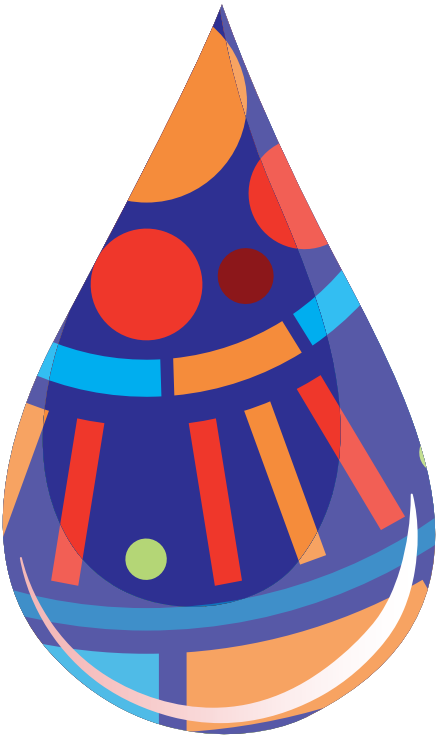
ARÁN

Recomendaciones para el tratamiento de la hemofilia B

Coordinadora
María Eva Mingot Castellano



Con el aval científico de

SEHH Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Con el auspicio de

SETH

Real Fundación VICTORIA EUGENIA

Recomendaciones para el tratamiento de la **hemofilia B**

© Copyright 2020. Real Fundación Victoria Eugenia
© Copyright 2020. María Eva Mingot Castellano
© Copyright 2020. 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: 978-84-17554-90-3
Depósito Legal: M-7326-2020

Impreso en España
Printed in Spain

Real Fundación
VICTORIA EUGENIA

Recomendaciones para el tratamiento de la **hemofilia B**

Coordinadora
María Eva Mingot Castellano

ARÁN

Introducción

En los últimos años estamos asistiendo a un avance espectacular en el tratamiento de los pacientes con hemofilia. En los pacientes con hemofilia B existen tres grandes innovaciones: la terapia génica, el uso de factores con farmacocinética modificada y el uso de terapias subcutáneas para la prevención de los sangrados.

En el presente inmediato son una realidad una nueva clase de factores IX de farmacocinética modificada en los que la vida media se alarga entre 3 y 5 veces. Esto permite esquemas de profilaxis intravenosa de una vez hasta cada 10-21 días en lugar de las 1 o 2 veces semanales con los factores estándar, lo supone una mejora muy relevante en la calidad de vida de los pacientes y una reducción en el consumo de unidades totales para la profilaxis de eventos hemorrágicos o el tratamiento de sangrados o cirugías.

En el futuro a medio plazo, los agentes inhibidores de vías anticoagulantes (fitusiran y concizumab) podrían ser útiles en la profilaxis de los sangrados en este grupo de pacientes. Sin embargo, aún precisamos información de seguridad a largo plazo y manejo de posibles complicaciones de su uso. 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 IX en caso de cirugía o sangrado agudo.

En el futuro a medio/largo plazo, la terapia génica puede suponer la conversión de pacientes con hemofilia B grave en pacientes leves durante un

periodo de tiempo entre 7 y 10 años, según los resultados de los seguimientos de los ensayos clínicos de los que disponemos.

En esta guía se pretende revisar las nuevas perspectivas del tratamiento de los pacientes con hemofilia B tanto en lo referente a prevención y tratamiento de sangrados como a 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
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Autores

María Nieves Alonso Escobar
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz

Marta Fernández Docampo
Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Transfusión. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña

Faustino García-Candel
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Antonio Gómez Outes
División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid

María Fernanda López Fernández
Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Transfusión. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña

Ana Marco Rico
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

Mónica Martín Salces
Unidad de Tratamiento Integral de Hemofilia. Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Juan Eduardo Megías Vericat
Servicio de Farmacia. Área Clínica del Medicamento. Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Carmen Menéndez Soriano
División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid

Begoña Navarro-Almenzar
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Manuel Rodríguez López
Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo, Pontevedra

Índice

- Hemofilia B: peculiaridades 11
- Autorización y comercialización de factores IX en España 17
- Tratamiento de episodios hemorrágicos y cirugía en hemofilia B 25
- Papel de la farmacocinética en pacientes con hemofilia B 35
- Profilaxis en hemofilia B: indicación y esquemas 45
- Tratamiento hemostático en pacientes con hemofilia B e inhibidor 55
- Hemofilia B con inhibidor: inmunotolerancia y otros esquemas de erradicación 59
- Líneas futuras del tratamiento en pacientes con hemofilia B 65
- Conclusiones 73

Hemofilia B: peculiaridades

A. Marco Rico

Introducción

La hemofilia B (HB) es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se caracteriza por una deficiencia de factor IX (FIX) de la coagulación. Es mucho menos frecuente que la hemofilia A (HA) –caracterizada por el déficit de factor VIII– y representa el 15-20 % de la población total de pacientes hemofílicos. Según la World Federation of Hemophilia (WFH), a escala mundial hay censados 29.712 pacientes con HB y 149.723 pacientes con HA. En 1947, la HB fue reconocida como entidad independiente. También conocida como enfermedad de Christmas, debido al primer paciente reconocido con esta patología (1).

Según el nivel de FIX residual, la HB se clasifica en grave (FIX < 1 %), moderada (FIX entre 1-5 %) y leve (FIX entre 5-40 %).

Diferencias y semejanzas entre hemofilia A y B

Datos clínicos

Los pacientes hemofílicos presentan fundamentalmente hemartrosis (sobre todo en codos, rodillas y tobillos) y hemorragias musculares. Aunque los episodios hemorrágicos son característicos tanto en la HA como en la HB, la frecuencia de sangrados puede variar. Nagel y cols. observaron que los pacientes con HA moderada y grave presentaban mayor incidencia de hemorragias (n = 68, 14,4 hemorragias/paciente/año) que los pacientes con HB moderados-graves (n = 20, 8,64 hemorragias/paciente/año) (2). En contra de esto, los datos del registro PedNet indican que no hay diferencias respecto a la edad de la primera hemorragia (0,82 en HA frente

a 0,88 en HB, p = 0,36) o hemartrosis (1,18 en HA frente a 1,20 en HB, p = 0,59) (3). Respecto a la incidencia de daño articular, no se han descrito diferencias estadísticamente significativas entre HA y HB, aunque la cirugía musculoesquelética es aproximadamente 3 veces más frecuente en HA (2,4).

Datos de laboratorio

Tanto en HA como en HB encontramos un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) alargado, asociado al déficit de FVIII y FIX, respectivamente.

El patrón genético subyacente en HB es menos grave y son más frecuentes las mutaciones *missense*, por lo que hay una menor incidencia de gravedad en HB que en HA (35 % en HB frente a 45 % en HA).

La vida media del FIX es más larga (18-24 horas aproximadamente) que la del FVIII (8-12 horas aproximadamente), por lo que la farmacocinética y frecuencia de administración del factor deficitario pueden variar según el tipo de hemofilia (véase apartado "Farmacocinética del factor IX").

Desarrollo de inhibidor

Menos de un 5 % de los pacientes con HB desarrollan inhibidor neutralizante contra el FIX, comparado con aproximadamente un 30 % de los pacientes con HA. Existen diversos factores de riesgo de desarrollo de inhibidor, tanto en HA como en HB, que incluyen causas genéticas y no genéticas.

El tipo de mutación en el gen de FVIII o FIX es fundamental en el desarrollo de inhibidor. Las mutaciones *null* (grandes deleciones, mutaciones *nonsense*, inversión de intrón 22 en HA) se han relacionado con mayor riesgo de inhibidor. Estas alteraciones son más frecuentes en HA. Otras alteraciones genéticas, como mutaciones *missense* o pequeñas deleciones, implican pérdida de función en vez de ausencia completa de la proteína de factor de la coagulación, por lo que el riesgo de inhibidor es menor. En HB observamos con más frecuencia mutaciones *missense*, en lugar de otras mutaciones de alto riesgo, lo que puede justificar una menor incidencia de inhibidor. Además, se ha descrito que la presencia de mutaciones *missense* se relacionan con mayor prevalencia de inhibidor en HA que en HB (5).

El desarrollo de inhibidor en HB puede complicarse con la presencia de reacciones alérgicas graves, fundamentalmente reacciones anafilácticas. El desarrollo de síndrome nefrótico puede ocurrir durante el tratamiento de inmunotolerancia (ITI).

Debido a la rareza de inhibidor en HB, la mayoría de los estándares de tratamiento derivan de estudios con HA e inhibidor (6). El agente baipás de elección es el FVII recombinante activado (NovoSeven®), ya que el concentrado de complejo protrombínico activado (FEIBA®) contiene trazas de FIX que pueden contribuir al desarrollo de reacciones alérgicas. En estos pacientes con historia de reacciones alérgicas, es conveniente valorar el tratamiento con agentes baipás y, en caso de respuesta insuficiente o hemorragias frecuentes, se recomienda iniciar ITI, la cual debe ser precedida por un proceso de desensibilización y/o tratamiento inmunosupresor. Es imprescindible una correcta monitorización en estos pacientes, debido a que la ITI se ha descrito como menos eficaz en HB y conlleva la presencia de efectos adversos.

En pacientes sin reacciones alérgicas y con inhibidor de bajo título, se recomienda administrar concentrado de FIX a altas dosis. En caso de inhibidor de alto título o inadecuada respuesta a concentrado de FIX, la ITI es el tratamiento de elección.

Farmacocinética del factor IX

La farmacocinética del FIX infundido es compleja y puede diferir según el tipo de producto administrado. Este fenómeno puede explicarse por la alta proporción de FIX que se distribuye en el espacio extravascular. Esta distribución extravascular es el resultado de la unión de FIX a las células endoteliales y al colágeno de tipo IV de la superficie subendotelial de los vasos sanguíneos. El papel del FIX en el espacio extravascular aún está por definir.

Hay una tendencia a una mayor recuperación de FIX infundido recombinante con la edad, mientras que el aclaramiento y el volumen de distribución aumentan durante la infancia y la adolescencia, pero se mantienen estables en la edad adulta.

Se ha establecido que el nivel valle para optimizar la profilaxis en hemofilia debe ser > 1 %. Sin embargo, estos estudios se han llevado a cabo sobre todo en pacientes con HA y la farmacocinética del FVIII y FIX son diferentes. Otros parámetros como el área bajo la curva o el pico de factor también influyen en la clínica hemorrágica. Los nuevos factores de vida media larga (Alprolix®, Idelvion®, Refixia®) incrementan el nivel valle y disminuyen la frecuencia de administración, aunque se debe adaptar al perfil clínico y la actividad física de cada paciente (7).

Líneas de investigación y tratamientos futuros en HB

Terapia génica

La terapia génica incrementa los niveles de FIX, aunque de forma variable, y logra en la mayoría de los casos evitar el tratamiento sustitutivo. Sin embargo, no todos los pacientes son candidatos para esta terapia. Hasta un 50 % de la población tiene anticuerpos neutralizantes contra adenovirus (AAV); por tanto, no se les puede administrar terapia génica mediada por AAV. El alto coste dificulta su implantación en países en desarrollo. Actualmente existen varios ensayos clínicos en terapia génica y HB. Los resultados disponibles hasta el momento son prometedores. No obstante, hay que valorar la viabilidad, considerando los costes, los medios disponibles y las preferencias del paciente.

Concizumab

Concizumab, inhibidor del factor tisular (TFPI) actualmente en fase de ensayo clínico, potencia la activación del FVII y del factor tisular, que activa el FX y promueve la generación de trombina, por lo que puede compensar la deficiencia de FIX en HB. El perfil farmacocinético es compatible con el aclaramiento mediado por TFPI y presenta una alta biodisponibilidad en su administración subcutánea.

Fitusiran

Fitusiran reduce los niveles de antitrombina III (AT-III), actualmente en fase de ensayo clínico, e incrementa la generación de trombina al reducir los niveles de AT-III. Tiene el potencial de ofrecer profilaxis en pacientes con y sin inhibidor en HA y HB una vez al mes; se administra por vía subcutánea.

Supresores de codón de terminación prematura

Los codones con mutaciones *nonsense* implican terminación prematura, expresión aberrante y proteínas truncadas. Sin embargo, solo un pequeño porcentaje de pacientes hemofílicos puede beneficiarse de los supresores de estos codones debido a la baja frecuencia de mutaciones *nonsense* (sobre todo en HB).

Terapia celular

Las células madre inducidas a diferenciación en células *hepatocitos-like* son otra alternativa de tratamiento en pacientes con hemofilia. Estas células pueden mejorar la actividad del FIX y promover la generación de trombina.

Conclusión/recomendación final

Los datos publicados en la bibliografía sugieren que los pacientes con HB tienen menos hemorragias y los sangrados son menos graves en comparación con pacientes con HA. El empleo de productos con vida media larga ofrece una profilaxis efectiva con niveles valle más elevados y con menor frecuencia de administración. La terapia génica, actualmente en fase de ensayo clínico, abre una vía para la curación de la hemofilia. Otros tratamientos también en fase de ensayo prometen resultados esperanzadores.

Bibliografía

1. World Federation of Haemophilia. Report on annual global survey 2016. Available from: www1.wfh.org/publications/files/pdf-1690.pdf
2. Nagel K, Walker I, Decker K, Chan K, Pai MK. Comparing bleed frequency and factor concentrate use between haemophilia A and B patients. Haemophilia. 2011;17:872-4.
3. Clausen N, Petrini P, Claeyssens-Donadel S, Gouw SC, Liesner R. PedNet and Research of Determinants of Inhibitor Development (RODIN) study group. Similar bleeding phenotype in young children with haemophilia A or B: a cohort study. Haemophilia. 2014;20:747-55.
4. Schulman S, Elde A, Holmstrom M, Stahlberg G, Odeberg J, Blomback M. Validation of a composition score for clinical severity of haemophilia. J Thromb Haemost. 2008;6:1113-21.
5. 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.
6. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. Blood. 2014;124:3365-72.
7. Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Lambert T, Morfini M, Remor R. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. Blood Transfusion. 2014;12:314-9.

Autorización y comercialización de factores IX en España

C. Menéndez Soriano, A. Gómez Outes

Introducción

Cualquier medicamento que se pretenda comercializar en España debe contar con la autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o de la Comisión Europea (CE). Los nuevos medicamentos huérfanos para enfermedades raras, como los destinados al tratamiento de la hemofilia B (HB) o aquellos obtenidos por tecnología recombinante, entre otros, se evalúan siguiendo un procedimiento centralizado europeo. Tras un periodo de evaluación por parte de las autoridades sanitarias de los Estados miembros, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emite una opinión positiva o negativa sobre la relación beneficio-riesgo del medicamento, basada en los datos disponibles de eficacia, seguridad y calidad. En los 3 meses posteriores a una opinión positiva del CHMP, la CE emite la autorización de comercialización para toda la UE (1). En los procedimientos de registro nacional, de reconocimiento mutuo o descentralizado, es la AEMPS la que emite la autorización de comercialización en España. Independientemente del procedimiento de registro y del organismo que emita la autorización, todas las autorizaciones van acompañadas de la ficha técnica, que es el documento legal en el que se incluyen los datos más relevantes de calidad, eficacia y seguridad que se han evaluado durante el procedimiento de autorización a través del dosier de registro presentado por el laboratorio titular (2,3).

Toda la información oficial sobre medicamentos autorizados en España, incluyendo sus características farmacológicas, indicaciones, posología, advertencias y precauciones de uso, informes públicos de evaluación, estatus de comercialización, posibles problemas de suministro y notas de seguridad, está accesible

en el Centro de Información *online* de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA-AEMPS) (4).

Factores IX autorizados y comercializados en España

Los factores IX (FIX) autorizados y comercializados en España se detallan en la tabla 1 (4). De acuerdo con su proceso de producción, se distinguen dos tipos de FIX: los concentrados de FIX plasmático humano (pFIX), que se producen a partir del plasma humano de donantes, y los FIX recombinantes (rFIX), que se producen mediante un proceso de recombinación genética y cultivo celular. Las líneas celulares más utilizadas en la fabricación de rFIX, ya sean de vida media estándar (SHL, del inglés *standard half life*) o extendida (EHL, *extended half life*), son las de ovario de hámster chino (CHO) y las de células embrionarias de riñón humano (HEK). Dentro de los rFIX también se distinguen dos categorías dependiendo de su vida media: los rFIX SHL (nonacog alfa y nonacog gamma) y los rFIX EHL (eftrenonacog alfa, albutrepenonacog alfa y nonacog beta).

Tanto los factores plasmáticos (FIX con estructura química no modificada) como los factores recombinantes nogacog alfa y nonacog gamma (FIX con estructura química con modificaciones menores) tienen una vida media estándar, entre 15-30 horas, por lo que es necesario administrarlos cada 3 o 4 días (Tabla 1). Las modificaciones estructurales necesarias para prolongar de manera importante la vida media en los rFIX EHL se consiguen utilizando tecnologías de fusión o glicopegilación. En el abordaje de fusión se produce la fusión genética del ADN de la región constante de la inmunoglobulina humana (fragmento cristalizable, Fc), o del ADN de la albúmina humana, con el ADN del FIX de coagulación humano, lo cual permite producir la proteína como una única proteína recombinante y garantiza la homogeneidad del producto. Dichos procesos de fusión con la Fc o albúmina humana son los utilizados en la obtención del eftrenonacog alfa (rFIX-Fc; Alprolix®) y el albutrepenonacog alfa (rIX-FP; Idelvion®), respectivamente. En el abordaje de glicopegilación se une una molécula de polietilenglicol (PEG) de 40.000 Da al rFIX nonacog beta. Este es el proceso utilizado en la obtención del nonacog beta pegol (N9-GP; Refixia®). Con dichas modificaciones se consigue una vida media extendida de hasta 70-105 horas, que permite prolongar los intervalos de administración a 1 o incluso 2 semanas (Tabla 1). Las implicaciones clínicas de estas características se analizan en otros capítulos de la guía.

Tabla 1

Factores IX autorizados y comercializados en España (4)

Tipo de factor IX/ principio activo	Medicamento (año de autorización; laboratorio titular)	Origen	Posología inicial en proxilaxis*	Vida media (horas)
Factores plasmáticos				
Factor IX humano de coagulación	Mononine® (1994; Csl Behring mbh) Berinin® (2003; Csl Behring mbh) Factor IX Grifols® (2004; Instituto Grifols, S.A.) Immunine® (2008; Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd) Octanine® (2010; Octapharma, S.A.) Betafact® (2012; Lfb Biomedicaments)	Plasma humano de donantes	20-40 UI/kg/cada 3 o 4 días	Rango 15-33
Factores recombinantes: vida media estándar (rFIX SHL)				
Nonacog alfa	BeneFIX® (2007; Pfizer Europe Ma Eeig)	CHO	40 UI/kg/cada 3 o 4 días	22
Nonacog gamma	Rixubis® (2016; Baxalta Innovations Gmbh)	CHO	50 UI/kg/2 veces por semana	25-27
Factores recombinantes: vida media extendida (rFIX EHL)				
Eftrenonacog alfa (rIXFc)	Alprolix® (2016; Swedish Orphan Biovitrum Ab Publ)	HEK	▮ Adultos y niños > 12 años: 50 UI/kg/7día o 100 UI/kg/10 día ▮ Niños <12 años: 50-60 UI/kg/7 días	82

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 1 (cont.)

Factores IX autorizados y comercializados en España (4)

Tipo de factor IX/ principio activo	Medicamento (año de autorización; laboratorio titular)	Origen	Posología inicial en proxilaxis*	Vida media (horas)
Factores recombinantes: vida media extendida (rFIX EHL)				
Albutrepenonacog alfa (rIX-FP)	Idelvion® (2016; Csl Behring Gmbh)	CHO	▪ Adultos: 25-50 UI/kg/7 días o 75 UI/kg/10-14 días ▪ Niños: 35-50 UI/kg/7 días	105
Nonacog beta pegol (N9-GP) (pegilado)	Refixia (2016; Novo Nordisk A/S)	CHO	▪ Adultos y niños > 12 años: 40 UI/kg/7días**	70-93

CHO: línea celular de ovario de hámster chino; EHL: vida media extendida (del inglés extended half-life*); fIX-FP:* recombinant factor IX albumin fusion protein; *HEK: línea celular embrionaria de riñón humano; N9-GP: nonacog beta pegol; rFIX: factor IX recombinante; rIXFc: factor IX de coagulación recombinante humano con proteína de fusión; Fc:* fragment crystallizable recombinant factor IX*; SHL: vida media estándar (del inglés* standard half-life*); UI: unidades internacionales.*

**La dosis y/o intervalo de administración inicial en proxilaxis se ajustará en función de la respuesta individual. Para el tratamiento a demanda y en cirugía, el cálculo de la dosis necesaria de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 unidad internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor IX en un 1 % de la actividad normal (UI/dl), y se determina de acuerdo a determinados criterios (peso corporal, nivel de factor IX requerido y recuperación observada). La dosis y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.*

***Nonacog beta pegol no está recomendado en niños < 12 años por su contenido en polietilenglicol.*

Desarrollo clínico y comparación entre los diversos FIX: aspectos metodológicos a considerar

El desarrollo clínico de los FIX en HB suele ser limitado, hecho principalmente debido a la baja prevalencia, propia de una enfermedad rara. Los nuevos compuestos suelen autorizarse con ausencia de datos comparativos de eficacia y seguridad con otros FIX en el momento de la autorización, y con datos limitados o inexistentes en determinadas poblaciones (ejemplo, niños y/o ancianos, pacientes no tratados previamente) y/o situaciones clínicas (ejemplo, inmunotolerancia). Los datos controlados disponibles en el momento de la autorización se suelen limitar a comparación de perfiles farmacocinéticos, generalmente frente a un FIX plasmático o r-FIX SHL. Todo ello complica establecer el posicionamiento terapéutico de los nuevos medicamentos en HB en comparación con los ya existentes (5-7).

Los desarrollos más recientes en HB para terapia de reemplazo con FIX se han centrado en los factores de vida media extendida con objeto de reducir la carga que supone el tratamiento profiláctico con perfusiones intravenosas cada 3 o 4 días con los FIX plasmáticos y r-FIX SHL. La autorización de los FIX-EHL eftrenonacog alfa (rIXFc), albutrepenonacog alfa (rIX-FP) y nonacog beta pegol (N9-GP) se ha basado en tres desarrollos clínicos (BLONG/BYOND, PROLONG y PARADIGM, respectivamente) que han demostrado su eficacia para la prevención de los sangrados en adultos y adolescentes previamente tratados, en el tratamiento de sangrados y en su utilización en hemostasia perioperatoria (8-12). Si bien las diferencias pronunciadas en el perfil farmacocinético entre los rFIX y el resto pueden considerarse de relevancia clínica, particularmente en el régimen de profilaxis, tal y como se discute en otro de los capítulos, la eficacia hemostática en el tratamiento a demanda entre los diversos FIX parece ser similar (8-12). Respecto a la evaluación de la seguridad, los datos disponibles sugieren que el potencial de aparición de reacciones alérgicas de hipersensibilidad, desarrollo de anticuerpos inhibidores y eventos trombóticos es bajo y no se ha demostrado que existan diferencias en el perfil de seguridad de los diferentes FIX (8-12). No obstante, existen peculiaridades derivadas del proceso de fabricación que pueden ser de relevancia para la seguridad. Por ejemplo, los productos recombinantes que se producen en CHO (nonacog alfa, nonacog gamma, nonacog beta pegol, albutrepenonacog) están contraindicados en pacientes alérgicos a proteínas de hámster. Asimismo, los productos pegilados (nonacog beta pegol) presentan el inconveniente de no poder recomendarse en niños menores de 12 años, dado el riesgo potencial de alteraciones en el desarrollo neurológico observadas en estudios en animales.

Las comparaciones indirectas en eficacia y seguridad que puedan realizarse entre los diferentes productos presentan las limitaciones derivadas de unos datos obtenidos en diferentes poblaciones, y utilizando diseños y definición de variables no necesariamente equiparables (13). Cuando las comparaciones indirectas se realizan sobre datos farmacodinámicos, existe la limitación adicional de la variabilidad que hay en la determinación de la potencia del FIX, ya que, dependiendo de los métodos y reactivos utilizados, puede haber variaciones de hasta el 40 %. Dicha variabilidad está advertida en las recomendaciones sobre monitorización de la actividad de FIX que se incluyen en las fichas técnicas de los diferentes FIX (4,14).

La autorización de un medicamento va acompañada de un plan de gestión de riesgos (PGR), que sirve de base para la evaluación continua del beneficio-riesgo posautorización. Los PGR suelen contener propuestas de estudios o registros posautorización con el producto, incluyendo poblaciones de pacientes menos seleccionadas en las indicaciones autorizadas y/o en situaciones clínicas no estudiadas antes de la autorización. Estos estudios también son necesarios para conocer las repercusiones de las potenciales ventajas de los nuevos medicamentos sobre aspectos importantes en el manejo diario de los pacientes, como la adhesión al tratamiento y la repercusión en la calidad de vida, las cuales son difíciles de anticipar con los datos limitados existentes en el momento de la autorización. La información del producto se actualiza cuando hay nuevos datos clínicos que, tras la evaluación por las autoridades sanitarias, se consideran robustos y relevantes para los profesionales sanitarios y los pacientes.

Las autoridades reguladoras de medicamentos también facilitan asesoramiento científico para nuevos productos en desarrollo. En el ámbito de la HB existen diversas terapias en investigación (8), las cuales presentan potencial para ampliar el arsenal terapéutico disponible actualmente, momento en el cual será necesario reevaluar el papel de los FIX en el tratamiento de la HB.

Bibliografía

1. Reglamento (CE) N.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:es:PDF [Fecha de acceso: 28 de mayo de 2019].

2. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Disponible en: https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-19249-consolidado.pdf [Fecha de acceso: 28 de mayo de 2019].
3. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://www.boe.es/eli/es/rdlg/2015/07/24/1/con [Fecha de acceso: 28 de mayo de 2019].
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos (CIMA). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html [Fecha de acceso: 29 de mayo de 2019].
5. Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico (GCPT). Informe de Posicionamiento Terapéutico de nonacog gamma (Rixubis®) en hemofilia B. Documento IPT, 43/2017. V1, de 16 de noviembre de 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nonacog-gamma-Rixubis-hemofilia-B.pdf [Fecha de acceso: 29 de mayo de 2019].
6. Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico (GCPT). Informe de Posicionamiento Terapéutico de eftrenonacog alfa (Alprolix®) en hemofilia B. Documento; IPT, 31/2017.V1, de 31 de julio de 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-eftrenonacog-alfa-Alprolix-hemofilia-B.pdf [Fecha de acceso: 29 de mayo de 2019].
7. Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico (GCPT). Informe de Posicionamiento Terapéutico de albutrepenonacog alfa (Idelvion®) en hemofilia B. IPT, 30/2017.V1. Fecha de publicación: 31 de julio de 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-albutrepenonacog-alfa-Idelvion-hemofilia-B.pdf [Fecha de acceso: 29 de mayo de 2019].
8. Mahlangu JN. Updates in clinical trial data of extended half-life recombinant factor IX products for the treatment of haemophilia B. Ther Adv Hematol. 2018;9(11):335-46.
9. Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates. J Clin Med. 2017;6:39-53.
10. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe de Evaluación Público Europeo (EPAR) de Alprolix® (eftrenonacog alfa). Documento EMA/CHMP/196953/2016, de 25 de mayo de 2016. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alprolix-epar-public-assessment-report_en.pdf [Fecha de consulta: 29 de mayo de 2019].
11. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe de Evaluación Público Europeo (EPAR) de Idelvion® (albutrepenonacog alfa). Documento EMA/CHMP/213825/2016, de 25 de febrero de 2016. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idelvion-epar-public-assessment-report_en.pdf [Fecha de acceso: 29 de mayo de 2019].

12. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe de Evaluación Público Europeo (EPAR) de Refixia® (nonacog beta pegol). Documento EMA/346525/2017 de 23 de Marzo de 2016. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/refixia-epar-public-assessment-report_en.pdf [Fecha de acceso: 29 de mayo de 2019].
13. Dodt J, Hubbard AR, Wicks SJ, Gray E, Neugebauer B, Charton E, et al. Potency determination of factor VIII and factor IX for new product labelling and postinfusion testing: challenges for caregivers and regulators. Haemophilia. 2015;21(4):543-9.
14. Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P, Santagostino E. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. J Med Econ. 2019; DOI: 10.1080/13696998.2019.1620246

Tratamiento de episodios hemorrágicos y cirugía en hemofilia B

M.ª N. Alonso Escobar

Tratamiento de episodios hemorrágicos

El tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B (HB) se lleva a cabo con la administración de concentrados de factor IX (FIX), con el objetivo de lograr una hemostasia adecuada. La dosis y duración del tratamiento dependerán de la localización y gravedad del sangrado, el peso del paciente y el tipo de concentrado. Esto se basa en experiencia clínica y estudios observacionales. No se han realizado ensayos aleatorizados que comparen diferentes rangos diana (1).

En el capítulo anterior de esta guía se describen los concentrados de FIX disponibles en el mercado en nuestro país. Hemos de recordar que para el control adecuado de la eficacia del tratamiento sustitutivo con FIX ante sangrado o cirugía debemos realizar una medición de los niveles de FIX:C. Esta determinación se realiza habitualmente en el laboratorio de hemostasia por ensayo coagulométrico en una etapa (OSA). Este método depende del reactivo, del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y del analizador. El grupo francés del estudio de la biología de las enfermedades hemorrágicas ha publicado recientemente una revisión de la bibliografía y propuestas para la monitorización de los niveles de FIX:C en pacientes con HB (2). En el caso de FIXdp o FIXr sería recomendable utilizar OSA calibrado con un plasma de referencia testado para el estándar internacional de FIX WHO actual (2). El ensayo cromogénico (CSA) es adecuado para la monitorización de pacientes tratados con Rixubis® y BeneFIX® aunque con datos limitados (2). En general, con EHL *(extended half life)* FIX debe realizarse ensayo cromogénico, no fácilmente disponible, pero está en vías de una pronta y amplia comercialización. Se tendrá en

cuenta que no son equivalentes entre sí los kits comerciales disponibles y no están validados para todos los EHL FIX (2). En el caso del rFIXFc, según algunos autores, puede emplearse un OSA con activador de ácido elágico o silica (3).

Siempre ante un hemofílico B con sangrado significativo se debe administrar factor cuanto antes y a ser posible en menos de 2 horas (4). Siempre en caso de duda, tratar. La estimación de la dosis inicial requerida de FIX se basa en la observación empírica de que 1 unidad internacional (UI) de FIX por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del FIX en un 1 % de la actividad normal.

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg)
× aumento deseado de FIX [% o UI/dl] x 1,0

Pese a ello, son recomendables ciertos ajustes si no se tiene farmacinética previa del paciente:

- BeneFIX®: multiplicar x 1,4 en niños (por ejemplo, peso en kg x aumento deseado en FIX x 1,4) y 1,2 en adultos.
- Rixubis®: multiplicar x 1,4 en niños y x 1,1 en adultos.
- Alprolix®, multiplicar x 1,6 (rango, 1,4 de 1,67) en niños.
- Idelvion®: en adultos multiplicar x 0,77 (1).
- Refixia®: en sangrados graves administrar 80 UI/kg.

Las siguientes dosis de FIX se administran a intervalos de aproximadamente una vida media del producto, que es alrededor de la mitad de la dosis inicial, y en función de los niveles "valle" obtenidos unas 8 a 12 horas tras la dosis inicial, sobre todo en sangrado severo. Los niveles pico del FIX se producen en unos 15 minutos tras la administración del FIX, pero hay que tener en cuenta que el FIX tiene una distribución intravascular extensa, por lo que los niveles en plasma estables requieren de al menos 30 a 60 minutos para alcanzar dicho equilibrio de concentración (1).

Aunque con los productos de FIX de vida media estándar no se ha aprobado la administración mediante perfusión continua y no se recomienda, existe experiencia en su uso comenzando con una dosis de aproximadamente 6 U/kg/h y posteriormente según niveles en estado estable. Esto sería planteable cuando se prevé la administración de FIX durante más de 3 días.

En general, en pacientes en tratamiento con EHL FIX, para la dosis inicial ante un sangrado se tendrá en cuenta cuándo ha sido la última infusión y el nivel de FIX estimado preinfusión según el perfil farmacocinético indivualizado (5). Habitualmente se habrá realizado dicho perfil de farmacocinética tras el cambio al EHL FIX (5). La dosis de EHL FIX igualmente dependerá del tipo y gravedad de la hemorragia, de la recuperación incremental esperada (IR) y del nivel deseado de FIX. Una sola infusión parece ser eficaz para la mayoría de las hemorragias (5), aunque hemorragias graves requerirán niveles terapéuticos de FIX durante un periodo prolongado. La falta de respuesta a dos infusiones de EHL FIX puede indicar falta de eficacia, un sangrado más grave, niveles de FIX inesperadamente bajos o aparición de inhibidor. Y si un paciente requiere constantemente más de dos infusiones para la resolución del sangrado, debe ser reevaluado midiendo los niveles de FIX preinfusión y posinfusión para asegurar la eficacia del concentrado. En el caso de niños < 12 años, la IR y la vida media fueron menores que en los ≥ 12 años para el rFIX-Fc y N9-GP (5).

Un sangrado grave o amenazante para la vida es una urgencia y debe iniciarse inmediatamente el tratamiento, incluso antes de completar la valoración diagnóstica (1). Esto ocurre en casos de sospecha de hemorragia del sistema nervioso central (SNC), ocular, cadera, hematoma muscular profundo o con la posibilidad de compromiso neurovascular, hematoma de ileopsoas, hemorragia intraabdominal, orofaringe, cuello (que pueda obstruir la vía aérea), sangrado que conlleve anemia grave, accidentes de tráfico o caídas de altura. En estos casos se debe administrar una dosis de FIX para aumentar el nivel de FIX a 80-100 %, seguido, bien en bolo en infusión continua, de dosis para mantener el nivel de FIX > 50 % (1). Se tendrá en cuenta que la duración del tratamiento en casos de sangrado grave debe individualizarse en función de la necesidad de cirugía, de la localización del sangrado, de si se ha producido en articulación diana y de la respuesta al tratamiento (1) .

En la tabla 1 se exponen los niveles “pico” de FIX y la duración recomendados en el tratamiento de sangrados por la World Federation of Hemophilia (WFH) (4,6).

Tabla 1

Niveles pico de FIX y duración del tratamiento de los sangrados, según la WFH

Tipo de hemorragia		Nivel deseado (UI/dl)	Duración (días)
Articular		40-60	1-2, quizás más días si respuesta inadecuada
Muscular superficial sin compromiso neurovascular (NV)		40-60	2-3, quizás más días si respuesta inadecuada
Músculo iliopsoas o muscular profundo con compromiso NV	▮ Inicial	60-80	1-2
	▮ Mantenimiento	30-60	3-5, quizás más días como profilaxis en rehabilitación
Retroperitoneal		60-100	7-14
SNC/cabeza	▮ Inicial	60-80	1-7
	▮ Mantenimiento	30	8-21
Garganta y cuello	▮ Inicial	60-80	1-7
	▮ Mantenimiento	30	8-14
Gastrointestinal	▮ Inicial	60-80	7-14
	▮ Mantenimiento	30	
Renal (hematuria)		40	3-5, hasta curación
Laceración profunda		40	5-7
Mucosa oral		30-50	Hasta curación
Epistaxis significativa		30-50	Hasta curación

Aunque no se han realizado comparaciones directas, los datos de los ensayos clínicos con los EHL FIX no sugieren diferencias en su comportamiento en la resolución de los sangrados. Así por ejemplo, en el ensayo pivotal de fase III B-LONG (7), en todos los pacientes (tanto en profilaxis semanal con 50 UI/kg rFIXFc como con 100 UI/kg rFIXFc de inicio y ajustada según farmacocinética para nivel valle de 1 y 3 UI/dl como en tratamiento a demanda con 12-100 UI/kg rFIXFc) el 90 % de los sangrados –la mayoría articulares– se controlaron con una dosis única de rFIXFc. El 97,3 %, con 1 o 2 dosis, siendo la dosis media de 46 UI/kg (8). El intervalo medio entre la primera y la segunda dosis fue de 45 horas (8). En el ensayo pivotal multicéntrico de fase III Paradigma 2, realizado con tres brazos de pacientes en profilaxis semanal con 10 o 40 UI/kg de nonacog beta pegol (N9-GP) durante 52 semanas o tratamiento a demanda durante 28 semanas, los sangrados leves a moderados recibieron 40 UI/kg y los graves 80 UI/kg (9). En el Paradigm 4, ensayo de extension de Paradigm 2 y 3, realizado en adultos que incluía, además de pacientes con las dosis de profilaxis previa, otro brazo con 80 UI/kg cada 2 semanas, los sangrados se trataron de forma similar (9), así como en el Paradigm 5, ensayo pediátrico en 25 niños de 1-12 años en profilaxis con 40 UI/kg semanal. En el PROLONG-9FP de fase III un grupo recibió 35-50 UI/kg rIX-FP semanal durante 26 semanas y pasaron a 50 o 75 UI/kg rIX-FP, cada 10 o 14 días, respectivamente. El otro grupo recibió tratamiento a demanda durante 26 semanas seguido de profilaxis cada 7 días. El 94 % de los sangrados se resolvieron con una dosis de rIX-FP.

Manejo de la cirugía en hemofilia B

Las guías publicadas (4) son un excelente punto de partida, pero hay que tener en mente que la cirugía en sí en la HB es un evento infrecuente y contamos con escasa información específica publicada. En una revisión reciente sobre este tema (10) se concluyó que no hay uniformidad en las definiciones de cirugía mayor y menor. Muchos autores consideran cirugía mayor cualquier cirugía realizada con anestesia general y/o asistencia respiratoria (10) o que requiera soporte hemostático durante más de 5 días consecutivos (4), y si es menos de 5 días o no se requiere anestesia general, se considera cirugía menor. Una opción recomendada por este panel de expertos (10) es considerar como "cirugía menor" cualquier cirugía que requiera tratamiento sustitutivo para alcanzar niveles de factor en el rango bajo-normal durante 2-3 días del posoperatorio. "Cirugía mayor", la que requiera cobertura de factor para mantener niveles en

el rango medio-normal durante 7-14 días del posoperatorio, en cirugía ortopédica 10-14 días y no ortopédica 7-10 días puede ser aceptable.

También se considera cirugía mayor siempre que se rompa una barrera mesenquimal (pleura, peritoneo o dura) o cuando por la cirugía se penetre en una cavidad corporal o se abra un plano fascial o conlleve extracción de un órgano o se altere la anatomía normal.

Ante una cirugía es muy importante la colaboración multidisciplinar, particularmente entre hematólogos y el equipo quirúrgico implicado, y asegurar con antelación la disponibilidad de suficiente FIX y de controles analíticos adecuados. Conviene recomendar que la cirugía se programe en los primeros días de la semana y que sea la primera del día (4). En el caso de los EHL FIX, si no está disponible de forma inmediata el resultado analítico recomendado según concentrado (ensayo cromogénico que no suele estar disponible de urgencias en nuestros centros), imperará la valoración clínica (10).

La infusión continua de concentrados de FIXpd o FIXr de vida media estándar es segura y eficiente, aunque con información limitada, y no hay consenso en la práctica clínica respecto al mejor modo de administración perioperatoria de FIX en estos casos. Se tendrá en cuenta que no está recomendada en las fichas de prescripción de ningún FIX (10). No hay datos suficientes hasta el momento sobre infusión continua con EHL FIX.

En general, la dosis y duración de la administración del concentrado dependerá del tipo de cirugía.

Se seguirán las mismas recomendaciones de cálculo y ajuste de dosis según FIX que en sangrados. Se confirmará obtención del nivel adecuado de FIX para el tipo de cirugía y se hará cuantificación tras la cirugía y a las 12, 18 y 24 horas, según el riesgo de sangrado y la vida media del FIX.

En cuanto a los EHL FIX, se han empleado en cirugía mayor y menor, incluido reemplazo articular, siguiendo las guías de la WFH, pero sobre todo según el investigador local en los diferentes ensayos de fase III. En el abordaje de la cirugía en pacientes tratados con EHL FIX (5), la dosis en bolo inicial dependerá de la IR previa conocida y del nivel deseado de FIX según la cirugía. Se harán cuantificaciones preadministración y posadministración del EHL FIX para asegurar el nivel pico adecuado, particularmente en cirugía mayor (5). Lo esperable es que con una dosis diaria sea suficiente para mantener niveles desde el primer día y, según los niveles, espaciar las dosis posteriormente.

En la tabla 2 se especifican los niveles de FIX "pico" diana y la duración sugeridos según el tipo de cirugía de acuerdo con las guías de la WFH (4).

Tabla 2

Niveles pico diana de FIX y duración del tratamiento de los sangrados, según la WFH

Cirugía mayor	Nivel FIX diana (UI/dl)	Duración (días)
Antes de la intervención	60-80*	
Después de la intervención	40-60*	1-3
	30-50*	4-6
	20-40	7-14
Cirugía menor		
Antes de la intervención	50-80	
Después de la intervención	30-80	1-5 según el tipo de intervención

**En la revisión reciente de la bibliografía sobre este tema (10) se constata variación en el manejo perioperatorio y se administrará FIX, según algunos autores, para obtener niveles valle del 80-100 % hasta la curación de la herida o hasta el 7.º día posoperatorio en cirugía mayor, particularmente ortopédica.*

La *cirugía dental* en adultos no requiere cobertura con factor, en los niños sí, antes de infiltración anestésica, inyección intrapapilar o inyección intraligamentos. Los niños sí precisan factor con dosis única previa para FIX 50-80 % en bloqueo dental inferior, infiltración lingual y antes de una extracción dental, tratamientos de restauración dental y cirugía oral con duración según procedimiento (11). Se empleará ácido tranexámico (Amchafibrin®) para administración oral, en caso de extracciones dentales hasta 7 días y como único tratamiento según procedimiento.

También será necesaria la administración de FIX antes de procedimientos *diagnósticos invasivos* como *gasometría arterial, punción lumbar o procedimiento endoscópico* con toma de biopsia, para obtener FIX del 50-100 % previo y con duración del tratamiento según el procedimiento.

A pesar de no existir consenso en la práctica clínica en hemofilia, es importante una valoración del riesgo trombótico del paciente adulto y considerar profilaxis antitrombótica posoperatoria de forma individualizada (12).

Recomendación final

El abordaje del sangrado y la cirugía en la HB debe tratar de individualizarse en función de los niveles de FIX medidos de forma fiable con test adecuados al FIX empleado y mediante la valoración clínica con ayuda de pruebas objetivas cuando sea preciso. Se tendrá en cuenta que con los EHL FIX una sola dosis parece efectiva en el control de muchos tipos de sangrados tanto en pacientes en profilaxis como a demanda. Asimismo, dado que con una dosis única de algunos EHL FIX se pueden mantener niveles de factor en el rango sugerido por la WFH durante 2-3 días en el posoperatorio, es posible planificar la cirugía, sobre todo menor, coincidiendo con la dosis de profilaxis para optimizar el tratamiento. Las dosis serán las necesarias para mantener los niveles indicados previamente en cada paciente.

Bibliografía

1. Hoots WK, Shapiro A. Treatment of bleeding and perioperative management in hemophilia A and B. In: Mahoney DH, Leung LK, editors. Up To Date, Section. Upto Date Inc. Available from: http://uptodate.com [Accessed on 20/05/2019].
2. Pouplard C, Jeanpierre E, Lasne D, Duchez VLC, Eschwege V, Flaujac C, et al. Factor IX assays in treated hemophilia B patients. Ann Biol Clin (Paris). 2019;1;77(1):41-52.
3. 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 Rev. 2018 Jan;32(1):52-60.
4. Srivastava A, Brewer A, Mauser-Bunschoten E, Key N, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013;19:e1-e47.
5. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, Keeling D, Mathias M, O'Donnell J, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. Haemophilia. 2016 Jul;22(4):487-98.

6. Escobar M. Products used to treat hemophilia: dosing. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, editors. Textbook of Hemophilia. 3rd ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 181.
7. Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates. J Clin Med. 2017 Mar;28;6(4). pii: E39. DOI: 10.3390/jcm6040039
8. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med. 2013 Dec;12;369(24):2313-23.
9. Santagostino E, Mancuso ME. GlycoPEGylated recombinant factor IX for hemophilia B in context. Drug Des Devel Ther. 2018;12:2933-43.
10. Neufeld EJ, Solimeno L, Quon D, Walsh C, Seremetis S, Cooper D, et al. Perioperative management of haemophilia B: A critical appraisal of the evidence and current practices. Haemophilia. 2017 Nov;23(6):821-31.
11. Anderson JA, Brewer A, Creagh D, Hook S, Mainwaring J, McKernan A, et al. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. Br Dent J. 2013 Nov;215(10):497-504.
12. Escobar MA, Brewer A, Caviglia H, Forsyth A, Jiménez-Yuste V, Laudenbach L, et al. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. Haemophilia. 2018;24(5):693. Epub 2018 Jun 26.

Papel de la farmacocinética en pacientes con hemofilia B

J. E. Megías Vericat

Introducción

La profilaxis estándar se basa en la dosificación en función del peso o del índice de recuperación *in vivo* (IVR), ajustada por el fenotipo de sangrados del paciente. El uso de farmacocinética (PK) puede contribuir a identificar el mejor régimen de profilaxis para cada paciente. La justificación para realizar una PK individual es que existe una variabilidad interindividual relevante. En concreto, hay diversos factores que han demostrado que pueden afectar a la PK del factor IX (FIX), y que deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar un modelo PK poblacional (PopPK).

Factores fisiológicos que modifican la farmacocinética

Edad

Existe controversia sobre si la edad es o no una covariable relevante en la PK del FIX. En los estudios de Björkman (1,2) se observó una tendencia de incrementos del IVR con la edad. En cambio, la edad no afectaba a la semivida plasmática ($t_{1/2}$), a diferencia del factor VIII (FVIII), en el que la $t_{1/2}$ aumenta con la edad al elevarse los niveles de factor de von Willebrand (FvW), su transportador en sangre. En estos estudios (1,2) también se puso de manifiesto que el aclaramiento plasmático (Cl) y el volumen de distribución en el estado estacionario (Vss) del FIX aumentaban con la edad en la infancia y la adolescencia, sobre todo relacionado también con las subidas de peso, y se mantenían constantes en la edad adulta. Sin embargo, otros estudios no encontraron que la edad influyera en el PopPK, tanto en estudios con FIX recombinante de $t_{1/2}$ estándar (3) como extendida (4,5).

Peso

El peso ha demostrado ser una covariable con efectos claros sobre los parámetros PK en los diferentes estudios (1-5), a diferencia de la edad. Tanto el Cl como el Vss aumentan con el peso en la infancia y la adolescencia, y se estabilizan en la edad adulta.

Composición corporal

Se emplea el peso corporal total (PCT) para calcular las dosis de la profilaxis. Para el FVIII se ha demostrado que la dosificación de factor basada en el PCT sobreestima el volumen sanguíneo total en pacientes obesos, ya que el tejido adiposo contiene menos volumen sanguíneo que el músculo, y sería más adecuado dosificar por peso ideal. Sin embargo, para el FIX se ha visto que no se modifica la variabilidad interindividual empleando el peso corporal magro respecto al PCT (1).

Distribución al espacio extravascular

El FIX circula en el plasma sin unirse a ninguna proteína, a diferencia del FVIII que va unido al FvW. Además, recientemente se ha descubierto que el FIX tiene una elevada distribución al espacio extravascular, ya que dos tercios del FIX del organismo están unidos al colágeno de tipo IV extravascular (6). La unión del FIX infundido al colágeno de tipo IV puede proporcionar un reservorio extravascular duradero de FIX en una ubicación hemostáticamente funcional, ejerciendo así un efecto hemostático durante más tiempo del que se esperaría con la $t_{1/2}$ que se había estimado inicialmente.

Factores metodológicos que modifican la farmacocinética

Método de medida

Los resultados de la medida del nivel de FIX pueden verse afectados por el método de ensayo utilizado, empleándose principalmente el método coagulativo de una etapa o el método cromogénico, con marcadas diferencias en los valores obtenidos. También afectan en gran medida los reactivos empleados, sobre todo en los métodos coagulativos de una etapa. Se suele recomendar que cada factor se mida con el mismo test de laboratorio utilizado por la compañía farmacéutica para asignar potencia al producto, habitualmente métodos coagulativos de una etapa. Recientemente Kitchen y cols. han publicado una

revisión en la que analizan las técnicas y reactivos recomendados para cada uno de los nuevos EHL *(extended half life)* de FVIII y FIX (7).

Límite de cuantificación

El límite de cuantificación (LOQ) es la cantidad mínima de factor que es capaz de detectar de forma fiable la técnica empleada. La $t_{1/2}$ es muy sensible al LOQ. Un LOQ bajo permite mayores tiempos de muestreo y, por lo tanto, se relaciona con la obtención de $t_{1/2}$ más largas (6). También hay que tener en cuenta que para el FIX el LOQ es más próximo al 1 %, lo que puede reducir la exactitud de la técnica si marcamos ese nivel valle como el nivel objetivo.

Modelo compartimental

Los recientes descubrimientos de la elevada distribución extravascular del FIX implican que los modelos que mejor definen su comportamiento PK son los bicompartimentales o tricompartimentales, lo que implica también la necesidad de ampliar los tiempos de muestreo. Los estudios PK convencionales estaban estudiando solo las concentraciones iniciales en el plasma (6), sin tener en cuenta el retorno tardío del FIX unido al colágeno y, por lo tanto, se estaban infraestimando el Vd y la $t_{1/2}$.

Tiempos de muestreo

Es fundamental en el diseño de un ensayo clínico determinar los tiempos de toma de muestras y la duración del tiempo de muestreo. Si se prolonga el tiempo de muestreo, la $t_{1/2}$ terminal que se obtiene será más larga. Con el desarrollo de los FIX EHL se obtuvieron valores de $t_{1/2}$ mucho más prolongados para el SHL *(standard half life)* comparador (nonacog alfa) que los previamente conocidos, porque el tiempo de muestreo empleado fue más largo (6). Si difieren los tiempos de muestreo de los ensayos clínicos, no se pueden hacer comparaciones indirectas de los parámetros PK obtenidos, como ocurre entre los EHL del FIX.

Tipo de FIX empleado

La PK entre los factores SHL recombinantes y plasmáticos es similar, mientras que los EHL del FIX han demostrado mejorar tanto la $t_{1/2}$ como el área bajo la

curva (AUC) respecto a los FIX SHL. Las técnicas aplicadas para extender la $t_{1/2}$ de los rFIX EHL incluyen: pegilación (nonacog beta pegol), fusión con albúmina (albutrepenonacog alfa) y fusión con la fracción constante de la inmunoglobulina (eftrenonacog alfa). Esto hace que sean sustancialmente diferentes a nivel molecular, afectando probablemente a su distribución extravascular, lo que se traduce en diferentes características PK y diferente relación entre los niveles de actividad de FIX medidos en plasma y el resultado clínico obtenido. Hasta la fecha solo se ha publicado una comparación directa en EHL: un ensayo cruzado realizado con 15 pacientes en los que nonacog beta pegol mejoró significativamente todos los parámetros PK respecto a eftrenonacog alfa (ratio de $t_{1/2}$ 1,22-1,35 y ratio de AUC 4,39-3,24 con los métodos coagulativo y cromogénico, respectivamente) (8).

Principios de la profilaxis guiada por farmacocinética

En los últimos años se ha promovido el empleo de la profilaxis guiada por PK, sobre todo en pacientes con hemofilia A (HA). Consiste en la individualización de profilaxis basada en el perfil PK individual, con el objetivo de mantener los niveles plasmáticos adecuados que eviten la aparición de sangrados espontáneos y adaptar las infusiones a los momentos de mayor actividad física. Hay que tener en cuenta que la relación clara que existe entre los niveles bajos de FVIII y la aparición de sangrados no es tan evidente con el FIX, por ello el empleo de la profilaxis PK guiada en pacientes con hemofilia B (HB) todavía no es el estándar de tratamiento. Los principales parámetros PK que nos interesa controlar en los pacientes con hemofilia son:

- *Semivida plasmática ($t_{1/2}$):* es el tiempo requerido para que el nivel de actividad del factor en plasma disminuya a la mitad. Los pacientes con $t_{1/2}$ corta están expuestos a mayores periodos con niveles plasmáticos < 1 UI/dl, lo que aumenta el riesgo de sangrado.

- *Concentración máxima (Cmax) o nivel pico:* es la concentración máxima del nivel de actividad del factor medido en el plasma tras la administración. Los pacientes con Cmax altas se previenen frente al desarrollo de sangrados traumáticos o relacionados con el ejercicio.

- *Concentración mínima (Cmin) o nivel valle:* es la concentración previa del nivel de actividad del factor medido en el plasma antes de la nueva dosis. Tener niveles valle adecuados previene frente a la aparición de sangrados espontáneos.

- *Área bajo la curva (AUC):* es el área debajo de la curva de actividad frente al tiempo y representa la exposición total del organismo al fármaco. Tener un AUC elevado previene frente a la aparición de sangrados subclínicos y permite maximizar la ventana de protección.

Farmacocinética clásica: farmacocinética individual

La PK tradicional estima los parámetros individuales a partir de los niveles del fármaco obtenidos en diferentes tiempos de muestreo, sin emplear modelos poblacionales. De acuerdo con las recomendaciones de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (9), la medición de la PK individual del FIX requiere de 10-11 muestras en pacientes adultos (predosis: 10-15, 30 minutos, 1, 3, 6, 9, 24, 28 y 50 horas; 72 horas opcional) y de cinco muestras en niños (predosis: 1, 10, 24 y 48 horas), tras periodo de lavado de al menos cinco $t_{1/2}$. Requiere además de un gran compromiso por parte del paciente, debido al gran número de muestras y al tiempo necesario, lo que hace que sea difícil de aplicar en la práctica clínica. Este tipo de estudios suelen limitarse a los ensayos clínicos, con grupos pequeños y homogéneos de pacientes hemofílicos.

Estimación bayesiana: farmacocinética poblacional

El análisis bayesiano es un procedimiento estadístico para el ajuste de los datos de un paciente a un modelo propuesto. Utiliza la información experimental obtenida en el individuo (información individual) y la información conocida *a priori* sobre el comportamiento PK del fármaco en una población (información poblacional) con características fisiopatológicas similares a las del paciente. Si la información experimental individual es limitada, la influencia de los valores poblacionales es alta. En cambio, a medida que disponemos de más datos experimentales, la influencia poblacional se reduce. De esta manera, la PopPK estima los parámetros individuales sin medir en todos los tiempos que requería la PK tradicional.

Los PopPK se desarrollan empleando modelos de regresión no lineales de efectos mixtos, que tienen en cuenta tanto las covariables conocidas que afectan a la PK, responsables de la variabilidad predecible, como la variabilidad impredecible debida a variables desconocidas. En el caso del FIX, la variabilidad interindividual explica la mayor parte de la variabilidad impredecible, por lo que la dosificación guiada por PK es beneficiosa. Los estudios que emplean

PopPK pueden llevarse a cabo no solo en grupos homogéneos, sino también en grupos heterogéneos grandes que incluyan, además de pacientes adultos, a niños, ancianos o pacientes críticos, lo que nos ayuda a entender mejor los determinantes de la variabilidad.

Herramientas basadas en PopPK disponibles en hemofilia B

Durante años se han realizado diferentes aproximaciones empleando modelos bayesianos que permitieran estimar la PK con un número menor de muestras que las recomendadas por la ISTH (9). Vamos a describir brevemente las empleadas en HB.

NONMEM®

Esta herramienta emplea la regresión no lineal de efectos mixtos para permitir el modelaje PK y farmacodinámico poblacional. Se considera el *gold standard* para la caracterización de la PK de nuevos fármacos y en la investigación. No es una herramienta específica del FVIII o del FIX, pero se ha empleado para obtener sus PopPK (1-5). Además, NONMEM® se ha usado como base para el desarrollo de programas específicos para hemofilia, como WAPPS-Hemo®. Su principal ventaja es su gran versatilidad, ya que permite ensayar diferentes modelos compartimentales y no compartimentales, y es válido para cualquier factor de coagulación, incluidos los EHL. El inconveniente es que su empleo es muy complejo y suelen llevarlo a cabo farmacéuticos, farmacólogos o estadísticos expertos en el campo.

WAPPS-Hemo®

Es una aplicación médica *online*, independiente de la industria farmacéutica, destinada a la obtención de perfiles PK individuales (www.wapps-hemo.org). Puede emplearse en pacientes con cualquier FVIII o FIX, incluidos los EHL. El cálculo de parámetros PK está disponible a las 24 horas, ya que tienen que ser validados de forma individual por un experto en PopPK, que evalúa la bondad del ajuste y la credibilidad de las estimaciones, y emite el informe si el ajuste es satisfactorio. De lo contrario, la estimación PK se rechaza y se solicitan muestras adicionales. Respecto a la toma de muestras, se recomienda emplear dos o más muestras posinfusión sin periodo de lavado previo, pero no se fijan las horas exactas.

WAPPS-Hemo® incluye dos tipos de covariables: obligatorias (edad, peso, altura y gravedad) y facultativas (hematocrito, hemoglobina, creatinina, FvW y grupo sanguíneo), que todavía no se sabe si afectan al PopPK. Permite introducir información adicional en caso de que el paciente haya desarrollado inhibidores en el pasado, aunque no hace estimaciones si el paciente todavía está en inmunotolerancia.

La principal ventaja de esta herramienta es la calculadora de dosis, que trabaja a partir de tres parámetros: la dosis, la pauta y el valle objetivo. Se calcula el valor del parámetro seleccionado fijando el valor de los otros dos parámetros. Recientemente se ha desarrollado myWAPPS®, una aplicación móvil (app) que combina un sistema de registro de las infusiones con el perfil PK individual del paciente calculado previamente con WAPPS-Hemo®. Su manejo es muy sencillo y, además, permite visualizar los niveles de factor de tres maneras: curva de PK, batería y porcentaje. El inconveniente que presenta es que la información registrada solo es accesible para el paciente, por lo que requiere combinarse con otra app de registro.

Beneficios y limitaciones de la profilaxis guiada por farmacocinética

Aunque la experiencia del uso de PopPK para individualizar la profilaxis todavía es relativamente reciente, son muchos los beneficios que se espera obtener de estas herramientas:

- Facilitar el empleo de la PK en la práctica clínica al disminuir el número de muestras necesarias.
- Mejorar el ajuste de la dosis y la frecuencia de administración en función del patrón de sangrados, el estado articular, el estilo de vida y la actividad física y las preferencias del paciente.
- Permitir detectar asociaciones entre la aparición de sangrados y los niveles de factor, facilitando la detección de la causa de sangrado para actuar sobre ella.
- Realizar *switch* guiado por PK entre diferentes tratamientos, como el paso de FIX SHL a EHL.
- Ayudar a educar al paciente en la importancia de mantener la adherencia al tratamiento.
- Reducir potencialmente los costes generales del tratamiento.

Entre las limitaciones que actualmente tienen estas herramientas se incluyen:

- Todavía no se ha demostrado el beneficio clínico de la profilaxis PK guiada en HB.
- Se recurre a modelos genéricos de FIX cuando no está publicado el PopPK.
- Los PopPK difieren en la metodología (modelo bicompartimental o tricompartimental), el test de laboratorio y los tiempos de muestreo. Se desconoce si afecta a las estimaciones PK y a nivel clínico.
- Se desconoce la influencia que pueden tener otras covariables diferentes de la edad y el peso.

Recomendaciones respecto a los tiempos óptimos de muestreo

Recientemente la ISTH ha revisado las recomendaciones sobre los tiempos de muestreo para estimar la PK de FVIII y FIX, y estableció nuevas recomendaciones para los EHL (10). En todas las situaciones se recomienda:

- Las condiciones de muestreo tienen que ser lo más parecidas al uso habitual del factor.
- Pueden combinarse puntos obtenidos en múltiples infusiones.
- Tomar las muestras sin un periodo previo de lavado.
- Extraer muestras con la dosis habitual en profilaxis, no se requiere utilizar la dosis estandarizada.
- Para individualizar la profilaxis, evitar muestras durante episodios de sangrado activo.
- Repetir el análisis PK cuando se prevean cambios en la $t_{1/2}$ (niños, aparición de inhibidores, etc.).

El protocolo recomendado de toma de muestras es:

- FIX SHL: protocolo de dos muestras, con al menos 24 horas de separación (24-36 y 48-60 horas).
- FIX EHL: añadir una muestra tomada entre los 5-14 días.

Bibliografía

1. Björkman S, Shapiro AD, Berntorp E. Pharmacokinetics of recombinant factor IX in relation to age of the patient: implications for dosing in prophylaxis. Haemophilia. 2001;7(2):133-9.
2. Björkman S. Population pharmacokinetics of recombinant factor IX: implications for dose tailoring. Haemophilia. 2013;19:753-7.
3. Suzuki A, Tomono Y, Korth-Bradley JM. Population pharmacokinetic modelling of factor IX activity after administration of recombinant factor IX in patients with haemophilia B. Haemophilia. 2016;22(5):e359-66.
4. Diao L, Li S, Ludden T, Gobburu J, Nestorov I, Jiang H, et al. Population pharmacokinetic modelling of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in patients with haemophilia B. Clin Pharmacokinet. 2014;53:467-77.
5. Zhang Y, Roberts J, Bensen-Kennedy D, Jacobs I, Santagostino E, Voigt C, et al. Population pharmacokinetics of a new long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein for patients with severe hemophilia B. J Thromb Haemost. 2016;14:2132-40.
6. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, Rangarajan S, Young G, Morfini M. Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. Thromb Haemost. 2017;117(6):1023-30.
7. Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. Factor Activity Assays for Monitoring Extended Half-Life FVIII and Factor IX Replacement Therapies. Semin Thromb Hemost. 2017;43(3):331-7.
8. Escuriola Ettingshausen C, Hegemann I, Simpson ML, Cuker A, Kulkarni R, Pruthi R, et al. Favorable pharmacokinetics in hemophilia B for nonacog beta pegol versus recombinant factor IX-Fc fusion protein: A randomized trial. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3(2):268-76.
9. Lee M, Morfini M, Schulmans S, Ingerslev J; Factor VIII/ Factor IX Scientific and Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. The design and analysis of pharmacokinetic studies of coagulation factors 2001. Posted on ISTH Website 21 March, 2001. Available from: https://www.isth.org/members/group_content_view.asp?group=100348&id=159244
10. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E, et al. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2017;15:2461-5.

Profilaxis en hemofilia B: indicación y esquemas

M.ª F. López Fernández, M. Fernández Docampo

Introducción

La profilaxis regular y continuada con concentrados de factor IX (FIX) es el tratamiento más eficaz en pacientes con hemofilia B (HB) y fenotipo hemorrágico grave. Su objetivo es la prevención de las hemorragias que pueden comprometer la vida y preservar la salud articular. Las variaciones interindividuales y la compleja farmacocinética (PK) del FIX han dificultado la identificación de los regímenes de profilaxis óptimos. La reciente introducción de moléculas recombinantes con vida media extendida (rFIX EHL) ha impulsado la valoración de su eficacia clínica. En comparación con el FIX plasmático (pdFIX) y recombinante (rFIX) estándar, que requieren infusiones frecuentes, los preparados de rFIX EHL *(extended half life)* permiten prolongar los intervalos entre las dosis, reducir los episodios hemorrágicos espontáneos al incrementar los niveles valles y mejorar la calidad de vida de los pacientes. A pesar de que el coste por UI de estos nuevos preparados es mayor, el coste global de la profilaxis está equilibrado por el menor consumo anual, al reducirse el número de infusiones. Todo esto favorecerá su expansión en la práctica clínica.

Definiciones

Se entiende por profilaxis la administración del tratamiento de reemplazo de FIX de manera regular y continuada, con el objetivo de prevenir la presencia de episodios hemorrágicos espontáneos, específicamente las hemartrosis, para preservar la salud articular de los pacientes con HB. En contraposición, se denomina tratamiento a demanda o episódico al tratamiento con reemplazo

de FIX en episodios hemorrágicos agudos. Se diferencian varios tipos de profilaxis:

- *Profilaxis primaria:* tratamiento de reemplazo regular y continuo iniciado en ausencia de enfermedad articular y con < 2 episodios hemorrágicos articulares; antes de los 3 años de edad del paciente.
- *Profilaxis secundaria:* tratamiento de reemplazo regular y continuo iniciado tras ≥ 2 hemartrosis, pero sin evidencia de enfermedad articular.
- *Profilaxis terciaria:* tratamiento de reemplazo continuo iniciado una vez existe enfermedad articular establecida.
- *Profilaxis intermitente:* tratamiento de reemplazo para prevenir las hemorragias con una duración < 45 semanas al año.

Indicaciones de profilaxis

La mayor parte de los estudios de profilaxis en HB son observacionales, incluyen un número reducido de pacientes o se realizaron antes de la obtención de concentrados altamente purificados. Por ello, en la práctica clínica se extrapolaban los resultados y beneficios observados en pacientes con hemofilia A (HA) a pacientes con defecto de FIX. Desde la introducción del rFIX, se han publicado diversos artículos acerca del uso de la profilaxis que ponen de manifiesto la superioridad de la profilaxis sobre el tratamiento episódico, determinada por la disminución de los episodios hemorrágicos y las hemartrosis (1). El primer ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto en el que se comparó el tratamiento a demanda o episódico frente al tratamiento profiláctico (2) mostró una disminución significativa de la tasa anual de hemorragias, entre los pacientes que recibían tratamiento a demanda (11,1-12,4 episodios anuales) en comparación con los pacientes en profilaxis con rFIX nonacog alfa, factor de vida media estándar (0-3,5 episodios), y de las hemartrosis (13,6-28,7 con el tratamiento a demanda frente a 0-3,6 en profilaxis).

De acuerdo con la evidencia de los ensayos clínicos, las guías nacionales e internacionales son unánimes en sus recomendaciones de que la profilaxis primaria debería ser el tratamiento de elección en pacientes con HB fenotípicamente grave. Tanto el Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) (3) como la European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) y World Federation of Haemophilia (WFH) recomiendan el inicio de la profilaxis lo antes posible, con el objetivo de mantener niveles de FIX suficientes para

prevenir el desarrollo de enfermedad articular. En el momento de seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse de los regímenes de profilaxis, deberían tenerse en cuenta no solo los niveles de FIX endógeno (< 1 %: grave, 1-5 %: moderada, 5-40 %: leve), sino también el fenotipo hemorrágico, el consumo anual de FIX, la PK del FIX administrado y su estilo de vida. También debe tenerse en cuenta que existen pacientes con HB moderada, en función de los niveles de FIX endógenos objetivados, que presentan un fenotipo hemorrágico grave y pueden beneficiarse de la profilaxis.

A pesar de que existen evidencias sólidas que demuestran la eficacia de la profilaxis en HB, su utilización es inferior que en la HA. Esto puede explicarse, al menos en parte, por considerar a los pacientes con HB menos graves, por la gran variabilidad interindividual fenotípica y en la respuesta al tratamiento existente y por su compleja PK (4).

Regímenes de profilaxis

Actualmente no existe un consenso internacional sobre el régimen óptimo de tratamiento con factores de vida media estándar y con factores de vida media extendida.

Tradicionalmente el objetivo de la profilaxis era incrementar los niveles del FIX circulante por encima del 1 % durante el mayor tiempo posible (5). A pesar de este objetivo, representa una ventaja sustancial sobre el tratamiento a demanda, aunque no previene todas las hemorragias, lo que podría indicar que se producen hemorragias subclínicas que favorecen la progresión de la artropatía. Por ello, la WFH sugiere incrementar los niveles valle a rangos comprendidos entre 3-5 % para eliminar el daño articular (6). Con niveles superiores al 10 % el riesgo de hemartrosis es extremadamente bajo.

Actualmente la respuesta al tratamiento se mide teniendo en cuenta la tasa anual de hemorragias (ABR) y la tasa de anual de hemorragias espontáneas (AsBR), este último parámetro no está influenciado por el estilo de vida del paciente y, por tanto, es un marcador que valora mejor la gravedad de la enfermedad. También se valora el AjBR, que mide el número de hemartrosis.

Preparados con vida media estándar

Debido a la relativa vida media corta de los concentrados de pdFIX y el rFIX estándar, aproximadamente 20 horas, se requieren al menos 2 infusiones

semanales para alcanzar niveles de factor por encima del 1 %. En niños puede ser necesario incrementar el número de administraciones. Sin embargo, en algunas ocasiones una dosis semanal es suficiente.

Los regímenes de profilaxis generalmente se basan en el peso del paciente y se inician a dosis de 35-50 UI/kg administradas dos veces por semana, para lograr niveles valle de FIX > 1 %, posteriormente se ajustan las dosis y el número de infusiones teniendo en cuenta la frecuencia y gravedad de los episodios hemorrágicos, especialmente las hemartrosis. Otros regímenes utilizados son las dosis intermedias (15-20 UI/kg) administradas una o dos veces a la semana o los tratamientos individualizados basados en el fenotipo hemorrágico y las farmacocinéticas (5).

La principal limitación de estos regímenes es la necesidad de administrar un importante número de infusiones anuales que pueden comprometer la adherencia, especialmente en pacientes adolescentes, y dificultar su administración en niños con malos accesos venosos.

Preparados con vida media extendida

Mejoran los parámetros farmacocinéticos, ya que permiten reducir el número de infusiones y optimizar potencialmente su eficacia (Tabla 1). Estos nuevos concentrados de rFIX son modificados mediante fusión o unión a otros componentes, lo que resulta en una dramática prolongación de la vida media del rFIX, hasta aproximadamente 5 veces superior a la del rFIX estándar. Esto permite distanciar las infusiones para alcanzar los niveles valle deseados y mantenerlos durante más tiempo.

El primer rFIX EHL aprobado fue el rIXFC, que consiste en la unión del rFIX al fragmento Fc de la inmunoglobulina IgG. En el estudio en fase III se valoró una dosis de profilaxis de 50 UI/kg semanal, un régimen ajustado que se iniciaba con una dosis de 100 UI/kg cada 10 días o el tratamiento a demanda. La profilaxis reducía el ABR ≥ 83 % en comparación con el tratamiento a demanda (7).

El segundo concentrado aprobado fue el rIX-FP, en el que el rFIX está fusionado a albúmina recombinante. En el estudio pivotal el régimen de profilaxis en los 6 primeros meses fue de 35-50 UI/kg cada 7 días, seguido de 75 UI/kg cada 7, 10 o 14 días. En el estudio también se valoró el tratamiento a demanda en los 6 primeros meses seguido de profilaxis durante otros 6 meses. La reducción

Tabla 1

Preparados de rFIX de vida media extendida: método utilizado para incrementar la vida media, vida media e indicaciones aprobadas en Europa

Producto	Método de aumento de la vida media	Indicaciones y profilaxis aprobadas en Europa	Vida media
rIX-FP albutrepenacog alfa (Idelvion®), CSL-Behring	rFIX unido a albúmina	▮ *Pacientes ≥ 12 años:* – 35-50 UI/kg semana – Si buen control con 1 dosis semanal, aumentar intervalo cada 10-14 días ▮ *Pacientes < 12 años:* – 35-50 UI/kg semana	102 horas
rFIXFc eftrenonacog alfa (Alprolix®), Biogen/Sobi	rFIX unido a la fracción Fc de la IgG1	▮ *Pacientes ≥ 12 años:* – 35-50 UI/kg semanal o 100 UI/kg cada 10 días – Pacientes con buen control con 1 dosis cada 10 días pueden ser tratados con intervalos de 14 días o incluso mayores ▮ *Pacientes < 12 años:* – Iniciar con 50-60 UI/kg semanal. Dosis más alta recomendada: 100 UI/kg	82,1 horas
N9-GP (Refixia®) nonacog beta-pegol, Novo Nordisk	Glicopegilación sitio específico (PEG de 40 KDa)	▮ *Solo aprobado en Europa en ≥ 12 años:* – 40 UI/kg semanal	93 horas

del ABR medio entre los pacientes tratados inicialmente a demanda y con profilaxis semanal fue del 91 %. Además, el estudio puso en evidencia que su administración en intervalos de 14 días en pacientes previamente tratados fue altamente eficaz (8).

El último acercamiento introducido para prolongar la vida media del FIX es la adición de polietilenglicol (PEG). En el N9-GP el PEG utilizado es de 40 kDa.

En el estudio de fase III los pacientes recibieron durante 1 año profilaxis con 10 o 40 UI/kg semanalmente o tratamiento a demanda durante 28 semanas. El ABR de los pacientes en profilaxis fue de 1,0 y 2,9, respectivamente, y en el grupo de tratamiento a demanda, de 15,58 (9).

En la tabla 2 se muestran los esquemas de profilaxis tanto para factores de vida media estándar como para factores de vida media extendida utilizados en los diferentes estudios clínicos, así como los ABR en relación con los regímenes de profilaxis utilizados (5).

Tabla 2

Concentrados de FIX disponibles, diseño de los estudios, regímenes de profilaxis en cada estudio

rFIX	Diseño del estudio	Régimen de profilaxis	Tasa anual de hemorragias	
			A demanda	Profilaxis
Nonacog alfa	Aleatorizado, cruzado	50 UI/kg 2 veces/semana	35,1	2,6
		100 UI/kg semanal		4,6
	Abierto, aleatorizado, cruzado	100 UI/kg semanal	33,6	2
Nonacog gamma	Controlado	35-50 UI/kg 1 o 2 veces/semana	33,27	4,26
rFIX-Fc (7)	Abierto, no aleatorizado	50 UI/kg semanal	17,7	3
		Intervalo ajustado		1,4
rIX-FP (8)	Abierto, no aleatorizado, cruzado	35-50 UI/kg semanal	19,2	1,6
		35-50 UI/kg semanal		0
		75 UI/kg cada 10 días		0
		75 UI/kg cada 14 días		1,1
N9-GP (9)	Aleatorizado	10 UI/kg semanal	15,6	2,9
		40 UI/kg semanal		1

Todos los estudios han demostrado una mayor eficacia de los regímenes de profilaxis frente al tratamiento a demanda, con una reducción significativa de los episodios hemorrágicos en pacientes previamente tratados ≥ 12 años (7-11). Los concentrados con vida media extendida han demostrado también que se mantienen bajas tasas anuales de hemorragia a pesar de la reducción de las infusiones con intervalos entre las dosis de 7 a 14 días y la resolución de las articulaciones diana presentes al inicio de la profilaxis.

Dada la heterogeneidad del fenotipo hemorrágico y de la PK en los pacientes con HB grave y moderada, la selección del régimen terapéutico óptimo debe ser individualizada teniendo en cuenta estos aspectos: el consumo previo del factor y su estilo de vida.

La edad del inicio de la profilaxis es de suma importancia debido al posible impacto, a largo plazo, sobre las articulaciones de las hemartrosis que se producen desde edad temprana. Debido a que no existe diferencia entre la edad de la primera hemartrosis entre pacientes con HA y HB, la profilaxis primaria es la mejor opción (4).

Otros potenciales beneficios de los concentrados de rFIX EHL son la posibilidad de mantener niveles valle más elevados con intervalos prolongados, evitar el uso de catéteres venosos centrales, favorecer la adherencia al reducir las infusiones y mejorar la calidad de vida (12,13).

La principal limitación actual de la profilaxis es el coste del tratamiento, que se relaciona principalmente con la dosis y la frecuencia de las infusiones.

Se estima que el cambio de un tratamiento a demanda a un régimen de profilaxis con rFIX estándar reduce el número de episodios hemorrágicos un 90 % e incrementa unas tres veces el consumo de FIX y en unas cuatro veces el número de infusiones (14). La profilaxis con rFIX EHL semanal reduce un 50 % el consumo medio anual en comparación con los concentrados de rFIX estándar (15).

Actualmente, están comercializados en nuestro país, aunque no financiados, tres productos de vida media extendida para pacientes previamente tratados: Idelvion® rIX-FP (CsL-Behring Gmbh) y Alprolix® rFIX-FC (Sobi: Swedish Orphan Biovitrum Ab Publ) para todos los grupos de edad, y Refixia® N9-GP (Novo Nordisk A/S) para pacientes ≥ 12 años. La indicación en niños no tratados previamente está pendiente de la publicación de los resultados de los estudios en fase de desarrollo.

Conclusiones

- La profilaxis en HB se utiliza en menor medida que en HA, a pesar de su recomendación en las guías internacionales y de las evidencias científicas disponibles.
- Los estudios clínicos han demostrado claramente que la profilaxis reduce entre el 83 y el 91 % de los episodios hemorrágicos en comparación con el tratamiento a demanda.
- Los concentrados con vida media extendida mejoran la eficacia y permiten mantener niveles valle más elevados con un menor número de infusiones, lo que se traduce en una mejor cobertura de los pacientes, una mejora en su calidad de vida y, probablemente, ayuden a mejorar la adherencia al tratamiento.
- En el momento de elegir el preparado y el régimen terapéutico debe tenerse en cuenta el fenotipo hemorrágico, la farmacocinética, el consumo previo del factor, el estado articular, los accesos venosos, la adherencia al tratamiento y el estilo de vida de los pacientes.
- Por su eficacia y sus ventajas clínicas y farmacocinéticas, debe priorizarse el uso de los concentrados con vida media extendida, evitando el empleo de productos pegilados en < de 12 años, salvo modificación en las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos.

Bibliografía

1. Shapiro AD, Di Paola J Cohen A, Pasi KJ, Heisel MA, Blanchette VS, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factobenefitsr IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. Blood. 2005;105:518-25.
2. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P, et al. Multicenter, randomized, open-label study of on demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. Haemophilia. 2014;20:398-406.
3. MASAC, Medical and Scientific Advisory Council. www.hemophilia.org. [Online].; 2017 [cited 2018]. Available from: https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/241Prophylaxis.pdf

4. Dolan G, Benson G, Duffy A, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Lambert T, et al. Hemophilia B: Where are we now and what does the future hold? Blood Rev. 2018;32(1):52-60.
5. Casteman G. The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B. Expert Rev Hematol. 2018;11(8):673-83.
6. Skinne MW. WFH: closing the global gap-achieving optimal care. Haemophilia. 2012;18(Suppl 4):1-12.
7. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX product, trenonacog alfa in previously treated haemophilia B patients. N Eng J Med. 2013;369:3213-23.
8. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petesch B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al. Long-acting recombinat coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in haemophilia B: results of a phase 3 trial. Blood. 2016:127:1761-9.
9. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in haemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood. 2014;124:3880-6.
10. Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-life FVIII-IX concentrates. J CLin Med. 2017;6:39-53.
11. Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P ,Santagostino E. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylaxis treatment of hemophilia B in comparation with rIX-FP. J Med Econ. 2019;16:1. DOI: 10.1080/13696998.2019
12. Lambert T, Benson G, Dolan G, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Ljung R, et al. Practical aspects of extended half-life products for the treatment of Hemophilia. Ther Adv Hematol. 2018;9(9):295-308.
13. García-Dasi M, Torres-Ortuño A, Cid-Sabater R, Barbero J. Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe hemophilia A. Haemophlia. 2015;(21):458-64.
14. Siegmund B, Richter H, Polimann H. Prophylaxis in haemophilia B. Prevention of bleeds and FIX consumption. Hemostaseologie. 2010;30(Suppl 1):535-8.
15. Iorio A, Krishnan S, Myren KJ, Lethagen S, McCormick N, Yermakov S, et al. Continuous prophylaxis wirh recombinant factor IX Fc fusion protein and conventional recombinant factor IX products: comparisons of efficacy and weekly factor consumption. J Med Econ. 2017;20:337-44.

Tratamiento hemostático en pacientes con hemofilia B e inhibidor

B. Navarro-Almenzar, F. García-Candel

Introducción

El desarrollo de inhibidor en hemofilia B (HB) es mucho menos frecuente que en hemofilia A (HA). La prevalencia observada en la bibliografía varía según las series, oscila entre 1,5-3 %, en la mayoría de los casos es de alto título (> 5 unidades Bethesda/ml) (1) y casi exclusivamente en las formas graves, aunque el único estudio prospectivo disponible del registro PedNet estima que esta prevalencia es algo mayor (2). Actualmente se considera que es la complicación más grave relacionada con el tratamiento de la hemofilia.

La presencia de inhibidor debería ser sospechada precozmente cuando el paciente no responde al tratamiento sustitutivo, ya que se asocia a una gran morbimortalidad debido tanto al riesgo de sangrado como a las complicaciones específicas relacionadas con este inhibidor, como el desarrollo de síndrome nefrótico y reacciones alérgicas/anafilácticas, que se presentan hasta en el 50 % de los pacientes con inhibidor (3), sobre todo en pacientes con deleciones o reordenamientos completos de FIX (4).

Los agentes baipás se utilizan para tratar el sangrado agudo, pero el objetivo principal en los pacientes con inhibidor es la erradicación de este mediante inmunotolerancia, la cual tiene tasas de éxito bajas en HB (25-40 %) (5).

Tratamiento del sangrado agudo (Figura 1)

El manejo del sangrado en un paciente con hemofilia e inhibidor debería ser siempre consultado con un centro con experiencia. La elección del tratamiento debe individualizarse, teniendo en cuenta el título de inhibidor (si lo conocemos), el lugar del sangrado y las respuestas previas.

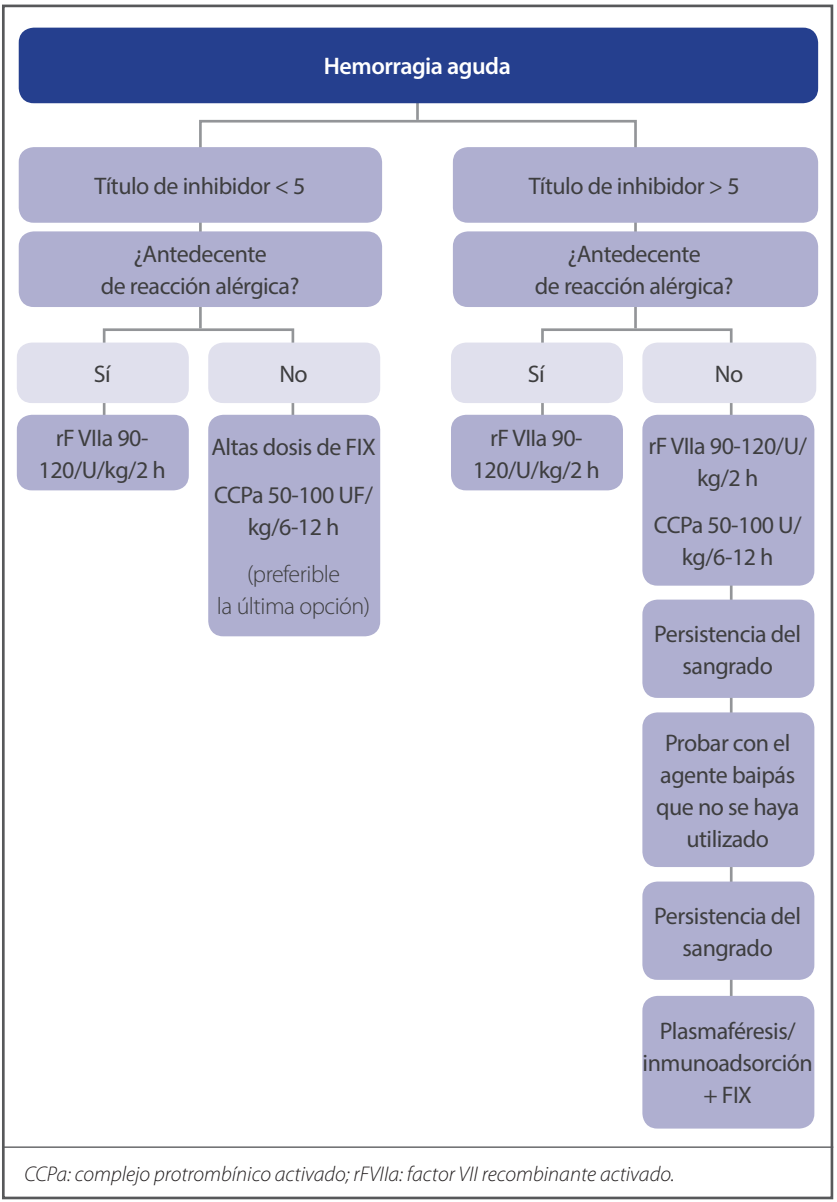


Figura 1. Algoritmo terapéutico del sangrado agudo.

En pacientes con bajo título de inhibidor, sin antecedentes alérgicos, es posible la administración de concentrado de altas dosis de FIX. En los pacientes con alto título, es preferible usar agentes baipás como el factor VII recombinante activado (NovoSeven®) (6) a dosis de 90-120 U/kg cada 2-3 horas o el concentrado de complejo protrombínico activado (FEIBA®) (7) a dosis de 50-100 U/kg cada 6-12 horas. No se ha demostrado superioridad de un agente baipás sobre otro (6), si bien es cierto que debido a la concentración de FIX que contiene FEIBA®, en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas NovoSeven® se considera de elección. Por la misma razón, FEIBA® podría inducir respuesta anamnésica.

En caso de fracaso terapéutico con un agente baipás, se puede utilizar el otro y, en caso de ausencia de respuesta a ambos y si hay un sangrado que compromete la vida, con el fin de eliminar los anticuerpos anti-FIX transitoriamente, se puede realizar plasmaféresis o inmunoadsorción con proteína A estafilocócica, junto con la administración de FIX a dosis altas (7), aunque esta última es una técnica complicada que no suele estar disponible.

Conclusiones

Por la ausencia de reacciones alérgicas y de respuesta anamnésica de NovoSeven® respecto a FEIBA®, consideramos de elección el primero para el tratamiento y prevención de sangrados en pacientes con HB e inhibidor. Siempre que se pueda, de debe intentar la inmunotolerancia.

Bibliografía

1. 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 Rev. 2018 Jan;32(1):52-60.
2. Van Den Berg M, Carcao M, Santagostino E, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, et al. On behalf of PedNet study group. Inhibitor incidence in pups with severe haemophilia B is higher than usually reported; data from PedNet registry [abstract]. Haemophilia. 2018;24(S1):24.

3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013 Jan;19(1):e1-47.
4. Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. Br J Haematol. 2018 Feb;180(4):501-10.
5. Bon A, Morfini M, Dini A, Mori F, Barni S, Gianluca S, et al. Desensitization and immune tolerance induction in children with severe factor IX deficiency; inhibitors and adverse reactions to replacement therapy: a case-report and literature review. Ital J Pediatr. 2015;41(1):12.
6. NovoSeven®. Ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novoseven-epar-product-information_es.pdf
7. List of nationally authorized medicinal products. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/human-coagulation-factor-viii-inhibitor-bypassing-fraction-list-nationally-authorised-medicinal/00009174/201702_en.pdf

Hemofilia B con inhibidor: inmunotolerancia y otros esquemas de erradicación

M. Martín Salces

Introducción

El desarrollo de inhibidores es actualmente la complicación más importante del tratamiento sustitutivo en pacientes con hemofilia. En los pacientes con hemofilia B (HB) el riesgo de desarrollar un inhibidor es menor que en los pacientes con hemofilia A (HA). Se ha descrito una frecuencia de aparición de inhibidores menor del 5 % en todos los pacientes con HB, y de un 9-23 % en los casos con enfermedad grave. Aproximadamente el 80 % de los inhibidores que se desarrollan en HB son de alta respuesta (1).

Tanto en la HA como en HB parece que el desarrollo de inhibidores ocurre como consecuencia de un proceso multifactorial en el que están involucrados factores de riesgo genéticos y no genéticos; sin embargo, en el caso de la HB, y probablemente debido al escaso número de pacientes que desarrollan un inhibidor, apenas hay información que relacione su aparición con factores de riesgo no genéticos.

El tratamiento de inducción de inmunotolerancia (ITI) en pacientes con HB e inhibidores de alto título se realiza con menor frecuencia que en pacientes con HA debido a la menor tasa de éxito descrita y a la posible aparición de complicaciones graves como reacciones anafilácticas o el desarrollo de un síndrome nefrótico. Todo esto supone que la evidencia disponible sobre la erradicación del inhibidor en pacientes con HB sea muy escasa.

Complicaciones: reacciones alérgicas anafilácticas y síndrome nefrótico

La aparición de fenómenos alérgicos en relación con el tratamiento con factor y la aparición del inhibidor son unas características especiales de la HB, especialmente

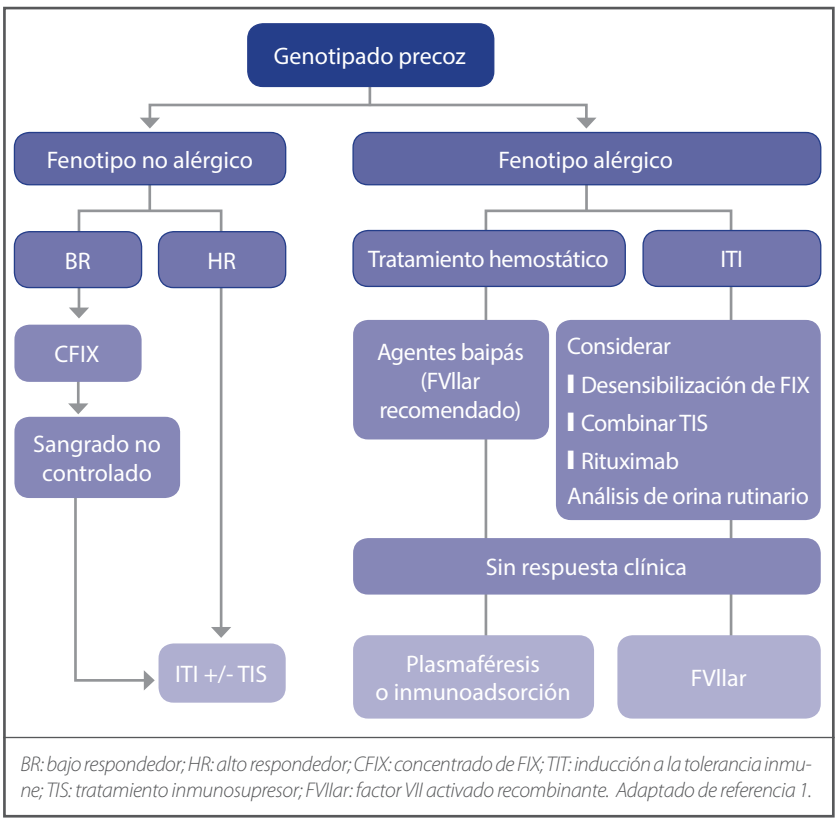
en pacientes con grandes deleciones, aunque también se han observado estas complicaciones en pacientes que presentan mutaciones sin sentido. La inmunotolerancia en estos pacientes es problemática y se ha descrito que un 50 % presentan como complicación síndrome nefrótico y pobre respuesta a la inmunotolerancia (2). La fisiopatología de estas reacciones alérgicas no está clara y se han descrito varias hipótesis. Se cree que el factor IX (FIX) de distribución extravascular puede producir una activación de los mastocitos, así como una hipersensibilidad mediada por inmunoglobulina E. Otras teorías proponen que estas reacciones se producen por la formación de complejos inmunes tras la administración de altas dosis de concentrados de FIX y, por último, también se cree que se puede producir la activación del complemento por la formación de anticuerpos de tipo IgG1 dirigidos contra la cadena pesada del FIX (3). Se ha observado que estas reacciones alérgicas aparecen con más frecuencia en pacientes con grandes deleciones del gen *F9* y no se ha encontrado ningún tipo de relación ni con el número de exposiciones ni con el tipo de concentrado utilizado. Las reacciones anafilácticas frente al FIX son potencialmente peligrosas, especialmente si acontecen en el curso del tratamiento domiciliario. Solo por esta razón, una estimación del riesgo basado en el genotipo puede ser de ayuda en los enfermos con mutaciones de alto riesgo.

La aparición de estas reacciones alérgicas se relaciona con el desarrollo de un síndrome nefrótico. Este daño a nivel renal aparece en la mayor parte de los casos descritos a los 8 o 9 meses de haber iniciado la inmunotolerancia con dosis altas de FIX. Los síntomas que presentan los pacientes son edema periorbitario, proteinuria, hipoalbuminemia y oliguria. Su etiología es desconocida, se piensa que se puede producir por el depósito de inmunocomplejos, aunque la biopsia renal realizada en dos de los casos publicados describe una glomerulonefritis membranosa sin la existencia de complejos inmunes de FIX. En algunos pacientes, el síndrome nefrótico ha sido reversible tras la suspensión del tratamiento con los concentrados de FIX, en otros casos ha sido necesaria la administración de corticoides y en algunos de los pacientes el daño renal ha sido irreversible (4).

Erradicación del inhibidor en pacientes con hemofilia B

Dada la baja prevalencia de la HB y el bajo riesgo de desarrollo de inhibidores, hay escasas recomendaciones en la bibliografía especializada sobre el manejo de estos pacientes. La inmunotolerancia es una modalidad terapéutica razonable para los enfermos con inhibidor, con la potencial excepción de los hemofílicos B, debido al riesgo de reacciones anafilácticas graves, de manera que la HB por sí misma es un indicador de mal pronóstico de éxito de la ITI.

En la figura 1 se describe la línea de actuación para erradicación de inhibidor en pacientes con HB que recomendamos. El protocolo de inmunotolerancia habitualmente más usado es el de Malmö, que consiste en administrar ciclofosfamida (12-15 mg/kg) inicialmente por vía intravenosa los días 1 y 2, continuando luego de forma oral durante 8 a 10 días a dosis de 2-3 mg/kg, inmunoglobulinas a dosis de 0,4 g/kg por vía intravenosa durante 5 días y, finalmente, concentrado de FIX a dosis altas. Tras erradicar el inhibidor, se pasará a profilaxis dos veces por semana. Si los niveles del inhibidor son superiores a 10 UB, se realiza previamente inmunoadsorción. Se ha descrito la administración escalada de FIX de este protocolo en un niño con anticuerpos y reacción anafilactoide para conseguir la desensibilización (5).



BR: bajo respondedor; HR: alto respondedor; CFIX: concentrado de FIX; TIT: inducción a la tolerancia inmune; TIS: tratamiento inmunosupresor; FVIIar: factor VII activado recombinante. Adaptado de referencia 1.

Figura 1. Procedimiento de valoración e indicación de ITI en pacientes con hemofilia B e inhibidor (1,11).

El micofenolato de mofetilo (MMF) induce la apoptosis de las células T activadas y suprime las respuestas de los linfocitos T a las células alogénicas y a otros antígenos. Este principio activo también suprime las respuestas de los anticuerpos. Se ha adaptado la dosis en los niños con el objetivo de mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad. Klarmann y cols. han conseguido la erradicación total del inhibidor en uno de sus dos casos y una respuesta parcial en el otro, y han comunicado en su experiencia un buen perfil de riesgo-beneficio para el MMF. El protocolo contempla la administración de FVII recombinante activado hasta la desaparición del inhibidor y comenzar a continuación con MMF dos veces al día, ajustado hasta alcanzar unos niveles valle de 1,5-4,5 mg/ml asociado a dexametasona dos veces al día (2 x 12 mg/m^2/día), inmunoglobulinas intravenosas a dosis de 0,4 g/kg/día durante 4 días y repetido cada 4 semanas y dosis altas de FIX (2 x 50-100 UI/kg/día). Una vez conseguida la normalización de la vida media del FIX, la dexametasona y el MMF se reducen hasta la supresión; las inmunoglobulinas, sin embargo, se continúan para contrarrestar la inmunosupresión y minimizar el efecto de la terapéutica sustitutiva con FIX (6).

El anti-CD20 (rituximab) se ha empleado también como tratamiento inmunosupresor en la HB (7). Igualmente se ha comunicado un resultado esperanzador con ciclosporina (8).

La mayor parte de la información referente al tratamiento de inmunotolerancia en pacientes con HB deriva del registro norteamericano (North American Immune Tolerance Registry, NAITR) e internacional (9,10).

Conclusiones

Debido a la escasa experiencia, los pobres resultados y las posibles complicaciones, se recomienda que la decisión de iniciar inmunotolerancia en un paciente con HB e inhibidor sea siempre personalizada. En cuanto a la dosis que se debe utilizar y el tipo de concentrado, no hay ninguna recomendación en la bibliografía. Se establece que, en el caso de decidir iniciar un tratamiento de inmunotolerancia en un paciente con síntomas alérgicos, realizaremos previamente una desensibilización y habrá que llevar a cabo una monitorización muy estrecha de la aparición

de síntomas alérgicos y realizar análisis de orina de manera periódica para detectar de forma precoz la posible aparición de un síndrome nefrótico. El uso de inmunosupresión se recomienda sobre todo en los pacientes con síntomas alérgicos; en el resto de los pacientes se debe decidir su uso de manera individualizada. Se han descrito experiencias con el uso de corticoides, ciclofosfamida, inmunoglobulinas, micofenolato, ciclosporina o rituximab, sin poder establecer si alguno de ellos es superior a otro.

Bibliografía

1. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F, et al. Inhibitors in Hemophilia B. Semin Thromb Hemost. 2018;44(6):578-89.
2. Warrier I, Ewenstein BM, Koerper MA, Shapiro A, Key N, DiMichele D, et al. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. J Pediatr Hematol Oncol. 1997;19(1):23-7.
3. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. Br J Haematol. 2007;138(3):305-15.
4. Batorova A, Morongova A, Tagariello G, Jankovicova D, Prigancova T, Horakova J. Challenges in the management of hemophilia B with inhibitor. Semin Thromb Hemost. 2013;39(7):767-71.
5. Astermark J, Morado M, Rocino A, van den Berg HM, von Depka M, Gringeri A, et al. Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia. 2006;12(4):363-71.
6. Klarmann D, Martínez Saguer I, Funk MB, Knoefler R. Immune tolerance induction with mycophenolate-mofetil in two children with haemophilia B and inhibitor. Haemophilia. 2008;14(1):44-9.
7. Fox RA, Neufeld EJ, Bennett CM. Rituximab for adolescents with haemophilia and high titre inhibitors. Haemophilia. 2006;12(3):218-22.
8. Cross DC, van der Berg HM. Cyclosporin A can achieve immune tolerance in a patient with severe haemophilia B and refractory inhibitors. Haemophilia. 2007;13(1):111-4.
9. Dimichele D. The North American Immune Tolerance Registry: contributions to the thirty-year experience with immune tolerance therapy. Haemophilia. 2009;15(1):320-8.

10. Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). Haemophilia. 2009;15(5):1027-31.

11. Mingot Castellano ME, coordinadora. Recomendaciones para el tratamiento de la hemofilia con inhibidor. Madrid: Arán Ediciones; 2019. Disponible en: http://rfve.es/wp-content/uploads/2019/04/LIBRO-HEMOFILIA-Completo.pdf

Líneas futuras del tratamiento en pacientes con hemofilia B

M. Rodríguez López

Introducción

En los últimos 20 años el tratamiento de la hemofilia ha experimentado grandes cambios con impacto relevante y que presumiblemente acercarán la esperanza de vida de los pacientes a la de las personas de su misma edad y para el mismo estado general: desde la adopción de la profilaxis como *gold standard* del tratamiento hasta el advenimiento de nuevos concentrados recombinantes de factor IX (FIX), sometidos a distintos procedimientos para prolongar su vida media en plasma, lo que incrementa la eficacia del tratamiento y posiblemente la adherencia a la profilaxis, pasando por programas de profilaxis personalizada o adaptada, y, entre otras consecuencias, se espera que tengan impacto relevante en la calidad de vida de los pacientes y en su grado de independencia.

Los tratamientos empleados hasta ahora tienen dos denominadores en común:

- La *administración intravenosa* (iv), que en algunos pacientes, especialmente pediátricos, puede suponer una importante limitación para efectuarla de forma correcta con necesidad de usar dispositivos intravasculares.
- El riesgo de desarrollo de *anticuerpos neutralizantes* contra la proteína exógena infundida, que en la actualidad sigue siendo la principal complicación no resuelta del tratamiento clásico.

Recientemente empiezan a surgir alternativas a estos tratamientos: terapias que no implican la reposición por vía intravenosa de la proteína deficitaria, sino que buscan restaurar el equilibrio hemostático induciendo generación de trombina y, por tanto, formación de un coágulo estable por vías alternativas.

Inicialmente su uso se ha evaluado para la prevención del sangrado en pacientes hemofílicos con inhibidor, pero actualmente están en marcha ensayos clínicos cuyo objetivo es analizar su impacto terapéutico en pacientes sin inhibidor.

Terapias de restauración de la hemostasia

Las llamadas "terapias de restauración de la hemostasia" presentan la ventaja de su administración por vía subcutánea (sc), por lo que si resultan exitosas podrían ser una alternativa a los tratamientos clásicos iv. Facilitarían el acceso a la profilaxis de pacientes con malos accesos venosos o a pacientes reticentes, mejorarían la adherencia a la profilaxis y, por ende, la calidad de vida de los pacientes, además de reducir el riesgo potencial de desarrollo de inhibidores en pacientes con alto riesgo para desarrollo.

En el campo de la hemofilia B (HB) estas terapias de restauración se basan en tecnologías novedosas capaces de incrementar el potencial hemostático con independencia de la reposición del FIX deficitario; las más avanzadas en su desarrollo son aquellas que inhiben vías naturales de inhibición de la coagulación, por un lado, un anticuerpo monoclonal (moAb) que inhibe la vía del inhibidor del factor tisular (TFPI), por otro, un siRNA o RNA de interferencia de síntesis que inhibe la síntesis hepática de la antitrombina (ATIII): el fitusiran (Alnylam Pharmaceuticals®/Sanofi®). En la tabla 1 se describen las características de los más avanzados.

Tabla 1

Características de concizumab y fitusiran

	Concizumab	Fitusiran
Fabricante	Novo Nordisk®	Alnylam Pharmaceuticals®
Tecnología	moAb humanizado	siRNA
Mecanismo de acción	Inhibición del TFPI	Inhibición de la ATIII
Frecuencia de administración	Diaria	Semanal-mensual
Vía de administración	sc	sc
Fase de desarrollo	Fase II-III	Fase II-III

Inhibidores del TFPI

Son varias las empresas que trabajan en su desarrollo (Pfizer®, Bayer® y Novo Nordisk®). Entre los distintos inhibidores del TFPI en investigación, el más avanzado es el concizumab, anticuerpo monoclonal humanizado, con alta afinidad por el dominio Kunitz 2 (K2) del TFPI, lugar de unión del FXa. Al bloquear la unión al FXa, el concizumab también puentea la inhibición del complejo FT-VIIa por el TFPI, lo cual potencia el complejo tenasa y la formación de trombina, de manera dosis dependiente. En principio, los ensayos en voluntarios sanos y pacientes con HA y HB (Explorer™1, 2 y 3) han mostrado buen perfil de seguridad, con niveles plasmáticos detectables de concizumab (tras administrar 1 dosis única) durante más de 43 días, lo que se asocia con una reducción de la concentración plasmática de TFPI y de su capacidad funcional durante 14 días o más, sin efectos adversos relevantes (básicamente reacciones locales en el lugar de inyección), sin desarrollo de anticuerpos contra el propio anticuerpo y con eficacia en la reducción del sangrado en HA y HB. Además, en un análisis *post hoc* se apunta a que niveles plasmáticos de concizumab > 100 ng/ml se asocian a un efecto clínicamente relevante y que esta es la concentración más eficaz para reducir el sangrado y, por tanto, podría ser la adecuada para efectuar la profilaxis. Actualmente concizumab ha finalizado la fase II, por lo que ya hay resultados intermedios (no disponibles) en HA y HB con inhibidor (Explorer™4) así como en HA sin inhibidor (Explorer™5); se va a comenzar un estudio observacional y las fases III durante este año.

Finalmente, y aún en fase de desarrollo más temprano se encuentran otros dos anticuerpos monoclonales contra el TFPI: el BAY1093884 (Bayer®), actualmente en fase I, dirigido contra los dominios K1 (lugar de unión del FVIIa) y K2 del TFPI y PF-06741086 (Pfizer®), dirigido contra el dominio K2 y también en fase I de investigación. Ambos parecen restaurar la generación de trombina de manera dosis dependiente y se están desarrollando para su uso en pacientes hemofílicos con inhibidor y sin él.

Otro abordaje relacionado con el TFPI incluye el desarrollo de un aptámero con efecto inhibidor sobre el TFPI, denominado BAX499. Los aptámeros son oligonucleótidos de cadena sencilla con tamaño de entre 70 y 100 nucleótidos, capaces de reconocer de forma específica y con alta afinidad a distintas moléculas diana; concretamente, BAX499 inhibe el TFPI por unión a los dominios K1, K2 y a su dominio C-terminal y su actividad inhibidora se reduce en presencia de proteína S; *ex vivo*, en pacientes hemofílicos, se ha observado que mejora parámetros subrogados de la hemostasia en sangre total (tromboelastografía)

y en plasma (test de generación de trombina) de forma dosis dependiente, aunque se ha reportado algún sangrado inesperado durante el desarrollo, probablemente por inhibición incompleta del TFPI.

siRNA

El fitusiran (Alnylam Pharmaceuticals®) es un siRNA de transferencia que reduce la generación de ATIII, principal inhibidor endógeno de la trombina y del FXa, entre otras. Las moléculas de siRNA son complementarias a moléculas de ARNm y causan la degradación de su ARNm diana, provocando disminución o ausencia de síntesis de una proteína, en este caso la ATIII, por inhibir la expresión de su gen regulador. En el estudio en fase I, en voluntarios sanos y tras administrar 1 dosis única vía sc, se observó reducción de los niveles de ATIII al 19 % en el día +21, con recuperación de niveles normales a día +56, mientras que en pacientes con HA o HB, se objetivó reducción de ATIII dosis dependiente (hasta el 61 % con 1 dosis semanal y el 89 % con dosis mensual máxima de 80 mg). En fase II se observó, tras administración de una dosis mensual y tras 13 meses de seguimiento, una reducción segura y estable de los niveles de ATIII de hasta el 80 %. El 67 % –de un total de 33 pacientes con inhibidor o sin él– no experimentaron ningún sangrado espontáneo y hasta un 48 % del total no presentaron sangrados, con reducción de la tasa anualizada de sangrado en todos los grupos de pacientes en comparación con el periodo previo. La muerte de un paciente con HA sin inhibidor por desarrollo de trombosis de senos venosos cerebrales mientras recibía tratamiento simultáneo con concentrado de FVII motivó la suspensión temporal del estudio en fase III (para análisis de seguridad y eficacia), que se ha retomado ya en 2018 tras la adopción de un protocolo de seguridad para el manejo de los episodios de sangrado en estos pacientes, actualmente se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes.

Terapia génica

Otra terapia emergente en el campo de la HB es la terapia génica, que consiste, a grandes rasgos, en proporcionar una copia funcional del gen que causa la enfermedad, ausente en el paciente o que estando presente determina la producción de un FIX disfuncional. Podría tener potencial curativo debido a que genera una síntesis endógena y persistente del FIX tras transferir una copia normal del gen. Pensemos que la HB, dado su carácter monogénico y el relativo pequeño tamaño del gen codificador, es una diana ideal para este tipo de

terapia, donde, además, el simple aumento de los niveles por encima del 1 % debería aligerar sustancialmente el fenotipo hemorrágico de los pacientes, pudiendo llegar a eliminar la necesidad de tratamiento de reposición –reduciendo los costes del tratamiento– e incluso abriéndose vías para otros usos potenciales como la inducción de tolerancia inmune en pacientes con inhibidores.

En su mayoría, los vectores escogidos para transportar el producto transgénico son derivados de la variante *wild* del adenovirus asociado (AAV), perteneciente a la familia de los parvovirus; no es patógenico para los seres humanos, es débilmente inmunogénico y con escaso potencial replicante. Por otro lado, los vectores AAV son capaces de transportar un transgén de > 5 kb. En contrapartida, los seres humanos pueden ser naturalmente infectados por esa variante *wild* de AAV durante la adolescencia, de forma que se pueden generar anticuerpos neutralizantes, con frecuencia con reactividad cruzada con distintos serotipos que impidan el uso en esos pacientes.

Por otro lado, estos vectores AAV no son capaces de integrarse en el genoma del huésped, lo cual, a la larga, se podría traducir en una pérdida progresiva de la expresión transgénica por un efecto "dilucional" a medida que los hepatocitos transfectados se dividen, aunque esta incapacidad para integrarse a nivel genómico podría determinar también un nulo o escaso potencial oncogénico a medio-largo plazo. Por ende, la cápside viral podría sufrir distintas modificaciones que potencien su tropismo por los hepatocitos humanos, confieran resistencia al desarrollo de anticuerpos neutralizantes y permitan evitar procesos de eliminación mediados por linfocitos T citotóxicos a nivel de los hepatocitos, responsables de cuadros de transaminitis, en general resueltos con tratamiento corticoideo (CCS), pero que se asocian a reducciones en el potencial de síntesis del FIX. Además, se han empleado distintas estrategias para incrementar la potencia del vector, como el uso de variantes genéticas hiperactivas del FIX como es el FIX-Padua, mutación que se asocia a la expresión *in vitro* de niveles de FIX entre 5-10 veces superior a lo normal.

Finalmente, parece que la dosis de vector infundida y los niveles de expresión del producto transgénico influyen significativamente en el desarrollo o no de una respuesta inmunitaria contra el vector y el producto transgénico. La expresión óptima del transgén en el ambiente hepático podría determinar una tolerancia inmune al antígeno (en este caso, al FIX sintetizado) y, hasta la fecha, no se han reportado casos de respuesta inmune mediada por células T o B contra el FIX producido, esto es, no se ha descrito desarrollo de anticuerpos neutralizantes o inhibidores.

Los primeros resultados, reportados en 2014, del estudio del University College, Londres, conducido por Nathwani, usando el vector AAV8 y el gen nativo del FIX, observaban un incremento dosis dependiente de los niveles plasmáticos hasta valores 1-6 % superiores al normal durante > 16 meses (de media 3,2 años), sin toxicidad tardía: de los 10 pacientes evaluados, en los 6 que recibieron la dosis alta (2 x 10^{12} vg/kg) se alcanzaban niveles de FIX del 5,1 ± 1,7 %, con una reducción de > 90 % de los episodios de sangrado y del consumo profiláctico de concentrado de FIX y mostraron importante mejoría clínica; en 4 de los 6 se produjo aumento transitorio de la ALT (de media, 86 UI/l, máximo 202) entre la 7.ª y 10.ª semana posinfusión, resuelta en aproximadamente 5 días tras un ciclo corto de CCS.

En 2017, se comunicaron los resultados de un ensayo (Spark Therapeutics®) realizado en 10 pacientes con HB moderada/grave (FIX < 2 %). Tras una infusión única de un transgén del FIX Padua (Factor IX-R338I), usando como vector el AAV8, a dosis de 5 x 10^{11} vg/kg de peso, no se observaron efectos adversos serios y se informó del incremento asintomático de enzimas hepáticas en 2 pacientes, resuelto con un ciclo corto de prednisona. En términos de tratamiento propiamente dicho, se conseguían niveles plasmáticos de FIX como media del 34 % (rango 14-81 %). Tras un seguimiento acumulado de 492 semanas (seguimiento individual de 28-78 semanas), se observó disminución tanto de la tasa anualizada de sangrado (11,1 sangrados/año frente a 0,4/año) como del consumo de concentrado de FIX (2.908 UI/kg frente a 49,3). Además, 8/10 pacientes no requirieron tratamiento de reposición del FIX y 9/10 no presentaron sangrado tras iniciar la terapia. Actualmente está en periodo de reclutamiento de pacientes para iniciar la fase III.

UniQure® comunicó en 2018 los resultados de su ensayo en el que se empleó, en este caso, el AAV5 y la misma variante *wild* del gen del FIX usada por Nathwani: 5 pacientes recibieron una dosis baja de vector y otros 5, una dosis 5 veces mayor; se alcanzaron similares niveles plasmáticos de FIX en ambas cohortes (de media, 4,4 % frente a 6,9 %, respectivamente), mantenidos a lo largo del estudio, con reducción de los sangrados espontáneos en ambos grupos (53 y 70 %). Con todo, solo 1 paciente fue capaz de interrumpir la profilaxis con concentrado de FIX y en 3/10 se observó incremento transitorio de transaminasas resuelto con 1 ciclo corto de CCS. Tras concluir los estudios en fase I/II con la variante *wild* del gen, recientemente la Food and Drugs Administration (FDA) ha autorizado a UniQure® iniciar los estudios en fase III empleando la variante FIX-Padua, sin necesidad de repetir los estudios de fase I/II.

A pesar de los avances, quedan pendientes por resolver cuestiones que afectan a la producción de vectores en cantidad suficiente para garantizar el tratamiento, definir las dosis óptimas para infundir, estrategias para prevención de la transaminitis, etc.

Conclusiones

- La *terapia génica* es muy prometedora, hasta el punto de que su beneficio clínico se puede acompañar de una reducción de los costes asociados al tratamiento de la hemofilia. Podría ser un abordaje terapéutico costo-eficiente, especialmente interesante en países con menos recursos económicos.
- Las llamadas "terapias de restauración de la hemostasia", además de la ventaja que supone obviar la necesidad de la administración intravenosa, lo que permite extender el uso de la profilaxis a pacientes con malos accesos venosos, podrían ser una alternativa a los agentes baipás en pacientes con HB e inhibidor persistente e, incluso, constituir una opción de tratamiento en otras coagulopatías congénitas que no sean hemofilia A o B.

Bibliografía recomendada

- Arruda V, Doshi B, Samelson-Jones BJ. Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges. Blood. 2017(130):2251-6.
- Franchini M, Manucci PM. Non factor replacement therapy for haemophilia: a current update. Blood Transfusion. 2018;16:457-61.
- Keiji N, Midori S. New therapies using nonfactor products for patients with hemophilia and inhibitors. Blood. 2019;5(133):399-406.
- 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;45:92-6.
- Perrin GQ, Herzog RW, Markusic DM. Update on clinical gene therapy for hemophilia. Blood. 2018;07:820720. DOI: 10.1182/blood-2018-07-820720

Conclusiones

En esta guía se han abordado la mayoría de los aspectos prácticos del tratamiento de la hemofilia B que serán parte de la rutina diaria en los próximos años.

Esperamos que este trabajo ayude a la homogeneización del tratamiento de los pacientes 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 la normalización de su día a día.