesiones osteocondrales, los quistes subcondrales e intraóseos, los hematomas musculares y los pseudotumores hemofílicos. Estos cambios en el aparato locomotor constituyen la mayor causa de morbilidad en los pacientes con inhibidor, ya que comprometen sus actividades diarias y su participación en el entorno. Este deterioro funcional es mayor entre los pacientes con inhibidores a partir de la adolescencia (3). Por ello, habitualmente el tratamiento de estos pacientes plantea un reto considerable para los médicos desde el punto de vista clínico (2).

Recomendaciones para la rehabilitación musculoesquelética

En el manejo de los inhibidores de la hemofilia, enfatizar la importancia y los beneficios de un enfoque centralizado, experto y holístico resulta fundamental (4). Es necesario que estos pacientes tengan acceso rápido a un equipo multidisciplinario capacitado para obtener un diagnóstico temprano y un plan de tratamiento que prevenga la artropatía o frene su evolución. En estos equipos, la participación de los médicos de rehabilitación y cirujanos ortopédicos resulta fundamental en la toma de decisiones terapéuticas del paciente con inhibidor (5).

Clásicamente las intervenciones rehabilitadoras y quirúrgicas han ido dirigidas al tratamiento de los sangrados y sus complicaciones. Afortunadamente, en la

actualidad nos encontramos en un marco de cambios, con más opciones de tratamiento hematológico. Esto nos permite trabajar más para los pacientes desde la perspectiva de la prevención (6,7). Dicha prevención está especialmente indicada en los niños que realizan inmunotolerancia, profilaxis con agentes baipás o con nuevos fármacos (2). El seguimiento estrecho del estado musculoesquelético de los pacientes, a través de evaluaciones físicas, funcionales y ecográficas, en el punto de atención, con el fin de detectar cambios articulares subclínicos y precoces, resulta fundamental. Esto permite ajustar y aplicar diferentes terapias antes de que se establezca un daño irreversible, así como aconsejar sobre actividad física y estilos de vida saludables.



Sin embargo, la mayoría de los pacientes que desarrollaron inhibidor presentan en la actualidad poliartropatía hemofílica y otras secuelas físicas más severas que los pacientes sin inhibidor (Figura 1). En estos pacientes el trabajo fundamental de especialistas en aparato locomotor, de manera coordinada con el hematólogo, se centra en aplicar terapias satisfactorias que puedan aliviar el dolor y mejorar la función y autonomía de los pacientes.

Se recomiendan programas de rehabilitación en todos los pacientes con inhibidor (8).

Los objetivos terapéuticos rehabilitadores de las lesiones del aparato locomotor en pacientes con inhibidor se resumen en la tabla 1 (9). Contamos con poca bibliografía al respecto (10), por lo que el tratamiento debe ser siempre individual-

Figura 1. Paciente con hemofilia A grave e inhibidor de 46 años de edad. Obsérvense los cambios en la estática postural secundarios a artropatía de ambos codos y tobillos. Ambas rodillas han sido sometidas a diferentes procedimientos ortopédicos.

lizado, hasta alcanzarse los objetivos funcionales propuestos (9). En rehabilitación existen diferentes modalidades terapéuticas, entre las que se encuentran la medicación analgésica, la artrocentesis, la fisioterapia, la hidrocinesiterapia, la terapia ocupacional, las infiltraciones, el uso de ortesis, la electroterapia, las ayudas técnicas y adaptaciones del hogar, el ejercicio terapéutico, la educación del autocuidado y la reintegración socio-laboral. En función de su intensidad, el tratamiento rehabilitador debe hacerse bajo cobertura con agentes baipás, para evitar el riesgo de complicaciones (8).

Tabla 1

Objetivos del tratamiento rehabilitador de las lesiones musculoesqueléticas de los pacientes con hemofilia e inhibidor

Aliviar el dolor
Recuperar el rango de movimiento articular
Prevenir la atrofia y mejorar la potencia y resistencia muscular
Recuperar la propiocepción y mecanismos estabilizadores
Reducir el riesgo de desarrollo de deformidades
Mejorar las habilidades manuales y los mecanismos de marcha
Reducir la frecuencia de sangrados articulares
Mejorar la calidad de vida y la inclusión social

Recomendaciones quirúrgicas para la patología musculoesquelética

Si el tratamiento hematológico y rehabilitador fracasa, será necesario recurrir a otras herramientas terapéuticas, como la radiosinoviortesis (en caso de sinovitis) o la cirugía ortopédica (en caso de artropatía establecida). La disponibilidad de FEIBA® y de rFVIIa permite realizar intervenciones de cirugía ortopédica electiva a los pacientes hemofílicos con inhibidor con una alta expectativa de éxito (11). Para ello, dicha cirugía debe llevarse a cabo por un equipo multidis-

ciplinario en un centro especializado. No obstante, la tasa de complicaciones potenciales no debe ser subestimada (12). La cirugía en pacientes con inhibidor es un procedimiento de alto riesgo (13).

En 2013, Rodríguez-Merchán y cols. publicaron una serie de 108 procedimientos quirúrgicos ortopédicos electivos realizados en 51 pacientes en nueve centros en todo el mundo (88 radiosinovectomías y 20 intervenciones quirúrgicas ortopédicas mayores) (14). La edad media de los pacientes fue de 28 años y el tiempo medio de seguimiento fue de 2 años. Dichos autores obtuvieron 82 buenos resultados, 15 regulares y 11 malos. Se produjeron complicaciones hemorrágicas posoperatorias en el 15 % de los procedimientos ortopédicos mayores. Ocurrieron en 3 pacientes tratados con dosis insuficientes de rFVIIa. A pesar de tales complicaciones, el estudio demostró que los pacientes hemofílicos con inhibidor pueden someterse a cirugía con una alta expectativa de éxito.

En otras palabras, la cirugía ortopédica es posible –y necesaria– en pacientes con hemofilia e inhibidor y ayuda a mejorar considerablemente su calidad de vida (12).

Para maximizar los resultados de la cirugía, la rehabilitación posquirúrgica debe iniciarse precozmente, con objetivos personalizados acordados con el paciente. En función del estado articular previo y del tipo de cirugía realizada, se recomienda que se lleve a cabo con una dosis previa de un agente baipás (15). Si es preciso, el paciente continuará al alta hospitalaria con un programa de rehabilitación adaptado y progresivo, hasta alcanzar objetivos terapéuticos.

Conclusiones

Los pacientes hemofílicos con inhibidor deben ser valorados de forma exhaustiva e individualizada por un equipo multidisciplinario. Este enfoque permite realizar procedimientos rehabilitadores y ortopédicos electivos con resultados satisfactorios en estos pacientes. Con los avances médicos actuales, se espera que, en un futuro, se reduzca el número de secuelas derivadas de los sangrados mal controlados.

Bibliografía

1. Leissinger CA, Konkle BA, Antunes SV. Prevention of bleeding in hemophilia patients with high-titer inhibitors. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(3):375-82.
2. López-Fernández MF, Altisent Roca C, Álvarez-Román MT, Canaro Hirnyk MI, Mingot-Castellano ME, Jiménez-Yuste V, et al. Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost*. 2016;2;115(5):872-95.
3. Leissinger C, Cooper DL, Solem CT; HTRS Investigators. Assessing the impact of age, race, ethnicity and inhibitor status on functional limitations of patients with severe and moderately severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2011;17(6):884-9.
4. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, de Kleijn P, Bedford M, Batorova A, et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). *Orphanet J Rare Dis*. 2018;27;13(1):66.
5. Caviglia H, Narayan P, Forsyth A, Giangrande P, Gilbert M, Goddard N, et al. Musculoskeletal problems in persons with inhibitors: how do we treat? *Haemophilia*. 2012;18(Suppl 4):54-60.
6. Teitel JM. Treatment and prevention of bleeding in congenital hemophilia A patients with inhibitors. *Transfus Apher Sci*. 2018;57(4):466-71.
7. Scalone L, Mantovani LG, Mannucci PM, Gringeri A; COCIS Study Investigators. Quality of life is associated to the orthopaedic status in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2006;12(2):154-62.
8. Rodríguez-Merchán EC, Hedner U, Heijnen L, Jiménez-Yuste V, Lee CA, Morfini M, et al. Prevention of haemophilic arthropathy during childhood. May common orthopaedic management be extrapolated from patients without inhibitors to patients with inhibitors? *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 6):68-81.
9. De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC. The role of physical medicine and rehabilitation in haemophiliac patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(1):1-9.
10. Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018;2;9(8):227-37.
11. Mingot-Castellano ME, Álvarez-Román MT, López-Fernández MF, Altisent-Roca C, Canaro-Hirnyk MI, Jiménez-Yuste V, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents for surgery in patients with haemophilia and inhibitors. *Eur J Haematol*. 2016;96(5):461-74.
12. Rodríguez-Merchán EC. Orthopedic Surgery Is Possible in Hemophilic Patients With Inhibitors. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2012;41(12):570-4.
13. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, et al; UK Haemophilia Centre Doctors. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia. 4th edition. UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol*. 2013;160(2):153-70.

14. Rodríguez-Merchán EC, Wiedel JD, Wallny T, Hvid I, Berntorp E, Rivard GE, et al. Elective orthopaedic surgery for inhibitor patients. *Haemophilia*. 2003;9(5):625-31.
15. Habermann B, Hochmuth K, Hovy L, Scharrer I, Kurth AH. Management of haemophilic patients with inhibitors in major orthopaedic surgery by immunoadsorption, substitution of factor VIII and recombinant factor VIIa (NovoSeven®): a single centre experience. *Haemophilia*. 2004;10:705-12.

Inhibidor en hemofilia B: ITI y tratamiento de sangrados y cirugías

I. Soto Ortega

Introducción

Un inhibidor frente al factor IX (FIX) es un anticuerpo neutralizante IgG policlonal de alta afinidad, dirigido contra el FIX de la coagulación. Una complicación grave puede hacer ineficaz la terapia de reemplazo. Representa un proceso multifactorial en el que están implicados factores genéticos y no genéticos. Así, los pacientes diagnosticados de hemofilia B (HB) deben ser genotipados lo antes posible, para detectar mutaciones de alto riesgo de desarrollo de inhibidor. Su prevalencia es 1,5-5 % para todos los pacientes y del 9-23 % para las formas graves (1). Su incidencia es baja en HB por homología molecular del FIX con otras proteínas vitamina-K dependientes, menor proporción de formas graves en HB (30-40 %) y mayor frecuencia de mutaciones de bajo riesgo en los pacientes con HB (1,2). Los subtipos IgG4 se consideran relevantes para la inhibición funcional y la respuesta alérgica podría estar asociada con IgG1. La IgE activa en basófilos puede asociarse con la reacción de hipersensibilidad (3). Los epítopes diana son los dominios ácido γ -carboxiglutámico (GLA) y serín proteasa (SP), e interfieren con la unión del FIX a los fosfolípidos y a la cadena ligera del FVIII (1).

Clínicamente se distingue por la asociación con una respuesta anafiláctica y por la tendencia de los pacientes que están en régimen de inducción a la inmunotolerancia (ITI) a sufrir síndrome nefrótico, más frecuente en pacientes con fenotipo alérgico, con frecuencia no responde a esteroides y requiere la suspensión de la ITI, por lo que su aparición debe ser estrechamente vigilada (1,2). Así, se recomienda una estrecha monitorización durante al menos las primeras 20 infusiones (4).

Inmunotolerancia en hemofilia B

La evidencia disponible en cuanto a la erradicación del inhibidor en HB es muy escasa. La ITI se puede valorar en aquellos pacientes con títulos altos de inhibidor o inadecuada respuesta clínica a las infusiones de FIX, pero, dadas las potenciales reacciones anafilácticas al FIX, el riesgo de síndrome nefrótico y la baja probabilidad de alcanzar tolerancia inmune se suele recomendar no realizar la ITI o hacerlo con extrema cautela, adoptando protocolos de desensibilización o combinando la infusión de concentrados de FIX con inmunomodulación. Se puede considerar el uso de rituximab junto con concentrado de FIX y tratamiento inmunosupresor, tras fracaso de la ITI y desarrollo de reacciones alérgicas y/o síndrome nefrótico. Los regímenes de inmunosupresión han incluido la combinación de inmunoglobulinas, rituximab, dexametasona y micofenolato mofetilo (1,4,5). En modelos animales, el mantenimiento de niveles de FIX tras terapia génica ha permitido alcanzar tolerancia inmune (6).

Tratamiento hemostático en pacientes con hemofilia B e inhibidor

El tratamiento del sangrado en el paciente con HB e inhibidor debe ser individualizado. La administración de concentrados de FIX es posible en pacientes con bajo título y sin fenotipo alérgico. En los altos respondedores, se usarán los agentes baipás. En caso de reacciones alérgicas, se recomienda el FVIIa, pues el concentrado del complejo protrombínico activado (CCPa) puede inducir respuesta anamnéstica. También se pueden usar en régimen de profilaxis. En caso de sangrados con compromiso vital, se valorará la plasmaféresis o las columnas de inmunoadsorción para retirar anticuerpos y restablecer temporalmente el tratamiento con FIX (Figura 1) (1).

Como alternativa a los agentes baipás, se encuentran las moléculas que interfieren con los mecanismos reguladores naturales de la hemostasia (agentes anti-TFPI –concizumab– y ALN-AT3 –fitusiran–, entre otros en investigación) (7).

Todo procedimiento intervencionista en HB con inhibidor debe considerarse de alto riesgo hemorrágico; existe acuerdo sobre el uso de agentes baipás, pero no en cuanto a las dosis ni a los intervalos de administración. El tratamiento debe ser individualizado en función de las características del paciente, la respuesta previa a los agentes baipás y la experiencia del centro. Contamos con guías españolas que sugieren pautas y dosis en función del tipo de procedimiento (8,9). En los procedimientos quirúrgicos tanto menores como

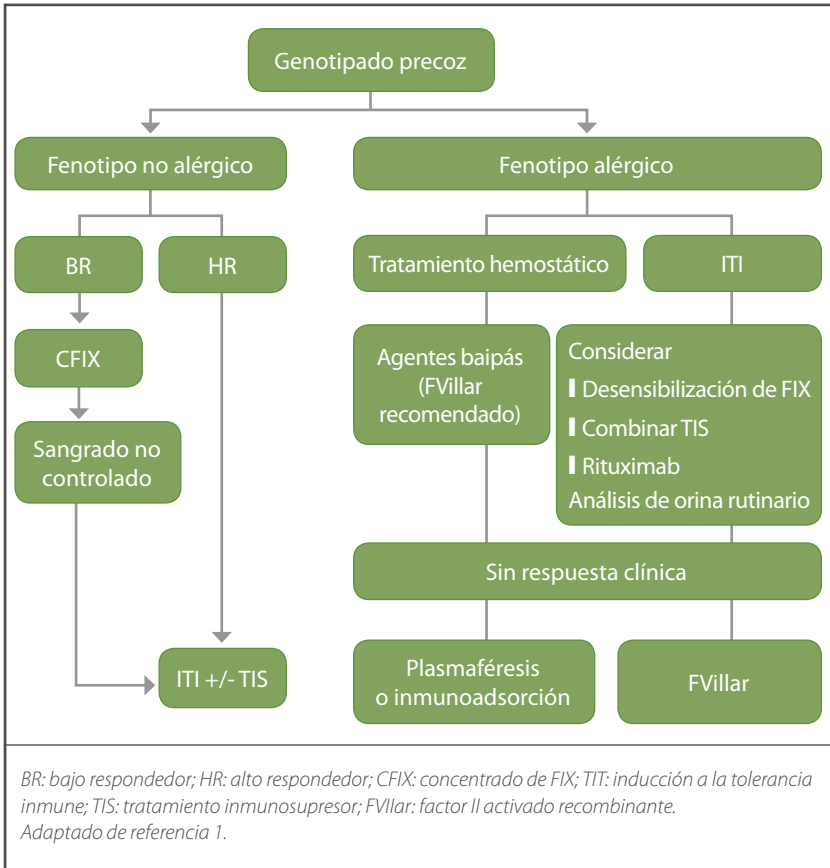


Figura 1. Manejo del paciente con hemofilia B e inhibidor.

mayores están contraindicadas la anestesia epidural y espinal, las técnicas de bloqueo completo, las inyecciones intramusculares y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se precisa una monitorización estrecha durante todo el proceso. Aunque controvertida, parece segura la administración concomitante de antifibrinolíticos, en ausencia de factores de riesgo trombótico (8). En cirugía ortopédica puede estar indicada la realización de profilaxis antitrombótica (individualizar) (9). La eficacia del tratamiento se basa en la respuesta clínica y actualmente, en los test globales de coagulación (TEG y TGT) (10).

Bibliografía

1. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F, et al. Inhibitors in Hemofilia B. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44:578-98.
2. Dolan G, Benson G, Duffy A, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Lambert T, et al. Haemophilia B: Where are we now and what does the future hold? *Blood Reviews.* 2018;32:52-60.
3. Cugno M, Mancuso ME, Tedeschi A, Santagostino E, Lorini M, Carbonelli V, et al. Involvement of the IgE-basophil system and mild complement activation in Haemophilia B with anti-factor IX neutralizing antibodies and anaphylaxis. *Haemophilia.* 2017;23(4):e348-e353.
4. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, et al; UK Haemophilia Centre Doctors. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital Haemophilia. 4th edition. *Br J Haematol.* 2013;160(02):153-70.
5. Rocino A, Coppola A, Franchini M, Castaman G, Santoro C, Zanon E, et al; Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) Working Party. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus.* 2014;12(04):575-98.
6. Kemton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Blood.* 2014;124(23):3365-72.
7. Leissinger CA. Advances in the clinical management of inhibitors in hemophilia A and B. *Semin Hematol.* 2016;53:20-7.
8. Mingot-Castellano, ME, Álvarez-Román MT, López-Fernández MF, Altisent-Roca C, Canaro-Himyk MI, Jiménez-Yuste V, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents for surgery in patients with haemophilia and inhibitors. *Eur J Haematol.* 2016;96(5):461-74.
9. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Disponible en: www.seth.es
10. Rocino A, Franchini M, Coppola A. Treatment and prevention of bleeds in haemophilia patients with inhibitors to factor VIII/IX. *J Clin Med.* 2017;6:46.

Monitorización del tratamiento con agentes baipás, monoclonales y concizumab

I. Fernández Bello

Introducción

En la actualidad no contamos con métodos de laboratorio estandarizados para la monitorización del tratamiento con agentes baipás, emicizumab o concizumab. Sin embargo, existen algunos trabajos que sugieren que las técnicas para la evaluación global de la hemostasia pueden ser útiles en este campo. En el caso del emicizumab se puede utilizar el método cromogénico con reactivos de origen humano para determinar sus niveles plasmáticos.

Técnicas para la evaluación global de la hemostasia

Las técnicas más utilizadas se pueden dividir en dos grupos:

- Técnicas que evalúan la cinética de formación del coágulo:
 - Tromboelastografía (TEG[®], Hemoscope Corporation).
 - Tromboelastometría rotacional (ROTEM[®], Werfen).
- Técnicas que evalúan la cinética de la generación de trombina:
 - Trombinografía automática calibrada (CAT[®], Stago).

TEG[®] y ROTEM[®]: parámetros e interpretación

En las técnicas viscoelastométricas el estado hipocoagulable se evidencia por un alargamiento del tiempo de coagulación y el tiempo de formación de coágulos. Además, se observa una disminución en el ángulo α y en la máxima fortaleza del coágulo. Por el contrario, el estado hipercoagulable se caracteriza

por un acortamiento de los tiempos de coagulación y formación del coágulo y un incremento del ángulo α y la fortaleza máxima del coágulo (Figura 1).

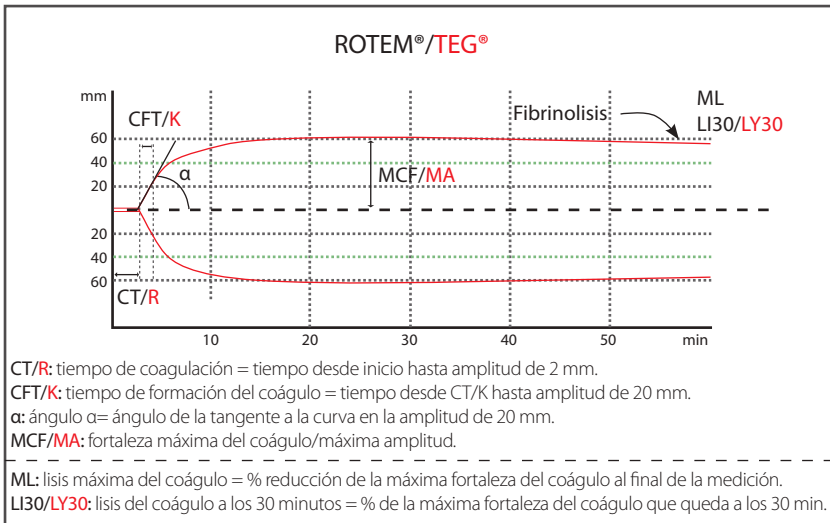


Figura 1. Interpretación de los parámetros de tromboelastografía.

Condiciones preanalíticas de ROTEM®/TEG®

Extracción de sangre:

- Tubo con citrato sódico 109 mM (1).
- Sistema Vacutainer.
- Aguja: 21 G (1,2).
- Torniquete ligero y menos de 60 segundos (1,2).
- Es recomendable el uso de tubos con CTI (*corn trypsin inhibitor*) cuando se utiliza el factor tisular a bajas concentraciones (≤ 1 pM) como activador de la coagulación (1).

Manejo de las muestras:

- No se debe utilizar el tubo neumático para el transporte de muestras.
- Se debe realizar el análisis tras un tiempo de reposo de 30 minutos y antes de transcurridas 2 horas de la extracción de la muestra (1).

- Invertir con suavidad, un mínimo de 5 veces el tubo para permitir el mezclado correcto de la muestra antes de su análisis.
- Mantener siempre la muestra a temperatura ambiente.

Condiciones analíticas

rFVIIa (NovoSeven®) y CCPa (FEIBA®):

- Activación con caolín (TEG®) o reactivo inTEM (ROTEM®) (1).
- Activación con factor tisular a bajas concentraciones (< 1 pM). Se ha utilizado Innovin® en diferentes diluciones (1:17.000; 1:50.000; 1:200.000). En el caso de activación por la vía intrínseca, se recomienda la utilización de tubos de extracción llenados previamente con una mezcla de citrato de sodio (3,2 %) y CTI (20-50 µg/ml de concentración final, Haematology Technologies) (1).

Emicizumab:

- No existen datos sobre la determinación del efecto procoagulante del emicizumab mediante técnicas viscoelastométricas, excepto un trabajo con un biosimilar (3). En este trabajo se utiliza el TEG® activado con bajas concentraciones de FT en presencia de CTI. Estas condiciones permiten observar el efecto procoagulante del biosimilar y el efecto sinérgico tras su combinación con CCPa. Sin embargo, esta condición de laboratorio no fue capaz de mostrar el efecto sinérgico del rFVIIa en presencia del biosimilar, lo que indica que se necesitan estudios adicionales para determinar las condiciones de laboratorio ideales para evaluar el efecto procoagulante del rFVIIa en pacientes en profilaxis con emicizumab.

Concizumab:

- No existen datos sobre la aplicación de métodos viscoelastométricos para la determinación del efecto procoagulante de concizumab o el resultante de su administración concomitante con agentes baipás o factor VIII o factor IX para el tratamiento de sangrados en pacientes en profilaxis con este producto. Sin embargo, nuestro grupo ha utilizado con éxito el TEG® para guiar la terapia con rFVIIa y FVIII en pacientes en profilaxis con concizumab mediante el uso de sangre extraída en tubos con CTI y activación con bajos niveles de FT.

Trombinografía automática calibrada (CAT®): parámetros e interpretación

En la figura 2 se muestra la técnica de trombinografía automática calibrada (CAT®) que evalúa la cinética de la generación de trombina:

- **Hipocoagulabilidad:** se observa un incremento en el tiempo al pico y una disminución en el pico y el potencial endógeno de trombina (ETP).
- **Hipercoagulabilidad:** se observan acortamientos en el tiempo de latencia y el tiempo al pico e incrementos en el pico y el ETP.

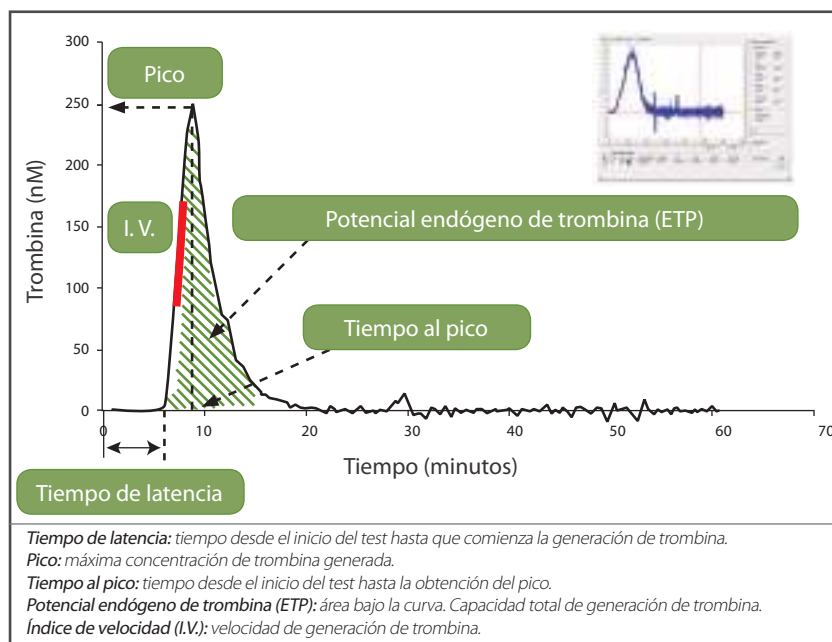


Figura 2. Interpretación de parámetros del test de generación de trombina.

Condiciones preanalíticas

Extracción de sangre:

- Tubo con citrato de sodio 109 mM (4).
- Sistema Vacutainer: incrementa el pico y el ETP en el plasma rico en plaquetas (PRP) (4-6).

- Sistema Monovette: óptimo para plasma pobre en plaquetas (PPP) y PRP (4).
- Aguja: 19-21 G (5).
- Torniquete ligero y menos de 60 segundos, si no puede alterar el CAT® (7).
- Es recomendable el uso de tubos con CTI cuando se utiliza el factor tisular a bajas concentraciones (≤ 1 pM) para la activación de la generación de trombina (8).
- No se debe utilizar el tubo neumático para el transporte de muestras (9).
- Centrifugar y almacenar las muestras a -80 °C lo antes posible y preferiblemente antes de transcurrida 1 hora desde la extracción (4).

Condiciones analíticas

rFVIIa (NovoSeven®):

- Muestra a utilizar: plasma rico en plaquetas (PRP) (10,11). Obtención del PRP mediante centrifugación, ejemplo: 152 x g, 10 minutos, 25 °C.
- Activación mediante PRP-Reagent (Stago).
- En caso de utilizar plasma pobre en plaquetas (PPP), la activación debe realizarse con PPP-Reagent Low (Stago). Hay que tener en cuenta que utilizando PPP se podría subvalorar el efecto farmacológico de rFVIIa.

CCPa (FEIBA®):

- Muestra a utilizar: PPP (doble centrifugación, mínimo 2.500 x g, 15 min, 25 °C).
- Activación mediante PPP-Reagent Low (Stago).

Emicizumab (12):

- Muestra a utilizar: extracción de la muestra en tubos con CTI (20 mg/ml concentración final). Trabajar con PPP (doble centrifugación, mínimo 2.500 x g, 15 min, 25 °C).
- Activación mediante PPP-Reagent Low (Stago).

Concizumab (recomendaciones según experiencia del autor):

- Muestra a utilizar: PPP (doble centrifugación, mínimo 2.500 x g, 15 min, 25 °C).

- Activación mediante reactivo PPP-Reagent Low (Stago).
- La evaluación del efecto de CCPa requiere la utilización de muestra con CTI.
- Si utilizamos un grupo control sano como grupo de referencia, debemos extraer las muestras de estos controles en tubos con CTI, en caso contrario, podemos subestimar el efecto farmacológico de CCPa y rFVIIa.

Conclusiones

No existen técnicas estandarizadas para monitorizar el tratamiento con agentes baipás y las nuevas moléculas antihemofílicas como concizumab y emicizumab. Sin embargo, existen datos suficientes que sugieren que las técnicas globales tendrán un lugar importante en el laboratorio de hemofilia para la monitorización del tratamiento con estos productos. Aunque ya existen algunas recomendaciones para la aplicación de estas técnicas en el campo de la hemofilia, se requieren nuevos estudios para establecer las condiciones de laboratorio y validar su utilidad clínica.

Bibliografía

1. Chitlur M, Rivard GE, Lillicrap D, Mann K, Shima M, Young G, et al. Recommendations for performing thromboelastography/thromboelastometry in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *JTH*. 2014;12(1):103-6. PubMed PMID: 24261669.
2. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Salvagno GL, Poli G, Guidi GC. Quality and reliability of routine coagulation testing: can we trust that sample? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;17(7):513-9. PubMed PMID: 16988544.
3. Hartmann R, Feenstra T, Valentino L, Dockal M, Scheiffinger F. In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *JTH*. 2018;11. PubMed PMID: 29888855.
4. Dargaud Y, Wolberg AS, Gray E, Negrier C, Hemker HC, Subcommittee on Factor VIII FIX. Proposal for standardized preanalytical and analytical conditions for measuring thrombin generation in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *JTH*. 2017;15(8):1704-7. PubMed PMID: 28656617. PubMed Central PMCID: 5680042.

5. Dargaud Y, Negrier C. Thrombin generation testing in haemophilia comprehensive care centres. *Haemophilia*. 2010;16(2):223-30. PubMed PMID: 19719549. Epub 2009/09/02. eng.
6. Ramstrom S. Clotting time analysis of citrated blood samples is strongly affected by the tube used for blood sampling. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(6):447-52. PubMed PMID: 16093737.
7. Adcock DM, Favaloro EJ, Lippi G. Critical pre-examination variables in the hemostasis laboratory and their quality indicators. *Clin Biochem*. 2016;49(18):1315-20. PubMed PMID: 27614216.
8. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSCotI. Towards a recommendation for the standardization of the measurement of platelet-dependent thrombin generation. *JTH*. 2011;9(9):1859-61. PubMed PMID: 21884566.
9. Le Quellec S, Paris M, Nougier C, Sobas F, Rugeri L, Girard S, et al. Pre-analytical effects of pneumatic tube system transport on routine haematology and coagulation tests, global coagulation assays and platelet function assays. *Thromb Res*. 2017;153:7-13. PubMed PMID: 28292729.
10. Dargaud Y, Bordet JC, Lienhart A, Negrier C. Use of the thrombin generation test to evaluate response to treatment with recombinant activated factor VII. *Semin Hematol*. 2008;45(2 Suppl 1):S72-3. PubMed PMID: 18544431. Epub 2008/07/17. eng.
11. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *BJH*. 1997;99(3):542-7. PubMed PMID: 9401063.
12. Dargaud Y, Lienhart A, Janbain M, LeQuellec S, Enjolras N, Negrier C. Use of thrombin generation assay to personalize treatment of breakthrough bleeds in a patient with hemophilia and inhibitors receiving prophylaxis with emicizumab. *Haematologica*. 2018;22. PubMed PMID: 29472355.

Otras futuras opciones: concizumab, fitusiran y rFVIII porcino

S. Bonanad Boix

Mecanismos alternativos para la prevención y control de los sangrados en los pacientes con hemofilia e inhibidores

Los pacientes con hemofilia A e inhibidores son un claro reto para el manejo clínico. En el momento actual sus opciones terapéuticas son ciertamente limitadas, y el tratamiento se dirige a erradicar la presencia de inhibidores mediante tolerización con dosis altas de factor VIII (FVIII), al tiempo que la prevención y el tratamiento de los sangrados debe realizarse obligadamente con agentes *baipás*: factor VII recombinante activado (rFVIIa) y concentrados de complejo protrombínico activado (CCPa) (1).

Afortunadamente, las circunstancias han cambiado notablemente en un tiempo sorprendentemente corto gracias a una activa investigación en este terreno, y en varios países ya se dispone de emicizumab, un anticuerpo monoclonal con efecto mimético del FVIII, que consigue restaurar funcionalmente la hemostasia de los pacientes con inhibidores y reduce el riesgo de sangrado de forma inequívoca (2).

Además de este, hay un gran número de opciones que se encuentran en fases avanzadas del proceso de investigación y desarrollo farmacológico. Muchas de ellas se han orientado a la restauración de la tendencia hemorrágica de la hemofilia, provocando un estado protrombótico controlado. Los representantes más destacados de estos desarrollos son dos:

- Los inhibidores de TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular).
- Los inhibidores de la síntesis de la antitrombina.

Cabe destacar también la iniciativa de desarrollo de un FVIII recombinante de origen porcino que presenta una homología parcial con el FVIII

humano, que le permite evadir en parte el efecto neutralizante de los inhibidores mientras que conserva una capacidad de sustituir eficazmente al FVIII humano como cofactor del FIXa. Por último, es necesario mencionar también una miscelánea de productos que muestran cómo la investigación en el campo de la hemofilia con inhibidores se ha expandido de forma muy amplia y diversa.

Inhibidores de TFPI

El principal agente en esta categoría es concizumab (mAb-2021, Novo Nordisk®), un anticuerpo monoclonal dirigido contra TFPI, serin proteasa multivalente que regula la coagulación inducida por la generación de factor tisular a través de una inhibición de FVIIa dependiente de FXa (3). TFPI está compuesto por tres dominios inhibidores en tándem denominados de tipo Kunitz (K1, K2 y K3), entre los que K1 inhibe a FVIIa y K2 inhibe a FXa. Concizumab es un anticuerpo específico frente al dominio K2 de TFPI que se administra por vía subcutánea y la experiencia clínica procede de la serie de ensayos clínicos Explorer 1 (fase I), Explorer 3 (fase I), Explorer 4 (fase II en pacientes con inhibidores) y Explorer 5 (fase II en pacientes sin inhibidores). Concizumab ha demostrado la capacidad de recuperar la generación de trombina *in vivo* y se espera que el estudio en fase III (Explorer 6), que está activo en estos momentos, ofrezca datos sobre eficacia y seguridad del producto que puedan avalar su uso en pacientes con hemofilia A y B, con y sin inhibidores.

Sin embargo, concizumab no es el único fármaco de esta categoría, y hay al menos otros dos desarrollos de anticuerpos monoclonales anti-TFPI en marcha. BAY-1093884 (Bayer®) está dirigido frente a K1 y K2, y actualmente se encuentra en fase I de investigación, así como PF-06741086 (Pfizer®), dirigido frente al dominio K2, también en fase I de búsqueda de dosis.

Inhibidores de la síntesis de antitrombina

Fitusiran es un RNA de interferencia de aplicación subcutánea mensual que consigue reducir de forma constante y prolongada la expresión de antitrombina por bloqueo de su síntesis celular codificada por *SERPINC1*. Aunque en el estudio en fase I fitusiran demostró la capacidad de reducir de forma estable y segura los niveles de antitrombina hasta en un 70-89 %, tanto en sujetos sanos como en hemofilia A y B sin inhibidores (4), el estudio ha es-

tado detenido durante varios meses por la observación posterior de eventos trombóticos graves en un contexto de comorbilidad. Actualmente, el ensayo ATLAS se ha reiniciado y está reclutando pacientes para el análisis de seguridad y eficacia en fase III.

FVIII no homólogo (porcino)

El FVIII porcino de origen plasmático fue empleado en la década de los ochenta como una alternativa en los pacientes con inhibidores debido a una baja reactividad cruzada frente a estos. Sin embargo, problemas como la trombopenia inducida por el FVW porcino presente en los concentrados plasmáticos y la contaminación por parvovirus en lotes no inactivados viralmente condujeron a su retirada del mercado. Años después, se ha desarrollado un producto recombinante libre de estas limitaciones y comercializado en diferentes partes del mundo para el tratamiento de la hemofilia adquirida (Obizur[®], OBI-1), que carece de FVW o contaminación con virus o proteínas alogénicas. Obizur[®] es un rFVIII porcino con dominio B deletado y cuya eficacia y seguridad se ha demostrado en un ensayo en fase II-III en hemofilia adquirida (5) y acumula experiencia en diferentes estudios en pacientes con hemofilia A congénita con inhibidores como para poder postular su uso potencial en esta entidad en circunstancias muy concretas (6).

Otras estrategias en investigación

Existen numerosas estrategias en investigación con posible utilidad teórica para el tratamiento de los pacientes con hemofilia e inhibidores, aunque la mayor parte de ellas se encuentran en fases muy iniciales de su desarrollo o se trata simplemente de pruebas de concepto. De este modo, se han comunicado trabajos con empleo de diferentes formas de FXa recombinante de vida media larga; con modificaciones de rFVIIa para conseguir una vida media extendida; con anticuerpos inhibidores de anticoagulantes naturales como proteína C y proteína S; o incluso con modelos murinos de trasplante alogénico con plaquetas ricas en expresión de FVIII. Mucho más novedosas son las experiencias de inmunotolerancia con terapia celular (Treg). Finalmente, algunos autores postulan el papel de la terapia génica como un medio para la consecución de tolerancia en pacientes con inhibidores por la expresión continua y mantenida de FVIII que permite esta tecnología (7).

Conclusiones

El manejo de los pacientes con hemofilia A con inhibidores es muy complejo, intensivo y caro. Las opciones tradicionales basadas en la inducción de inmunotolerancia y control de sangrados con agentes bairpás se han visto ampliamente superadas en eficacia y seguridad con numerosas alternativas, algunas de las cuales ya están disponibles comercialmente y muchas otras se plantean como realidades a corto o medio plazo. El empleo de estas nuevas estrategias, aisladas o combinadas se prevé que ha de modificar profundamente la historia natural de los pacientes con hemofilia e inhibidores.

Bibliografía

1. Makris M, Hay CRM, Gringeri A, D'Oiron R. How I treat inhibitors in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(Suppl 4):48-53.
2. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;317(9):809-18.
3. Chowdary P. Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a Treatment for Haemophilia: Rationale with Focus on Concizumab. *Drugs*. 2018;1;78(9):881-90.
4. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T, et al. Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. *N Engl J Med*. 2017;317(9):819-28.
5. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, Shapiro A, Smith H, Chowdary P, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired hemophilia A. *Haemophilia*. 2015;21(2):162-70.
6. Mannucci PM, Franchini M. Porcine recombinant factor VIII: an additional weapon to handle anti-factor VIII antibodies. *Blood Transfus*. 2017;15(4):365-8.
7. Sherman A, Biswas M, Herzog RW. Innovative Approaches for Immune Tolerance to Factor VIII in the Treatment of Hemophilia A. *Front Immunol*. 2017;8:1604.

Conclusiones

En esta guía se han abordado la mayoría de los aspectos prácticos del tratamiento de la hemofilia con inhibidor que serán parte de la rutina diaria en los próximos años. Esperamos que este trabajo ayude a la homogeneización del tratamiento de los pacientes con hemofilia e inhibidor y favorezca el acceso a los tratamientos descritos a aquellos pacientes que se beneficien de estas terapias. La integración de estos fármacos y esquemas de tratamientos es fundamental para la calidad de vida de los pacientes y su integración productiva en la sociedad.

