

Ampliando conocimientos en la hemofilia: nuevas terapéuticas

Francisco Javier Gallego Cortés, María Marina Casero González, Pedro Javier García Cuesta, Rafael Ulecia Cantero, Ana Chamorro Vera, Nicolás Fernández Smersu.

Índice:

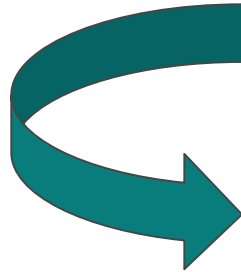
- Caso clínico
- Tratamiento de la hemofilia A
- Inhibidores en la hemofilia
- Terapia de inducción de la inmunotolerancia (ITI)
- Tratamiento del sangrado durante la ITI
- Emicizumab tras fracaso de la ITI

CASO CLÍNICO

- Varón 6 años diagnosticado de **hemofilia A grave** al nacimiento.
- Tras 1º episodio de Hemartros de rodilla y tobillo con gateo se inició profilaxis con factor VIII (FVIII) para el que desarrolló **inhibidores de alta respuesta**, suspendiéndose este tratamiento.
- Se probó tratamiento con terapia de inducción de inmunotolerancia (ITI) y factor VII recombinante (de rescate) **persistiendo inhibidores de alta respuesta**.
- Durante este tiempo además tuvo una metástasis séptica pulmonar por *S. aureus* tras infección del catéter venoso central.
- Actualmente en tratamiento con **Emicizumab con buena respuesta**.



TRATAMIENTO HEMOFILIA A



Factor VIII recombinante altamente purificado o derivado del plasma:

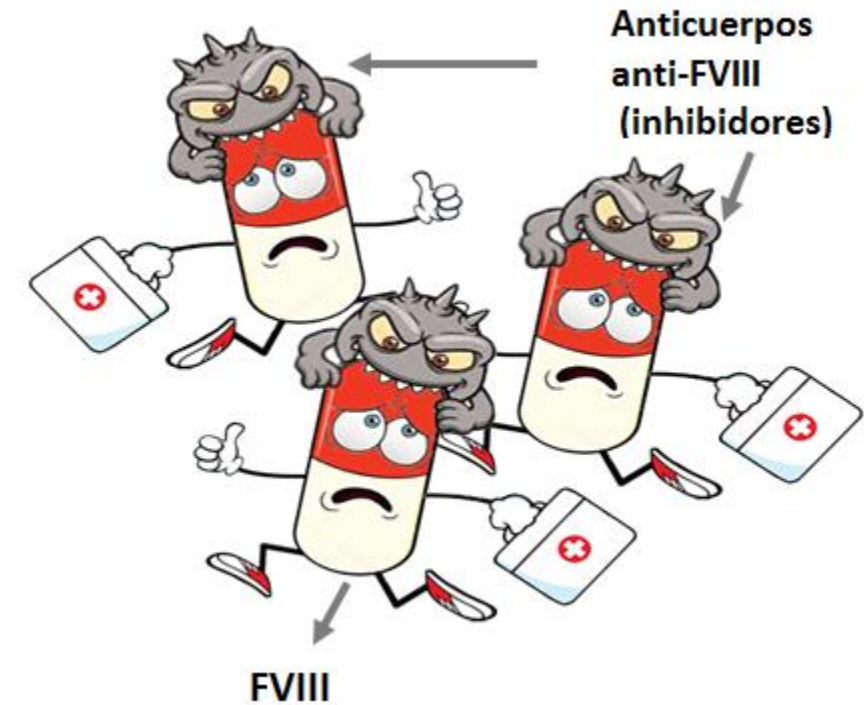
- En hemorragias aguda (disminuye morbilidad)
- Como profiláctico en hemofílicos graves



INHIBIDORES

INHIBIDORES EN LA HEMOFILIA

- **Anticuerpos** contra el factor VIII o el factor IX
- **30%** de pacientes con **hemofilia A**; 5% pacientes con hemofilia B
- Diferentes factores implicados (mutaciones genéticas, antecedentes familiares, tratamiento precoz con dosis altas de factor recombinante)
- Pérdida de actividad del factor recombinante
- La mayoría se desarrollan **en las primeras exposiciones al factor** (**fundamental** hacer **controles**)



Inhibidores alta respuesta	> 5 UB/ml
Inhibidores baja respuesta	< 5 UB/ml

TERAPIA DE INDUCCIÓN DE LA INMUNOTOLERANCIA (ITI)

- Administración **supraterapéutica** del factor para el que se han desarrollado inhibidores (**FVIII**)
- Objetivo: crear tolerancia
- Inconveniente: se requiere **acceso venoso central (complicaciones)**
- **Fracasa en 20-40%**

Éxito:

- Ausencia de anticuerpos residuales ($< 0,6$ UB/ml)
- Farmacocinética normal del factor de coagulación

Fracaso:

- Ausencia de éxito tras 2-3 años de ITI

TRATAMIENTO DEL SANGRADO DURANTE LA ITI

Agentes **bipaseantes** o agentes **punte**



Factor VII recombinante activado (**rFVIIa**)

Concentrados de complejos de protrombina activada derivados del plasma (**CCPA**)

- **Producen trombina de forma directa** que para la hemorragia
- Individualizar: unos responden mejor a rFVIIa y otros a CCPA

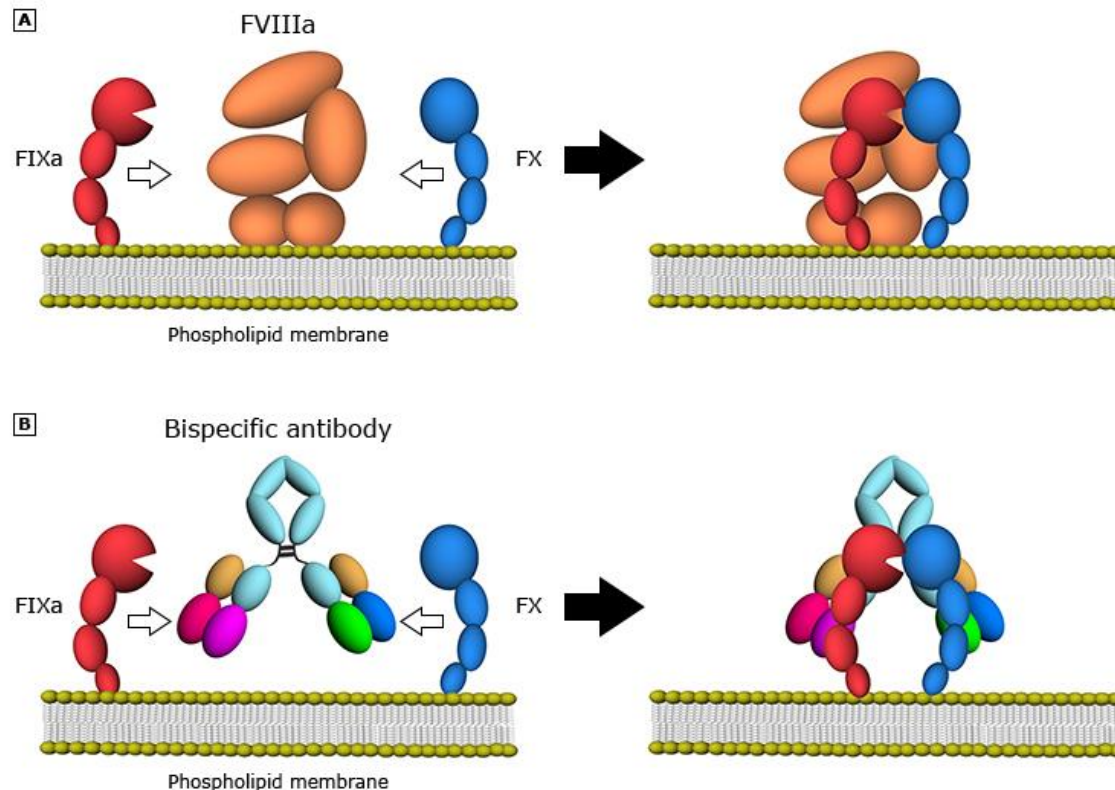
¿Profilaxis con bipaseantes?:

- Tendencia hemorrágica alta
- Daño articular preexistente
- Inhibidores (administración muy frecuente)



EMICIZUMAB TRAS FRACASO DE LA ITI

- Anticuerpo monoclonal **biespecífico**
- **Imita** la función del **FVIII**



Ventajas:

- No se desarrollan inhibidores
- Administración subcutánea semanal
- Mejor calidad de vida

Inconvenientes:

- Fármaco muy novedoso (riesgos todavía desconocidos)
- Existencia de anticuerpos anti-emicizumab (< 1% neutralizantes)
- Riesgo de complicaciones trombóticas (muy raro) si se usa con bipaseantes