



TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA A Y B

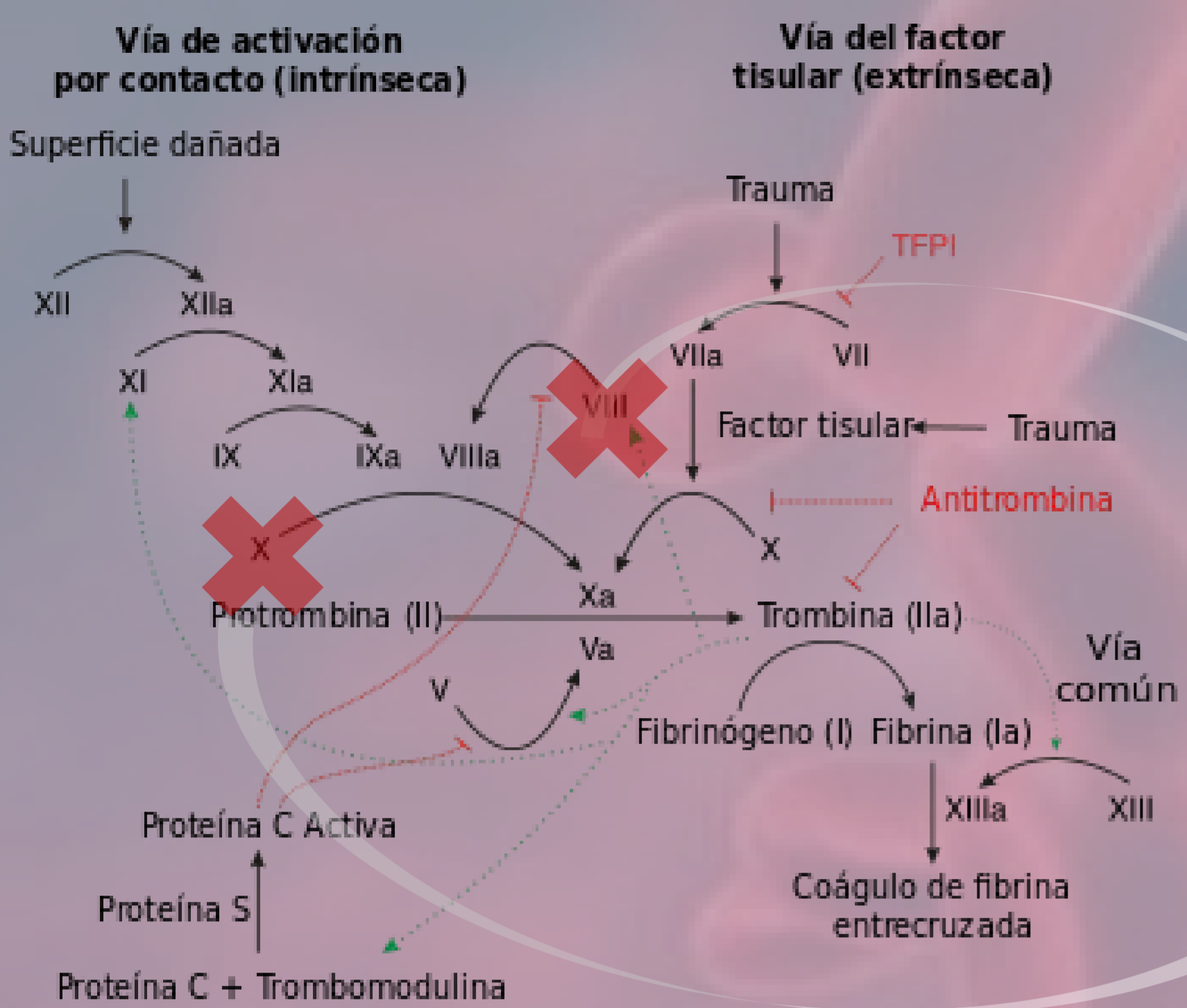
LUISA AMBEL MEYER

TRABAJO FIN DE GRADO FARMACIA UCM

JULIO 2019

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

OBJETIVOS



Tras la lesión de un vaso, el sistema de coagulación limita la hemorragia formando un coágulo, fenómeno llamado hemostasia.

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario vinculado al cromosoma X.

Hemofilia A: Provocado por la deficiencia de factor VIII de coagulación

Hemofilia B: Provocado por la deficiencia de factor IX de coagulación

- ❖ Describir el tratamiento actual de la hemofilia y los nuevos tratamientos alternativos..
- ❖ Analizar si su instauración en la terapéutica podría suponer un beneficio con respecto a los tratamientos existentes.
- ❖ Especificar los colectivos a los que está destinado dicho tratamiento

METODOLOGIA



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Concentrados de factor VIII	Beriate®, Fanhdi®, Octanate®, Wilate®, Hamate®
Concentrados de factor IX	Factor IX de grifols®
Concentrados de factor VIII recombinante	Advate®, Kovaltry®, Novoeight®, Nuwiq®, Refacto®
Concentrados de factor IX recombinante	Benefix®

Posología para la profilaxis en hemofilia A grave → de 20 a 40 UI de FVIII/kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. **Tiempo de vida media:** 12 horas aproximadamente.

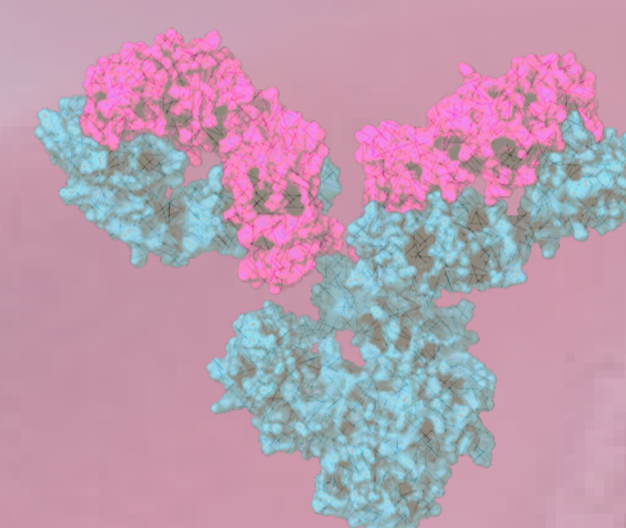
Posología para la profilaxis en hemofilia B grave → de 20 a 40 UI de factor IX/Kg de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días. **Semivida terminal:** 26,7 + - 3,8h (19,3 - 34,5)

Posología para la profilaxis en hemofilia A grave → de 20 a 40 UI de FVIII/kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. **Su tiempo de vida media es de 12,9h+ -4,3**

Posología para la profilaxis en hemofilia B grave → de 20 a 40 UI de factor IX/Kg de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días. **Su tiempo de vida media es de 22,4h + - 5,3**

Al ser productos derivados de plasma humano, no se puede descartar por completo la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas.

Factores que no provienen de la sangre humana, no contiene virus ni proteínas indeseadas.



Tratamiento desarrollo de inhibidores

ITI

Feiba®

Novoseven®

INHIBIDORES

MORTALIDAD

CALIDAD DE VIDA

COSTE

DIFICULTAD DE MANEJO

TRATAMIENTO CLÁSICO

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

❖ **Pegilación**, unión covalente de PEG al factor de coagulación. Provoca el aumento de tamaño de la proteína y con ello disminuye su filtración glomerular, su interacción con los receptores hepáticos (LRP1 y LDLR) y la protege de las proteasas.

❖ **Unión a Fc-IgG**, Al factor de coagulación lo unen al dominio Fc de la inmunoglobulina humana G1 y esta a su vez se une al receptor Fc neonatal. Este receptor forma parte de una vía natural que protege a las inmunoglobulinas de la degradación lisosómica al reciclar estas proteínas de vuelta a la circulación.

❖ **Unión a la albúmina**: Se le une al factor FIX la albúmina

TRATAMIENTO ALTERNATIVO

CONCIZUMAB

Concizumab evita la unión de FXa a TFPI y la inhibición del complejo TF-FVIII lo que da lugar a un aumento de FXa y de generación de trombina.

↓ TFPI en plasma dosis dependiente.

↑ Dimero D ❌ No RAG ni AC anti-Concizumab

Potencial para prevenir hemorragias en hemofilia A o B con o sin inhibidor

EMICIZUMAB

Anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado recombinante, se une a los factores IXa y X, los une y sustituye el papel del factor VIIIa.

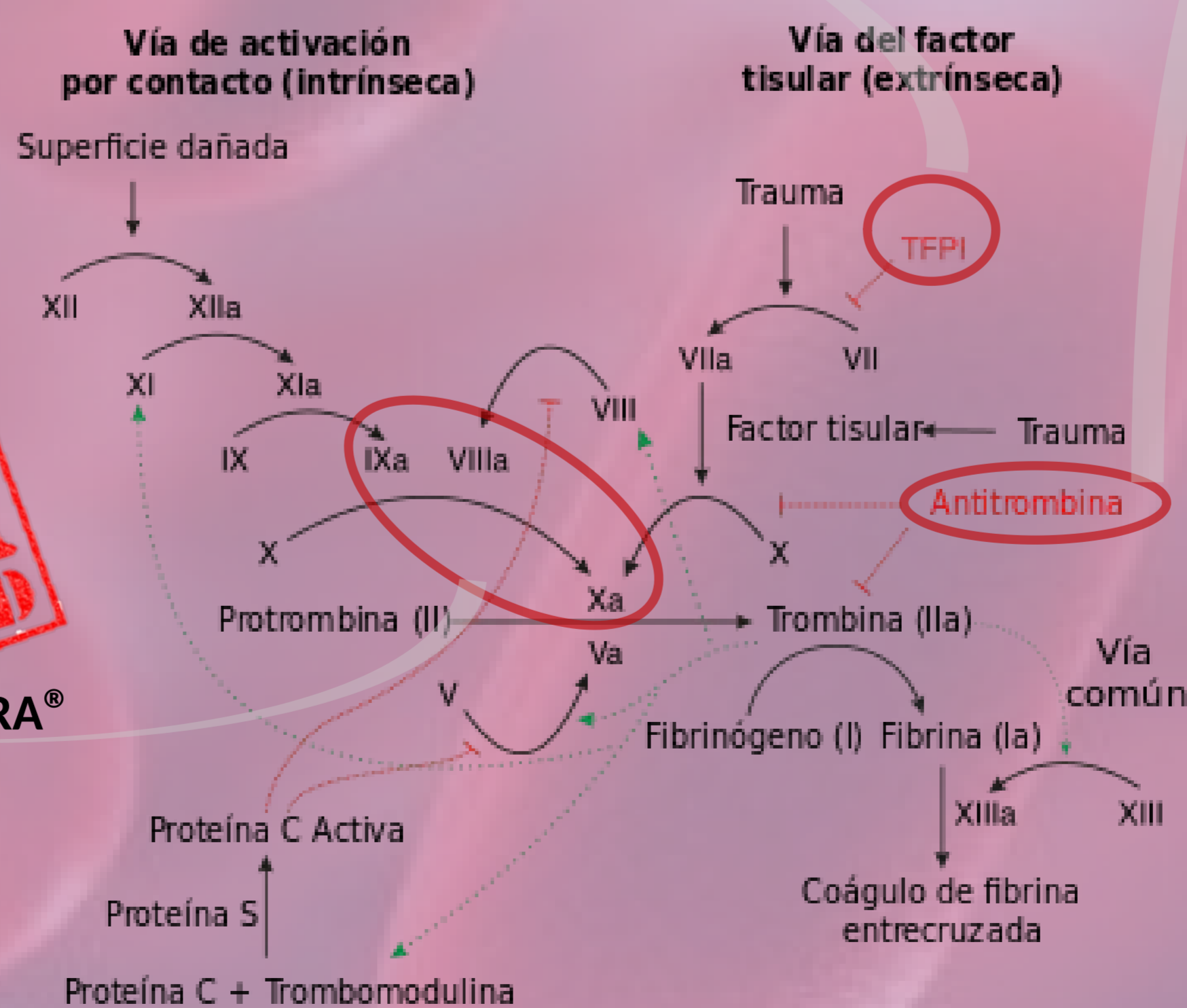
3mg/Kg Sc 1xsemana 4 semanas	1,5mg/Kg 1xsemana	3mg/Kg 1xcada 2 semanas	6mg/kg 1x cada 4 semanas
------------------------------------	----------------------	-------------------------------	--------------------------------

↓ Disminución tasa de sangrado anualizada

Eventos trombóticos graves en pacientes con inhibidores tratados con agentes bypass.



HEMLIBRA®



FITUSIRAM

Su diana 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.

↓ AT = ↑ Trombina ↓ TA (evento trombótico fatal)
Esta mejora se ha presentado en pacientes con HA y HB con y sin inhibidores.

LIMITACIONES ACTUALES EN EL TRATAMIENTO:

- Corta vida media de los factores de coagulación=infusiones frecuentes
- Aparición de inhibidores
- Elevado coste que conlleva

NUEVAS TERAPIAS

- FVII y FIX de vida media larga
- Dianas alternativas

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

- ❖ 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.
- ❖ Todavía son necesarios estudios para evaluar extensamente la eficacia, la seguridad, la calidad de vida y la relación coste beneficio de **Fitusiram** y **Concizumab**.

1. Ruiz Argüelles. Fundamentos de Hematología. 5ª ed., 2014
2. Carcao y Goudemand - LOS INHIBIDORES EN LA HEMOFILIA INFORMACIÓN BÁSIC.pdf [Internet].
3. 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.
4. 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.