

Hemofilia A grave con inhibidor: manejo clínico

O. Benítez Hidalgo^{1,2}, J. C. Juárez Giménez³

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Experimental Hematology. Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO). Vall d'Hebron. Barcelona Hospital Campus. Barcelona. ²Departamento de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

³Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

El tratamiento de la hemofilia se basa en la administración del factor deficitario (FVIII en el caso de la hemofilia A y FIX en el caso de la hemofilia B). Una de las principales complicaciones se debe a que la administración de concentrados de factor puede desencadenar la aparición de anticuerpos inhibidores dirigidos frente al FVIII o FIX exógenos, que neutralizan la actividad del factor administrado, y que supone la complicación más importante del tratamiento sustitutivo en pacientes con hemofilia. El desarrollo de un inhibidor conlleva una mayor dificultad para prevenir y tratar los episodios hemorrágicos, aumenta el riesgo de hemorragias graves y predispone al desarrollo de artropatía grave con repercusión musculoesquelética. Todo ello genera un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes hemofílicos. En los últimos años hemos asistido a un avance sin precedentes en el tratamiento de los pacientes con hemofilia, sobre todo en el caso de los pacientes con hemofilia e inhibidor. Sin embargo, la aparición de un inhibidor continúa siendo una seria complicación que condiciona el manejo de estos pacientes. En el presente trabajo se presenta el caso clínico de un paciente con hemofilia A grave e inhibidor, al cual se le hizo una erradicación de este inhibidor y se trató simultáneamente la profilaxis de los eventos hemorrágicos con emicizumab.

Palabras clave: Hemofilia A grave. Inhibidor. Profilaxis. Inmunotolerancia. Emicizumab

ABSTRACT

Severe haemophilia A with inhibitors: clinical management

The treatment of haemophilia is based on the administration of the deficient clotting factor (FVIII for haemophilia A and FIX for haemophilia B). One of the main complications is that the administration of factor concentrates can trigger production of inhibitory antibodies targeting the exogenous FVIII or FIX; this response neutralises the activity of the factors which have been administered, and therefore represents the most important complication of replacement therapies for patients with haemophilia. In patients who develop inhibitors, it becomes more difficult to prevent and treat bleeding episodes, with an increased risk of severe bleeding, and a greater likelihood of developing severe arthropathy with musculoskeletal sequelae. This leads to a reduction in quality of life for sufferers of haemophilia. In recent years, we have seen unprecedented advances in the management of patients with haemophilia, particularly in patients with haemophilia presenting with inhibitors. However, production of inhibitors continues to be a serious complication that impacts on how these patients are managed. This paper presents a clinical case of a patient with severe haemophilia A with inhibitors who underwent treatment with emicizumab for both eliminating this inhibitor and for simultaneous prophylaxis of bleeding events.

Keywords: Severe haemophilia A. Inhibitor. Prophylaxis. Immunotolerance. Emicizumab

Introducción

Actualmente, el desarrollo de anticuerpos inhibidores frente al FVIII o FIX constituye la complicación iatrogénica más importante del tratamiento sustitutivo en pacientes

con hemofilia. Así, está claramente establecido que su desarrollo dificulta el manejo clínico de estos pacientes.

En el caso de la hemofilia A, la frecuencia global de aparición de inhibidores varía según las series de pacientes, aunque se considera que aproximadamente entre un 20 y un 30 % de los pacientes con hemofilia A grave desarrollarán un inhibidor. La frecuencia de aparición en pacientes afectados de hemofilia A moderada o

Correspondencia:

Olga Benítez Hidalgo. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Correo electrónico: obenitez@vhebron.net

leve es menor, con valores que oscilan entre el 3 y el 13 %¹, aunque la prevalencia es menor, en torno al 12 %, debido al carácter transitorio de estos anticuerpos en algunos pacientes. En la hemofilia B la incidencia global se sitúa entre 1,5 y 5 %, y es de un 9-23 % para pacientes con deficiencia grave².

Los estudios de incidencia de inhibidor muestran un mayor riesgo en las primeras 50 exposiciones al factor, especialmente entre los 10 y 20 primeros días de exposición al tratamiento sustitutivo³. Por este motivo se recomienda su determinación cada 5 dosis hasta las 20 dosis de exposición, cada 10 dosis entre las 20 y las 50 dosis de exposición, y a partir de las 50 dosis de exposición se recomienda su determinación 2 veces al año. Esta complicación debe sospecharse por la falta de eficacia, tanto clínica como farmacológica, de acuerdo con los resultados de laboratorio cuando se ha realizado el tratamiento con concentrados de factor de la coagulación.

Cabe destacar que el manejo clínico y terapéutico del paciente hemofílico con inhibidor siempre ha supuesto un reto fundamental. Así, aunque en los últimos años los avances en el tratamiento sustitutivo del paciente con hemofilia han sido muy relevantes, especialmente han destacado aquellos que se han realizado para los pacientes con hemofilia e inhibidores. Para ello, se han desarrollado diversos fármacos con diferentes mecanismos de acción, que en el caso de la hemofilia A mimetizan el FVIII o interfieren con otras proteínas anticoagulantes. Son las llamadas terapias de reequilibrio hemostático, que resultan útiles en la profilaxis de eventos hemorrágicos en este grupo de pacientes con inhibidor.

Así, dentro de las terapias de reequilibrio hemostático se encuentran las siguientes:

- Emicizumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico, que se administra por vía subcutánea y emula la función del FVIIIa. Emicizumab se une al FIXa, al FX, formando el complejo tenasa y sustituyendo al factor VIII y su función hemostática, restaurando la hemostasia en ausencia de este factor⁴. Este mecanismo permite que la presencia de inhibidores frente al FVIII no afecte a la eficacia del tratamiento con el anticuerpo, a diferencia de lo que ocurre con los concentrados del factor

de la coagulación empleados clásicamente como tratamiento profiláctico.

- Inhibidores de la vía del factor tisular (TFPI), siendo el principal representante concizumab. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que se une al dominio K2 (inhibidor de proteasa tipo Kunitz) del TFPI con el objetivo de bloquear la interacción de este dominio en el sitio activo del FXa, permitiendo el proceso de la coagulación. Al igual que emicizumab, la vía de administración de concizumab es subcutánea⁵.
- Inhibidores de la síntesis de la antitrombina, cuya principal molécula es fitusirán. En este caso, se trata de un ARN de interferencia, que también se administra por vía subcutánea. Fitusirán disminuye de forma constante y prolongada la expresión de antitrombina por bloqueo de su síntesis celular codificada por SERPINC1⁶.

Cabe destacar que tanto los inhibidores de la vía del factor tisular como los inhibidores de la síntesis de antitrombina se encuentran en diferentes fases de ensayos clínicos, siendo emicizumab el único fármaco de este grupo que está comercializado en la actualidad.

En el presente trabajo se describe el caso de un paciente con hemofilia A grave e inhibidor así como su manejo clínico tanto en la erradicación del inhibidor como en la profilaxis de eventos hemorrágicos, que se realizó con emicizumab.

Descripción del caso

Presentamos el caso de un hombre diagnosticado de forma prenatal de hemofilia A grave en cuyo estudio molecular se muestra la mutación familiar con delección del codón 42 en el exón 2. De esta forma, en el primer año de edad se inició la profilaxis con concentrados de FVIII, concretamente el simoctocog alfa por vía endovenosa, a una dosis de 30 UI/kg dos días a la semana. Tras 45 días de exposición, se objetivó un inhibidor con valores de 11,4 BU/mL, siendo este, además, su pico máximo. Se decide en este momento el inicio del tratamiento de inmunotolerancia a dosis bajas, en una pauta de 50 UI/kg 3 días a la semana, con el mismo concentrado de FVIII que había llevado hasta la fecha: simoctocog alfa.

En los 3 primeros meses desde el inicio del tratamiento de inmunotolerancia, el paciente presenta 4 episodios de hemartrosis en el codo derecho. Por este motivo se inició —concomitantemente al tratamiento con inmunotolerancia— la administración de emicizumab vía subcutánea a las dosis recomendadas de 3 mg/kg (30 mg) una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguidos de 3 mg/kg (30 mg) cada dos semanas. Destacó que desde el inicio de emicizumab el paciente no presenta eventos hemorrágicos que requieran tratamiento, siendo, por tanto, su tasa de sangrado anualizada de 0.

Tras 18 meses desde el inicio del tratamiento de inmunotolerancia y tras 3 determinaciones del título de inhibidor de FVIII negativo en el periodo de los últimos 6 meses, se decide finalizar este tratamiento. A partir de ese momento se continúa emicizumab como tratamiento profiláctico, siendo su tasa de sangrado anualizada y su tasa de sangrado articular anualizada de «0». Hasta la actualidad no ha presentado recurrencias de inhibidor ni complicaciones derivadas del uso de emicizumab como anticuerpos anti-emicizumab o trombosis.

Discusión

El manejo terapéutico del paciente con hemofilia e inhibidor supone un reto fundamental para el clínico. El tratamiento se puede dividir en dos pilares fundamentales: por una parte, el tratamiento y prevención de los episodios hemorrágicos; y por otra, la erradicación del inhibidor, que se realiza a través de los tratamientos de inducción a la inmunotolerancia.

La elección del fármaco para el tratamiento de los sangrados agudos en pacientes con inhibidor va a depender del título de inhibidor, la respuesta clínica al fármaco, la localización y naturaleza del sangrado, y la disponibilidad de cada preparado⁷. Aquellos pacientes con inhibidores de bajo título, es decir, valores inferiores a 5 BU/mL, pueden recibir tratamiento con altas dosis de factor o plantearse el tratamiento con agentes *bypass*: factor VII recombinante activado (rFVIIa) o complejo de concentrado protrombínico activado (CCPa). Este último es un hemoderivado que contiene diversos factores de la coagulación (incluidos FIX y

trazas de FVIII). En lo que se refiere a los pacientes con altos títulos de inhibidor, la opción de tratamiento se restringe como única opción terapéutica a los agentes *bypass*.

La dosis recomendada de rFVIIa es de 90-270 µg/kg cada 2-3 horas, al menos 2 dosis, para luego espaciar gradualmente las dosis hasta el control de la hemorragia. La dosis del CCPa dependerá de la gravedad de la hemorragia; se recomienda no sobrepasar los 200 UI/kg/día⁷.

Respecto a emicizumab, incluido dentro de las terapias de reequilibrio hemostático⁸, se utilizó a las dosis recomendadas por vía subcutánea, concretamente 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguidos de 1,5 mg/kg una vez por semana, 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas (dosis de mantenimiento). La eficacia y la seguridad de emicizumab en pacientes con inhibidor se han evaluado en pacientes adolescentes y adultos en el estudio HAVEN 1 y en población pediátrica en el estudio HAVEN 2^{9,10}.

En cuanto al tratamiento erradicador del inhibidor mediante inmunotolerancia, se basa en la exposición al factor de la coagulación que está siendo inhibido de forma más o menos intensa, pero continuada, con el objetivo de conseguir la desensibilización del sistema inmune y permitir la utilización de nuevo de ese factor deficitario como tratamiento sustitutivo. Este tratamiento se ha considerado esencial, especialmente en los niños en edades tempranas.

La tasa de éxito del tratamiento de inmunotolerancia oscila entre el 60 y el 80 % en pacientes con hemofilia A grave. Hay que destacar que en aquellos pacientes no respondedores al primer tratamiento de inmunotolerancia se podría considerar un aumento de la dosis de FVIII o el cambio de producto del FVIII r⁸.

El protocolo Atlanta —inutilizado en nuestro caso— consiste en el tratamiento de inmunotolerancia con FVIII, ya sea derivado de plasma o recombinante, a dosis de 50-100 UI/kg y a una frecuencia de 3 veces por semana concomitantemente con emicizumab según la posología anteriormente descrita¹¹. En la actualidad este uso concomitante está siendo explorado en diferentes ensayos clínicos^{12,13}.

Como conclusión, el paciente con hemofilia e inhibidor ha supuesto clásicamente un reto en cuanto a su manejo clínico. Estos pacientes tenían una mayor tasa de eventos hemorrágicos debido a que el desarrollo de inhibidor conllevaba una mayor dificultad para la prevención de los sangrados con el aumento de la morbilidad crónica asociada. Los grandes avances de los últimos tiempos en el desarrollo de fármacos que forman parte de la profilaxis de eventos hemorrágicos en estos pacientes con buen perfil de eficacia, han supuesto una revolución en su manejo clínico, beneficiándose estos pacientes de un mayor control de los sangrados y, por tanto, de una menor morbimortalidad. No obstante, la erradicación del inhibidor sigue siendo el objetivo principal en estos pacientes.

Bibliografía

1. Hay CR. The epidemiology of factor VIII inhibitors. *Haemophilia*. 2006; 12(Suppl 6): 23-28.
2. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol*. 2007; 138(3): 305-315.
3. Van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019; 134: 317-320.
4. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fujutake K, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized biospecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016; 374(21): 2044-2053.
5. Chowdary P. Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a treatment for haemophilia: rationale with focus on concizumab. *Drugs*. 2018; 78(9): 881-890.
6. 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; 377(9): 819-828.
7. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe S, et al. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 26(S6): 1-158.
8. Franchini M, Mannucci PM. Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. *Blood Transfus*. 2018; 1-5.
9. 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): 809-818. doi: 10.1056/NEJMoa1703068. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28691557.
10. Young G, Sidonio RF, Liesner R, Oldenburg J, Chang T, Uguen M, et al. HAVEN 2 Updated analysis: multicenter, open-label, phase 3 study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab prophylaxis in pediatric patients with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2017; 130 (Suppl 1): 85. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.85.85
11. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Blood*. 2014; 124: 3365-3372.
12. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, Meeks SL, Sidonio RF. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia*. 2019; 00: 1-8.
13. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Modern Treatment of Inhibitor-Positive PATIENTs with haemophilia A - An international observational study. Treatment of hemophilia A patients with FVIII inhibitors (MOTIVATE). [Cited 2020 Dec 21]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023019>