



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA A Y B**

Autor: Luisa Ambel Meyer

Tutor: Jose Antonio Romero Garrido

Convocatoria: Julio 2019

## ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
La hemostasia.....	3
La hemofilia A y la hemofilia B.....	5
Aparición de inhibidores como complicación en el tratamiento de la hemofilia...6	
OBJETIVOS .....	7
MÉTODOLOGÍA.....	7
RESULTADOS.....	7
Tratamiento de la hemofilia.....	7
• Tratamiento de episodios agudos.....	7
• Tratamiento profiláctico.....	8
1. Tratamiento sustitutivo.....	8
1.1. Tratamiento clásico.....	9
a) Concentrados de FVIII.....	9
b) Concentrados de FIX.....	9
1.2. Tratamiento con factores recombinantes.....	10
a) Productos con FVIII recombinante.....	10
b) Productos con FIX recombinante.....	10
1.3 Tratamiento de pacientes con inhibidor.....	11
2. Tratamiento sustitutivo con factores de vida media larga.....	12
3. Terapia alternativa.....	14
3.1. Emicizumab.....	14
3.2 Concizumab.....	14
3.3. Fitusiram.....	15
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20

## RESUMEN

La hemofilia A y la hemofilia B son trastornos hereditarios de baja prevalencia cuya principal manifestación es la hemorragia. En el tratamiento de esta enfermedad se suelen utilizar terapias de reemplazo del factor disminuido y medios paliativos en los episodios agudos. En la actualidad, la aparición de resistencias contra los factores VIII y IX de coagulación son la principal complicación del tratamiento. Para aquellos pacientes, a los que el reemplazo del factor de coagulación no es una opción válida para su tratamiento se están desarrollando nuevas terapias basadas en anticuerpos monoclonales.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el tratamiento clásico de la hemofilia, de la terapia alternativa con anticuerpos monoclonales y de los estudios realizados sobre ellos acerca de su eficacia y seguridad. Estas nuevas alternativas al tratamiento clásico constituyen una importante innovación terapéutica y mediante los ensayos clínicos realizados se observa como mejoran considerablemente la eficacia clínica en comparación con el tratamiento clásico.

**Palabras clave: Hemostasia, Hemofilia A, Hemofilia B, factores de coagulación y tratamiento.**

## INTRODUCCIÓN

### 1. La hemostasia

En condiciones normales, el sistema de coagulación mantiene la sangre líquida, condición imperativa para la vida. Sin embargo, si un vaso se daña, el mismo sistema de coagulación mantiene la integridad vascular y preserva la vida al limitar inmediatamente la hemorragia mediante la formación del coágulo, fenómeno al cual llamamos hemostasia.<sup>1</sup>

Tras la lesión de un vaso sanguíneo se desencadenan una serie de mecanismos cuyo fin es formar un coágulo estable y consolidado, cuya base arquitectónica es la fibrina.<sup>2</sup>

El proceso de coagulación ocurre en varias fases:

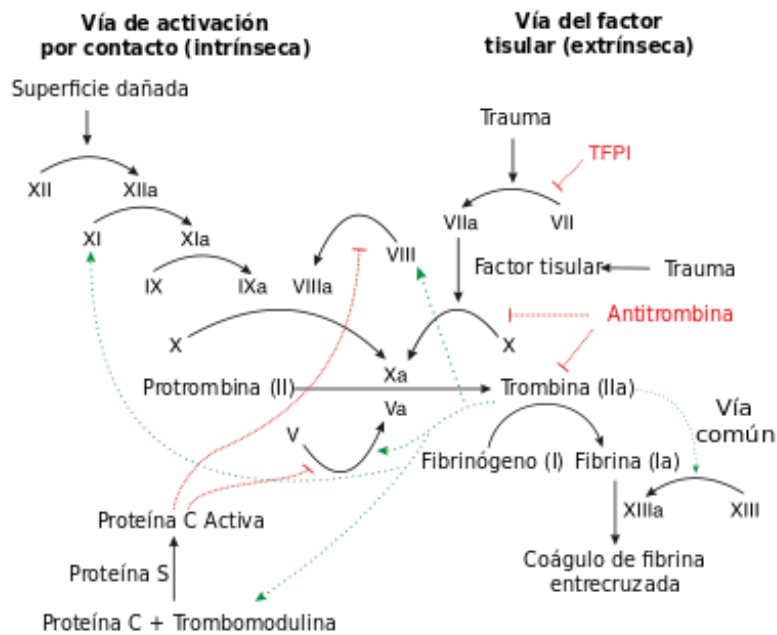
- a) Lesión endotelial y formación del tapón plaquetario:

Las plaquetas se activan en el sitio de la lesión vascular para formar un tapón que proporciona la respuesta hemostática inicial para detener el sangrado. La respuesta funcional de las plaquetas activadas implica cuatro procesos diferentes, la adhesión y activación plaquetaria, la secreción de mediadores y la agregación plaquetaria, tras los cuales el coágulo es una masa de plaquetas, estrechamente ligadas y rodeadas de muy poca fibrina.<sup>1,2</sup>

- b) Propagación del proceso de coagulación por la cascada de coagulación:

La coagulación plasmática consiste en una cascada de eventos cuyo resultado es el paso de fibrinógeno a fibrina. Existen dos formas de iniciarse esta cascada: por la vía intrínseca o a través de la vía extrínseca. Ambas vías se unen en un mecanismo unidireccional final, denominado vía común de la coagulación, con la finalidad de formar fibrina, y con ello consolidar el tapón plaquetario. En la vía intrínseca de la coagulación, la presencia de una superficie de contacto como el subendotelio de un vaso dañado, es un estímulo para la activación del factor XII de la coagulación, que circula de forma inactiva. El factor XII activado se comporta como un estimulante de la activación del factor XI, el cual, en presencia de iones Ca<sup>2+</sup>, sirve de estímulo para la activación del factor IX. En este momento

se forma un complejo proteico constituido por el factor IX activado, Ca<sup>2+</sup>, fosfolípidos plaquetarios y los factores VIII y X inactivos. (El factor von Willebrand estabiliza el factor VIII y lo protege de la degradación). Este complejo tiene por misión activar a los factores inactivos, es decir al VIII y al X. Una vez activados estos factores, se forma la protrombinasa constituida por los factores X, VIII y V activados, fosfolípidos plaquetarios y Ca<sup>2+</sup>. Este complejo es determinante en la activación del primer paso de la vía común, es decir, el paso de la protrombina (factor II inactivado) a trombina (factor II activado). La vía extrínseca de la coagulación consiste en la participación de un factor tisular o hístico, constituyente del subendotelio vascular dañado, que es capaz de activar al factor VII, con la participación de los factores XII, XI y IX activados. El factor VII activado, junto al factor X inactivo, fosfolípidos plaquetarios y Ca<sup>2+</sup>, participan en la activación del factor X, formando protrombinasa y entrando de esta forma en la vía común de la coagulación. En la vía común de la coagulación las dos vías anteriores presentan un nexo común, la formación del complejo protrombinasa. Este tiene por misión activar el paso del factor II inactivo (protrombina) en factor II activado (trombina), la cual actúa como factor estimulante de la activación del factor XIII y del paso de fibrinógeno (factor I inactivo) a fibrina (factor I activado). En un principio, la red de fibrina formada es lábil y fácilmente destructible, pero la participación del factor XIII activado produce una estabilización del polímero de fibrina, dando lugar a una fibrina insoluble y una red de coagulación estable.<sup>3</sup>



**Fig 1.** Diagrama de la cascada de coagulación

A continuación, se suceden dos procesos, la finalización de la coagulación mediante mecanismos antitrombóticos y la eliminación del coágulo por fibrinólisis.

Una de las características del proceso hemostático, es la localización y la limitación del proceso a los sitios de daño vasculares, lo que evita la propagación de sus efectos al resto de la circulación; esto es llevado a cabo por una serie de mecanismos endógenos de control. La antitrombina es uno de los inhibidores naturales de la coagulación sanguínea más importantes. Los factores más intensamente inhibidos son la trombina y el factor Xa; pero también factores de activación por contacto, el sistema intrínseco y el complejo factor VIIa/factor tisular.<sup>1</sup>

La regulación del complejo macromolecular, factor VII-factor tisular (FT), está mediado por el inhibidor de la vía extrínseca (TFPI). El complejo factor VII-FT puede ser inhibido sólo después de la iniciación del proceso de la coagulación. La reacción de inhibición requiere la presencia del factor X activado, que es el producto directo de la reacción del FVII-FT sobre sus sustratos.<sup>2</sup>

Las vías de formación del coágulo de fibrina, estimulada por trombina, y la lisis del coágulo inducida por plasmina están vinculadas y reguladas. En situaciones normales, inicialmente se forma un coágulo para detener el sangrado, seguido de su eventual lisis y la remodelación del tejido.

El sangrado anormal puede deberse a la disminución de la generación de trombina, o al aumento de la lisis del coágulo.<sup>2</sup>

## **2. La hemofilia A y la Hemofilia B**

La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII), en el caso de la hemofilia A, o del factor IX (FIX), en el caso de la hemofilia B, que dan como resultado trastornos hemorrágicos de por vida que se manifiestan en múltiples niveles y localizaciones orgánicas, la mayoría son internas: muscular, sistema nervioso central, partes blandas y, muy especialmente, en las articulaciones. Estas se pueden dar bien de forma espontánea o como consecuencia de un accidente o trauma quirúrgico. Se trata de un trastorno poco común, complejo de diagnosticar y tratar. Tiene una frecuencia estimada de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 nacimientos. La cantidad de personas con esta patología en el mundo es de aproximadamente 400.000 individuos. La hemofilia A es más frecuente que la hemofilia B y representa entre el 80 y el 85% de la población total afectada con esta patología.<sup>4</sup>

Es fundamental contar con un diagnóstico preciso para poder elaborar un plan de tratamiento adecuado. El diagnóstico definitivo dependerá de la cuantificación del factor para demostrar la deficiencia de FVIII o FIX.

La gravedad de las manifestaciones clínicas suele estar en relación con la cantidad de factor existente.<sup>4</sup> Esta es la relación entre la gravedad de las hemorragias y el nivel del factor de coagulación:

GRAVEDAD	NIVEL DE FACTOR DE COAGULACIÓN	EPISODIOS HEMORRÁGICOS
Severa	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/ml) o < 1 % del valor normal	Hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos, en especial ante la ausencia de alteración hemostática identificable.
Moderada	1 a 5 UI/dl (0,01 a 0,05 UI/ml) o 1 a 5% del valor normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores.
Leve	5 a 40 UI/dl (0,05 a 0,40 UI/ml) o 5 a <40% del valor normal	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes.

**Fig 2.** [Fuente: Guidelines for the management of hemophilia]

Localización de las hemorragias en pacientes con hemofilia:

Graves	articulaciones (hemartrosis)
	músculos, en especial en los compartimientos profundos (iliopsoas, pantorrilla y antebrazo)
	mucosas de la boca, encías, nariz y tracto genitourinario
Que ponen en riesgo la vida	intracraneal
	cueello/garganta
	gastrointestinal

Fig 3. [Fuente: Guidelines for the management of hemophilia]

Incidencia aproximada de las hemorragias según su localización:

LOCALIZACIÓN DE LA HEMORRAGIA	INCIDENCIA APROXIMADA
Hemartrosis <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ más frecuente en de las articulaciones en bisagra: tobillos, rodillas y codos</li> <li>▪ menos frecuente en las articulaciones esféricas: hombros, muñecas, cadera</li> </ul>	70% a 80%
Músculos	10% a 20%
Otras hemorragias importantes	5% a 10%
Sistema nervioso central (SNC)	<5%

Fig 4. [Fuente: Guidelines for the management of hemophilia]

La gravedad de la hemofilia A y B se clasifica según el nivel de actividad del factor circulante, que se correlaciona con el riesgo de hemorragia y el riesgo de desarrollo de inhibidores. La enfermedad leve se define como un factor con actividad superior a 5 e inferior al 40%; La enfermedad moderada es un factor con una actividad entre 1 y 5%; y la enfermedad grave es un factor con actividad inferior al 1%.

### **3. Aparición de inhibidores como complicación en el tratamiento de la hemofilia**

El tratamiento de la hemofilia se basa en el tratamiento de reposición, profiláctico o a demanda, con el factor deficiente (FVIII o FIX) de coagulación. Una importante complicación de este tratamiento es la aparición de aloanticuerpos IgG, inhibidores, que neutralizan la actividad procoagulante del factor infundido, lo que provoca la pérdida de control sobre las hemorragias.

Los inhibidores son mucho más comunes en la hemofilia A que en la hemofilia B, y también se presentan con más frecuencia en personas con hemofilia grave que en aquellas con hemofilia leve. El riesgo durante la vida, es decir, la incidencia acumulativa, de desarrollar un inhibidor, en el caso de la hemofilia A grave está en el rango del 20% al 30% y aproximadamente del 5% al 10% en casos de hemofilia leve o moderada. Entre las personas con hemofilia B los inhibidores son mucho menos frecuentes y sólo afectan al 1-6%.<sup>4,5</sup>

Por lo general, la presencia de un inhibidor se confirma utilizando una prueba de sangre específica, ensayo Bethesda para inhibidores. La cantidad de anticuerpos puede medirse utilizando esta prueba y se reporta como una cifra en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma. Cuánto más alto sea el número de unidades Bethesda, más inhibidores se encontrarán

presentes. Un inhibidor es de baja respuesta cuando su nivel se mantiene en  $<5\text{UB/ml}$  y de alta respuesta cuando su nivel es  $\geq 5\text{UB/ml}$ . Los inhibidores de alta respuesta tienden a ser persistentes.<sup>5</sup>

## OBJETIVOS

- Describir el tratamiento actual de la hemofilia y los nuevos tratamientos alternativos.
- Señalar las evidencias clínicas que existen acerca de su efectividad y los beneficios que aportan estos nuevos fármacos al tratamiento de la hemofilia.
- Analizar si su instauración en la terapéutica podría suponer un beneficio significativo con respecto a los tratamientos existentes.
- Especificar los colectivos a los que está destinado dicho tratamiento.

## METODOLOGÍA

Para la consecución de los objetivos de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica cuya finalidad es sintetizar el tratamiento actual de la hemofilia A y B y de sus nuevas perspectivas. Para ello se realizaron búsquedas en bases de datos como UpToDate, PubMed y Google académico. También se han consultado fichas técnicas de los fármacos comercializados en CIMA, se han realizado consultas en la página web de la SEFH y se han consultado libros de farmacología y el BOT plus.

Criterios de inclusión:

- La búsqueda se ha llevado a cabo con restricciones temporales. Los artículos, revistas y libros que se han tenido en cuenta abarcan desde el año 2010 al 2017.
- Solo se han seleccionado artículos y libros escritos en español e inglés.
- En el caso de los artículos encontrados debían ofrecer acceso al texto completo.

## RESULTADOS Y DISCUSIONES

### TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

El tratamiento de la hemofilia se orienta principalmente a prevenir y tratar hemorragias. Por lo tanto, nos encontramos ante dos tipos de tratamiento, el de los episodios agudos y el profiláctico.

#### A) El tratamiento de los episodios agudos:

El tratamiento de las hemorragias agudas debe realizarse cuanto antes y dependerá de la gravedad del paciente (concentración de factor de coagulación que tenga en sangre). En caso de tratarse de pacientes con hemofilia A o hemofilia B grave el cuidado debe orientarse principalmente a tratar hemorragias con el factor de coagulación deficiente, mediante la denominada **terapia sustitutiva**.

Existen otras opciones farmacológicas, que pueden ser de gran valor para el tratamiento y la profilaxis de hemorragias perioperatorias, como apoyo a los factores de coagulación convencionales o como único tratamiento en pacientes con hemofilia leve o moderada.

La **desmopresina** (DDAVP), es un análogo sintético de la vasopresina, que puede elevar los niveles plasmáticos del FVIII a valores suficientes como para controlar las hemorragias en los pacientes con hemofilia A leve y hasta moderada. Este puede ser el tratamiento más recomendable para estos pacientes en vista de que evita el gasto y los riesgos potenciales de

emplear un concentrado de factor de coagulación. La desmopresina no afecta los niveles de FIX y no es útil para tratar la hemofilia B. <sup>3,6</sup>

Otra opción es el **ácido tranexámico**, es un agente antifibrinolítico que inhibe eficazmente la activación del plasminógeno en plasmina. Fomenta la estabilidad del coágulo y es útil como terapia coadyuvante en la hemofilia. Es valioso para controlar hemorragias en la superficie de la piel y las mucosas. <sup>7</sup>

**Octaplex®** es un complejo de protrombina humana que contiene los factores II, VII IX y X. La actividad específica del medicamento es de 0,6 UI/ mg de proteínas, expresado en actividad de factor IX. Está indicado en el tratamiento de hemorragias causadas por el déficit de los factores de coagulación, así como en su profilaxis perioperatoria. <sup>8</sup>

#### **A) El tratamiento profiláctico:**

La profilaxis es el tratamiento con un concentrado del factor deficiente que se aplica vía intravenosa a fin de prevenir posibles hemorragias. La profilaxis no revierte el daño articular establecido; no obstante, disminuye la frecuencia de las hemorragias y puede retrasar la progresión de la enfermedad articular y mejorar la calidad de vida.

A continuación, se van a detallar el tratamiento sustitutivo, el tratamiento con agentes bypass y el tratamiento alternativo.

### **1. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO**

Mediante una terapia de reposición aumenta el nivel plasmático del factor deficiente y por tanto se corrige temporalmente la deficiencia de dicho factor y se controlan y previenen las hemorragias.

Los concentrados de FVIII y de FIX son el tratamiento de elección para la hemofilia A y la hemofilia B respectivamente.

Mecanismo de acción de los factores de coagulación:

**FVIII:** Cuando se inyecta en un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor de von Willebrand presente en la circulación mientras todavía está inactivo. La unión a este factor es importante ya que si no está unido se degrada rápidamente.

El factor VIII activado actúa como un cofactor para el factor activado IX acelerando la conversión del factor X al factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina, esta convierte el fibrinógeno en fibrina y se forma un coágulo.

**FIX:** El factor IX es activado por el complejo de factor VII/factor tisular en la vía extrínseca, así como por el factor XIa en la vía intrínseca de la coagulación. El factor IX activado, en combinación con el factor VIII activado, activa al factor X. El resultado final es la conversión de la protrombina en trombina. La trombina convierte luego el fibrinógeno en fibrina, con lo que puede formarse un coágulo.

Gracias a la terapia de sustitución, se aumentan los niveles del factor deficiente, permitiendo por lo tanto una corrección temporal de la deficiencia del factor y de la propensión a hemorragias

Debido a que una simple transfusión de sangre no aporta cantidades suficientes de factores VIII y IX, se administran concentrados de estos factores por vía intravenosa, con unas pautas de tratamiento totalmente individualizadas, en función de la intensidad de la clínica hemofílica y la sensibilidad individual ante dichos factores.

Durante el tratamiento de reemplazo, se recomienda controlar el nivel del factor administrado, mediante pruebas de coagulación, para determinar la dosis y la frecuencia de las inyecciones, especialmente en el caso de las intervenciones de cirugía mayor. La respuesta individual de



cada paciente frente al factor puede variar, demostrando diferentes semividas y recuperaciones. La dosis en función del peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso por debajo del normal o con sobrepeso.

Existen concentrados de factores obtenidos de donantes o sintetizados y también concentrados de factores recombinantes. Todos ellos constituyen el tratamiento clásico.

### **1.1 Tratamiento clásico:**

#### **a) Concentrados de FVIII: Beriate®, Fanhdi®, Octanate®, Wilate®, Haemate®**

Se trata de concentrados de factor VIII procedente de plasma humano. También contienen concentraciones bajas de factor de von Willebrand, a excepción de **Fanhdi®**, **Wilate®** y **Haemate®**, que contienen concentraciones más elevadas de este factor y, por lo tanto, también están indicados en el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand. El factor de von Willebrand facilita la adhesión de las plaquetas en los sitios con una herida vascular y juega un papel importante en la agregación plaquetaria.<sup>9,10</sup>

Están indicados para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A. Posología: El número de unidades de factor administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar vigente de la OMS para productos que contienen factor VIII. La actividad de una UI de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un mL de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida se basa en que 1 UI de factor VIII por Kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de dicho factor en aproximadamente un 2% (2UI/dl) de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal [Kg]} \times \text{aumento deseado de factor VIII [UI/dl]} \times 0,5$$

La dosis y la frecuencia de administración deben estar siempre orientadas a conseguir la eficacia clínica en cada caso.<sup>9,10</sup>

Para la profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, la dosis habitual es de 20 a 40 UI de factor VIII/kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

**Tiempo de vida media:** la semivida terminal varía entre 5 y 22 horas, con un valor medio de 12 horas aproximadamente.<sup>9,10</sup>

#### **b) Concentrados de FIX:**

**Factor IX de Grifols®:** Se trata de un concentrado de FIX obtenido a partir de plasma humano procedente de donantes.

Está indicado para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B.<sup>11</sup> En el tratamiento a demanda, la estimación de la dosis necesaria de factor IX se basa en que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por Kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor IX en un 1,3 +/- 0,3% de la actividad normal. La dosis necesaria se determina utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (Kg)} \times \text{aumento deseado de factor IX (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0,8$$

La dosis y la frecuencia de administración deben calcularse según la respuesta clínica del paciente.<sup>11</sup>

Para la profilaxis a largo plazo, para impedir hemorragias en pacientes con hemofilia B grave, deben administrarse dosis de 20 a 40 UI de factor IX/Kg de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

**Semivida terminal:** 26,7 +/- 3,8h (19,3 – 34,5)

Advertencias sobre estos productos: al ser productos derivados de plasma humano, a pesar de las medidas de seguridad tomadas, no se puede descartar por completo la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas.<sup>9,10,11</sup>

En general, en todos los pacientes tratados con productos de FVIII y FIX de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de FVIII o FIX puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas.<sup>9,10,11</sup>

## 1.2. Tratamiento con factores recombinantes:

Los factores recombinantes se sintetizan en laboratorios. Para ello se utilizan ciertas células animales a las que se les incorpora el gen humano para el factor deseado y estas empiezan a sintetizar en grandes cantidades sus proteínas. Como este factor no proviene de la sangre humana, no contiene virus ni proteínas indeseadas. Los hay clásicos, que tienen el mismo tiempo de vida media que los factores de coagulación procedentes de donantes, y los hay con un tiempo de vida media superior, lo que permite, aumentar el tiempo entre administraciones, mejorando la calidad de vida del paciente.

### 1.2.1 Clásicos

#### a) Productos con FVIII recombinante.

Están indicados para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A.

La posología de todos ellos es la siguiente:

La posología en el tratamiento a demanda se basa en la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal [Kg]} \times \text{aumento deseado de factor VIII [UI/dl]} \times 0,5$$

Se emplea en la profilaxis a largo plazo para prevenir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave. Las dosis habituales recomendadas son de 20 a 40 UI de FVIII por Kg de peso corporal a días alternos o de 20 a 50 UI de FVIII por Kg de peso corporal 3 veces por semana.<sup>12</sup>

Los fVIIIr son: **Advate®**, **Kovaltry®**, **Novoeight®**, **Nuwiq®** y **Refacto®**.

Su Tiempo de vida media es de 12,9h+-4,3<sup>12</sup>

#### b) Productos con FIX recombinante

**Benefix®**, contiene FIX de coagulación recombinante (nanocog alfa). Está indicado para el tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia B.<sup>13</sup>

En el transcurso del tratamiento, es recomendable la determinación adecuada de las concentraciones de FIX ya que puede servir de orientación para establecer la dosis que se debe administrar y la frecuencia de las perfusiones repetidas. La respuesta de cada paciente al factor IX puede ser distinta, con diferentes semividas y recuperaciones.

Posología: la dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor IX, de la localización y el grado de la hemorragia, y del estado clínico del paciente.

Una unidad internacional (UI) de la actividad de factor IX es equivalente a la cantidad de factor IX presente en un mililitro de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda: una unidad de actividad de FIX por Kg de peso corporal aumenta el nivel circulante de FIX una media de 0,8 UI/dL

La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

U.I de factor IX requeridas = peso corporal (Kg) x aumento deseado de FIX (UI/dL) x reciproca de la recuperación observada

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de administración se debe orientar siempre a la eficacia de cada caso en particular.

Profilaxis: Se puede administrar BeneFIX para la profilaxis de larga duración, frente a hemorragias en pacientes con hemofilia B grave. La dosis media para pacientes previamente tratados es de 40 UI/Kg en intervalos de 3 a 4 días.

El factor IX de coagulación recombinante es una proteína recombinante basada en el ADN, de carácter terapéutico que posee características estructurales y funcionales comparables a las del FIX endógeno.

Su tiempo de vida media es de 22,4h +- 5,3. <sup>13</sup>

### **1.3 Tratamiento de pacientes con inhibidores.**

El desarrollo de inhibidores es la complicación más importante del tratamiento de la hemofilia ya que estos reducen la vida media de los concentrados de factor y produce refractariedad a la terapia sustitutiva, esto supone, la inefectividad del tratamiento sustitutivo, un incremento de la morbilidad del paciente, sangrados incontrolables un incremento de la mortalidad y un elevado coste de tratamiento. <sup>6</sup> Por todas estas razones, el tratamiento de los pacientes que han desarrollado inhibidores exige un cuidadoso control individual.

El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición a los FVIII y FIX, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. Los inhibidores raramente se forman después de los primeros 100 días de tratamiento. <sup>6</sup>

El tratamiento de los episodios agudos en pacientes que han desarrollado inhibidores:

En pacientes con bajo título de inhibidor o bajos respondedores (<5 U.B) se les administra concentrados de FVIII a altas dosis (ITI) a fin de neutralizar el inhibidor con una actividad de factor excesiva y detener la hemorragia. La inducción de tolerancia inmune (ITI) es el método principal utilizado para eliminar o controlar los inhibidores. Comprende la administración de dosis frecuentes y programadas del factor deficiente cuyo fin es que el sistema inmunitario del individuo tolere el factor (FVII o FIX) y reduzca la producción de anticuerpos contra el. <sup>6</sup>

En pacientes con alto título de inhibidor o altos respondedores (>5 U.B) se les administra CCPA (**Feiba®**) o rFVIIa (**Novoseven®**).

CCPA (**Feiba®**): es un complejo protrobínico activado que contiene FII, FVII, FIX, FX, pequeñas cantidades de FIXa, FXa, trombina y FVIIa. **Feiba®** controla la hemorragia induciendo y facilitando la generación de trombina, un proceso para el cual la formación del complejo de protrombinasa es crucial. <sup>14</sup>

Pauta inicial: 70-80 UI/kg cada 8-12h

Dosis: 50-100 UI/Kg cada 8-12h

Se recomienda no sobrepasar 200-210 UI/Kg al día.

**NovoSeven®**( Eptacog alfa) Factor VII activado recombinante,

El mecanismo de acción incluye la unión del factor VIIa al factor tisular expuesto. Este complejo activará el factor IX a factor IXa y el factor X a factor Xa, los cuales inician la conversión de pequeñas cantidades de protrombina en trombina. La trombina produce la activación de las plaquetas y los factores V y VIII en el lugar de la lesión y la formación de un trombo hemostático al convertir el fibrinógeno en fibrina. Las dosis farmacológicas de NovoSeven activan el factor X directamente en la superficie de las plaquetas activadas, localizadas en el lugar de la lesión, independientemente del factor tisular. Esto produce la

conversión de protrombina en grandes cantidades de trombina independientemente del factor tisular.<sup>15</sup>

Dosis: 90-120microgramos/Kg cada 2h.

Las limitaciones actuales del tratamiento son la corta vida media de los factores de coagulación, lo que implica la administración e infusiones frecuentes, la aparición de inhibidores y el elevado coste que conlleva, por ello, se necesitan mejores enfoques para el tratamiento. Se están desarrollando nuevas terapias para hacer un tratamiento más efectivo y más sencillo que el actual, como el desarrollo de FVIII y FIX de vida media más larga y dianas terapéuticas alternativas.

## **2. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON FACTORES DE VIDA MEDIA LARGA**

Existe varios métodos para aumentar la vida media, la pegilación, la unión a Fc-IgG1, la modificación de la secuencia protéica, y la unión a la albúmina.

*La pegilación* es la unión covalente del polietilenglicol (PEG) a una proteína, en este caso, el factor de coagulación recombinante. La pegilación provoca el aumento de tamaño de la proteína y como consecuencia disminuye su filtración glomerular. También disminuye su interacción con los receptores hepáticos (LRP1 y LDLR), la protege de las proteasas y como consecuencia aumenta su vida media. **Adynovi®** y **Refixia®** son factores de coagulación recombinantes (FVIII y FIX respectivamente) pegilados y por lo tanto con una semivida extendida.<sup>16,17</sup>

**Adynovi®** (rurioctocog alfa pegol), pegilación aleatoria, molécula completa de FVIIIr a la que se unen dos moléculas de PEG de 20 kDa, se une a lisinas expuestas en el dominio B. Tiene un tiempo de vida media de 1,3-1,5 veces mayor que **Advate®**. Para la profilaxis a largo plazo, la dosis recomendada es de 40 a 50 UI de **Adynovi®** por kg de peso corporal dos veces a la semana a intervalos de 3 a 4 días.<sup>16</sup>

**Refixia®** (nanocog beta pegol) Es un FIXr en el que una molécula de PEG de 40 kDa se une al péptido de activación (pegilación dirigida), cuando nanocog beta pegol es activado por el FXIa, el péptido de activación es escindido dejando la forma completa de la molécula de FIXa.<sup>17</sup>

Tiene una vida media de 93h, 5 veces superior al FIX

Posología: 40 UI/kg de peso corporal una vez a la semana.

*Unión a Fc-IgG:* Al factor de coagulación lo unen al dominio Fc de la inmunoglobulina humana G1, la región Fc de la inmunoglobulina humana G1 se une al receptor Fc neonatal. Este receptor se expresa durante toda la vida y forma parte de una vía natural que protege a las inmunoglobulinas de la degradación lisosómica al reciclar estas proteínas de vuelta a la circulación, lo que causa su prolongada semivida plasmática.<sup>18,19</sup>

**Elocta®**:(efmorococog alfa) es una proteína de fusión recombinante con una semivida extendida. Está constituida por FVIIIr de coagulación humano con delección del dominio B, unido covalentemente al dominio Fc de la inmunoglobulina humana G1. Efmorococog alfa se une al receptor Fc neonatal, de modo que utiliza esta misma vía natural para retrasar su degradación lisosómica y alcanzar una semivida plasmática más prolongada que la del factor VIII endógeno.<sup>18</sup>

Para la profilaxis a largo plazo, la dosis recomendada es de 50 UI/kg cada 3 a 5 días.

**Alprolix®:** (Eftrenocog alfa) es una proteína de fusión recombinante de acción prolongada que está constituida por FIXr de coagulación humano unido covalentemente al dominio Fc de la inmunoglobulina humana G1.

Para la profilaxis a largo plazo contra las hemorragias, las pautas de tratamiento iniciales recomendadas son o bien de 50 UI/kg una vez a la semana, con ajuste de la dosis en función de la respuesta individual, o bien de 100 UI/kg una vez cada 10 días, con ajuste del intervalo en función de la respuesta individual. Algunos pacientes que están bien controlados con una pauta de una vez cada 10 días podrían recibir tratamiento con un intervalo de 14 días o más. La dosis máxima recomendada para la profilaxis es de 100 UI/kg.<sup>19</sup>

Su vida media es de 82,1h

Modificación de la secuencia proteica: FVIII sin dominio B. Unión covalente entre cadena pesada y ligera que hace que circule como una sola cadena. Además, mejora su unión al FdVW.<sup>20</sup>

Vida media 14,5h; 1,4 veces superior al FVIIIr.

Posología: 20-50 UI/kg 2 o 3 días a la semana.

**Afstyla®:** (lonoctocog alfa) FVIIIr, es un polipéptido de cadena única truncado de dominio B que permite una unión covalente para enlazar las cadenas pesadas y ligeras del factor VIII. Ha demostrado tener una mayor afinidad relativa por el FVW en relación con el factor VIII recombinante de longitud completa. **Afstyla®** activado presenta una secuencia de aminoácidos idéntica al factor VIIIA endógeno.<sup>20</sup>

Unión a la albúmina: La albúmina es una proteína portadora plasmática inerte y natural con una semivida de aproximadamente 20 días. La albúmina se une al factor FIX en su porción C-terminal, contiene una secuencia escindible idéntica a la región de activación del FIX. Tras la activación de la proteína de fusión (factor 9 mas albumina), la albúmina y el péptido de unión son escindidos formando una molécula activa de FIX. La fusión genética del factor IX de coagulación recombinante con la albúmina amplía la semivida del factor IX.<sup>21</sup>

**Idelvión®** (albutrepenonacog alfa), FIXr. Se consigue prolongar su semivida y aumentar la exposición sistémica mediante la fusión con albúmina recombinante. Permanece intacto en la circulación hasta que el factor IX se activa, con lo cual la albúmina se escinde y libera el factor IX activado (FIXa) cuando se necesita para la coagulación.<sup>21</sup>

Para la profilaxis a largo plazo para prevenir el sangrado en pacientes con hemofilia B grave, la dosis habitual es de 35 a 50 UI / kg una vez por semana. Pacientes bien controlados con un régimen de una vez por semana pueden tratarse con hasta 75 UI / kg cada 10 o 14 días.

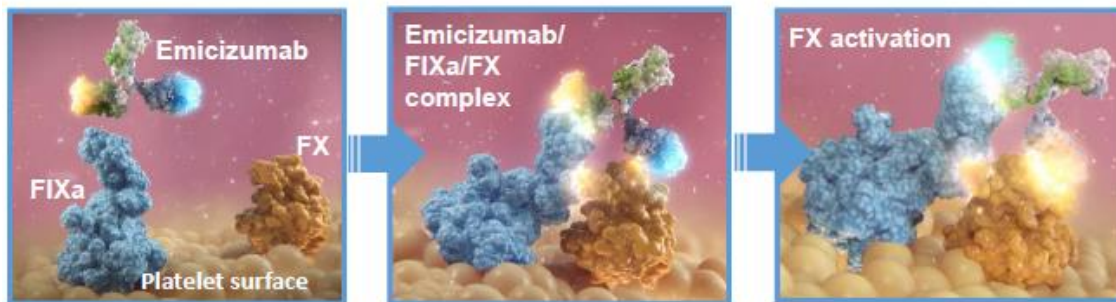
Vida media: 91,57h, 5,3 veces superior al FIXr.

Producto	Factor de coagulación	Mejora	Tiempo de vida media (h) rango	Mejora tiempo de vida media
<b>Adynovi®</b>	FVIIIr	Pegilación aleatoria	14,3-14,0	1,5
<b>Refixia®</b>	FIXr	Pegilación dirigida	85-111	5
<b>Elocta®</b>	FVIIIr	Unión a Fc-IgG	14,3-24,5	1,5
<b>Alprolix®</b>	FIXr	Unión a Fc-IgG	71,4-94,5	3-5
<b>Afstyla®</b>	FVIIIr	Modificación de la secuencia proteica	14,5	1,4
<b>Idelvión®</b>	FIXr	Unión a la albúmina	92-95	5

### 3. TERAPIA ALTERNATIVA

Los nuevos tratamientos actúan en diferentes partes de la cascada de la coagulación con el fin de restaurar una hemostasia eficiente.

**3.1: Hemlibra® (Emicizumab):** Se trata de un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado recombinante que se une a los factores IXa y X simultáneamente, uniendo estas dos moléculas y sustituyendo el papel del factor VIIIa. De este modo permite que la cascada de coagulación continúe de un modo similar a las condiciones normales. Los inhibidores frente al FVIII no se fijan o neutralizan a emicizumab, de modo que no tienen impacto en su actividad hemostática.<sup>22,23</sup>



**Fig 5.** Mecanismo de acción de Emicizumab [Fuente: *Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X*]

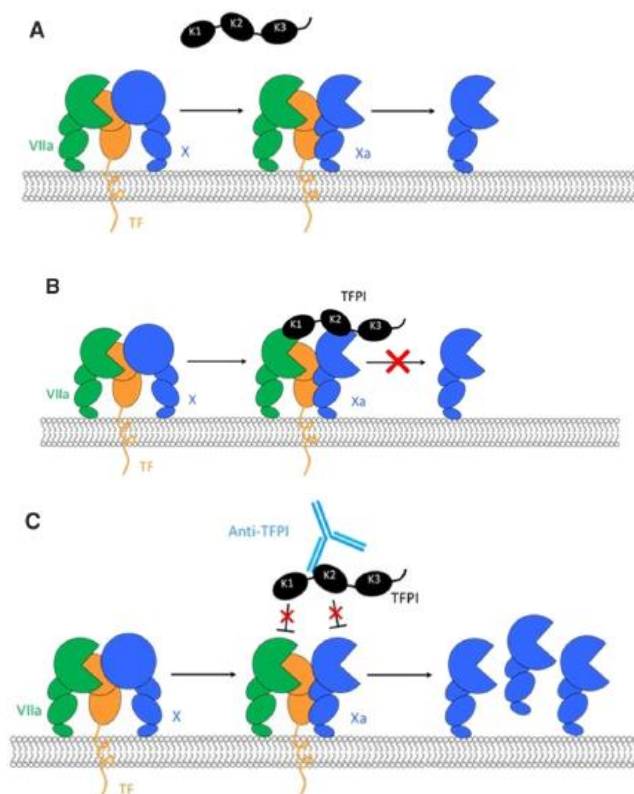
Fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para individuos con hemofilia A con inhibidores a finales de 2017 y para aquellos sin inhibidores a fines de 2018. Se emplea solo como tratamiento profiláctico porque no es eficaz para el tratamiento de episodios agudos.<sup>22</sup>

El tratamiento se inicia con una dosis de carga de 3 mg / kg por vía subcutánea una vez por semana durante cuatro semanas. La dosis de mantenimiento posterior se puede realizar con 1.5 mg / kg por vía subcutánea una vez por semana, 3 mg / kg por vía subcutánea una vez cada dos semanas, o 6 mg / kg por vía subcutánea una vez cada cuatro semanas, que es su tiempo de vida media.<sup>23</sup>

Estos regímenes de dosificación tuvieron una eficacia similar en los ensayos clínicos.

### 3.2 Concizumab

**Concizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) que es una proteína anticoagulante producida por células endoteliales y plaquetas y regula estrechamente la generación de FXa. Concizumab evita la unión de FXa a TFPI y la inhibición del complejo TF-FVIIa lo que da lugar a un aumento de FXa y de generación de trombina. La inhibición de TFPI podría conducir a un aumento de la actividad procoagulante. Puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa.<sup>24</sup>

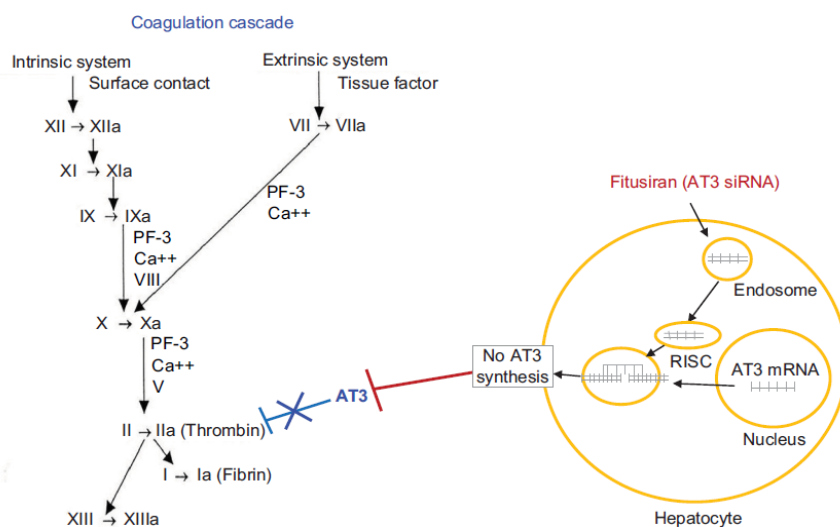


**Fig 6.** Mecanismo de acción de Concizumab. [Fuente: *Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a Treatment for Haemophilia: Rationale with Focus on Concizumab. Drugs.*]

**A:** Activación del factor X en la vía extrínseca de la coagulación a partir del complejo formado por el FT y factor VII activado. **B:** Inhibición del este proceso por el TFPI. **C:** Inhibición del TFPI por concizumab

### 3.3 Fitusiram

La reducción de los niveles de antitrombina (AT) tiene el potencial de aumentar la generación de trombina y la formación de coágulos cuando los niveles de factor VIII o factor IX son bajos. La diana de Fitusiram es el ARN mensajero encargado de la transducción de la AT, al que se une y degrada, silenciando su expresión génica y con ello su síntesis.<sup>25</sup>



**Fig.7.** Mecanismo de acción de Fitusiram. [Fuente: *An investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia A and B*]

A continuación, se van a señalar las evidencias clínicas que existen acerca de su efectividad y los beneficios que aportan estos nuevos fármacos al tratamiento de la hemofilia.

## **DISCUSIÓN**

### **1. Evidencia de la eficacia de emicizumab:**

En los ensayos clínicos, la profilaxis con emicizumab redujo significativamente la tasa anual de eventos hemorrágicos experimentados por los pacientes con inhibidores con Hemofilia A, así como en aquellos sin inhibidores.<sup>22</sup>

Emicizumab se probó como profilaxis en 109 individuos mayores de 11 años con hemofilia A, de cualquier gravedad, que tenía un inhibidor, en el ensayo aleatorio HAVEN 1 de 2017. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con Emicizumab subcutáneo una vez a la semana o tratamiento estándar durante 24 semanas. Tras este periodo, podrían continuar el tratamiento con la misma dosis o con una dosis mayor de Emicizumab si experimentaban sangrado. En comparación con los controles, los pacientes tratados con Emicizumab tuvieron una reducción en la tasa de sangrado anual (23.3 versus 2.9 eventos), así como mejoras en las tasas de sangrado en sitios específicos o la ausencia total de sangrado durante el estudio (63 versus 6 %). En pacientes que habían estado recibiendo previamente un agente bypass, Emicizumab redujo el sangrado de manera más efectiva (tasa de sangrado anualizado, 15.7 versus 3.3 eventos). Los efectos adversos fueron en su mayoría reacciones en el lugar de la inyección.<sup>22</sup>

También se ha probado Emicizumab como profilaxis en 152 individuos mayores de 11 años con hemofilia A grave (actividad del factor VIII <1%) sin inhibidor, (el ensayo HAVEN 3, publicado en 2018). Los participantes fueron asignados aleatoriamente a profilaxis con Emicizumab subcutáneo (en uno de los dos protocolos) o sin Emicizumab. En comparación con los controles, que recibieron solo terapia con FVIII, los individuos asignados a profilaxis con emicizumab tuvieron una tasa de sangrado anualizada muy reducida (38 eventos versus 1.5 y 1.3 eventos en los dos protocolos de dosificación [1.5 mg / kg una vez por semana o 3 mg / kg cada otra semana, respectivamente; en ambos casos se administró una dosis inicial de "carga" de emicizumab de 3 mg / kg semanalmente durante cuatro semanas]). Todos los controles tuvieron al menos un evento de sangrado durante el estudio que duró 24 semanas, mientras que más de la mitad de los participantes en ambos grupos de Emicizumab no tuvieron eventos de sangrado durante el estudio.

En el grupo de 48 pacientes que habían recibido profilaxis de rutina del factor VIII, la transición a Emicizumab redujo la tasa de sangrado anual en un 68%. La terapia fue bien tolerada sin casos de trombosis.

Los pacientes que reciben Emicizumab deben estar al tanto de una advertencia en ficha técnica en relación con el desarrollo de eventos trombóticos inusuales y microangiopatía trombótica; estos se observaron en el ensayo con individuos con inhibidores que recibían un agente bypass. Los ensayos en individuos sin inhibidores no observaron estas complicaciones. Se debe evitar la administración conjunta con un concentrado de complejo de protrombina activado (aPCC; p. Ej., FEIBA). Si ocurren eventos trombóticos durante la administración conjunta, se debe suspender el aPCC.



## 2. Evidencia de la eficacia clínica de concizumab

En el caso de concizumab, en un estudio inicial con 28 voluntarios sanos y 24 individuos con hemofilia y un ensayo posterior en un grupo adicional de personas con hemofilia A, concizumab fue bien tolerado sin eventos adversos graves. La eficacia en la hemostasia ha sido sugerida por los modelos preclínicos, las pruebas in vitro y el primer ensayo de hemofilia, aunque esto no tuvo el poder adecuado para abordar la eficacia por completo.<sup>24</sup>

En los resultados se observó un aumento de dimero-D (fragmento de degradación de la trombina) dosis dependiente lo que demuestra el efecto procoagulante de Concizumab.

La concentración de TFPI en plasma disminuye de manera dosis dependiente, TFPI disminuye al aumentar la dosis de Concizumab. Durante los estudios se dieron episodios hemorrágicos, 24 en 14 pacientes hemofílicos (9 Concizumab, 5 placebo), ningún episodio con concentraciones altas de Concizumab o bajas de TFPI.<sup>24</sup>

No se presentaron efectos adversos graves, principalmente una reacción leve en el punto de punción (tromboflebitis superficial). No aparecieron anticuerpos anti-Concizumab. La actividad del TFPI en plasma disminuye de manera directamente relacionada a la concentración de Concizumab. El efecto procoagulante es dosis dependiente, el aumento de niveles de dímero D y protrombina F1 +2, lo que es una evidencia indirecta. Tuvo un efecto procoagulante en voluntarios sanos. Todavía no existen datos interpretables sobre eficacia hemostática. Tiene potencial para prevenir hemorragias en hemofilia A o B con o sin inhibidor, en tratamiento subcutáneo. Todavía está pendiente por definir la ventana terapéutica de la inhibición de TFPI.<sup>26</sup>

Ensayo	Fase	Individuos	Tipo de ensayo	Resultados
<b>EXPLORER 1</b>	Fase I	(24)HA-HB severa/ (28) sanos	Multicéntrico aleatorio, única dosis doble ciego control con placebo dosis escalada	Incremento de los niveles de D dímeros. Descenso de niveles de TFPI libre en plasma y residual tras administración
<b>EXPLORER 3</b>	Fase I	(24)HA-HB Severa/sanos	Dosis múltiple, control con placebo, dosis escalada	Se confirman resultados de Explorer 1
<b>EXPLORER 4</b>	Fase II	(28) HA/HB Severa con y sin inhibidores		
<b>EXPLORER 5</b>	Fase II	HA/HB severa con y sin inhibidores		

### **3. Evidencia de la eficacia de Fitusiran:**

El mecanismo de acción de fitusiran es silenciar la expresión del gen de AT y así evitar su síntesis. En los estudios se ve una reducción de los niveles de AT dependiente de la dosis administrada por vía subcutánea de fitusiran, semanal o mensualmente. En los ensayos clínicos, el aumento de la dosis de fitusiran ha mejorado la generación de trombina y la hemostasia clínica medida a través de la tasa de sangrado anualizada. Esta mejora se ha presentado en pacientes con HA, HB con y sin inhibidores. Fitusiran también proporcionó hemostasia perioperatoria debida a la reducción de AT.<sup>25</sup>

Este enfoque inicialmente pareció prometedor en un estudio en el que los pacientes con hemofilia A o B de moderada a grave fueron tratados con la antitrombina ASO fitusiran en investigación; los pacientes tuvieron menos eventos de sangrado cuando recibieron el medicamento en comparación con el período anterior a la administración del medicamento (tasa de sangrado promedio anualizado, 0 versus 3); esto se correlacionó con la reducción de los niveles de antitrombina y el efecto pareció depender de la dosis.<sup>8</sup>

Fitusiran ha sido evaluado en pacientes con hemofilia A y hemofilia B con y sin inhibidores en ensayos de Fase I y I/II y actualmente está en evaluación en ensayos de Fase III.

En los estudios de fase I, la dosis subcutánea de fitusiran tuvo como consecuencia una reducción del 19% de AT para el día 21 con una recuperación de AT a niveles normales para el día 56. La dosis de fitusiran a 80mg mensuales demostró reducir los niveles de AT al 87% y se confirmó también la generación de trombina, que resultó ser la misma para los pacientes con HA y HB.

En los estudios de fase II se incluyeron individuos con HA y HB con inhibidores en los que se evaluó la dosis fija de fitusiran. Con una dosis inicial de 50 mg hubo una reducción de AT del 81% lo que se tradujo en una reducción del 49%-100% de la ABR.

Antes del tratamiento con fitusiran, los pacientes sin inhibidores que recibían tratamiento profiláctico tuvieron una tasa de sangrado anualizada de 2, en comparación con 1,7 después de recibir profilaxis con fitusiran durante una media de 13 meses.

Los pacientes con inhibidores mostraron un cambio aún más sorprendente en ABR, con un ABR pre-fitusiran de 38 y un postfitusiran de 6 meses ABR de cero. En general, con una reducción del 80% en la AT, se observó una ABR mediana de 1 para todos los pacientes, 48% de quienes no sufrieron hemorragias y el 67% de los cuales no experimentaron Sangrado espontáneo. Los sangrados eran en su mayoría traumáticos y localizados en articulaciones, todos de los cuales fueron tratados con éxito con la terapia con FVIII.<sup>27</sup>

La dosis inicial de 80 mg en pacientes con HA y HB con inhibidores, está siendo evaluada en los ensayos en fase III.<sup>27</sup>

Hasta la fecha fitusiran parece ser una terapia prometedora para pacientes HA y HB con complicaciones debidas a la aparición de inhibidores.

Con respecto a las reacciones adversas, Fitusiran tiene una buena tolerancia, con reacciones locales menores en el lugar de la inyección.

Durante el estudio en Fase III, se dio en un sujeto con HA grave, en uso concomitante con dosis altas diarias de factor VIII, una trombosis fatal. Lo que sugiere la necesidad de precaución al usar agentes hemostáticos junto con Fitusiran.<sup>28</sup>

**Eficacia:** Tras examinar el impacto de la administración mensual de fitusiram, se demostró una disminución en las tasas de sangrado en los pacientes que habían recibido fitusiram, disminución que se correlaciona con la disminución de los niveles de AT.<sup>25</sup>

Los resultados de los estudios de fase III todavía no se han publicado pero nos proporcionarán datos adicionales sobre ABR, ABR articular, SBR espontánea así como sobre calidad de vida.

Ensayo	Individuos	Posología	Reducción AT (%)	ABR	Reacciones adversas
<b>Fase I (001)</b>	HA, HB N=30	0,015-0,075mg/Kg SC/semanalmente 0,225-1,8mg/Kg SC/ semanalmente	70-89	_____	Reacciones en la zona de inyección
<b>Fase II (002)</b>	HA, HB HA-I, HB-I N=33	50mg SC mensualmente	78-88	1,7	Reacciones en la zona de inyección Elevación de la función hepática
<b>Fase III (003)</b>	HA-I, HB-I N=54 Tratamiento a demanda	80mg SC mensualmente	_____	_____	Trombosis
<b>Fase III (004)</b>	HA, HB (N=120) Tratamiento profiláctico				

**Abreviaturas:** ABR, annualized bleed rate; AT, atitrombina; HA, hemophilia A; HA-I, Hemofilia A con inhibidor; HB, Hemofilia B; HB-I, hemofilia B con inhibidor; SC, administración subcutánea.

## CONCLUSIONES

- Los cambios que aportan los factores de coagulación de vida media larga en la práctica son la reducción del número de infusiones al año, aumentando la calidad de vida de los pacientes. Emicizumab, Concizumab y Fitusiram proporcionan nuevas dianas de acción frente a la hemofilia.
- Tras una discusión de los riesgos y beneficios potenciales en comparación con otros tratamientos como el reemplazo de factor deficiente en pacientes sin inhibidores, la inducción de tolerancia inmune (ITI) o tratamiento a demanda con agentes bypass para individuos con inhibidores concluimos que Emicizumab es una opción para la profilaxis en personas con hemofilia A con o sin inhibidores y que puede ser especialmente útil en individuos con inhibidores para los cuales la ITI es inefectiva.

En el caso de Concizumab, la inhibición del factor TFPI genera posibilidades interesantes, no solo a la hora de reducir la carga del tratamiento sino también para mejorar los resultados de

los pacientes, aunque todavía estas posibilidades necesitan ser templadas debido a los riesgos trombóticos y los riesgos imprevistos que deben abordarse en los próximos ensayos. Los datos actuales de eficacia para Fitusiran parecen alentadores, especialmente para pacientes con inhibidores pero todavía son necesarios estudios para evaluar extensamente la eficacia, la seguridad, la calidad de vida y la relación coste beneficio.

Se espera la aparición de nuevas moléculas en los próximos años con el potencial de cambiar de manera significativa el tratamiento actual para la hemofilia.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ruiz Argüelles. Fundamentos de Hematología. 5ª ed., 2014
2. San Miguel. Hematología. 4ª ed. 2015
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Farmacología y Farmacoterapia. Módulo V. Farmacología del Aparato Cardiovascular, Riñón y Hematología.
4. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. enero de 2013;19(1):e1-47.
5. Carcao y Goudemand - LOS INHIBIDORES EN LA HEMOFILIA INFORMACIÓN BÁSIC.pdf [Internet]. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1123.pdf>
6. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de wetirin. [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65911/FT\\_65911.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65911/FT_65911.html)
7. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Amchafibrin [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/53940/FT\\_53940.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/53940/FT_53940.html)
8. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Octaplex [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80417/FT\\_80417.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80417/FT_80417.html)
9. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Beriate. [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63009/FT\\_63009.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63009/FT_63009.html)
10. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Wilate. [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75648/FT\\_75648.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75648/FT_75648.html)
11. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Factor IX de Grifols. [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65916/FT\\_65916.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65916/FT_65916.html)
12. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Advate. [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/03271003/FT\\_03271003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/03271003/FT_03271003.html)
13. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Benefix. [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/97047006/FT\\_97047006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/97047006/FT_97047006.html)
14. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Feiba. [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80118/FT\\_80118.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80118/FT_80118.html)

15. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Novoseven. [Internet]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/196006008/FT\\_196006008.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/196006008/FT_196006008.html)
16. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Adynovi. [Internet]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171247010/FT\\_1171247010.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171247010/FT_1171247010.pdf)
17. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Refixia. [Internet]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1171193001/FT\\_1171193001.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1171193001/FT_1171193001.html)
18. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Elocta. [Internet]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151046004/FT\\_1151046004.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151046004/FT_1151046004.pdf)
19. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Alprolix. [Internet]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161098003/FT\\_1161098003.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161098003/FT_1161098003.pdf)
20. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Afstyla. [Internet]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161158003/FT\\_1161158003.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161158003/FT_1161158003.pdf)
21. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Idelvión. [Internet]. Disponible en:
22. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 7 de diciembre de 2017;130(23):2463-8.
23. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica de Hemlibra [Internet]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181271002/FT\\_1181271002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181271002/FT_1181271002.pdf)
24. Korte W, Graf L. The Potential Close Future of Hemophilia Treatment - Gene Therapy, TFPI Inhibition, Antithrombin Silencing, and Mimicking Factor VIII with an Engineered Antibody. *Transfus Med Hemother*. 2018;45(2):92-6.
25. Machin N, Ragni MV. An investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia A and B [Internet]. *Journal of Blood Medicine*. 2018 [citado 1 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.dovepress.com/an-investigational-rnai-therapeutic-targeting-antithrombin-for-the-tre-peer-reviewed-article-JBM>
26. Chowdary P. Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a Treatment for Haemophilia: Rationale with Focus on Concizumab. *Drugs*. 1 de junio de 2018;78(9):881-90.
27. Machin N, Ragni MV. An investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia A and B [Internet]. *Journal of Blood Medicine*. 2018. Disponible en: <https://www.dovepress.com/an-investigational-rnai-therapeutic-targeting-antithrombin-for-the-tre-peer-reviewed-fulltext-article-JBM>
28. Alnylam's Fitusiran on Hold Due to Fatal Safety Event in Phase 2 Trial [Internet]. Disponible en: <https://hemophilianewstoday.com/2017/09/11/alnylam-fitusiran-suspended-fatal-safety-event-phase-2-trial/>

*Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el/la Tutor/a no se hacen responsables de la información contenida en el mismo.*