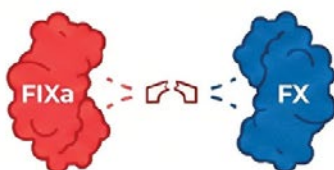


Hemostasia y Trombosis

REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Volumen 3 • Número 2 • Abril-Junio 2026

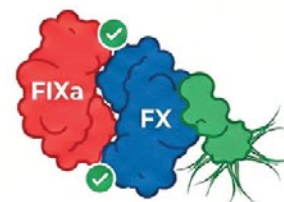
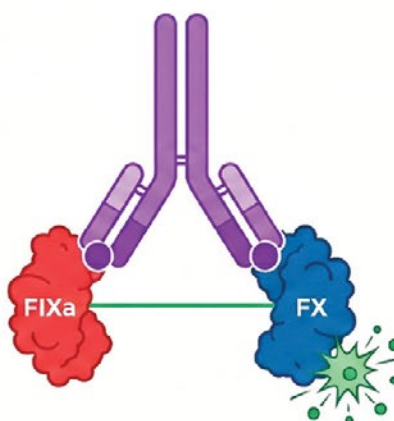
El Desafío de la Hemofilia A



- **Deficiencia de Factor VIII:** La falta de FVIII impide la activación normal del Factor X.
- **Cascada Interrumpida:** Sin el cofactor FVIII, el FIXa no puede activar al FX de forma eficiente.
- **Independiente de Inhibidores:** La terapia funciona incluso si el paciente tiene anticuerpos contra el FVIII.



Acción de Emicizumab (Puente Biespecífico)



- **Estructura de Doble Unión:** Un brazo del anticuerpo se une al FIXa y el otro al FX.
- **Sustitución de Función (Puente):** Acerca físicamente a FIXa y FX, imitando el andamiaje del FVIII ausente.
- **Restauración de la Hemostasia:** Esta unión permite la activación del FX y la formación efectiva de coágulos.



SETH

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA



Grupo Cooperativo
Latinoamericano de
Hemostasia y Trombosis



PERMANYER
www.permanyer.com

Hemostasia y Trombosis

REVISTA IBEROAMERICANA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

COMITÉ EDITORIAL

Grupo SETH

Grupo CLAHT

Editores Jefe

Joan Carles Reverter Calatayud

*Hospital Clínic,
Barcelona, España*

Cristina Duboscq

*Hospital Británico de Buenos Aires,
Buenos Aires, Argentina*

Editores Asociados

María Teresa Álvarez Román

*Hospital Universitario La Paz,
Madrid, España*

Santiago Bonanad Boix

*Hospital Universitari i Politècnic La Fe,
Valencia, España*

Pilar Llamas Sillero

*Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz,
Madrid, España*

Pilar Medina Badenes

*Hospital Universitari i Politècnic La Fe,
Valencia, España*

Manuel Rodríguez López

*Hospital Álvaro Cunqueiro,
Vigo, España*

Fernanda Andrade Orsi

*Universidade de Campinas, Hospital Clínico de la Universidad de São Paulo,
São Paulo, Brasil
Universidade de Leiden,
Leiden, Holanda*

Maximiliano Berro Castiglioni

*Hospital de Clínicas, Universidad de la República,
Montevideo, Uruguay*

Patricia Casais

*Instituto de Investigaciones en Salud Pública, Universidad de Buenos Aires,
Hospital Bernardino Rivadavia,
Buenos Aires, Argentina*

Ricardo Martínez Zubieta

*Hospital Español de México,
Ciudad de México, México*

Jaime Pereira

*Pontificia Universidad Católica de Chile,
Santiago, Chile*

Consejo Editorial

José María Bastida Bermejo

*Complejo Asistencial Universitario de Salamanca,
Salamanca, España*

Michael Calviño Suárez

*Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña,
A Coruña, España*

Ana Rosa Cid Haro

*Hospital Universitari i Politècnic La Fe,
Valencia, España*

Gabriela Cesarman

*Instituto Nacional de Cancerología,
Ciudad de México, México*

Marion Echenagucia

*Universidad Central de Venezuela,
Caracas, Venezuela*

Ricardo Forastiero

*De Medica Tec,
Buenos Aires, Argentina*

Consejo Editorial

Javier Corral de la Calle

*Hospital General Universitario Morales Meseguer,
Murcia, España*

José Ramón González Porras

*Complejo Asistencial Universitario de Salamanca,
Salamanca, España*

Víctor Jiménez Yuste

*Hospital Universitario La Paz,
Madrid, España*

Ramón Lecumberri Villamediana

*Clinica Universidad de Navarra,
Pamplona, España*

Eva Mingot Castellano

*Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Sevilla, España*

Vanessa Roldán Schilling

*Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca,
Murcia, España*

Maria Dolores Tàssies Penella

*Hospital Clínic,
Barcelona, España*

Ana C. Glembotsky

*Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,
Buenos Aires, Argentina*

Flavio A. Grimal

*Instituto Nacional de Cardiología,
Ciudad de México, México*

Cecilia Guillermo

*Hospital de Clínicas,
Montevideo, Uruguay*

João Carlos de Campos Guerra

*Hospital Israelita Albert Einstein,
São Paulo, Brasil*

Jorge Korin

*Sanatorio de los Arcos,
Buenos Aires, Argentina*

Marta Martinuzzo

*Hospital Italiano,
Buenos Aires, Argentina*

Silmara de Lima Montalvao

*Universidade de Campinas (UNICAMP),
São Paulo, Brasil*

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<https://publisher.revistahemostasiatrombosis.permanyer.com>



PERMANYER
www.permanyer.com

Permalyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permalyer@permalyer.com

ISSN: 2938-8740
Ref.: 11886AMAD262



www.permalyer.com

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Hemostasia y Trombosis es una publicación *open access* con licencia Creative Commons CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

© 2026 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permalyer.

Imagen de portada: mecanismo de acción del emicizumab (imagen generada con NotebookLM). FVIII: factor VIII; FX: factor X; FIXa: factor IX activado..

Emicizumab en hemofilia adquirida A: a propósito de un caso.

Antia Amoedo-Bastos, Manuel Rodríguez-López y Carmen Albo-López

La decisión clínica más allá del umbral de la clasificación en las coagulopatías hemorrágicas

Clinical decision-making beyond the threshold of classification in bleeding coagulation disorders

Cristina Duboscq^{1,2} y Joan C. Reverter-Calatayud^{3,4*} 

¹Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT), Montevideo, Uruguay; ²Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ³Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), Madrid, España; ⁴Hospital Clínic, Barcelona, España

En una visión clásica, en medicina hay que clasificar para entender y también para decidir. De este modo, hablamos de hemofilia grave, moderada o leve; de enfermedades congénitas o adquiridas; de productos plasmáticos o recombinantes; de respuesta, fracaso o remisión. Esta nomenclatura nos permite ordenar el conocimiento, comparar resultados y elaborar recomendaciones. Sin embargo, ninguna clasificación contiene por completo toda la realidad ni anticipa los escenarios que aparecerán durante su evolución. Una clasificación es solo un punto de partida: dos pacientes incluidos bajo una misma etiqueta pueden presentar trayectorias clínicas, necesidades y riesgos profundamente distintos.

El presente número de *Hemostasia y Trombosis: Revista Latinoamericana de Trombosis y Hemostasia* se centra en las coagulopatías hemorrágicas, especialmente en la hemofilia, en un momento en que la aparición de interesantes alternativas terapéuticas ha ampliado claramente las opciones para la decisión clínica. Cuando existían pocas opciones, la categoría diagnóstica conducía casi directamente al tratamiento que debía pautarse. Hoy, entre concentrados con diferentes propiedades, terapias no sustitutivas y de rebalanceo, nuevas indicaciones de profilaxis y el inicio de la terapia génica, la clasificación de la enfermedad nos sigue guiando, pero ya no basta. Más allá de ese

umbral adquieren protagonismo otras variables, como el fenotipo hemorrágico, la trayectoria de la enfermedad, las comorbilidades, la farmacocinética, la edad y el estado general, el riesgo inmunológico o las preferencias del paciente.

La experiencia con el primer paciente tratado en España con etranacogene dezaparvovec representa este cambio. El diagnóstico de hemofilia B grave permite reconocer a los posibles candidatos, pero no decide por sí solo quién debe recibir terapia génica. En el caso presentado en este número¹, la terapia aplicada permitió suspender la profilaxis y alcanzar una actividad de factor IX próxima al 50% a los tres meses, sin nuevos sangrados. La elevación de las transaminasas y la necesidad de corticoterapia muestran, no obstante, que el resultado no puede resumirse solamente en una cifra del factor. La experiencia con terapia génica en hemofilia B muestra que no basta con cumplir los criterios regulatorios. La selección del candidato debe considerar su situación hepática, su capacidad para asumir un seguimiento exigente y sus expectativas. La motivación del paciente, la evaluación hepática y psicológica y la capacidad del centro para mantener un seguimiento estrecho forman parte fundamental del tratamiento, entendido como una atención médica global.

*Correspondencia:

Joan C. Reverter-Calatayud
E-mail: reverter@clinic.cat

Fecha de recepción: 01-07-2026

Fecha de aceptación: 14-07-2026

DOI: 10.24875/RHT.M26000095

Disponible en línea: 30-07-2026

Hemost Trombos. 2026;3(2):37-39

www.revistahemostasiaytrombosis.com

Asimismo, el presente número de la revista nos conduce hacia una pregunta más clásica: ¿quién necesita profilaxis? El trabajo de Rodríguez-Esteban et al.² muestra que la separación entre hemofilia grave, moderada y leve, basada solo en la actividad basal del factor, no siempre reproduce la gravedad de la situación clínica y, por ende, la necesidad de profilaxis. La gravedad definida por el nivel basal de factor puede infravalorar la carga real de la enfermedad, y la valoración adicional de la historia de sangrados, el daño articular, la actividad física y la calidad de vida puede justificar una estrategia preventiva más intensiva. Un paciente puede ser «moderado» desde el laboratorio y, sin embargo, soportar una carga clínica que justifique una estrategia preventiva propia de las formas «graves». En una serie de pacientes con formas no «graves», la profilaxis redujo la tasa anualizada de sangrado en más del 90% y prácticamente eliminó las consultas urgentes por hemorragia. En este escenario, el nivel de factor no cambió, pero cambió la interpretación de su significado. Los hemartros, el dolor, la lesión articular, la actividad física y la dependencia del hospital sitúan a algunos pacientes más allá de lo que pueda indicar su clasificación, realizada solamente con los datos de la analítica.

Los procesos de clasificación pueden describir de forma inadecuada la aparición de cambios e intercorrelaciones en la realidad clínica. Así ocurre en el caso referido en este número de un paciente joven con hemofilia A leve que desarrolló un inhibidor de alto título tras una exposición intensiva al factor VIII³. De este modo, una enfermedad manejada durante años como leve adquirió de forma brusca un fenotipo hemorrágico mucho más complejo, lo que nos muestra que una categoría inicialmente favorable no es inmutable. El caso presentado nos recuerda que «leve» describe una actividad de factor, pero no elimina los riesgos, como el inmunitario, que pueden persistir durante toda la vida. En estos casos, la decisión terapéutica debe integrar también la intensidad del sangrado, el riesgo de recaída y la toxicidad del tratamiento.

La creciente esperanza de vida de las personas con hemofilia obliga, además, a tomar decisiones en ámbitos para los que las clasificaciones tradicionales ofrecen pocas respuestas. Prasca et al.⁴ describen la intervención endovascular de un aneurisma intracraneal en un paciente con hemofilia A grave que necesitó doble antiagregación. La dificultad no consistía en identificar ni en clasificar ambas enfermedades, sino en hacer compatibles sus tratamientos. Ante la ausencia de recomendaciones específicas, se utilizó la

farmacocinética individual para mantener niveles valle de factor VIII suficientes durante el periodo de mayor riesgo. Este caso nos muestra que el objetivo hemostático debe ajustarse al riesgo concomitante y modificarse cuando este cambia.

Otro ejemplo de equilibrio delicado aparece en el paciente descrito con hemofilia A adquirida⁵. El paciente, de 90 años, tenía cáncer colorrectal, sangrado postoperatorio y un inhibidor de título elevado, acumulando simultáneamente fragilidad, riesgo hemorrágico y riesgo trombótico. La decisión no consistió en elegir entre hemostasia y erradicación, sino en separar temporalmente ambos objetivos. El emicizumab creó una ventana de protección, pero esa ventaja debe equilibrarse con el riesgo trombótico, el coste y la ausencia de una indicación aprobada en la mayoría de los países.

Las acciones de clasificación afectan también a los productos terapéuticos. Bajo la denominación de concentrados de factor von Willebrand existen preparados con distinta composición, diferente proporción de factor von Willebrand y factor VIII y diversa farmacocinética. El artículo de Salvado et al.⁶ analiza cómo estas diferencias pueden influir en la generación de trombina, la acumulación de factor VIII y el riesgo trombótico. Aunque las comparaciones indirectas requieren cautela, el trabajo muestra que seleccionar un concentrado no equivale simplemente a reponer una determinada cantidad de proteína, sino que importa valorar cómo interactúan sus componentes, cuándo alcanzan el pico y cómo se comportan en exposiciones repetidas. La denominación identifica el producto, pero es su farmacología la que ayuda a decidir cómo emplearlo.

Algo semejante ocurre con la seguridad viral. El término «plasmático» conserva inevitablemente la memoria de las infecciones transmitidas durante el pasado siglo. Sin embargo, la revisión publicada en este número⁷ nos muestra que el origen del producto no puede utilizarse como sustituto de una evaluación real del riesgo. La selección de donantes, los controles moleculares, la purificación y las sucesivas etapas de inactivación o eliminación viral han permitido alcanzar niveles de seguridad sin precedentes. Hay que destacar la importancia de una farmacovigilancia mantenida. La ausencia de transmisiones confirmadas en las series modernas no significa que sea innecesaria la vigilancia, sino que ese es precisamente el resultado de mantenerla. La seguridad no reside en una etiqueta, sino en la robustez del proceso que hay detrás de ella.

Finalmente, el estudio sobre avatrombopag en trombocitopenia inmunitaria amplía esta misma reflexión⁸. La eficacia de un agonista del receptor de trombopoyetina

podría clasificarse mediante la respuesta en la cifra de plaquetas, pero esa medida no refleja por completo su valor clínico. En los 22 pacientes analizados, avatrombopag produjo un incremento sostenido del recuento plaquetario, permitió reducir tratamientos concomitantes y disminuyó aproximadamente un 62% el coste semanal medio por paciente. Aunque las limitaciones de una serie unicéntrica obligan a interpretar con cautela la magnitud económica, el consumo de recursos también forma parte de la decisión clínica. Un tratamiento no alcanza plenamente su objetivo si el beneficio resulta difícil de sostener para el paciente o para el sistema sanitario.

Los trabajos reunidos en este número no cuestionan la necesidad ni la utilidad de clasificar. La clasificación sigue siendo el lenguaje con el que reconocemos la enfermedad, investigamos y construimos conocimiento compartido. Lo que nos muestran es que la medicina clínica necesita adaptarse cuando la realidad rebasa esa primera descripción. El umbral no es, por tanto, el punto a partir del cual la clasificación pierde valor, sino aquel en el que deja de ser suficiente. Antes de cruzarlo, la categoría orienta y marca el camino; después,

son la biología, la evolución y el contexto quienes deben conducir la decisión.

Referencias

1. Rodríguez-López M, Romero-Ventosa EY, Amoedo-Bastos A, Iglesias-Varela R, López-Ansoar ME, Sar-Fuentes P, et al. Terapia génica con etranacogene dezaparvovec en hemofilia B: a propósito del primer paciente infundido en España. *Hemost Trombos*. 2026;3(2):40-45.
2. Rodríguez-Esteban C, Castaño-Caballero I, Iglesias-Varela R, López-Ansoar E, Rodríguez-López M. Profilaxis en pacientes con formas moderadas-leves de hemofilia: experiencia desde un hospital individual. *Hemost Trombos*. 2026;3(2):53-57.
3. Cabrita-Touzón G, Castaño I, Iglesias-Varela R, Rodríguez-López M. Inhibidores en hemofilia A no grave: a propósito de un caso. *Hemost Trombos*. 2026;3(2):58-62.
4. Prasca S, Perdomo I, Quesada J, Duque-Zapata N. Intervención endovascular de un aneurisma intracraneal con terapia antiplaquetaria dual en un paciente con hemofilia A grave: reporte de un caso. *Hemost Trombos*. 2026;3(2):82-83.
5. Amoedo-Bastos A, Rodríguez-López M, Albo-López C. Emicizumab en hemofilia adquirida A: a propósito de un caso. *Hemost Trombos*. 2026;3(2):77-81.
6. Salvado R, Núñez-Vázquez RJ, Rodríguez-López M. Reflexiones sobre la importancia de la farmacocinética de los factores VIII y von Willebrand en la seguridad y la eficacia de los actuales concentrados de factor von Willebrand. *Hemost Trombos*. 2026;3(2):72-76.
7. Núñez-Vázquez RJ, Rodríguez-López M. A propósito de los concentrados de factor von Willebrand de origen plasmático: ¿qué decir de la seguridad viral? *Hemost Trombos*. 2026;3(2):63-71.
8. Rodríguez-López M, Romero-Ventosa EY, Ocampo-Martínez R, Cabrita-Touzón G, Amoedo-Bastos A, Albo-López C. Avatrombopag: más allá de la eficacia: experiencia de un centro. *Hemost Trombos*. 2026;3(2):46-52.

Terapia génica con etranacogene dezaparvovec en hemofilia B: a propósito del primer paciente infundido en España

Gene therapy with etranacogene dezaparvovec in haemophilia B: about the 1st patient infused in Spain

Manuel Rodríguez-López^{1*}, Elena Y. Romero-Ventosa², Antia Amoedo-Bastos¹, Raquel Iglesias-Varela¹, María E. López-Ansoar¹, Paula Sar-Fuentes¹, Raquel Ocampo-Martínez¹ y Carmen Albo-López¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, EOXI Vigo, Vigo, España

Resumen

Introducción: Etranacogene dezaparvovec (ED) es la primera terapia génica aprobada en Europa para hemofilia B grave o moderadamente grave sin inhibidores. Su implementación en España comenzó en 2024 como alternativa a la profilaxis convencional con factor IX (FIX). **Objetivo:** Describir la experiencia clínica inicial y los resultados a tres meses del primer paciente tratado con ED en España, en el contexto de los datos de 5 años del ensayo HOPE-B. **Material y métodos:** Recogida de datos de la historia clínica electrónica del paciente. **Resultados:** Varón de 41 años, FIX basal 1,6% y artropatía avanzada, recibió una dosis única intravenosa de ED. La infusión fue bien tolerada con suspensión inmediata de la profilaxis. La actividad de FIX aumentó progresivamente hasta el 49,9% a los tres meses, situando al paciente en el percentil 67 del ensayo HOPE-B (media 39,0 UI/dl al mes 6; $36,1 \pm 15,7$ UI/dl a los 5 años). Se observó transaminitis leve y transitoria, controlada con prednisona, sin complicaciones adicionales. **Conclusiones:** Los resultados iniciales confirman la seguridad y eficacia esperadas de ED en práctica clínica real, consistentes con el perfil a largo plazo del HOPE-B, y subrayan la importancia de una selección cuidadosa y la motivación del paciente.

Palabras clave: Hemofilia B. Terapia génica. Etranacogene dezaparvovec. Factor IX coagulativo.

Abstract

Introduction: Etranacogene dezaparvovec (ED) is the first gene therapy approved in Europe for severe or moderately severe haemophilia B without inhibitors. Its implementation in Spain began in 2024 as an alternative to conventional FIX prophylaxis. **Objective:** To describe the initial clinical experience and 3-month outcomes of the first patient treated with ED in Spain, in the context of the 5-year HOPE-B data. **Materials and methods:** Data collection from the patient's electronic medical record. **Results:** A 41-year-old male with baseline FIX 1.6% and advanced arthropathy received a single intravenous dose of ED. Infusion was well tolerated, with immediate discontinuation of prophylaxis. FIX activity increased progressively to 49.9% at 3 months, placing the patient at the 67th percentile of the HOPE-B trial (mean 39.0 IU/dl at month 6; 36.1 ± 15.7 IU/dl at 5 years). Mild and transient transaminitis was managed with prednisone without additional complications. **Conclusions:** Initial results confirm the expected safety and efficacy of ED in real clinical practice, consistent with the long-term HOPE-B profile, and highlight the importance of careful patient selection and motivation.

Keywords: Haemophilia B. Gene therapy. Etranacogene dezaparvovec. Factor IX coagulative activity.

*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-López

E-mail: manuel.rodriguez.lopez@sergas.es

Fecha de recepción: 28-09-2025

Fecha de aceptación: 03-06-2026

DOI: 10.24875/RHT.25000021

Disponible en línea: 30-07-2026

Hemost Trombos. 2026;3(2):40-45

www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2026 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Etranacogene dezaparvovec (ED) es la primera terapia génica aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2023 para pacientes adultos con hemofilia B (HB) grave o moderadamente grave (factor IX [FIX] $\leq$ 2%) sin inhibidores, con base en los resultados del ensayo clínico HOPE-B¹. En España está disponible desde septiembre de 2024 tras la aprobación de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos². Actualmente no existe una red nacional de referencia para centros de infusión, tal y como han propuesto la EAHAD (European Association of Haemophilia and Allied Disorders) y la UKCHDO (United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation)^{3,4}, que defienden la implementación de un modelo *hub and spoke* con funciones claramente definidas.

Se espera que el ED proporcione una corrección funcional a largo plazo de la HB al permitir la producción endógena de FIX tras una sola administración intravenosa. Los datos del análisis final del HOPE-B a 5 años⁵ (publicado en diciembre del 2025 en el *New England Journal of Medicine*) confirman que una dosis única de ED indujo expresión duradera y efectiva del FIX Padua durante 5 años en pacientes con HB grave o moderadamente grave. En la población de análisis completo (n = 54), la tasa anualizada de sangrados (TAS) global fue de 4,16 durante el periodo de *lead-in* y de 1,52 durante los meses 7-60 postterapia génica, una reducción del 63% (IC 95%: 24-82). La actividad media de FIX endógeno se mantuvo estable a lo largo de los 5 años de seguimiento, con un valor de $36,1 \pm 15,7$ UI/dl al año 5; el 80% de los participantes presentaba una actividad de FIX ≥ 12 UI/dl en ese momento (Fig. 1). El consumo de FIX exógeno se redujo un 96%, de 257.339 UI/año durante el *lead-in* a 10.924 UI/año durante los meses 7-60. El 94% de los participantes (51/54) suspendieron la profilaxis continua con FIX sin reiniciarla durante los 5 años de seguimiento. No se detectaron inhibidores frente al FIX ni eventos trombóticos durante el periodo de análisis.

A pesar del elevado coste del tratamiento, la adopción de modelos de pago por resultados parece una estrategia razonable, ya que flexibiliza el impacto económico inicial para los sistemas de salud pública. Se ha estimado una durabilidad de la expresión de FIX de hasta 20-25 años para > 80% de los receptores, según modelos bayesianos⁶, que requieren confirmación con datos longitudinales prospectivos. Esta estimación resulta coherente con los resultados del estudio

AMT-060⁷, plataforma precursora de ED que utiliza el transgén de FIX silvestre (*wild-type*) en lugar de la variante Padua, con niveles de FIX estables a 8 años (aunque en torno al 5%, inferiores a los de ED) confirmando la viabilidad y seguridad a largo plazo de la plataforma AAV5.

Método

Se describe la experiencia clínica inicial y los resultados a tres meses del primer paciente tratado con ED en España. Los datos clínicos proceden de la historia clínica electrónica y de los informes de laboratorio. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la investigación del centro y se obtuvo consentimiento informado por escrito.

Resultados

Se trata de un varón de 41 años con HB moderadamente grave (FIX basal 1,6%; genotipo c.892C>T, exón 8, gen *F9*, variante patogénica que genera un codón *stop*) en profilaxis secundaria con eftrenonacog alfa (50 UI/kg semanales) desde 2018, sin antecedentes actuales ni previos de inhibidores frente al FIX. El paciente presentaba artropatía hemofílica avanzada (puntuación HEAD-US: 7), predominantemente en tobillos y codo izquierdo. Las características basales se recogen en la [tabla 1](#).

Previo a la solicitud de autorización para la infusión se certificó el cumplimiento de todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, conforme al IPT de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁸. El paciente tenía antecedente de infección pasada por virus de la hepatitis C (VHC) curada, con rigidez hepática por FibroScan de 3,1 kPa y ecografía abdominal normal. Los títulos de anticuerpos anti-AAV5 fueron < 18,5 (límite inferior de detección, AAV5 NAb Test Precision for Medicine®), en dos determinaciones separadas 2 meses. La serología para el resto de virus hepatotropos y VIH era negativa. Los parámetros bioquímicos hepáticos y la creatina fosfocinasa (CPK) eran normales en el momento basal.

Previo a la firma del consentimiento informado, y tras entrega de la Guía de Preguntas y Respuestas de Terapia Génica para pacientes⁹ y siguiendo el *roadmap* descrito por Álvarez-Román et al.¹⁰, el paciente fue evaluado por el psicólogo clínico, quien certificó que comprendía el proceso y sus obligaciones. El consentimiento informado fue elaborado conjuntamente por los Servicios de Hematología y Farmacia, con

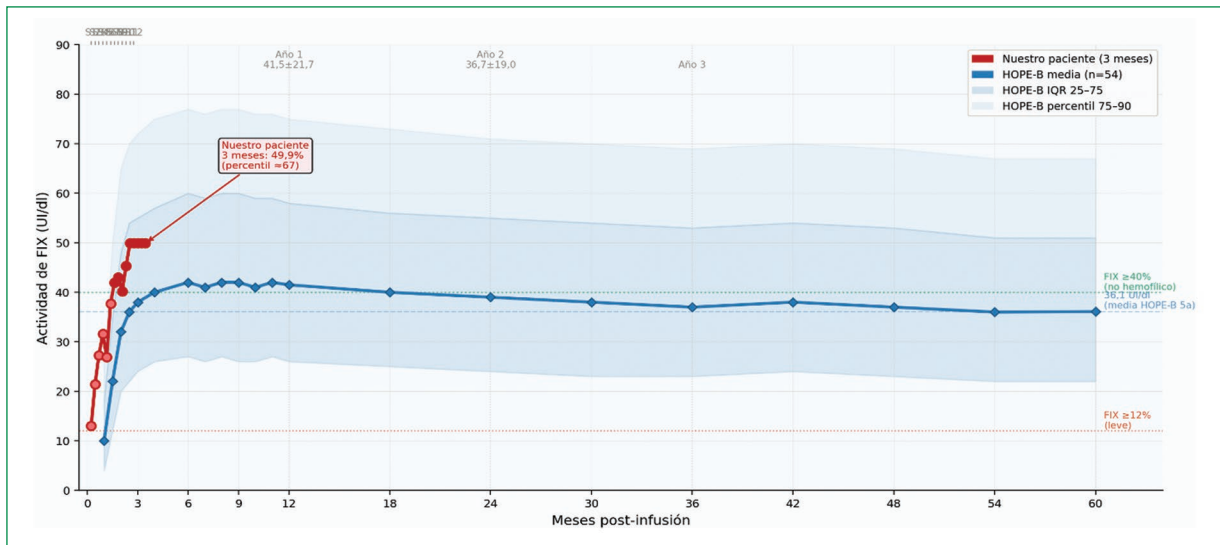


Figura 1. Niveles de FIX endógeno: nuestro paciente vs. ensayo HOPE-B (seguimiento de 5 años) (*adaptada de Pipe et al.⁵*). Comparación de la actividad de FIX endógeno (UI/dl) entre nuestro paciente (línea roja, círculos) y los participantes del ensayo HOPE-B (n = 54) durante los 5 años de seguimiento. Línea azul: media aritmética HOPE-B. Banda azul oscura: rango intercuartílico (P25-P75). Banda azul clara: percentil 75-90. Líneas de referencia: FIX ≥ 40 UI/dl (verde punteada, umbral no hemofílico), FIX ≥ 12 UI/dl (naranja punteada, umbral hemofilia leve), media HOPE-B año 5: 36,1 UI/dl (azul discontinua). El eje superior muestra la correspondencia en semanas durante los primeros 3 meses. La anotación indica la posición de nuestro paciente a la semana 15 (FIX 49,9%, percentil ≈ 67). FIX: factor IX.

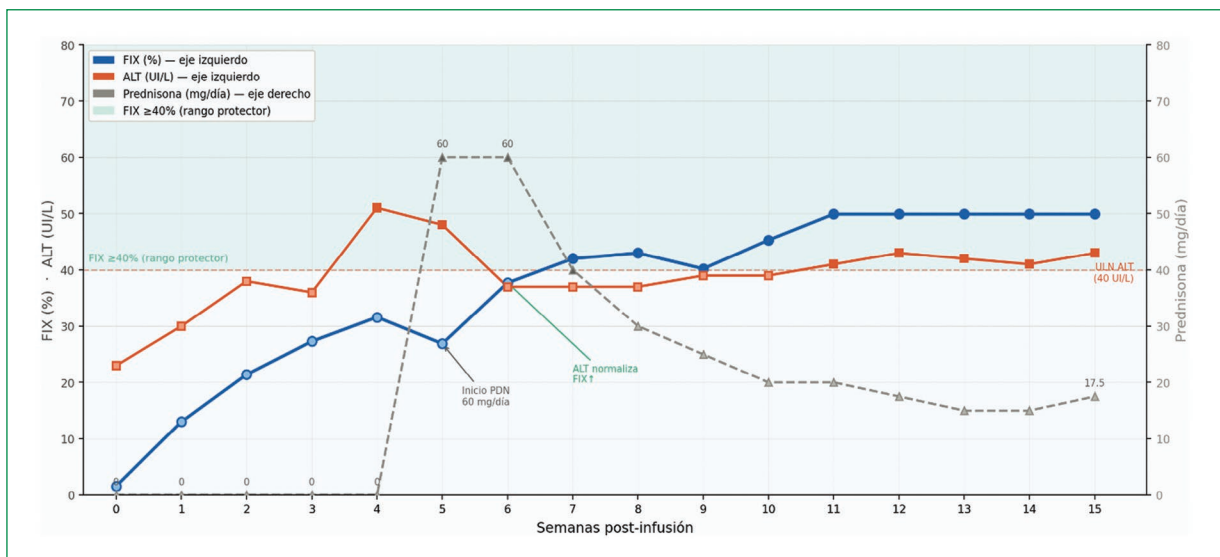


Figura 2. Evolución de la actividad de FIX, ALT y dosis de PDN (semanas 0-15 postinfusión). Primer paciente español tratado con etranacogene dezaparvovec (semanas 0-15). Evolución semanal de la actividad de FIX (%) (línea azul, círculos; eje izquierdo), ALT (UI/L) (línea naranja, cuadrados; eje izquierdo) y dosis de PDN (mg/día) (línea gris discontinua, triángulos; eje derecho) durante las primeras 15 semanas postinfusión de etranacogene dezaparvovec. La zona verde sombreada indica el rango de FIX ≥ 40% (rango protector). La línea discontinua naranja señala el LSN de ALT (40 UI/L). Puntos de FIX en azul oscuro: ≥ 40%. Puntos de FIX en azul claro: < 40%. ALT: alanina transaminasa; FIX: factor IX; LSN: límite superior de la normalidad; PDN: prednisona.

Tabla 1. Características basales del paciente

Parámetro	Valor
Edad	41 años
Sexo	Varón
Diagnóstico	Hemofilia B moderadamente grave
Actividad basal de FIX	1,6% (ensayo coagulométrico en una etapa)
Genotipo F9	c. 892C > T, exón 8 – codón stop (fenotipo moderadamente grave/grave)
Profilaxis previa	Eftrenonacog alfa 50 UI/kg/semana desde 2018
Inhibidores anti-FIX	Negativo (sin antecedentes)
Artropatía hemofílica	Avanzada (HEAD-US: 7); tobillos y codo izquierdo
Infección previa VHC	Curada. FibroScan: 3,1 kPa. Ecografía abdominal normal
Serología hepatotropos y VIH	Negativa
Anticuerpos anti-AAV5	< 18,5 (negativo; AAV5 NAb Test Precision for Medicine®; 2 determinaciones)
Función hepática basal	ALT, AST, GGT y bilirrubinas normales
CPK basal	Normal
Evaluación psicológica	Apto; comprende riesgos y obligaciones postinfusión
Consentimiento informado	Firmado tras evaluación multidisciplinar
Fecha de infusión	18 de junio de 2025
Dosis administrada	2 × 10 ¹³ gc/kg por vía intravenosa

AAV5: virus adenoasociado tipo 5; ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato transaminasa; CPK: creatina fosfoquinasa; FIX: factor IX; GGT: gamma-glutamilo transferasa; VHC: virus de hepatitis C; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; gc: copias genómicas.

especial énfasis en las obligaciones postinfusión (prohibición de consumo de alcohol y uso de métodos de barrera durante el primer año).

El 18 de junio de 2025 se procedió al ingreso del paciente en la unidad de hematología. Tras comprobar la ausencia de contraindicaciones, se administró ED a una dosis de 2 × 10¹³ gc/kg por vía intravenosa durante una hora. La infusión fue bien tolerada sin eventos adversos. La profilaxis con EHL-FIX se suspendió el mismo día. El paciente permaneció en observación y fue dado de alta cuatro horas después, con inicio de visitas de seguimiento semanales según protocolo del centro, basado en recomendaciones internacionales y ficha técnica del producto.

Los primeros días tras la administración, el paciente refirió mayor cansancio del habitual, permaneciendo afebril, con cefalea transitoria y mialgias durante las primeras 24 horas (síntomas que no le impidieron desarrollar su actividad laboral y que no precisaron manejo específico). Desde la semana 1 hasta la semana 4, la actividad de FIX aumentó progresivamente del 13 al 31,6% (ensayo coagulométrico en una etapa, HemosIL SynthASil®, ACLTop®), manteniéndose los niveles de alanina transaminasa (ALT) dentro del rango normal.

En la semana 4 la ALT ascendió hasta 51 UI/L (límite superior de la normalidad [LSN]: 40 UI/L; último valor basal: 30 UI/L a 6 de junio de 2025), con aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total y CPK normales. Cuarenta y ocho horas después, la ALT disminuyó espontáneamente a 41 UI/L, con ligero descenso del FIX al 28,3% (inferior al umbral crítico del 20-30%). Cuatro días más tarde, la ALT volvió a ascender a 48 UI/L y el FIX descendió al 26,9% (descenso del 15% desde el pico), con el resto de parámetros normales. Conforme a nuestro protocolo y a los datos del HOPE-B, al interpretar el ascenso sostenido de ALT como respuesta inmunitaria frente al vector génico, se inició prednisona 60 mg/día. Tras 7 días (semana 6 postinfusión) la ALT se normalizó y el FIX aumentó hasta el 37,7%.

A continuación, la prednisona se redujo progresivamente a 40 mg/día, con seguimiento clínico y analítico semanal. En la semana 15, el FIX era del 49,9%, la ALT de 43 UI/L y la pauta de prednisona de 20-15 mg en días alternos. No se han producido sangrados ni se ha requerido administración de concentrado de FIX hasta la fecha de cierre de este informe (Fig. 2). Las determinaciones analíticas se realizan siempre con el mismo equipo para minimizar la variabilidad en el seguimiento longitudinal.

Conclusión

Se reportan los tres primeros meses de seguimiento de la primera infusión de ED efectuada en España. Aunque el periodo es todavía breve, la evolución del tratamiento ha sido exitosa hasta la fecha. El paciente refiere un alto grado de satisfacción, a pesar del exigente programa de seguimiento con visitas semanales durante los primeros meses, que se prolongará hasta el cese de la corticoterapia. La gran motivación del paciente hacia la terapia génica es un factor que consideramos fundamental en la selección de candidatos. A diferencia del *roadmap* descrito por Álvarez-Román et al.,¹⁰ en nuestro caso no se incluyó al hepatólogo en el equipo multidisciplinar, dado que la evaluación hepática previa era normal.

La tolerancia a la infusión fue excelente, en línea con el perfil de seguridad del HOPE-B, donde únicamente un paciente (1,9%) interrumpió la perfusión por reacción infusional recibiendo solo el 10% de la dosis prevista⁵. Los síntomas postinfusión (astenia, cefalea y mialgias en las primeras 24 horas) corresponden a los catalogados como muy frecuentes ($\geq 10\%$) en la ficha técnica, son autolimitados y no requieren medidas adicionales.

La evolución a tres meses sigue el patrón esperado: buena tolerancia a la infusión, elevación leve y reversible de enzimas hepáticas, y niveles satisfactorios de FIX. En el HOPE-B, la actividad detectable de FIX aparece en la primera semana postinfusión, con ascenso progresivo y meseta estable alrededor de las semanas 6-8. La media de FIX endógeno fue de $41,5 \pm 21,7$ UI/dl (mediana: 39,9; rango: 5,9-113) al año, de $36,7 \pm 19,0$ UI/dl a los 2 años¹¹, y de $36,1 \pm 15,7$ UI/dl al año 5⁵, mostrando una estabilidad notable a lo largo del tiempo (Fig. 1). Los niveles de nuestro paciente (49,9% a la semana 15) son consistentes tanto en dinámica de ascenso como en magnitud, situándolo en el percentil aproximado 67 del ensayo pivotal. El análisis final del HOPE-B a 5 años confirma además que el 96% de los participantes con respuesta (51/52) mantuvieron protección duradera frente al sangrado durante los meses 7-60 sin reiniciar profilaxis.

En cuanto a la monitorización analítica, el ensayo coagulométrico en una etapa es el método recomendado en práctica clínica para el seguimiento de pacientes con HB tras terapia génica con FIX Padua¹². Astermark et al.¹² destacan que este método es adecuado y fiable (a diferencia del cromogénico, que tiende a infraestimar la actividad del FIX), y que debe mantenerse siempre el mismo reactivo para reducir la variabilidad longitudinal. En nuestro centro utilizamos HemosIL SynthASil®, para el que los autores señalan mejor concordancia entre laboratorios centrales y locales.

La transaminitis observada es consistente con una respuesta inmunomediada específica del hepatocito frente al vector AAV5 o al transgén expresado, sin daño multiorgánico ni muscular, reflejada en la normalidad de AST, CPK y bilirrubina. En el análisis a 5 años del HOPE-B⁵, las elevaciones tempranas de ALT (definidas como aumento $\geq 2 \times$ nivel basal o $>$ LSN en los primeros 4 meses) se observaron en 11 participantes (20,4%), de los cuales 9 (16,7%) recibieron glucocorticoides sistémicos durante una media de $81,4 \pm 28,6$ días (rango 51-130). La incidencia de estas elevaciones fue inferior a la observada en ensayos previos de terapia génica hepática con vectores AAV. Importante: los participantes con elevación temprana de ALT presentaron niveles

medios de FIX algo inferiores a largo plazo (aunque aún en rango terapéutico) respecto a los que no la desarrollaron. El manejo corticoideo de nuestro paciente está dentro de lo esperado y no se asoció a peor pronóstico en el ensayo pivotal. La serie francesa¹³ reportó elevaciones transitorias de ALT en dos de tres pacientes infundidos, sin necesidad de corticosteroides. La inmunosupresión de nuestro paciente se está adaptando a la evolución clínica y analítica.

Desde el punto de vista de la seguridad a largo plazo, el análisis final del HOPE-B a 5 años⁵ no detectó evidencia de oncogenicidad relacionada con el tratamiento, ni de disfunción hepática tardía ni eventos tromboembólicos. El carcinoma hepatocelular diagnosticado en un participante fue determinado como no relacionado con ED tras análisis molecular independiente de la integración del vector. Este perfil de seguridad es particularmente relevante dado que más de la mitad de los participantes del HOPE-B presentaban serología positiva para VHC o virus de la hepatitis B (VHB) en el momento del cribado (situación también presente en nuestro paciente, con VHC curada).

Paralelamente, un grupo de hematólogos españoles ha iniciado el desarrollo de una plataforma de inteligencia artificial orientada a la selección y seguimiento de pacientes candidatos a terapia génica para HB (<https://codigorojo.tech/home/>), en línea con lo reportado por Succi et al.¹⁴ sobre el potencial de la IA para la formación clínica en enfermedades raras. Hasta el momento, las recomendaciones del sistema son concordantes con las de los clínicos implicados.

En conclusión, la administración de ED en el primer paciente español ha resultado segura y eficaz a los tres meses de seguimiento, con expresión de FIX en rango terapéutico, ausencia de sangrados y manejo exitoso de la transaminitis mediante corticosteroides. Estos resultados son plenamente consistentes con el patrón de eficacia y seguridad confirmado por el análisis final del HOPE-B a 5 años. La selección de pacientes motivados y bien informados puede ser un factor determinante para el éxito de este tratamiento. El seguimiento a largo plazo permitirá confirmar la durabilidad de la respuesta.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados. Debido a la naturaleza del estudio, no fue necesario el consentimiento informado individual. Se han seguido las recomendaciones éticas pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que se utilizó OpenAI para la figura 1.

Referencias

1. Pipe S, van der Valk P, Verhamme P, Kampmann P, Leebeek FWG, Coppens M, et al. Long-term bleeding protection, sustained FIX activity, reduction of FIX consumption and safety of hemophilia B gene therapy: results from the HOPE-B trial 3 years after administration of etranacogene dezaparvovec. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):1055-7. doi:10.1182/blood-2023-187624
2. Ministerio de Sanidad, Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Acuerdo de financiación de etranacogene dezaparvovec. España: Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos; sesión 26 septiembre 2024.
3. Chowdary P, Duran B, Batty P, Lowe G, Jones A, Pollard D, et al. UKHCDO gene therapy taskforce: Guidance for implementation of haemophilia gene therapy into routine clinical practice for adults. *Haemophilia*. 2025;31(1):26-38. doi:10.1111/hae.15125
4. Miesbach W, Baghaei F, Boban A, Chowdary P, Coppens M, Hart DP, et al. Gene therapy of hemophilia: hub centres should be haemophilia centres: a joint publication of EAHAD and EHC. *Haemophilia*. 2022;28(3):e86-e88. doi:10.1111/hae.14546
5. Pipe SW, Miesbach W, Recht M, Leebeek FWG, Key NS, Castaman G, et al.; HOPE-B Study Group Investigators. Final analysis of a study of etranacogene dezaparvovec for hemophilia B. *N Engl J Med*. 2025;394(5):458-69. doi:10.1056/NEJMoa2514332
6. Shah J, Kim H, Sivamurthy K, Monahan PE, Fries M. Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparvovec gene therapy in the treatment of hemophilia B. *Curr Med Res Opin*. 2023;39(2):227-37. doi:10.1080/03007995.2022.2133492
7. Leebeek FWG, Meijer K, Coppens M, Kampmann P, Klamroth R, Schutgens REG, et al. Stable factor IX expression and sustained reductions in factor IX use 8 years after gene therapy with CSL220 (formerly AMT-060) in adults with hemophilia B. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):3578-9. doi:10.1182/blood-2024-198379
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico de etranacogene dezaparvovec. IPT-170/2023 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-170-Hemgenix-etranacogene-dezaparvovec-trastornos-coagulacion.pdf>
9. Álvarez Román MT, García Diego DA, Núñez Vázquez R, Pérez González L, Rodríguez López M, Sánchez Ruiz M. Questions and answers about gene therapy in hemophilia. Madrid: RFVE & FEDHEMO; 2024. ISBN: 978-84-09-60007-6
10. Álvarez-Román MT, Bonanad S, Herrera C, Rodríguez López M, García-Diego DA, García S, et al. Proposal of an integrated patient journey roadmap for the introduction of the first gene therapy for haemophilia B in Spain - The BHEMOGEN project. *Rare*. 2025;3:100078. doi:10.1016/j.rare.2025.100078
11. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Lattimore S, Castaman G, et al.; HOPE-B Study Group Investigators. Adults with severe or moderately severe hemophilia B receiving etranacogene dezaparvovec in the HOPE-B phase 3 clinical trial continue to experience a stable increase in mean factor IX activity levels and durable hemostatic protection after 24 months' follow-up. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):4910-2. doi:10.1182/blood-2022-166135
12. Astermark J, Miesbach W, Coppens M, Gielen S, Twisk J, Dolmetsch R, et al.; HOPE-B study investigators. Evaluation of one-stage assays for the monitoring of recombinant human factor IX Padua activity after etranacogene dezaparvovec gene therapy. *Haemophilia*. 2025;31(4):799-806. doi:10.1111/hae.70053
13. Drillaud N, Pan-Petes B, Frenzel L, Trossaert M, Ternisien C, Fouassier M, et al. First French real-world gene therapy experience with etranacogene dezaparvovec for hemophilia B. *ISTH 2025, Abstract PB0824*
14. Succì MD, Chang BS, Rao AS. Building the AI-enabled medical school of the future. *JAMA*. 2025;333(19):1665-6. doi:10.1001/jama.2025.2789

Avatrombopag: más allá de la eficacia: experiencia de un centro

Avatrombopag: beyond efficacy: experience of a center

Manuel Rodríguez-López^{1*}, Elena Y. Romero-Ventosa², Raquel Ocampo-Martínez¹,
Gala Cabrita-Touzon¹, Antia Amoedo-Bastos¹ y Carmen Albo-López¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, EOXI Vigo, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia-Sur (IISGS), Vigo, España

Resumen

Introducción: Los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA) han transformado el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). El avatrombopag, un TPO-RA oral de segunda generación, demostró superioridad frente al placebo en ensayos clínicos. **Objetivo:** Evaluar la eficiencia del uso de avatrombopag en un hospital de tercer nivel. **Material y métodos:** Análisis retrospectivo de 22 pacientes con PTI tratados con avatrombopag. **Resultados:** El 68,2% tenía PTI primaria, el 81,8% habían recibido otros TPO-RA. Se observó mejora significativa del recuento plaquetario (de 51.000/ μ l a $> 140.000/\mu$ l; $p = 0,0018$). La dosis media final fue de 143,97 mg/semana, reducida en subgrupos específicos. El coste semanal medio por paciente disminuyó un 62,45% (de 703 a 264 €). **Conclusiones:** El estudio revela un impacto clínico y económico favorable. La reducción de dosis y del tratamiento concomitante sugiere mayor eficiencia terapéutica en etapas tempranas. El avatrombopag muestra una alta eficacia clínica y una notable reducción de costes en la PTI.

Palabras clave: Avatrombopag. Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Eficacia. Coste-efectividad. Agonistas de trombopoyetina (TPO-RA).

Abstract

Introduction: Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs) have transformed the treatment of ITP. Avatrombopag, a second-generation oral TPO-RA, demonstrated superiority over placebo in clinical trials. **Objective:** To evaluate the efficiency of the use of avatrombopag in a tertiary care hospital. **Materials and methods:** Retrospective analysis of 22 patients with ITP treated with avatrombopag. **Results:** Sixty-eight-point two percent had primary ITP; 81.8% had received other TPO-RA. Significant improvement in platelet count was observed (from 51,000/ μ l to $> 140,000/\mu$ l; $p = 0.0018$). The final mean dose was 143.97 mg/week, reduced in specific subgroups. Average weekly cost per patient decreased by 62.45% (from € 703 to € 264). **Conclusions:** The study reveals a favorable clinical and economic impact. Reduction of doses and concomitant treatment suggests greater therapeutic efficiency in early stages. Avatrombopag shows high clinical efficacy and a notable cost reduction in ITP.

Keywords: Avatrombopag. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Efficacy. Cost-effectiveness. Thrombopoietin agonists (TPO-RA).

*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-López

E-mail: manuel.rodriguez.lopez@sergas.es

Fecha de recepción: 09-06-2025

Fecha de aceptación: 16-07-2025

DOI: 10.24875/RHT.25000011

Disponible en línea: 30-07-2026

Hemost Trombos. 2026;3(2):46-52

www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA), actualmente considerados fármacos de 1.^a elección en segunda línea en el tratamiento de esta afección¹, han cambiado radicalmente el manejo terapéutico de la purpura trombocitopénica idiopática (PTI) y ofrecido una alternativa terapéutica eficaz y segura a gran número de pacientes. Dentro de estos, el último en llegar, el avatrombopag (Laboratorios Sobi), un TPO-RA oral de 2.^a generación, fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2021 para su uso en el tratamiento de la PTI crónica en adultos, a la espera de concluir los estudios en pacientes pediátricos. En el estudio de Jurczak et al.², multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, con una fase de extensión abierta, se evaluó la eficacia y seguridad del avatrombopag en adultos con PTI crónica con recuentos plaquetarios bajos ($< 30 \times 10^9/l$). Al comparar avatrombopag (20 mg/día) con placebo durante 6 meses (con posibilidad de pasar a una fase de extensión abierta), el avatrombopag mostraba una superioridad significativa en semanas con respuesta plaquetaria: mediana de 12,4 semanas vs. 0 en placebo ($p < 0,0001$). El 65,6% de los pacientes alcanzó respuesta al día 8 frente al 0% con placebo ($p < 0,0001$) y se objetivaba una reducción de la medicación concomitante en el 33,3% del grupo avatrombopag vs. 0% placebo. Además, la respuesta duradera era mayor en el grupo de avatrombopag (34,4 vs. 0% en placebo; $p = 0,009$). En general, el avatrombopag demostró eficacia y buena tolerancia para tratar la PTI crónica. La eficacia y seguridad mostrada durante el desarrollo clínico se ha visto refrendada por los estudios en vida real publicados hasta el momento, como, por ejemplo, la experiencia española del AVESPA³. Se trata de un estudio retrospectivo, multicéntrico, basado en datos de 28 hospitales españoles del Grupo GEPTI (Grupo Español de Púrpura Trombocitopénica Idiopática) que incluía 268 pacientes con PTI primaria o secundaria, de distintos grados de gravedad y duración de la enfermedad con un seguimiento hasta abril 2024. La eficacia del avatrombopag fue elevada (el 92,2% lograron respuesta $\geq 50 \times 10^9/l$), con independencia de la línea de tratamiento (el 79% de respuestas en pacientes en 4.^a línea o posterior), con una mediana de tiempo hasta respuesta de 13 días (rango intercuartílico [RIQ]: 7-21), en consonancia con lo reportado desde el ensayo clínico. La respuesta no fue influenciada significativamente por edad, sexo, duración de la PTI o exposición previa a eltrombopag/romiplostim. El fármaco se

mostró altamente seguro, solo el 4,5% de los pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos, los cuales no se reportaron en hasta el 64,2% de los participantes. Por otro lado, y en relación con el tan repetido riesgo trombótico, la incidencia de eventos tromboembólicos fue de solo el 4%, inferior al 7% reportado en la ficha técnica del producto⁴. Sin duda se trata de un estudio con una enorme fortaleza derivada del tamaño muestral, el largo periodo de seguimiento y la inclusión de pacientes con fallo previo a varias líneas terapéuticas. Una comparación indirecta efectuada con uso de inteligencia artificial generativa entre avatrombopag y fostamatinib mostraba que la elección de uno u otro fármaco podría depender, además de factores clínicos, de las preferencias del paciente y consideraciones económicas. En este sentido para ChatGPT4o habría una ventaja económica inicial para el fostamatinib, mientras que Perplexity AI favorecía la elección del avatrombopag a largo plazo en el contexto español⁵. Recientemente desde Noruega se reportaba un aumento de la prescripción del avatrombopag⁶, desde 2022-2023, motivada probablemente por su perfil de eficacia y la conveniencia de la administración oral.

Objetivo

Se procede a efectuar un análisis de la eficacia y eficiencia derivada del uso de avatrombopag en distintas líneas de tratamiento (desde primera línea hasta tres o más líneas) en el manejo de pacientes con PTI, en un centro de 3.^{er} nivel.

Método

Se procede a la recogida de datos de la historia clínica electrónica de los pacientes previa solicitud de consentimiento informado. Las variables recogidas incluyen: edad, sexo, tipo de PTI (primaria/secundaria), número de líneas de tratamiento previas al inicio del avatrombopag y los TPO-RA empleados previo al inicio de avatrombopag, el motivo del *switch* a avatrombopag, el recuento plaquetario previo al *switch*, al mes, 3, 6, 9 y 12 meses, y finalmente la dosis en cada uno de esos momentos de los distintos agonistas. Se procedió al análisis de la variación de los costes asociados en los distintos momentos. Los resultados se expresan en media (y desviación estándar [DE]), mediana (y RIQ) y porcentaje. Para el cálculo de los costes de los distintos tratamientos se toma como referencia el precio de venta del

laboratorio de los distintos agonistas reportados en la web: <https://www.farmaceuticos.com/botplus/>. Análisis estadístico efectuado con recurso a IA generativa (ChatGPT4o®).

Resultados

Se incluyen 22 pacientes: 13 mujeres (59,09%) y 9 hombres (40,91%). La edad media es de 55,91 años (DE: 20,9). Un 68,18% de los pacientes tienen un diagnóstico de PTI primaria. De los 22, un paciente recibió avatrombopag en 1.ª línea, 3 en 2.ª línea y de los 18 restantes: 12 en 3.ª línea (54,55%), dos en 4.ª y dos en 6.ª línea (9,09%, respectivamente), uno en 5.ª y otro en 7.ª línea. El 45,45% de los pacientes habían recibido previamente eltrombopag, otro 27,27% romiplostim y un 9,09% recibieron ambos agonistas. Previo al *switch*, el 36,36% de los pacientes recibían medicación concomitante para su PTI (preferentemente prednisona en dosis < 5-10 mg/día). La dosis media de romiplostim previa al *switch* (n = 7) fue 494,28 mg/semana (160-700). La dosis media de eltrombopag previa al *switch* (n = 11) fue de 450 mg/semana (200-525). La dosis media inicial de avatrombopag fue de 165,45 mg/semana (140-280), 140 mg/día si se excluyen los cuatro pacientes que iniciaron con la dosis máxima de 280 mg: recuento plaquetario medio de 16.000/ml (5.000-32.000/ml). La dosis media de avatrombopag en el último control fue de 143,97 mg/semana (7,5-280), de 128,19 mg si se excluyen los cuatro pacientes que iniciaron con la dosis máxima. En estos últimos, la dosis media final fue 215 mg/semana (20-280). De estos cuatro pacientes, tres alcanzaron respuesta parcial (conforme la definición del ITP Working Group, 2009) en el primer control al mes y el 4.º paciente a los 60 días. Si solo se consideran los pacientes que efectúan el *switch* por comodidad o que lo reciben como primera línea en recaída/refractarios a corticosteroides (12/22), la dosis media final de avatrombopag fue de 98,33 mg/semana (10-280). Hay diferencias estadísticamente significativas en los recuentos plaquetarios a lo largo del tratamiento con avatrombopag (ANOVA; p = 0,0018), con un incremento sostenido del recuento plaquetario (media previa de 51.000/ml que aumenta a ≥ 140.000 /ml). De subrayar que el paciente que recibió avatrombopag en 1.ª línea alcanzó la remisión completa, lo que nos permitió suspender el tratamiento. El coste semanal del tratamiento de los 18 pacientes tratados con agonistas previo al *switch* era 12.657,67 euros (703,2 euros/paciente/semana) (Figs. 1 y 2). A los 3 meses se advierte ya la reducción del coste

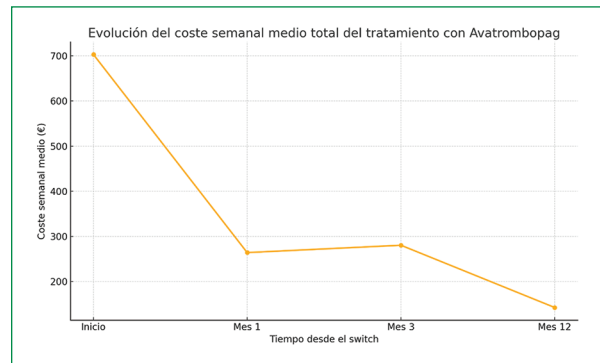


Figura 1. Evolución del coste semanal medio.

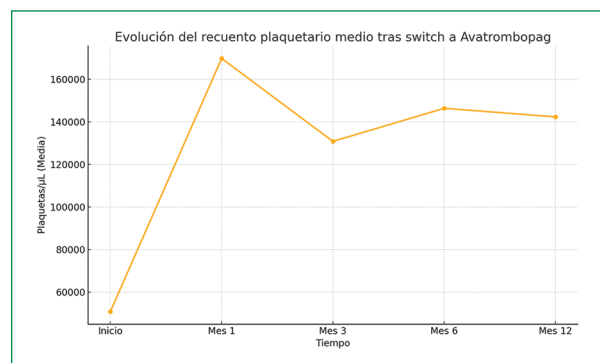


Figura 2. Evolución del recuento plaquetario medio tras el *switch*.

económico: el coste total semanal es de 5.886,34 euros, con un coste semanal medio por paciente de 280,30 euros. A los 12 meses, se advierte una consolidación de esa tendencia a la reducción de coste con un coste total semanal de 5.808,41 euros y un coste medio por paciente/semana de 264,02, implicando una reducción del coste del 54,11% y del 62,45% por paciente, respectivamente. La diferencia es estadísticamente significativa (prueba de la t de Student, p < 001). De hecho, con menos del 50% del coste del tratamiento previo se trata a cuatro pacientes más, advirtiéndose una reducción de la necesidad de tratamiento concomitante (pasa de 8 a 4 pacientes) si bien, dado el escaso número de pacientes, carece de significación estadística (chi cuadrado; p = 0,366) (Figs. 1 y 2). Al analizar el efecto del *switch* de eltrombopag a avatrombopag (n = 10) se excluyen dos pacientes que habían fracasado a eltrombopag (un paciente en 7.ª línea de tratamiento y otro en 4.ª), recuperados con avatrombopag a dosis máxima (280 mg/semana). Uno de ellos había recibido seis líneas previas de

Tabla 1. Comparación de los distintos estudios

Característica	Estudio AVESPA ³ (GEPTI)	NOR-ITP (Noruega) ⁶	HU Álvaro Cunqueiro, EOXI Vigo
Diseño	Retrospectivo multicéntrico	Retrospectivo/prospectivo multicéntrico	Retrospectivo, unicéntrico
Muestra total	268 pacientes con PTI tratados con Ava	87 pacientes con PTI (14 tratados con Ava)	22 pacientes tratados con Ava
Edad media	59 años	60 años	55,9 años
% mujeres	58%	50%	59%
Inicio de uso de Ava	2022-2024	Uso creciente en 2022-2023	Desde finales de 2023
Primera línea con Ava	Muy baja (1,1%)	16% de TPO-RA usados en fase «nueva» de la PTI	1 paciente (4,5%)
Uso tras otros TPO-RA	Sí (eltrombopag y romiplostim, incluso en combinación)	Sí	El 81,8% habían usado eltrombopag y/o romiplostim
Tasa de respuesta global	El 92% lograron $\geq 50 \times 10^9/l$	100% para Ava (14/14)	Mejora significativa (de 51.000 a $> 140.000/\mu l$; $p = 0,0018$)
SROT (respuesta fuera de tratamiento)	No evaluado	6% eltrombopag, 9% romiplostim (no reportado para Ava)	1 paciente suspendió tratamiento tras remisión completa
Discontinuación por remisión	No detallada claramente	29% (Ava), 30-36% (otros TPO-RA)	1 caso con remisión completa
Tiempo a respuesta (mediana)	13 días (RIQ: 7-21)	7 días (Ava), 10 (eltrombopag)	No detallado
Tratamiento concomitante	Reducción en el 80% de pacientes con corticosteroides	No analizado en detalle	Se redujo en 4 de 8 pacientes (no significativo)
Seguridad (EA)	Trombocitosis (15%), TEV (4,5%), EA no graves en 17%	EA en 25%; trombosis 2%, fibrosis 2%	No se reportan EA graves
Costes	No evaluados	No evaluados	Reducción del 54,1% del coste total y 62,45% por paciente
Relevancia clínica destacada	Alta eficacia en casos refractarios y reducción de corticosteroides	Aumento de prescripción de Ava como primera opción en 2.ª línea (desde 2022-2023)	Alta eficacia, menor variabilidad y gran eficiencia económica

Ava: avatrombopag; EA: eventos adversos; GEPTI: grupo español de púrpura trombocitopénica idiopática; HU: hospital universitario; RIQ: intervalo intercuartílico; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; TEV: enfermedad tromboembólica venosa; TPO-RA: agonistas del receptor de trombopoyetina.

tratamiento, el otro tres. El coste de los ocho pacientes restantes era de 6.024 euros/semana, que se reduce a 4.718 euros/semana en el control de los 12 meses (reducción del 22%), si bien se advierte un incremento del coste con la dosis de inicio (1.º mes).

Discusión

A pesar del pequeño tamaño de nuestra serie, los resultados son muy elucidativos. Amén de las ventajas que se observan desde un punto de vista clínico, con el aumento del recuento plaquetario medio (Fig. 3) en relación con los tratamientos previos, se objetiva una reducción considerable del coste económico asociado

al uso de agonistas, aumentando la cantidad de pacientes potencialmente tratables con el mismo presupuesto. De la misma forma se observa una tendencia a reducción de dosis con el tiempo tanto en pacientes que inician con la dosis estándar (140 mg/día, reducción del 9%) como en pacientes que inician con la dosis máxima (280 mg/día, reducción del 23%). Observamos que la reducción de dosis fue más marcada en pacientes que iniciaron avatrombopag por conveniencia o como primera línea en recaída precoz/refractoriedad (reducción del 30%), frente a aquellos que lo recibieron tras múltiples líneas o por pérdida de respuesta. Este hallazgo podría explicarse por una mayor sensibilidad terapéutica en fases menos avanzadas de la

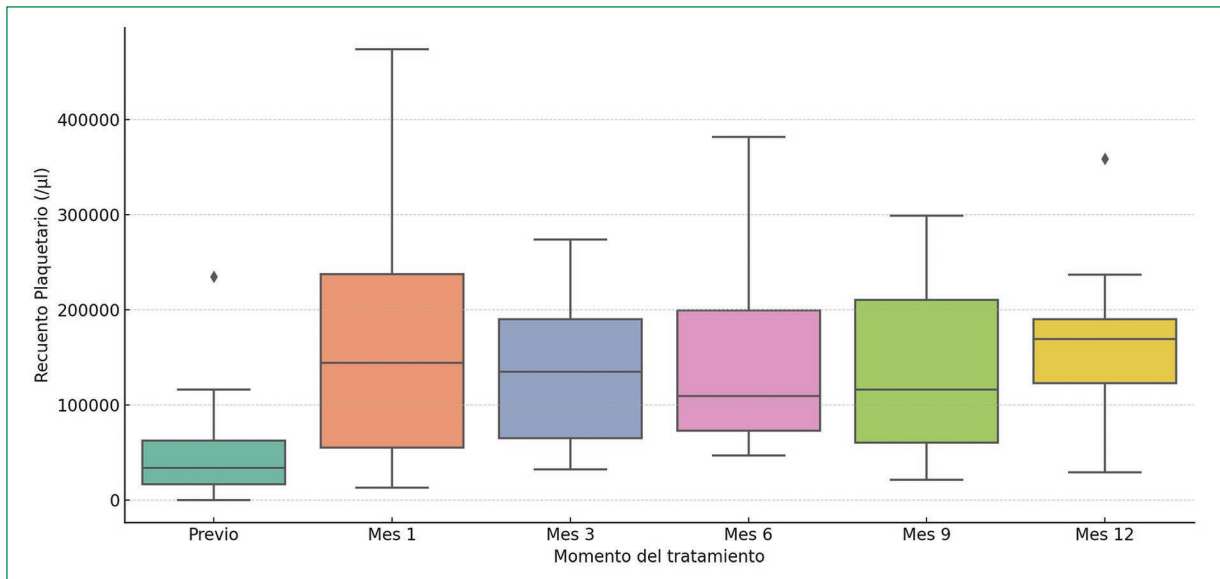


Figura 3. Distribución del recuento plaquetario en distintos momentos del tratamiento con avatrombopag. La mediana (línea dentro de cada caja) se eleva con el tiempo, lo que sugiere una mejora sostenida. La dispersión de los valores (alto rango intercuartílico) indica que hay variabilidad en la respuesta entre pacientes, especialmente en los primeros meses.

enfermedad y una menor exposición previa a inmunosupresores u otros agonistas, lo que permitiría alcanzar objetivos terapéuticos con menores requerimientos de dosis. Estos hallazgos se alinean con los resultados del estudio español en vida real³. En este, a pesar de no reportarse las dosis medias tras el *switch* (lo cual impide hacer una estimación de la eficiencia del cambio), sí se indica que la mayoría de los pacientes que persistieron en avatrombopag usaban menos de 140 mg/semana al final del estudio, sin especificar un rango medio exacto ni detallando los esquemas concretos dentro de esa categoría. En total son 23 pacientes que comenzaron avatrombopag por motivos distintos al fallo terapéutico, de los que un 95,7% alcanzaron respuesta y el 62% empleaban dosis $\leq$ 140 mg/semana. De los 23 pacientes solo 10 habían recibido previamente uno o los dos agonistas (romiplostim/eltrombopag). Estos resultados también son consistentes con los hallazgos del estudio prospectivo de Tarantino et al.⁷, que evaluó específicamente a 44 pacientes adultos con PTI que cambiaron de eltrombopag o romiplostim a avatrombopag, manteniendo una respuesta plaquetaria adecuada sin periodo de lavado. Además de la estabilidad en los recuentos plaquetarios, se observó una mejora significativa en la satisfacción del tratamiento, especialmente en los dominios de conveniencia y eficacia, medidos mediante la escala TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire

for Medication). La ausencia de eventos trombóticos, la baja incidencia de efectos adversos graves y la percepción positiva de los pacientes refuerzan el perfil favorable del avatrombopag en escenarios clínicos donde se busca mejorar tolerancia o adherencia, aspecto que también se refleja en nuestra serie. La validez clínica del cambio terapéutico, incluso en pacientes respondedores a tratamientos previos, permite plantear el *switch* no solo como una solución ante fallos terapéuticos, sino como una estrategia proactiva para optimizar conveniencia, seguridad o eficiencia del tratamiento.

La publicación de Tomasello⁶ no indica promedio de dosis, pero sí que el avatrombopag y el romiplostim presentan una respuesta más rápida en términos de mediana (7 días) en comparación con eltrombopag (10 días), y además, que la variabilidad (amplitud del RIQ) es similar entre los tres agentes. Al igual que en el AVESPA³, se indica que con avatrombopag, probablemente por el tiempo de seguimiento más corto, no se puede determinar la SROT (tasas de discontinuación y respuesta sostenida fuera del tratamiento). Tampoco es posible hacer un análisis de coste-eficiencia con los datos comunicados, pero los resultados refuerzan el uso creciente y eficaz de avatrombopag, como opción de primera o segunda línea por su alta tasa de respuesta inicial y respuesta completa (100% vs. 61% romiplostim y 56% eltrombopag). En relación con el uso

de avatrombopag en primera línea, el estudio AVESPA reporta un 1,1% del total de pacientes, en nuestro caso un paciente (4,5%) que alcanzó además la remisión completa. El AVESPA reporta que el 80% de los pacientes redujeron o suspendieron el tratamiento concomitante, en tanto que este porcentaje en nuestra serie es del 50%, pero parece existir una tendencia positiva en ese sentido, no valorada explícitamente en la serie noruega (Tabla 1). Obviamente, esa reducción o suspensión se asocia a una reducción del coste económico del tratamiento en estos pacientes. Recientemente se publicaba un trabajo de Cooper et al.⁸ que evalúa la relación coste-efectividad del avatrombopag en comparación con eltrombopag y romiplostim como tratamiento de segunda línea para adultos con PTI en el Reino Unido usando un modelo de Márkov con horizonte temporal de por vida para estimar resultados clínicos y económicos desde la perspectiva del National Health Service (NHS). En su evaluación consideran aspectos relacionados con la eficacia clínica y también los eventos clínicamente relevantes como hemorragias, tratamientos concomitantes y efectos secundarios relacionados con el tratamiento. El ICER (ratio incremental coste-efectividad) respecto a romiplostim muestra que el avatrombopag es dominante, o sea, más efectivo y menos costoso. Respecto al eltrombopag, el ICER es de £5,982/QALY (año de vida ajustado por calidad), dato muy bueno desde la perspectiva del sistema de salud del Reino Unido donde se suele considerar coste-efectivo un tratamiento si su ICER se encuentra por debajo del umbral de £20,000-£30,000 por QALY. Este análisis de Cooper apoya el uso de avatrombopag como tratamiento de segunda línea coste-efectivo para la PTI en adultos, con ventajas claras frente a romiplostim y una relación favorable de coste-efectividad frente a eltrombopag y si bien las limitaciones metodológicas requieren cautela, los resultados son sólidos y pueden ayudar a la toma de decisiones clínicas y de política sanitaria. Hay que tener en cuenta que el ICER en España es similar al considerado en el Reino Unido. En este sentido, a pesar de no disponer de datos directos sobre años de vida ajustados por calidad (QALY), se puede hacer una simulación (con uso de IA generativa) del ICER utilizando como estimador de efectividad la tasa de respuesta del estudio AVESPA³ (92,2%). Esta se comparó con una tasa media histórica de respuesta del 65% para otros TPO-RA como eltrombopag y romiplostim. Aplicando los costes anuales antes y después del cambio a avatrombopag en nuestro centro (36.566,4 vs. 13.729 € por paciente), el ICER calculado fue de -83.953 €/QALY, lo que

indicaría que el avatrombopag sería una alternativa dominante (más eficaz y menos costosa). Esta simulación, aunque preliminar, refuerza el impacto clínico y económico favorable observado en nuestra experiencia local.

Conclusiones

En nuestra experiencia, el *switch* a avatrombopag ha sido un éxito tanto clínico por su alta eficacia (mejora los recuentos de plaquetas con menor variabilidad) como por su eficiencia, por la importante reducción de los costes del tratamiento de la PTI (54,1%), permitiendo tratar más pacientes con la mitad de coste (reducción del coste semanal por paciente del 62,45%). Sería importante efectuar un análisis multivariante, pero el pequeño tamaño muestral condiciona este tipo de análisis, así como poder determinar si la reducción de tratamiento concomitante tiene significación estadística. La reducción de este en el 50% de los pacientes estaría respaldada por las observaciones reportadas desde otros estudios en vida real en nuestro medio. La reducción del coste total semanal y por paciente a los 12 meses es muy significativa estadísticamente y resalta el impacto económico favorable del cambio al «nuevo» agonista. En nuestra opinión estos datos plantean serias dudas sobre la idoneidad de un uso generalizado de futuras formulaciones genéricas de eltrombopag en la que, más allá del coste, no se entreve ninguna ventaja respecto al avatrombopag. El avatrombopag, como agonista de segunda generación, ha conseguido subsanar las carencias que presenta el eltrombopag (agonista oral de 1.ª generación), tales como la no interferencia con alimentos o la no necesidad de monitorización hepática. Estas carencias no serán subsanadas por el eltrombopag genérico. Los resultados del estudio AVESPA³ ya aportaban evidencia robusta sobre el uso de avatrombopag en práctica clínica, respaldando su inclusión como alternativa de segunda línea (o incluso de primera) en el manejo de la PTI. Sus resultados respaldan el uso en pacientes refractarios y en contextos donde se busca minimizar la inmunosupresión o reducir riesgo de sangrado, con una alta eficacia incluso en subgrupos complejos, y con un perfil de seguridad muy aceptable. Por ejemplo, presenta una incidencia de eventos tromboembólicos tan baja como del 4%. De hecho, diferentes autores^{9,10} afirman que el avatrombopag, en relación con los otros TPO-RA, parece ser la opción óptima como tratamiento de segunda línea para la PTI en adultos, ya que presenta el mayor beneficio como tratamiento de segunda línea a corto plazo a la

espera de demostrar su capacidad para conseguir remisiones completas y tasas de discontinuación. Los resultados del análisis de coste-efectividad británico⁷ se ven reforzados por la evidencia clínica del estudio AVESPA³ y del registro noruego⁵, que destacan la eficacia, seguridad y perfil favorable del avatrombopag en práctica real, aunque solo el estudio noruego contempla el análisis de la tasa de discontinuación. Estos hallazgos se complementarían con análisis locales como el de nuestro centro, que demuestra su impacto presupuestario directo, con una reducción significativa del gasto en TPO-RA sin comprometer eficacia, con la limitación del pequeño tamaño muestral. A la espera de un análisis de coste-efectividad en nuestro medio, parece claro que la convergencia de los distintos resultados respaldaría la consideración del avatrombopag como agonista preferente en decisiones clínicas (primera elección dentro de la segunda línea en PTI) y en políticas sanitarias, de forma similar a lo que acontece en países de nuestro entorno como Noruega.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

El autor declara haber participado en reuniones y advisory boards de Octapharma, Novo Nordisk, CSL Behring, Sobi y Amgen.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su institución para acceder a los datos de las

historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que se utilizó inteligencia artificial para la creación de las figuras 1 y 2 y para el análisis estadístico.

Referencias

1. Mingot-Castellano ME, Canaro Hirnyk M, Sánchez-González B, Álvarez-Román MT, Báñez-García A, Bernardo-Gutiérrez A, et al. Recommendations for the clinical approach to immune thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). *J Clin Med*. 2023;12:6422. doi: 10.3390/jcm12206422.
2. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. Phase 3 randomised study of Avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018;183:479-90. doi: 10.1111/bjh.15573
3. Pascual-Izquierdo C, Sánchez-González B, Canaro-Hirnyk MI, García-Donas G, Menor-Gómez M, Gil-Fernández JJ, et al. Avatrombopag in immune thrombocytopenia: a real-world study of the Spanish ITP Group (GEPTI). *Am J Hematol*. 2024;99:2328-39. DOI: 10.1002/ajh.27498
4. Ficha técnica avatrombopag [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [última entrada: 8/6/2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1191373/P_1191373.html
5. Rodríguez-López M, Ocampo Martínez R, Nuñez Vázquez RJ. Indirect comparison of two real-life studies in immune thrombocytopenia using artificial intelligence. *Hemost Trombos*. 2024;1(1):25-34. DOI: 10.24875/RHT.M24000012
6. Tomasello R, Garabet L, Pettersen H, Tjønnfjord E, Tsykunova G, et al. Real-world use, effectiveness and safety of romiplostim, eltrombopag and avatrombopag in immune thrombocytopenia: data from the Norwegian ITP Registry. *Blood*. 2023;142(Suppl 1) 3952. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-182848>
7. Tarantino MD, Mosalpuria K, Kolodny S, Zhang J, Vredenburg M, Jamieson BD. Safety, efficacy, and treatment satisfaction in adults with ITP who switched to avatrombopag from another TPO-RA. *Blood Adv*. 2025;9(11):3165-74. doi:10.1182/bloodadvances.2024015635
8. Cooper N, Guterres S, Pochopie M, Wilson K, James S, Toumi M, et al. The cost-effectiveness of avatrombopag versus eltrombopag and romiplostim in the treatment of patients with immune thrombocytopenia in the UK. *J Mark Access Health Policy*. 2025;13(2):11. <https://doi.org/10.3390/jmahp13020011>
9. Liu Y, Zhang HX, Su J, Geng QC, Lin X, Feng CX. Efficacy and incidence of treatment related adverse events of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled study. *Acta Haematol*. 2023;146:173-84.
10. Deng J, Hu H, Huang F, Huang C, Huang Q, Wang L, et al. Comparative efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in adults with thrombocytopenia: a systematic review and network metanalysis of randomized controlled trial. *Front Pharmacol*. 2021;12:704093.

Profilaxis en pacientes con formas moderadas-leves de hemofilia: experiencia desde un hospital individual

Prophylaxis in patients with moderate and mild haemophilia: experience from a single centre

Carmen Rodríguez-Esteban*, Irene Castaño-Caballero, Raquel Iglesias-Varela, Elsa López-Ansoar y Manuel Rodríguez-López

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, EOXI Vigo, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia-SUR, Vigo, España

Resumen

Introducción: La profilaxis en la hemofilia como método preferido de tratamiento se restringía clásicamente a los pacientes con formas graves. **Objetivo:** Evaluar la implementación de profilaxis en pacientes con hemofilia moderada y leve, abordando su impacto en la reducción de sangrados y en calidad de vida. **Material y métodos:** Incluye nueve pacientes, analizando datos retrospectivos 12 meses antes y después de iniciar la profilaxis, datos recogidos de sus historias clínicas electrónicas. **Resultados:** Se observa una reducción significativa de la tasa anualizada de sangrado en un 96,78% para hemofilia A y un 91,67% para hemofilia B. Se emplearon concentrados de factores VIII y IX con distintos regímenes de infusión. La profilaxis mejoró la independencia hospitalaria y disminuyó los sangrados articulares, aunque con una carga asociada al tratamiento. **Conclusiones:** Se destaca la necesidad de un seguimiento temprano y adopción de la profilaxis en pacientes no graves para prevenir artropatías y mejorar la calidad de vida, alineándose con recomendaciones internacionales.

Palabras clave: Profilaxis. Hemofilia no grave. Tasa anualizada de sangrado (TAS). Calidad de vida.

Abstract

Introduction: Prophylaxis in hemophilia as a gold standard of treatment was classically restricted to patients with severe forms. **Objective:** To evaluate the implementation of prophylaxis in patients with moderate and mild hemophilia, addressing its impact on the reduction of bleeding and quality of life. **Materials and methods:** Nine patients were included, analyzing retrospective data 12 months before and after starting prophylaxis collected from their electronic medical records. **Results:** A significant reduction in the annualized bleeding rate was observed: 96.78% for hemophilia A and 91.67% for hemophilia B. Concentrates of factors VIII and IX were used with different infusion regimens. Prophylaxis improved hospital independence and decreased joint bleeding, although with a burden associated with treatment. **Conclusions:** The need for early follow-up and adoption of prophylaxis in non-severe patients to prevent arthropathies and improve quality of life is highlighted, in line with international recommendations.

Keywords: Prophylaxis. Non-severe hemophilia. Annualized bleeding rate (ABR). Quality of life.

*Correspondencia:

Carmen Rodríguez-Esteban

E-mail: carmen.rodriguez.esteban@sergas.es

Fecha de recepción: 07-12-2024

Fecha de aceptación: 28-07-2025

DOI: 10.24875/RHT.24000013

Disponible en línea: 30-07-2026

Hemost Trombos. 2025;3(2):53-57

www.revistahemostasiaytrombosis.com

Introducción

La hemofilia (A/B) es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X causado por una deficiencia del factor VIII (F8) o del factor IX (F9) caracterizadas clínicamente¹ por el sangrado, espontáneo o tras traumatismos, cuya gravedad se relaciona con la actividad plasmática residual de la proteína, distinguiéndose tres grados: grave (niveles < 1 UI/dl), moderado (1-5 UI/dl) y leve (5-40 UI/dl). Las formas moderadas son las menos frecuentes en la hemofilia A (HA)², no así en la HB, donde la frecuencia es similar para los distintos grados de gravedad (33%). Según las últimas guías de la Federación Mundial de Hemofilia, debería ofrecerse profilaxis (PPX) a los pacientes con HA o HB con fenotipo grave, y esto incluiría a algunos pacientes moderados con fenotipo clínico grave³, una práctica avalada por los resultados de varios estudios en vida real⁴⁻⁶. Las últimas guías británicas⁷ recomiendan considerar la PPX para todos los niños con niveles basales de F8 entre 1-3 UI/dl, amén de recomendar ofrecérsela a cualquier paciente hemofílico que presente uno o más hemartros espontáneos o que presenten daño articular establecido debido a hemartros que experimenten sangrado continuo.

Estas recomendaciones tienen toda la lógica, atendiendo a que «dos o tres sangrados en la misma articulación pueden causar daño progresivo e irreversible»⁸ o que «la gravedad del deterioro articular es el principal factor que afecta a la calidad de vida (CV) de nuestros pacientes»⁹. Reportamos la experiencia de nuestro centro con la implementación de la PPX en un grupo de pacientes moderados y leves que aceptan iniciar esta modalidad de tratamiento y cómo repercute en su CV tanto en términos de reducción del sangrado como de dependencia del hospital.

Objetivo

Evaluar el impacto de la PPX con concentrados de F8/F9 sobre la salud y CV de pacientes con formas moderadas/leves de hemofilia (A/B) en un centro de tercer nivel.

Método

Se procedió al análisis retrospectivo a partir de los datos clínicos de los pacientes con formas moderadas/leves de hemofilia que efectúan PPX con concentrado de factor (CF), recogidos de la historia clínica electrónica 12 meses después y 12 meses antes de

iniciar la PPX: tipo de hemofilia, nivel de factor por método coagulativo (OSA), tasa anualizada de sangrado (TAS) pre- y post-PPX, frecuencia de infusión (PPX) y consumo semanal de factor por kg de peso, nivel valle y presencia o no de artropatía, y tipo de PPX (primaria, secundaria, terciaria). Para la valoración de la CV se usó la herramienta EQ-5D (European Quality of Life-5 Dimensions). El análisis de los resultados fue descriptivo, expresándose, para variables cualitativas, en términos absolutos, como porcentajes (relativos) e intervalos de confianza; las variables cuantitativas se expresaron mediante media y desviación estándar.

Resultados

Se analizaron nueve pacientes, cinco con HA moderada, cuatro con HB moderada y uno con HB leve. Tres de los pacientes con HA eran pediátricos/adolescentes. La media de edad de los pacientes adultos es 46,8 años (35-73). De todos los pacientes del centro con hemofilia moderada (F8/F9 2-5 UI/dl), previamente en tratamiento a demanda, el 75% inició PPX con CF: de seis pacientes inicialmente incluidos, solo se analizó en cinco pacientes con HA (media F8: coagulativo 3,4 UI/dl) el consumo medio de factor que fue de 105 UI/kg/semana para SHL-CF8 (concentrado de F8 de vida media estándar) (3 veces/semana) y de 90 UI/kg/semana para EHL-CF8 (concentrado de F8 de vida media extendida) (2 veces/semana) (un paciente inició la PPX con EHL-CF8 una vez a la semana, pero solicitó un cambio a 2 veces/semana, ya que se sentía más seguro). PPX ajustada para nivel mínimo de 5 UI/dl. La reducción de la TAS total fue del 96,78% (media TAS total pre 6,2 y post 0,2) y no se registraron asistencias por sangrado al servicio de urgencias del centro tras iniciar la PPX. Un paciente sufrió un hemartro traumático del tobillo izquierdo que requirió tratamiento con dos dosis extra de EHL-CF8, autoadministrado en domicilio.

El 75% de pacientes con HB no grave están en PPX: cuatro moderados (nivel medio de F9 3,3 UI/dl) y un paciente leve (F9 6 UI/dl), todos con artropatía establecida a diferentes niveles y con distinto grado de gravedad, preferentemente a nivel del tobillo izquierdo. Todos ellos, menos uno, se sometieron a PPX con EHL-CF9 (concentrado de F9 de vida media extendida), una vez por semana, en dosis de 60 UI/kg. La reducción del TAS total fue del 91,67% (TAS total media pre 3 y post 0,25) y no precisaron asistencias por sangrado en el servicio de urgencias del centro.

Tabla 1. Características basales, régimen de profilaxis y evolución de la tasa anualizada de sangrado en los nueve pacientes incluidos

Nivel factor	TAS pre	Asistencias SU pre	PPX	CF	Nivel valle	TAS post	SU post	Artropatía	PPX
3,8 UI/dl	13	13	3. ^a semana	SHL 105 UI/kg/sem	> 5 UI/dl	1	0	No	Primaria
3,2 UI/dl	9	9	3. ^a semana	SHL 105 UI/kg/sem	4-5 UI/dl	0	0	No	Primaria
3,8 UI/dl	2	1	3. ^a semana	SHL 105 UI/kg/sem	5-6 UI/dl	0	0	No	Primaria
4 UI/dl	4	2	2. ^a semana	EHL 90 UI/kg/sem	5-6 UI/dl	0	0	Sí (tobillo I)	Terciaria
3,2 UI/dl	3	2	2. ^a semana	EHL 90 UI/kg/sem	4-5 UI/dl	0	0	Sí (codo D)	Terciaria
3,5 UI/dl	4	4	1. ^a semana	EHL 60 UI/kg/sem	5-6 UI/dl	1	0	Sí (tobillo I, codo I)	Terciaria
3 UI/dl	4	4	1. ^a semana	EHL 60 UI/kg/sem	5-6 UI/dl	0	0	Sí (tobillo I, cadera)	Terciaria
6 UI/dl	2	0	1. ^a semana	EHL 60 UI/kg/sem	> 6 UI/dl	0	0	Sí (tobillo I)	Terciaria
3,5 UI/dl	2	2	1. ^a semana	SHL 100 UI/kg/sem	ND	0	0	Sí (rodillas)	Terciaria

CF: concentrado de factor; EHL: concentrado de factor de vida media extendida (extended half-life); ND: no disponible; PPX: profilaxis; SHL: concentrado de factor de vida media estándar (standard half-life); SU: asistencia por sangrado al servicio de urgencias; TAS: tasa anualizada de sangrado.

Un paciente, en PPX semanal con 100 UI/kg de un SHL-CF9 (concentrado de F9 de vida media estándar) sufrió un hemartros traumático de la rodilla derecha que requirió tres dosis extras de SHL-CF9 hasta resolución, efectuando el tratamiento en el Hospital de Día de nuestro centro (Tabla 1). En relación con el EQ-5D-5L, la valoración media fue 0,8, lo que indica la presencia de algunos problemas en alguna de las dimensiones, pero bastante bueno (0,8-1), en general problemas leves-moderados relacionados con la movilidad. La puntuación en EVA (escala visual analógica) media fue de 90.

Discusión

Diferentes estudios han puesto de manifiesto que los pacientes con hemofilia leve-moderada también desarrollan lesiones articulares y corren el riesgo de requerir cirugías ortopédicas como consecuencia de los sangrados a ese nivel, por lo que, según las directrices actuales, es importante identificar y aplicar PPX en este grupo de pacientes, especialmente en aquellos con fenotipos hemorrágicos más graves. Una publicación reciente del grupo de La Paz, donde se evalúan los factores de riesgo asociados con artropatía en 85 pacientes con HA leve⁶ analizando distintas variables y relacionándolo con la presencia o ausencia de daño articular y el grado de artropatía cita dos variables con asociación independiente con artropatía: la edad (mediana de 42 años) y la actividad de factor en plasma

(mediana 10,5 UI/dl), estimando que el riesgo de artropatía aumenta un 7,9% por cada año adicional de vida y disminuye un 7,7% por cada incremento del 1 UI/dl en la actividad basal de factor y, además, cuando se desarrolla la artropatía, su gravedad podría estar influenciada por la actividad física desarrollada. En nuestro caso, los tres pacientes en PPX primaria son dos pediátricos y un adolescente (< 18 años) que efectúan una intensa actividad física, lo que justificaría aún más la implementación de la PPX como estrategia de tratamiento, mientras que el resto son pacientes adultos, con daño articular establecido.

Las observaciones del grupo de La Paz entroncan con observaciones previas como la comunicada por Wang et al.¹⁰ y Collins¹¹ que reportaban que la principal variable que condiciona la pérdida del rango de movilidad de las articulaciones en pacientes hemofílicos es el nivel plasmático de factor, especialmente si los niveles son < 10 UI/dl. En el estudio MoHem⁵, que evaluaba la prevalencia de artropatía en un grupo de 145 pacientes nórdicos con HA y HB moderada (mediana de edad de 28 años) concluía que la salud articular actual en dichos pacientes era bastante buena, pero observaban un subgrupo con artropatía grave y así, niveles de F8: C/F9 ≤ 3 UI/dl y la HA moderada se asociaron con un fenotipo hemorrágico más grave, por lo que sugerían efectuar PPX primaria a los pacientes con niveles de F8/F9 ≤ 3 UI/dl. Por otro lado, afirman que un aspecto clave para el deterioro articular es el tiempo que transcurre entre el primer sangrado y la edad al inicio de la

PPX (mediana 10 años), y además al comparar estos pacientes con una cohorte sueca de pacientes con HA grave en PPX observan que los pacientes moderados alcanzan un score HJHS (Haemophilia Joint Health Score) > 10 en la mitad de tiempo que los pacientes graves, lo cual da más sentido a la afirmación de Collins¹¹ a propósito de la diferencia que existe en cuanto a protección frente al sangrado entre un nivel basal de, por ejemplo, 2 UI/dl en un paciente moderado y un nivel «valle» del 2% en un paciente grave en PPX con CF. En nuestro trabajo los niveles basales de F8/F9 son ligeramente más elevados (3,4 y 3,3 UI/dl, respectivamente) pero el 100% de los pacientes presentan antecedente de hemartros (85 y 73%, respectivamente en el estudio MoHem).

En una publicación holandesa¹² evalúan el estado articular con recurso a la resonancia magnética (RM) en 51 pacientes con HA no grave (63% HA leve, 37% HA moderada), con aplicación del score HJHS. El nivel medio de F8:C es 10 UI/dl (RIQ 4-16 UI/dl) y una edad media de 43 años. La mediana del score HJHS era mayor en pacientes moderados (7 vs. 4 leves). Destacable es la presencia de depósitos de hemosiderina en el 14% de las articulaciones de pacientes que no habían presentado ningún sangrado articular a lo largo de su vida, lo cual traduciría la ocurrencia de microsangrados o sangrados subclínicos, por lo que deberíamos prestar más atención a la salud articular de pacientes con formas no graves de hemofilia. De hecho, en el estudio PROBE⁴, el 82,8% de los pacientes moderados en tratamiento a demanda presentan > 2-3 sangrados anuales.

En nuestro caso, la PPX ha demostrado ser eficaz, reduciendo la TAS y la carga de enfermedad asociada, a pesar de que requiere de la infusión regular de CF, lo cual aumenta la carga asociada al tratamiento. En el momento actual, para formas no graves de HB no hay alternativas terapéuticas más allá de la simple reposición intravenosa de F9, mientras que en HA existe la alternativa de la PPX subcutánea con recurso al emicizumab¹³, si bien en formas moderadas de HA (nivel de F8:C entre 1-5 UI/dl) con fenotipo clínico grave, lo cual a nivel teórico entraña una barrera a la hora de usar este producto en programas de PPX primaria, dada la dificultad para inferir el fenotipo hemorrágico con la aplicación del score propuesto desde los subcomités de la International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)¹⁴ a pesar de los buenos resultados reportados desde el ensayo clínico HAVEN-6¹⁵.

Álvarez Román et al. apuntan a que no se realiza una prevención adecuada del daño articular en formas

no graves de hemofilia¹⁶. En nuestro caso y globalmente, los pacientes se muestran satisfechos en relación con el impacto que la PPX ha tenido en su CV (solo se ha producido un abandono por la carga asociada al tratamiento), no solo por la disminución de los sangrados, también por la menor necesidad de recurrir al hospital, así como la desaparición del dolor articular, aumentando de forma progresiva su actividad física de una forma segura dada la protección extra que confiere la infusión regular de factor; una vez que edad y actividad residual de factor en plasma son variables que considerar a la hora de estimar el riesgo de sangrado y, por ende, de artropatía en este grupo de pacientes, es importante insistir en el seguimiento de estos pacientes no graves en las consultas¹⁷ y sería interesante considerar la adopción de programas de PPX primaria o secundaria desde la infancia de forma que, si bien la PPX en pacientes moderados no se consideraba mandatorio (p. ej., en el último registro español¹⁷ de pacientes con hemofilia, solo el 26,4% de los pacientes con HA moderada y el 24% de HB moderadas estaban en PPX), es previsible que su implementación se vaya generalizando en el futuro en estos pacientes a medida que más estudios vayan confirmando las observaciones actuales.

Nuestro trabajo presenta limitaciones: por un lado, el pequeño tamaño de nuestra serie no permite extraer evidencias concluyentes, especialmente cuando se trata de implementar una estrategia de tratamiento que comporta un coste económico elevado. Por otro lado, hubiera sido interesante la realización de la evaluación articular con recurso al HEAD-US antes y 12 meses tras el inicio de la PPX, de forma que poder comparar los resultados y objetivar el beneficio clínico de la PPX, más allá de la reducción de la TAS. De igual manera, la evaluación de la CV, determinada con recurso al EQ-5D-5L, no se efectuó antes sino al final, lo cual limita también su valoración.

Conclusión

En nuestra opinión es importante implementar la PPX como estándar de tratamiento en los pacientes con hemofilia moderada y leve (con fenotipo sangrante) para prevenir complicaciones articulares y mejorar la CV de estos pacientes. La reducción significativa en la TAS observada tanto en los pacientes con HA como en sus homónimos en HB respaldarían esta actitud terapéutica. Además del beneficio asociado a la reducción de la frecuencia de sangrado, se advirtió una disminución en la necesidad de visitas hospitalarias y

una mejora general en la percepción de los pacientes sobre su estado de salud.

Aunque la PPX requiere un compromiso significativo debido a las infusiones regulares, los beneficios superan las barreras, especialmente en términos de menor dolor articular y mayor capacidad para realizar actividades físicas de manera segura. En esta serie se subraya que la adopción temprana de PPX, incluso en pacientes no graves, podría prevenir el desarrollo de problemas articulares y reducir la carga de la enfermedad a largo plazo, si bien esto tiene que ser confirmado en el futuro.

Finalmente, decir que si bien la PPX en hemofilia no grave no es universalmente adoptada en el momento actual, es probable que su uso se generalice a medida que se acumulen más evidencias científicas de su efectividad.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Seaman CD, Xavier F, Ragni MV. Hemophilia A (Factor VIII Deficiency). *Hematol Oncol Clin North Am*.2021;35(6):1117-29. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.07.006
2. Aznar JA, Abad-Franch L, Cortina VR, Marco P; Inherited bleeding disorders group from the Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis. The national registry of haemophilia A and B in Spain: results from a census of patients. *Haemophilia*. 2009;15(6):1327-30. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02101.x
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158. DOI: 10.1111/hae.14046
4. Chai-Adisaksopha C, Noone D, Curtis R, Frick N, Nichol MB, Germini F, et al. Non-severe haemophilia: Is it benign? - Insights from the PROBE study. *Haemophilia*. 2021;27 Suppl 1:17-24. <https://doi.org/10.1111/hae.14105>
5. Måseide RJ, Berntorp E, Astermark J, Olsson A, Bruzelius M, Frisk T, et al. Joint health and treatment modalities in Nordic patients with moderate haemophilia A and B - The MoHem study. *Haemophilia*. 2020;26(5):891-7. DOI: 10.1111/hae.14114
6. De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchan EC, Álvarez-Roman MT, Martín-Salces M, Rivas-Pollmar I, Jimenez-Yuste V. Arthropathy in people with mild haemophilia: exploring risk factors. *Thromb Res*. 2022;211:19-26. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.01.010>
7. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al. British Society for Haematology Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2020;190:684-5. doi: 10.1111/bjh.16704
8. Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A. The burden of haemophilia: is one bleed too many? *Haemophilia*. 2014;20:459-63. <https://doi.org/10.1111/hae.12375>
9. Coppola A, Cerbone AM, Mancuso G, Mansueto MF, Mazzini C, Zanon E. Confronting the psychological burden in haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(1):23-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02280.x>
10. Wang M, Recht M, Iyer NN, Cooper DL, Soucie JM. Hemophilia without prophylaxis: assessment of joint range of motion and factor activity. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(6):1035-45. DOI: 10.1002/rth2.12347
11. Collins PW, Obaji SG, Roberts H, Gorsani D, Rayment R. Clinical phenotype of severe and moderate haemophilia: Who should receive prophylaxis and what is the target through level? *Haemophilia*. 2021;27:192-8. DOI:10.1111/hae.14201
12. Zwagemaker AF, Kloosterman FR, Hemke R, Gouw SC, Coppens M, Romano LGR, et al. Join status in patients with non severe Hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2022;20(5):1126-37. <https://doi.org/10.1111/jth.15676>
13. Ficha técnica Hemlibra® [Internet]. Centro de información online de medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181271002/FT_1181271002.html
14. Mancuso ME, Bidlingmaier C, Mahlangu JN, Carcao M, Tosetto A, for the Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders. The predictive value of factor VIII/factor IX levels to define the severity of hemophilia: communication from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16:2106-10. <https://doi.org/10.1111/jth.14257>
15. Négrier C, Mahlangu J, Lehle M, Chowdary P, Catalani O, Bernard RJ, et al. Efficacy of emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2023;10:e168-77. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00377-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00377-5)
16. Álvarez Román MT, de la Corte Rodríguez H, Bonanad Boix S, Mingot-Castellano ME, Fernández Mosteirin N. The factor VIII treatment history of non-severe hemophilia A: COMMENT. Joint damage in adult patients with mild or moderate hemophilia A evaluated with the HEAD-US system. *J Thromb Haemost*. 2021;19:2638-41. <https://doi.org/10.1111/jth.15475>
17. Aznar JA, Altisent C, Alvarez Roman MT, Bonanad S, Mingot Castellano E, López MF. Moderate and severe haemophilia in Spain: An epidemiological update. *Haemophilia*. 2018;24(3):e136-e139. doi: 10.1111/hae.13462

Inhibidores en hemofilia A no grave: a propósito de un caso

Inhibitors in non-severe hemophilia A: a case report

Gala Cabirta-Touzón*, Irene Castaño, Raquel Iglesias-Varela y Manuel Rodríguez-López

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, EOXI Vigo, Vigo, España

Resumen

Introducción: El desarrollo de anticuerpos inhibidores frente al factor VIII (F8) es una complicación en cerca del 30% de los pacientes con hemofilia A grave, aumentando la frecuencia de sangrados y la resistencia al tratamiento. **Objetivo:** Reportar la experiencia en el manejo de un inhibidor o anticuerpo neutralizante frente al F8 en un paciente con hemofilia A leve en un centro de tercer nivel y hacer una breve revisión crítica del tema. **Material y métodos:** La mutación identificada fue c.6301 C > G en el exón 22 del gen F8, sin correspondencia con las variantes missense de mayor riesgo conocidas. Ante la ausencia de respuesta a desmopresina, se trató el episodio hemorrágico con factor VIIa recombinante y se inició inmunosupresión con prednisona. Al séptimo día, ante la elevación del título a 17 UB, se añadió rituximab (anti-CD20) en pauta estándar de 4 dosis semanales. **Resultados:** El inhibidor se negativizó a los 2,5 meses y el FVIII: C recuperó valores basales a los 3,5 meses, con respuesta positiva al test de DDAVP. A los 12 meses el paciente permanece en remisión completa. **Conclusiones:** El caso ilustra la heterogeneidad en el manejo de los inhibidores en hemofilia A no grave, la ausencia de guías estandarizadas y la necesidad de individualizar la estrategia terapéutica. Se discute el papel complementario del emicizumab y se destacan los factores de riesgo modificables (dosis de FVIII, duración del tratamiento, tipo de cirugía) para prevenir esta complicación.

Palabras clave: Hemofilia A no grave. Inhibidor AntiF8. Inmunosupresión. Erradicación.

Abstract

Introduction: The development of inhibitory antibodies against factor VIII (FVIII) is a complication in approximately 30% of patients with severe hemophilia A, increasing bleeding frequency and resistance to treatment. **Objective:** To report the experience of a tertiary care center in the management of an inhibitor or neutralizing antibody against FVIII in a patient with mild hemophilia A and to provide a brief critical review of the topic. **Material and methods:** The identified mutation was c.6301 C > G in exon 22 of the F8 gene, not among the missense variants previously associated with the highest inhibitor risk. In the absence of DDAVP response, the acute bleeding episode was managed with recombinant factor VIIa, and immunosuppression with prednisone was initiated. On day 7, as the inhibitor titre rose to 17 BU, rituximab (anti-CD20) was added at the standard dose of 375 mg/m² weekly for four weeks. **Results:** The inhibitor became undetectable at 2.5 months, and baseline FVIII: C levels were restored at 3.5 months, with a positive DDAVP challenge. At 12 months, the patient remains in complete remission. **Conclusions:** This case highlights the heterogeneity in managing inhibitors in non-severe haemophilia A, the lack of standardised guidelines, and the need for an individualised therapeutic approach. The complementary role of emicizumab is discussed, along with modifiable risk factors — FVIII dose, treatment duration, and surgical exposure — for inhibitor prevention.

Keywords: Non-severe haemophilia A. Inhibitors AntiFVIII. Immunosuppression. Eradication.

*Correspondencia:

Gala Cabirta-Touzón

E-mail: Gala.Cabirta.Touzon@sergas.es

Fecha de recepción: 11-11-2024

Fecha de aceptación: 28-03-2025

DOI: 10.24875/RHT.24000007

Disponible en línea: 30-07-2026

Hemost Trombos. 2026;3(2):58-62

www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El desarrollo de anticuerpos inhibidores frente al factor VIII (F8) es una complicación en cerca del 30% de los pacientes con hemofilia A grave, aumentando la frecuencia de sangrados y la resistencia al tratamiento. En la hemofilia A leve (F8:C > 5%), la desmopresina (DDAVP, 1-desamino-8-D-arginina vasopresina) es la primera opción terapéutica¹ si hay respuesta y según la gravedad del sangrado y la duración del tratamiento^{1,2}; si fracasa (40-50% de los casos), los concentrados de F8 (CF8) son el tratamiento de elección. La incidencia de inhibidores en estos pacientes es variable (3-13%), pero existen genotipos de F8 asociados a tasas más altas^{3,4}. Eckhardt et al.⁴ identificaron, entre las 250-300 mutaciones *missense* descritas, 19 mutaciones de especial riesgo localizadas en el dominio A2 de la cadena pesada y en los dominios A3, C1 y C2 de la cadena ligera del F8, algunas con un riesgo de desarrollo de inhibidor superior al 20-40%. Por otro lado, el riesgo se mantiene elevado a lo largo de la vida y, a diferencia de lo que ocurre en la hemofilia A grave, no disminuye a partir de los 50 primeros días de exposición (> 50 días de exposición [DE])⁵.

El objetivo del presente estudio es reportar la experiencia en el manejo de un inhibidor o anticuerpo neutralizante frente al F8 en un paciente con hemofilia A leve en un centro de tercer nivel y hacer una breve revisión crítica del tema.

Método

Se describe el caso clínico de un paciente con hemofilia A leve que desarrolló un inhibidor de alto título (> 5 unidades Bethesda [UB]) tras el tratamiento intensivo efectuado por un hematoma espinal dorsal aparentemente espontáneo. Se describe la estrategia seguida para su erradicación.

Descripción y resultados

Se trata de un varón de 20 años con diagnóstico de hemofilia A leve (F8:C 14%, F8 cromogénico 12%) sin inhibidor a los 13 años de edad, en el contexto de una rotura de menisco externo derecho y hemartros traumático secundario en la rodilla derecha. En ese momento no tenía antecedentes familiares conocidos de hemofilia, pero el estudio genético efectuado *a posteriori* mostró una mutación c.6301 C > G (según la secuencia de referencia NM_000132.3) en el exón 22 del gen del F8. Siguió tratamiento intensivo con CF8

recombinante (moroctocog alfa) durante 6 días, completando el tratamiento con DDAVP, e inició profilaxis secundaria durante 4 semanas con moroctocog alfa y DDAVP alternante, 3 días por semana, hasta completar la fisioterapia. Los cribados del inhibidor contra el F8 a los 30 y 60 días fueron negativos (< 0,4 UB). Recibió asistencias puntuales para procedimientos dentarios, resueltas con uso de DDAVP y ácido tranexámico. Cinco años después acude al servicio de urgencias de nuestro centro por dolor de espalda, central, irradiado, de inicio progresivo, de aproximadamente 3 semanas de evolución, sin aparente relación con ninguna actividad. En la tomografía computarizada se observa una imagen compatible con hematoma espinal dorsal epidural. Se decide su ingreso e inicio de tratamiento intensivo con moroctocog alfa durante 2 semanas, y posteriormente profilaxis alternando moroctocog alfa y DDAVP hasta completar 1 mes de tratamiento. En el primer control postratamiento, al mes, el inhibidor anti-F8 es negativo (< 0,4 UB). Tres semanas más tarde acude de nuevo a urgencias por dolor en la fosa iliaca derecha, espontáneo, irradiado al testículo. En la ecografía abdominal se observa un hematoma periureteral de 2 x 3 cm. El desarrollo espontáneo del hematoma, junto con el tratamiento intensivo reciente, nos alertó del posible desarrollo de un anticuerpo inhibidor. Se realizó el test de Bethesda y demostró la presencia de un anticuerpo contra el F8 de alto título (12,8 UB) (F8:C 5,6%), que es un evento adverso ya reportado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ante la ausencia de respuesta a la DDAVP, se inició tratamiento con factor VII activado recombinante (rFVIIa), con buena respuesta y resolución del cuadro en aproximadamente 7 días. Simultáneamente se inició tratamiento inmunosupresor con corticosteroides (prednisona, 1 mg/kg al día). Siete días más tarde, ante el aumento del título del anticuerpo (17 UB), se asoció anticuerpo monoclonal anti-CD20 a la dosis habitual (375 mg/m² a la semana, 4 semanas). A los 14 días se inició la reducción progresiva de la corticoterapia en aproximadamente 2 meses, manteniendo una dosis de 5 mg durante 2 semanas más y luego 5 mg a días alternos otras 2 semanas, hasta completar 3 meses de tratamiento inmunosupresor. El título de inhibidor fue descendiendo gradualmente (Tabla 1) hasta negativizarse a los 2,5 meses de iniciada la inmunosupresión. Los niveles de F8:C alcanzaron el valor normal para el paciente a los 3,5 meses, momento en que se repitió el test de DDAVP y fue respondedor (F8:C > 50% a las 4 horas). Se efectuó estudio farmacocinético con recurso a WAPPs-Hemo, administrándole una

Tabla 1. Tratamiento y evolución del inhibidor

Días	Título del inhibidor	Tratamiento	Tratamiento adicional
Día 1	12,8 UB	PDN 1 mg/kg/día	
Día 7	17 UB	PDN 1 mg/kg/día	Anti-CD20 375 mg/m ² /sem
Día 14	13 UB	Inicia reducción progresiva de PDN	2. ^a dosis anti-CD20
Día 21	10 UB		3. ^a dosis anti-CD20
Día 28	5,6 UB		4. ^a dosis anti-CD20
Día 35	4 UB	Mantiene PDN en descenso	
Día 75	< 0,4 UB	PDN 5 mg a días alternos	
Día 90	< 0,4 UB	Fin PDN	
Día 105	< 0,4 UB F8:C 14,6% Test de respuesta a DDAVP: respondedor		

DDAVP: desmopresina; PDN: prednisona; S/D: solvente/detergente.

dosis de 40 UI/kg de factor Von Willebrand y factor VIII en combinación (Fanhdi®). Los resultados confirmaron el éxito del tratamiento (recuperación del 82%, semivida terminal de 9 horas). Actualmente, más de 12 meses después, continúa en remisión completa y solo ha requerido tratamiento por un hematoma leve en el bíceps humeral derecho traumático, que se resolvió con DDAVP y antifibrinolíticos.

Discusión

A diferencia de lo que sucede con los inhibidores en las formas graves de hemofilia A, en los pacientes con formas leves o moderadas que desarrollan un anticuerpo neutralizante hay que destacar la ausencia de guías que estandaricen el manejo de esta complicación, así como la gran heterogeneidad en cuanto a las recomendaciones reportadas en la literatura científica. Se trata de un problema serio que impacta de manera muy negativa en todas las esferas del paciente, desde la clínica hasta el plano psicológico. La clínica hemorrágica es hasta 10 veces superior que la de los pacientes sin inhibidor, con una tasa anual de sangrados de 1,1 (rango intercuartílico [RIC]: 0,1-2,5)⁶, a menudo presentando un fenotipo hemorrágico similar al de los pacientes con formas adquiridas de hemofilia A (40%)⁶. La intensidad del tratamiento recibido^{1,3,7}, así como una duración de este mayor de 10 días, influyen en el riesgo de desarrollar un inhibidor en estos pacientes. Nuestro paciente recibió tratamiento casi 10 días, con dosis de CF8 > 40-45 UI/kg al día. En relación con

la mutación⁴, hay mutaciones asociadas a mayor riesgo de desarrollo del inhibidor. La mutación presente en nuestro paciente se ha reportado en tres casos de la base de datos de la European Association for Haemophilia and Allied Disorders (<https://db.eahad.org/>; consultado el 9 de noviembre de 2024). Es una mutación *missense* que comporta un cambio de aminoácido (p. (His2101Asp)), si bien no se corresponde con ninguna de las mutaciones *missense* asociadas a mayor riesgo de desarrollo de inhibidor, como Trp2229Cys (riesgo del 41,7%) o Asp2074Gly (riesgo del 21,25%). En cuanto a la estrategia de erradicación, no existen guías de actuación¹. La experiencia es limitada y va desde la simple observación hasta estrategias de inducción de tolerancia inmunitaria similares a las empleadas en pacientes con formas graves de hemofilia A congénita pasando por el uso de inmunosupresión, de forma similar a la empleada en el manejo de la hemofilia adquirida. El emicizumab tiene indicación para la profilaxis del sangrado en estos pacientes y ha demostrado su eficacia tanto en fase de ensayo⁸ como en la vida real⁹, por lo que puede ser complementario a cualquiera de las estrategias de abordaje anteriormente citadas. Hay reportes en la literatura a propósito de los resultados de los distintos enfoques. El INSIGHT Study Group³ incluyó 101 pacientes con formas no graves de hemofilia A (F8:C del 2-40%) y una mediana de edad de 37 años (RIC: 15-60). La mediana del título máximo de inhibidor fue 7 UB (RIC: 2-30). En 51 de 73 pacientes se produjo la desaparición espontánea del inhibidor, mientras que se

consiguió el éxito en 21 de los 28 sometidos a alguna estrategia de erradicación. El 64% de los pacientes en quienes se logró negativizar el anticuerpo se mantenían libres de él tras ser reexpuestos con CF8. Kempton et al.¹⁰, en un estudio con 36 pacientes, evaluaron diferentes estrategias de tratamiento para eliminar inhibidores del F8 en pacientes con hemofilia A leve o moderada. En la muestra de pacientes analizados, los tratamientos basados en rituximab y otras modulaciones inmunitarias mostraron mayor probabilidad de éxito en la eliminación de inhibidores que la inducción de tolerancia inmunitaria, aunque sin significación estadística. Señalan que los pacientes con títulos bajos de inhibidor parecen presentar mayor probabilidad de remisión espontánea sin requerir ningún tipo de tratamiento. En la misma línea van las conclusiones de Van Velzen et al.³, que apoyan la teoría de que los pacientes con inhibidores de alto título, como el nuestro, parecen beneficiarse más del tratamiento de erradicación para prevenir futuras recaídas en comparación con los pacientes de bajo título. Hay que señalar que los pacientes con ciertos genotipos específicos del F8, como el R2150H, pueden presentar mayor tendencia a la persistencia del inhibidor¹⁰. En los pacientes con alto título de inhibidores, el éxito sostenido se asoció con el tratamiento de erradicación (riesgo relativo no ajustado: 2,3; intervalo de confianza del 95%: 1,3-4,3), en comparación con no tratamiento. No obstante, se insiste en la necesidad de un abordaje individualizado de este problema³, más si cabe cuando, en el momento actual, se encuentran disponibles opciones terapéuticas altamente eficaces^{8,9}. Hay dos aspectos que, en nuestra opinión, son clave en el momento de optar por estrategias de modulación inmunitaria: 1) el aumento de la esperanza de vida de los pacientes que conllevará, probablemente, una mayor necesidad de cirugías o procedimientos con el consiguiente riesgo de exposición intensivo a F8:C y el aumento del riesgo de desarrollo de inhibidores en edades más tardías² (Tabla 2), y 2) las estrategias de modulación inmunitaria o incluso inmunosupresoras conllevan un aumento de la mortalidad de causa infecciosa en los pacientes de edad avanzada, tal como se puede inferir de los estudios efectuados en hemofilia A adquirida¹¹. En esta enfermedad, en la que se emplean esquemas de inmunosupresión como el recibido por nuestro paciente, las principales causas de muerte son las complicaciones hemorrágicas y las infecciones. La mortalidad alcanza el 9-33% de los casos en los primeros 2 meses, y hasta un 40% de estas muertes son atribuibles a infecciones derivadas del tratamiento inmunosupresor.

Tabla 2. Principales factores de riesgo de desarrollo de inhibidor en pacientes con hemofilia A leve

Cirugía (OR: 4,2; IC 95%: 1,7-10,3)
Dosis F8 > 45 UI/kg (OR: 7,5; IC 95%: 1,36-35,6)
Duración del tratamiento ≥ 10 días (OR: 3,8)

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.
Adaptada de Van Velzen et al.⁷.

En nuestro caso, dada la edad del paciente y la «alarma» para la familia, se optó, ante un inhibidor de alto título, por una estrategia agresiva de modulación inmunitaria y manejo del sangrado con agentes baipás (rFVIIa). Se desestimó la opción de la simple observación asociada a profilaxis del sangrado con emicizumab—de forma similar a como se preconiza actualmente en algunos protocolos de hemofilia A adquirida¹²— porque consideramos que podría suponer más tiempo hasta alcanzar la tolerización natural, porque existía riesgo de no conseguirla al ser un inhibidor de alto título y por el riesgo de recaídas descrito. Van Velzen et al.³, en pacientes con inhibidores de alto título que recibieron tratamiento de erradicación, reportan una tasa de éxito sostenido (sin recaída) del 100%, mientras que aquellos con inhibidores de bajo título mostraron una mayor variabilidad en la respuesta. Algunos experimentaron recaídas incluso sin tratamiento de erradicación; en concreto, un 35% tras la reintroducción del CF8 después de la desaparición inicial del inhibidor. En nuestro caso, los controles del paciente durante el primer año tras la erradicación han sido negativos (< 0,4 UB), si bien no ha sido reexpuesto a CF8 más allá del estudio farmacocinético efectuado para constatar el éxito de la inmunosupresión. En cuanto al tipo de producto, en pacientes con formas leves de hemofilia no parece haber relación entre el primero y el riesgo de desarrollo de inhibidor¹³.

Conclusiones

La incidencia del desarrollo de inhibidores en la hemofilia A no grave aumenta progresivamente con el número acumulativo de días de exposición a CF8, aparentemente sin alcanzar una meseta^{2,3}, a diferencia de lo observado en la hemofilia A grave. Los inhibidores en este grupo de pacientes son un problema relevante, y es importante establecer estrategias para reducir el riesgo^{1,4}. Conocer la mutación implicada, maximizar el uso de DDAVP o antifibrinolíticos, emplear—cuando sea necesario— dosis de CF8 < 45 UI/kg y durante el

menor tiempo posible, se citan entre las medidas para reducir el riesgo de aparición de inhibidores. Resulta imperativo conocer más sobre los regímenes de tratamiento usados para la erradicación e intentar determinar cuál sería la mejor de las estrategias para lograr la tolerancia inmunitaria.

La inmunosupresión parece una opción válida para el manejo de los inhibidores de alto título⁵, si bien con la aparición del emicizumab^{8,9,12} la urgencia para iniciarla es menor, pudiendo diferir el inicio y optar, como en el caso de los inhibidores de bajo título, por la simple observación. El problema de esta segunda estrategia es que, aunque permite confirmar la eliminación del inhibidor, confirmar la erradicación dependerá también del comportamiento clínico. Es necesario profundizar en el registro y el modelamiento de estrategias terapéuticas simples y efectivas para manejar este problema. Finalmente, es clave la individualización, al igual que en otras áreas de asistencia de estos pacientes. El tratamiento de los pacientes que requieren erradicación debe decidirse caso por caso, ya que es poco probable que un único enfoque sea apropiado para todos.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su institución para acceder a los datos de las

historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Makris M, Oldenburg J, Mauser-Bunschoten EP, Peerlinck K, Castaman G, Fijnvandraat K; subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Bleeding Disorders. The definition, diagnosis and management of mild hemophilia A: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16:2530-3.
2. Abdi A, Linari S, Pieri L, Voorberg J, Fijnvandraat K, Castaman G. Inhibitors in nonsevere hemophilia A: what is known and searching for the unknown. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44:568-77.
3. van Velzen AS, Eckhardt CL, Hart DP, Peters M, Rangarajan S, Mancuso ME, et al. Inhibitors in nonsevere haemophilia A: outcome and eradication strategies. *Thromb Haemost.* 2015;114:46-55.
4. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood.* 2013;122:1954-62.
5. Abdi A, Eckhardt CL, van Velzen AS, Vuong C, Coppens M, Castaman G, et al. Treatment-related risk factors for inhibitor development in non-severe hemophilia A after 50 cumulative exposure days: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2021;19:2171-81.
6. Castaman G, Eckhardt C, van Velzen A, Linari S, Fijnvandraat K. Emerging issues in diagnosis, biology, and inhibitor risk in mild hemophilia A. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42:507-12.
7. Van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, Leebeek FWG, Escuriola-Ettingshausen C, Hermans C, et al. Intensity of factor VIII treatment and the development of inhibitors in non-severe hemophilia A patients: results of the INSIGHT case-control study. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1422-9.
8. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:809-18.
9. Levy-Mendelovich S, Brutman-Barazani T, Budnik I, Avishai E, Barg AA, Levy T, et al. Real-world data on bleeding patterns of hemophilia A patients treated with emicizumab. *J Clin Med.* 2021;10:4303.
10. Kempton CL, Allen G, Hord J, Kruse-Jarres R, Pruthi RK, Walsh C, et al. Eradication of factor VIII inhibitors in patients with mild and moderate hemophilia A. *Am J Hematol.* 2012;87:933-6.
11. Mingot-Castellano ME, Rodríguez-Martorell FJ, Nuñez-Vázquez RJ, Marco P. Acquired haemophilia A: a review of what we know. *J Blood Med.* 2022;13:691-710.
12. Tiede A, Hart C, Knöbl P, Greil R, Oldenburg J, Sachs UJ, et al. Emicizumab prophylaxis in patients with acquired haemophilia A (GTH-AHA-EMI): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2023;10:e913-21.
13. van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, Oldenburg J, Cnossen M, Liesner R, et al. Product type and the risk of inhibitor development in nonsevere haemophilia A patients: a case-control study. *Br J Haematol.* 2020;189:1182-91.

A propósito de los concentrados de factor von Willebrand de origen plasmático: ¿qué decir de la seguridad viral?

Regarding plasma-derived von Willebrand factor concentrates: what about viral safety?

Ramiro J. Núñez-Vázquez¹ y Manuel Rodríguez-López^{2*}

¹Unidad de Trombosis y Hemostasia, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla;

²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, EOXI Vigo, Vigo. España

Resumen

Presentamos un breve informe sobre el estado de la seguridad viral de los concentrados de factor derivados del plasma, especialmente del factor de von Willebrand, en el siglo XXI. Asimismo, comentamos los resultados en cuanto a cómo los esfuerzos de los fabricantes y la estrecha observación de las directrices para la producción de concentrados plasmáticos de factores, así como la monitorización continua de estos procesos, permiten alcanzar un nivel de seguridad nunca logrado anteriormente. Resaltamos que este es un proceso continuo, necesario para garantizar la seguridad de un producto como el plasma, cada vez más necesario en diferentes áreas de la medicina, centrándonos en los concentrados plasmáticos de factor de von Willebrand y también en la necesidad de control de los productos obtenidos por biotecnología, con los que existe menos experiencia.

Palabras clave: Biotecnología. Guías clínicas. Concentrados de factor von Willebrand de origen plasmático. Factor von Willebrand recombinante. Seguridad viral.

Abstract

We present a brief report on the status of viral safety of plasma derived factor concentrates (pd-CF), especially von Willebrand factor (VWF), in the 21st century. We also present the results of the efforts of the manufacturers and the close observation of guidelines to produce plasma factor concentrates. These efforts and continuous monitoring of these processes allow us to reach a level of safety never achieved before. We remark that this continuous process is necessary to guarantee the safety of a product such as plasma, increasingly necessary in different areas of medicine, focusing on plasma concentrates of VWF (pdVWF). This control is need for products obtained by biotechnology, for which there is less experience.

Keywords: Biotechnology. Guidelines. Plasma-derived concentrate von Willebrand factor. Recombinant von Willebrand factor. Viral safety.

*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-López

Email: totsalcamp14@hotmail.com

Fecha de recepción: 04-05-2024

Fecha de aceptación: 04-06-2024

DOI: 10.24875/RHT.M24000007

Disponible en línea: 30-07-2026

Hemost Trombos. 2026;3(2):63-71

www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2024 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de von Willebrand (EVW) es la enfermedad hemorrágica más común en el mundo, afectando a hombres y mujeres por igual¹ y hasta al 1% de la población según datos epidemiológicos, si bien las cifras basadas en la presentación clínica son cercanas al 0,1%². En los tipos más leves de EVW (tipo 1 y bajo factor von Willebrand [FVW]), el 70-90% de los pacientes son mujeres. En los últimos años, se han producido grandes avances en términos de mejoras en las técnicas de diagnóstico, por ejemplo, técnicas de biología molecular o la unión del FVW al colágeno o a la glicoproteína IIb/IIIa. El manejo de los episodios hemorrágicos se sigue basando en un tratamiento a demanda, es decir, terapia de reemplazo de la proteína deficitaria (en este caso, el FVW) para cohibir la hemorragia cuando esta se produce. A tal fin, hasta hace poco, utilizábamos desmopresina (DDAVP) en pacientes respondedores, es decir, pacientes con EVW tipo 1 y algunos del tipo 2. Otras opciones son el FVW de origen plasmático (pd-FVW), con diferencias tanto en el contenido de FVW, la proporción FVW/FVIII y la integridad estructural del FVW. Esta opción está reservada para pacientes que no responden al tratamiento con DDAVP o no son aptos para recibir DDAVP. La opción de FVW recombinante es más reciente y se tiene menos experiencia en su uso. Tiene diferencias importantes en relación con los concentrados plasmáticos.

Métodos

Realizamos una búsqueda en las bases de datos PubMed y Google Scholar con las palabras seguridad viral, EVW y tratamiento. Seleccionamos aquellos estudios con el mayor número de pacientes. También revisamos el estado del arte respecto al riesgo infeccioso, incluidas medidas para minimizarlo en productos obtenidos de plasma humano y aquellos obtenidos mediante tecnología recombinante. Finalmente, procedimos a revisar lo publicado por diferentes sistemas nacionales y supranacionales de hemovigilancia y revisamos las preocupaciones en torno a los concentrados de factor recombinante (FC), especialmente el FVW recombinante.

Discusión

La epidemia derivada de la transmisión de infecciones virales por productos sanguíneos contaminados

en los años 70 y 80 del siglo impulsó mejoras en el proceso de obtención de los diferentes productos terapéuticos derivados del plasma humano por parte de las diferentes empresas. Esto es muy importante por el esperado aumento en el volumen de plasma necesario para fraccionar y cubrir necesidades clínicas. Este esfuerzo ha resultado en un nivel muy alto de seguridad viral. Por otro lado, se ha llevado a cabo una vigilancia extrema para mantener este margen de seguridad y evitar riesgos infecciosos que podrían estar asociados a cualquier patógeno emergente que se incorpore a la reserva de plasma en el futuro. Esta mejora comienza con la selección adecuada de donantes, impulsada por el conocimiento de la epidemiología viral y continúa con el desarrollo de análisis de sangre basados en el diagnóstico molecular mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa. Esta prueba, sumado a técnicas de inactivación viral en el proceso de fabricación, son las principales medidas que contribuyen a la seguridad de la transmisión de patógenos^{3,4}.

En 2012, Franchini et al.⁵ llevaron a cabo una revisión sistemática que incluyó estudios prospectivos publicados en los últimos 20 años sobre eventos adversos (EA) asociados a la infusión de FC, de origen plasmático o recombinante, en nombre del European Hemophilia Safety Surveillance System (EUHASS). En su introducción, apunta la alta seguridad viral lograda por los FC durante los últimos 25 años. La mayor preocupación en materia de seguridad desde entonces había sido el desarrollo de inhibidores neutralizantes a FVIII. En este informe, se consultaron bases de datos electrónicas y referencias de artículos. Se recopilaron EA asociados al tratamiento con FC plasmáticos y recombinantes desde 1990 hasta 2011, excluidos inhibidores y eventos trombóticos en los que se había puesto la mayor atención. Informaron de 946 pacientes tratados con FC plasmático: 445 pacientes con hemofilia A, 127 con hemofilia B y 374 pacientes con EVW. No se informaron transmisiones virales, lo cual viene a confirmar el alto grado de seguridad en este tipo de concentrado.

En este proceso de fabricación de FC plasmático, la inactivación o eliminación de virus⁶ sobreviene durante su purificación y formulación. La crioprecipitación, la separación cromatográfica (sobre todo, la cromatografía de inunoafinidad) y la liofilización eliminan cantidades significativas de virus. Además, es clave someter estos concentrados a un doble proceso de inactivación viral según los estándares de la EMA, que recomiendan 2 fases distintas de inactivación viral con

Tabla 1. Métodos de purificación e inactivación viral aplicados al factor de von Willebrand derivado de plasma aprobado en Europa¹⁰

Producto	Fabricante	Purificación	Inactivación viral
Alphanate	Grifols	Cromatografía de ligando de heparina	S/D + calor seco (80°C, 72 h)
Factor 8Y	BioProducts Laboratory	Precipitación de heparina/glicina	Calor seco (80°C, 72 h)
Fanhdi	Grifols	Cromatografía de ligando de heparina	S/D + calor seco (80°C, 72 h)
Hemate P	CSL Behring	Múltiples precipitaciones	Pasteurización (60°C, 10 h)
Immunate	Baxter	Cromatografía de intercambio iónico	S/D + calor de vapor (60°C, 10 h)
Wilate	Octapharma	Cromatografía de intercambio iónico + exclusión por tamaño	S/D + calor seco (100°C, 2 h)
Wilfactin	LFB	Cromatografía de intercambio iónico + afinidad	S/D, filtración de 35 nm, calor seco (80°C, 72 h)

LFB: Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies; S/D: solvente/detergente.

diferentes modos de acción. Estas etapas ayudan a garantizar que cualquier virus que sobreviva a la Etapa 1 sea inactivado y/o eliminado en la Etapa 2. Al menos una de las etapas debe inactivar o eliminar virus sin envoltura lipídica. Las directrices también establecen que, si un proceso de fabricación contiene una etapa que inactiva y/o elimina de manera confiable una amplia gama de virus con y sin envoltura y los pasos adicionales de fabricación contribuyen de manera confiable a la inactivación y/o eliminación de los virus, la segunda etapa podría no ser necesaria⁷. Se requiere una reducción de, como mínimo, $10 \log^{10}$ para virus con envoltura lipídica, un descenso que implica la presencia de < 1 partícula viral por cada 1.000 L del pool plasmático, y que se considera segura, y de $6 \log^{10}$ en virus sin la citada envoltura⁸.

Una anterior publicación⁹ de 2006 ya había destacado diferencias entre 12 pd-FVW en términos del número y la naturaleza de las medidas específicas de seguridad viral incorporadas en los procesos de fabricación. Algunos de estos concentrados no cumplían con las recomendaciones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMH) de la EMA. Se puso de manifiesto que la seguridad viral requerida debería ser la misma para todos ellos. Las tablas 1 y 2^{10,11} muestran los diferentes métodos empleados para diferentes pd-FVW aprobados para su uso en Europa. La tabla 3¹¹, por ejemplo, ilustra el descenso logrado en un pd-FVW ampliamente utilizado, como el Wilate® (Lab, Octapharma)¹². Este pd-FVW aplica 2 procedimientos de inactivación viral muy efectivos y robustos para virus con envoltura lipídica. Estos procedimientos son un tratamiento con solvente/detergente (S/D) acompañado

de calor terminal prolongado (llamado PermaHeat) del producto liofilizado a humedad residual (HR) como se recomienda. Estos pasos son lo suficientemente agresivos como para inactivar eficazmente los virus más allá de los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹³ (Tabla 4)¹¹ que considera que un proceso robusto, eficiente y confiable deberá ser capaz de eliminar o inactivar cantidades sustanciales de virus, ordinariamente 4 o más logaritmos, siendo relativamente insensible a cualquier cambio sobrevenido en las condiciones del proceso. Al mismo tiempo, debe ser lo bastante suave como para mantener tanto la integridad estructural como la función de las moléculas de FVW y FVIII. Se hace hincapié en lo necesario que es que tanto los médicos como los receptores de estos concentrados, los pacientes, estén debidamente informados sobre la seguridad viral de productos existentes en el mercado. Finalmente, la posible contaminación lote a lote se evita mediante estrictos procesos de limpieza y desinfección como parte del proceso de fabricación¹⁴. Por esta razón, algunos autores afirman que la experiencia adquirida durante las últimas décadas ha resultado en la ausencia de transmisión de patógenos por la actual generación de productos sanguíneos³. De hecho, no se ha reportado ningún caso de transmisión de infección viral en los últimos 30 o más años.

Para los virus transmitidos por la sangre (como, por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], el virus de la hepatitis C [VHC] y el virus de la hepatitis B [VHB]), el historial ininterrumpido de seguridad de los concentrados tratados con solvente/detergente (S/D)¹⁵ es lo bastante sólido como para seleccionarlo como método preferencial en la fabricación de estos

Tabla 2. Métodos de inactivación y/o eliminación de virus para concentrados de FVW derivados de plasma¹¹

Nombre de marca (fabricante)	Precipitación	Cromatografía*	Pasteurización	S/D	Calor seco	Liofilización
Alphanate/Fanhi (Grifols)	x	x*	x	x	x	x
Biostate (CSL)	x	x†	x	x	x	x
Humate-P/Hemate-P (CSL Behring)	x		x			x
Koate DVI (Talecris Biotherapeutics)	x			x		x
Wilate (Octapharma)	x‡			x	x	x

*Cromatografía de inmutofinidad.

†Cromatografía de exclusión por tamaño.

‡Cromatografía de intercambio iónico.

FVW: factor von Willebrand; S/D: solvente/detergente.

Tabla 3. Inactivación/eliminación de patógenos mediante el proceso de fabricación de Wilate®¹¹

Patógeno	VIH	VHB	VHC	VNO	VHA	B19V	vECJ
Modelo usado	VIH-1	PRV	VSIN	VSIN	VHA	PPV	HAS 263 K
Fase	Factor de reducción logarítmica [log ₁₀]						
Precipitaciones secuenciales							1,8
Cromatografía de intercambio iónico					1,9	3,3	
Purificaciones secuenciales por cromatografía							2,4
Tratamiento S/D	≥ 7,5	≥ 8,5	≥ 8,6	≥ 8,6			
Tratamiento PermaHeat*	≥ 5,8	4,9	≥ 5,5	≥ 5,5	≥ 5,7	4,1	
Total	≥ 13,3	≥ 13,4	≥ 14,1	≥ 14,1	≥ 7,6	7,4	4,2

*100°C 2 h.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VNO: virus del Nilo Occidental; VHA: virus de la hepatitis A; B19V: parvovirus humano B19; vECJ: variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; PRV: virus de la pseudorrabia; VSIN: virus Sindbis; PPV: parvovirus porcino; HAS: scrapie adaptado a hámster; S/D: solvente/detergente.

productos. A efectos del pd-FVW, el gran tamaño molecular del FVW hace que separar por tamaño de las partículas virales (por nanofiltración, por ejemplo) sea menos factible. En este caso, un paso del proceso de fabricación debería ser efectivo, como mínimo para el virus de la hepatitis A (HAV). Los procedimientos de inactivación por calor tales como la pasteurización o Permaheat, han demostrado ser efectivos contra el HAV. Estos métodos son efectivos incluso para otros virus más resistentes como el parvovirus B196. No se han descrito transmisiones de agentes de encefalopatías espongiformes transmisibles humanas (EET) por derivados del plasma. El problema es que los métodos analíticos capaces de detectar el prion en cerebros humanos afectados o en otros tejidos no son capaces de detectar el agente en sangre ni en plasma¹⁵, lo cual es indicio de que, si está presente, la cantidad

hallada sería muy baja, así como la capacidad de fraccionamiento del plasma. Los procesos de purificación aplicados a productos de coagulación para eliminar agentes EET se basan en el cambio fisicoquímico de las propiedades provocado por la conversión de la forma natural de la proteína priónica celular (PrP^c; rica en hélices alfa) a la forma patológica (PrP^{Sc}; rica en láminas beta¹⁶), lo cual implica nuevas propiedades distintas, tales como insolubilidad o hidrofobicidad, proporcionando la base para su eliminación durante las etapas de fabricación. Además, la producción de productos plasmáticos implica muchas etapas con capacidad para eliminar impurezas y diversos patógenos.

El tratamiento térmico es un método ampliamente utilizado⁷. Los virus tienen una sensibilidad variable al calor. La eficacia del calor en la inactivación viral depende de variables tales como el tiempo, el estado físico (seco o en solución), el contenido salino, el

Tabla 4. Factores de reducción viral (log) para virus relevantes descritos en cada paso del proceso¹¹

Paso del proceso evaluado	Factores de reducción carga viral (log)									
	Virus con envoltura					Virus sin envoltura				
	VIH	Modelo VHC	Modelo VHB		VHA y modelo		B19V y modelo			
	VIH-1	Virus BVD	VHB	PRV	VHA	POL	B19V	PPV	CPV	MMV
Liofilización	1,2	1,7	1,3	-	2,1	3,4	-	< 1,0	-	-
Crioprecipitación	-	-	-	1,6	1,5	-	-	1,5	-	-
Precipitación con 3,5% PEG	< 1,0	< 1,0	< 1,0	-	-	3,3	-	1,2	-	-
Adsorción con Al (OH) 3/precipitación con glicina/precipitación con NaCl	3,6	2,4	-	3,7	2,4	-	-	3,4	-	-
S/D	≥ 11,1	≥ 4,5	≥ 8,0	≥ 8,5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Calor seco	5,2 [†]	≥ 4,9 [†]	2,1 [†]	4,9 [§]	≥ 5,8 [*]	≥ 2,5 [*]	4,1 [‡]	4,1 [‡]	-	-
Pasteurización [§]	≥ 6,4	≥ 8,9	-	4,6	4,2	-	≥ 3,9	1,1	-	-
Cromatografía	≥ 2,0	< 1,0	7,6	-	-	< 1,0	-	< 1,0	-	-
Filtración de virus	> 6,4 [¶]	6,6 ^{**}	-	> 6,0 [¶]	6,8 ^{**}	-	-	-	≤ 1,0 [¶]	-
Calor de vapor	> 6,8	> 7,1	-	> 7,4	> 4,5	-	≥ 3,5 ^{††}	-	≤ 1,0	-

Los guiones indican que no hay datos disponibles.

*100°C durante 30 min.

†80°C durante 72 h.

‡100°C durante 120 min.

§En solución acuosa a 60°C durante 10 h.

¶Filtración de 35 nm.

**Filtración secuencial de 35 a 15 nm aplicable.

††60°C durante 500 min, seguido de 80°C durante 60 min.

VHB: virus del herpes bovino (un virus modelo no específico para VHB); CPV: parvovirus canino (un virus modelo para B19V); MMV: virus minuto del ratón (un virus modelo para B19V); NA: no aplicable; PEG: polietilenglicol; POL: poliovirus tipo Sabin 2; S/D: solvente/detergente; B19V: parvovirus humano B19.

motivo del cambio de temperatura o la naturaleza y concentración de los estabilizadores. La temperatura es importante; si está por debajo de 80°C es relativamente ineficaz contra algunos virus en productos liofilizados. El calor se puede aplicar a concentrados liofilizados a temperaturas más altas (80-100°C), desde media hora hasta 72 h. Otras fases, como la pasteurización, aplican tratamiento térmico al producto en soluciones acuosas a 60° durante 10 h. Las 2 etapas han demostrado ser efectivas contra virus con envoltura y sin envoltura¹⁴, tal y como se puede ver en la [tabla 4](#). Aquí se muestran las reducciones logarítmicas para cada modelo viral de diferentes etapas de inactivación y purificación viral.

Tal y como se discutió anteriormente, la EMA7 requiere que los pd-CF tengan varias etapas de inactivación/reducción viral que han de ser lo suficientemente agresivas como para garantizar la seguridad viral del producto. Al mismo tiempo, deben ser respetuosas con la integridad estructural de las proteínas de interés⁸. Para cumplir ambas premisas, cada fabricante

diseña o elige estas etapas de inactivación y purificación viral para lograr la mayor seguridad y eficacia de sus productos, dependiendo de la patología para la que fueron diseñadas, tal y como se muestra en la [tabla 3](#)¹¹.

En relación con la transmisión viral asociada al uso de pd-FVW, no se informan casos en esta publicación de Kouides et al. en el período de 1982 a 2015¹⁷. Se comunicaron, no obstante, un total de 670 EA, 343 de los cuales se debieron a reacciones adversas consideradas clínicamente relevantes, reacciones adversas a medicamentos (RAM) y 103 sospechas de transmisión viral. Ninguno de los casos sospechosos se confirmó como asociado a la infusión del pd-FVW en cuestión. El concentrado analizado se sometió a inactivación viral mediante pasteurización a 60°C durante 10 h en presencia de estabilizadores antes de una 2ª precipitación con cloruro de sodio¹⁸. En una revisión sistemática de la literatura, Escuriola-Ettingshausen et al.¹⁹ valoraron la evidencia existente sobre, entre otros, la seguridad de un pd-FVW en el manejo de la EVW.

Incorporaron un análisis de datos de farmacovigilancia recopilados durante más de 40 años e identificaron un total de 1296 RAM en la base de datos entre junio de 1982 y junio de 2022, aunque no se confirmó ningún caso de transmisión viral.

Un estudio retrospectivo de Jiménez-Yuste et al.²⁰ de 2022 también valoró la seguridad, entre otros ítems, de un pd-FVW en el manejo de la EVW en España. Este producto se somete a 2 etapas de inactivación viral: S/D (empleando una combinación de TNBP y polisorbato 80) y calor terminal a 80°C durante 72 h tras la liofilización. El período de tiempo abarca de julio de 2019 a febrero de 2020. Se comunicaron un total de 15 EA en 8 de 72 pacientes, ninguno relacionado con la posible transmisión transfusional de infecciones virales.

Federici et al.²¹, participaron los resultados de un análisis retrospectivo sobre el perfil de eficacia y seguridad de un pd-FVW en 10 centros italianos. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de 57 pacientes entre enero de 2017 y diciembre de 2019. No informaron EA significativos, ni siquiera transmisiones de infecciones virales. Rugeri et al.²² realizaron una revisión sistemática sobre el perfil de eficacia y seguridad del mismo producto para el manejo de pacientes con EVW. Seleccionaron 11 publicaciones de 8 cohortes de estudio, todas de ensayos multicéntricos con pacientes pediátricos y adultos incluidos datos de farmacovigilancia procedentes de ensayos clínicos y datos de 246 pacientes que recibieron el pd-FVW. Los autores comunicaron un total de 34 EA en 24 pacientes, pero ningún caso de transmisión viral asociado al uso de estos concentrados. Además, se incluyeron 23 años de datos de farmacovigilancia de 5877 pacientes para un total de 150 casos. Estos casos correspondieron a 378 RAM, si bien no se informó de ninguna transmisión infecciosa viral con el uso de este pd-FVW.

En 2020, se dieron a conocer los resultados de un estudio prospectivo, observacional y post-comercialización de otro pd-FVW para el tratamiento de la EVW. Se evaluaron, entre otros ítems, la seguridad de 158 pacientes incluidos pertenecientes a 31 centros de Francia. Aunque se informaron EA en el 21,5% de los pacientes, ninguno estuvo vinculado al tratamiento *per se*. Tampoco se participaron alertas de seguridad desde el punto de vista infeccioso²³.

En 2021, se dieron a conocer los resultados del estudio WIL-20, un estudio prospectivo, observacional, fase 4 y post-comercialización diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de un pd-FVW en la práctica clínica habitual de pacientes de todas las

edades con todos los tipos de EVW en diferentes contextos.²⁴ Durante 2 años (2015-2017), solo 111 de los 120 pacientes incluidos fueron seleccionados para la evaluación de seguridad. No se participaron casos de transmisión de infecciones virales en 7024 infusiones de este producto. Tampoco en el último informe de la Food and Drug Administration (FDA)²⁵, que valoró el perfil de seguridad de este pd-FVW entre septiembre de 2019 y abril de 2022, se informó seroconversión en Estados Unidos.

Los últimos datos facilitados por EUHASS²⁶ hasta 2022 incluyen 4641 EA desde 2008. No se participó ningún caso de infección viral transmitida por el uso de pd-CF, incluido el pd-FVW. Esta seguridad se refuerza, por ejemplo, por las fechas descritas en diferentes registros: solo en Reino Unido, entre 2022 y 2023, se transfirieron 68.892.532 unidades internacionales de FVW a 1034 pacientes sin informarse incidencia alguna desde el punto de vista infeccioso²⁷.

Estos datos contrastan efectivamente con los riesgos infecciosos de otros productos sanguíneos utilizados a diario en nuestros hospitales, tales como plaquetas por aféresis o concentrados de glóbulos rojos que no son sometidos a ninguno de los procesos de inactivación viral utilizados en el pd-CF. Una publicación norteamericana analizó retrospectivamente la transmisión intrahospitalaria de infecciones virales por transfusión de productos sanguíneos contaminados entre 2013 y 2018 participando una tasa de infección de 1/225.440 unidades transfundidas²⁸. El sistema español de hemovigilancia no participó ninguna infección viral asociada a la transfusión de componentes sanguíneos en 2021. En 2020, se confirmó la transmisión en 1 caso de virus del Nilo Occidental (VNO), sin consecuencias clínicas, o en 2019, 1 caso de citomegalovirus y 1 caso de VHE²⁹.

Se informan casos de anticuerpos positivos para algunos virus^{17,22,24,25}, como es el caso en la población general, especialmente aquellos que son más fáciles de transmitir como el parvovirus B19. Los lotes implicados fueron certificados como libres de virus tras realizar tareas de comparación y análisis. Se descarta que estas pocas infecciones virales informadas pudiesen atribuirse al tratamiento con el producto en cuestión. Los requisitos más bajos exigidos por la OMS13 o EMA7 para virus como VHA o parvovirus B19 se basan en 2 hechos: 1º, en su menor riesgo para los humanos ya que no suelen provocar cronicidad de síntomas y 2º, en la posible presencia de anticuerpos neutralizantes en el *pool* plasmático de infección no transfundida⁸.

Conclusiones

Con todo lo expuesto, desde el punto de vista de la seguridad viral, se puede decir que los pd-CF, incluido el pd-FVW, son más seguros que nunca³. En la actualidad, la posibilidad de infección por VHB, VHC y VIH, sumado a la vacunación general y universal contra el VHA y VHB, especialmente en países del primer mundo, es más bien teórica³⁰. Gracias a las mejoras integrales realizadas para la reducción de patógenos, médicos y pacientes deben confiar en la eficacia y seguridad de estos FC14 para, entre otros, el tratamiento de la EVW. Como resultado del trabajo realizado, no se ha descrito ningún caso de transmisión de infección viral alguna por transfusión de pd-CF durante los últimos 30-40 años. Además, y a diferencia de lo ocurrido en el manejo de la hemofilia, los esfuerzos por obtener un FVW recombinante (rFVW) han tenido menos éxito. En la actualidad, solo se ha aprobado 1 rFVW³¹. En los últimos 35 años, no se ha informado de la transmisión de infecciones virales con el uso de productos obtenidos por tecnología recombinante. Se sabe que estos concentrados podrían, en teoría, transmitir virus humanos o mamíferos no humanos. Los virus se introducirían a través de las líneas de células madre o por proteínas humanas o animales contenidas en el medio líquido utilizado para congelar o cultivar las células^{5,6}. Este riesgo se considera real⁶, más aún para productos obtenidos de líneas celulares humanas que animales (como las células de ovario de hámster chino [CHO]). Se deben someter a los mismos procesos de inactivación viral que los pd-CF. Barone et al.⁴ subrayan lo importante que es elegir la línea celular una vez se han detectado las contaminaciones descritas. Cuatro de los 5 virus identificados en líneas celulares humanas y de primates son patógenos humanos y de primates. Solo 1 (el virus del Valle Cache) que provocó la contaminación de cultivos celulares de CHO se conoce como responsable de infección en humanos⁵. Los fabricantes son conscientes de estas diferencias en los riesgos asociados a la línea celular utilizada. Aunque la realización de pruebas es esencial a la hora de determinar la seguridad viral de productos biotecnológicos, esto solamente no garantiza la seguridad. Es importante adoptar un enfoque holístico y multifacético, algo que puso de manifiesto la pandemia del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave, cuya capacidad para infectar líneas celulares de producción o para ser detectado con las pruebas existentes no se conocía inicialmente. Por lo tanto, en la actualidad, la seguridad viral de algunos productos

biotecnológicos depende, casi exclusivamente, de la prevención de la contaminación a través de rigurosos controles del proceso de fabricación. Tal y como se indicó anteriormente, los FC recombinantes deben someterse a los mismos procesos de inactivación viral que los productos de origen plasmático^{4,5,7}. Hasta la fecha, no se han informado transmisiones de infecciones virales con rFVW.

La aparición del primer rFVW es un elemento terapéutico más que agregar al arsenal actual. Su aparición no responde, en modo alguno, a una cuestión de seguridad viral. Deja abiertas cuestiones tales como la superioridad en términos de eficacia clínica o el posible riesgo inmunogénico. Otras cuestiones tienen que ver con los costes y cómo podría influir en la sostenibilidad de los sistemas de salud, al menos, los financiados con recursos públicos. Dada la eficacia clínica del actual pd-FVW y con la experiencia acumulada sobre su uso, otras cuestiones, sobre todo, el desarrollo de inhibidores en pacientes hemofílicos, preocupan mucho más que la seguridad viral. Los esfuerzos siguen centrándose en prevenir la entrada de cualquier patógeno emergente en las tan necesarias reservas de plasma. En nuestra opinión, hasta que tengamos pruebas, y dependiendo solo de que la fuente de plasma no languidezca, podemos y debemos garantizar que nuestros pacientes están siendo tratados con pd-CF seguros y efectivos como viene ocurriendo hasta ahora. No podemos olvidarnos de que ni siquiera los FC recombinantes, aunque eviten el uso de proteínas en su composición, excluyen al 100% la posibilidad de contaminación de las líneas celulares. No obstante, no se ha descrito ningún caso de transmisión viral con estos concentrados recombinantes. En este sentido, la imposibilidad de transmitir infecciones de origen viral u otro a los humanos no debería ser el único argumento válido para justificar su uso. Debe demostrar una eficacia y eficiencia al menos similar a la de los productos que se emplean, en la actualidad, para tratar la EVW. Es cierto que esto puede ser complicado y quizá va más allá del alcance de este artículo. Leebeek et al.³¹ reconocen que la profilaxis con rFVW mantuvo un nivel similar de control hemostático en pacientes que pasaron de profilaxis con pdFVW a profilaxis con rFVW, no mejor. De hecho, con la profilaxis con pd-FVW, el 37,5% de los pacientes experimentó > 2 ES (episodios de sangrado) y el 25% ninguno. Tras pasar a rFVW, el 62,5% experimentó > 2 ES y el 37,5% ninguno. Tal y como dijo el Dr. Klamroth¹¹, hace 10 años, y sobre todo, al no quedar claro que estos nuevos productos recombinantes generen algún beneficio neto real,

ciertamente no en términos de efectividad y probablemente, eficiencia, todos deberíamos confiar no solo en la eficacia probada sino también en la seguridad de este pd-FVW para el tratamiento de la EVW. Aunque se han descrito algunos casos de positividad, por ejemplo, al parvovirus B19, se ha destacado que los requisitos actuales para este virus por parte de las agencias reguladoras son adecuados, razón por la cual no deberíamos generar situaciones de alarma para nuestros pacientes. En este sentido, aunque nunca se garantiza el riesgo 0, los pd-CF jamás han tenido un margen de seguridad tan amplio como el que gozan en la actualidad, similar al de cualquier producto terapéutico biológicamente derivado existente en la actualidad, en términos de riesgos teóricos de transmisión de agentes biológicos. Esto está absolutamente confirmado por millones y millones de unidades transfundidas a pacientes durante los últimos 25-30 años. Las incidencias proceden de informes de EUHASS, de los sistemas de vigilancia británicos o de la propia FDA con independencia del fabricante y/o del producto en cuestión. En nuestra opinión, a la luz de los datos, creemos que la seguridad viral, al menos en lo que respecta a patógenos conocidos, está completamente garantizada. No obstante, esto no es óbice para reducir los esfuerzos realizados por la industria, en todas las fases del proceso de obtención de derivados plasmáticos, que se llevan a cabo para garantizar la seguridad y eficacia del producto final.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

- Swallow E, Marden JR, Billmyer E, Yim E, Sun SX. Burden of illness and treatment patterns among patients with von willebrand disease in US clinical practice. *Clin Appl Thrombo Hemost*. 2023;29:10760296231177023.
- Favaloro EJ, Mohammed S, Vong R, Oliver S, Brennan Y, Favaloro JW, et al. How we diagnose 2M von Willebrand disease (VWD): use of a strategic algorithmic approach to distinguish 2M VWD from other VWD types. *Haemophilia*. 2021;27:137-48.
- Farrugia A. The evolution of the safety of plasma products from pathogen transmission-a continuing narrative. *Pathogens*. 2023;12:318.
- Barone PW, Wiebe ME, Leung JC, Hussein IT, Keumurian FJ, Bouressa J, et al. Viral contamination in biologic manufacture and implications for emerging therapies. *Nat Biotechnol*. 2020;38:563-72.
- Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012;18:e164-72.
- Teitel J. Safety of coagulation factor concentrates. *Haemophilia*. 1998;4:393-401.
- European Medicines Agency. Guidelines on Plasma Derived Medicinal Products. London, UK: EMA; 2011.
- Paul-Ehrlich-Institut. Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln, Anforderungen an Validierungsstudien zum Nachweis der Virussicherheit von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma. Banz. 1994;84:4742-4.
- Mazurier C. Composition, quality control, and labeling of plasma-derived products for the treatment of von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:529-36.
- Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J, European Group on Von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2013;98:667-74.
- Klamroth R, Gröner A, Simon TL. Pathogen inactivation and removal methods for plasma-derived clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2014;54:1406-17.
- Svae TE, Biesert L, Neisser-Svae A, Kannicht C, Römisch J. Letter to editor on "composition, quality control, and labeling of plasma-derived products for the treatment of von willebrand disease". *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:529-36. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33:215-6.
- Guidelines on Viral Inactivation and Removal Procedures Intended to Assure the Viral Safety of Human Blood Plasma Products. Annex 4. World Health Organization WHO Technical Report, Series No. 924; 2004.
- Horowitz B, Prince AM, Hamman J, Watklevicz C. Viral safety of solvent/detergent-treated blood products. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1994;5:S21-8.
- Jorquera JL. Safety procedures of coagulation factors. *Haemophilia*. 2007;13 Suppl 5:41-6.
- Baron H, Prusiner SB. Prion diseases. In: Fleming DO, Hunt DL, editors. *Biological Safety-Principles and Practices*. Herndon, VA: ASM Press; 2000. p. 187-208.
- Kouides P, Wawra-Hehenberger K, Sajan A, Mead H, Simon T. Safety of a pasteurized plasma-derived Factor VIII and von Willebrand factor concentrate: analysis of 33 years of pharmacovigilance data. *Transfusion*. 2017;57:2390-403.
- Hemofilia. Guía Terapéutica, Ministerio de Sanidad y Consumo de España; 2012. p. 4-5. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludpublica/medicinatransfusional/publicaciones/docs/hemofilia.guiaterapeutica.pdf>
- Escriola-Ettingshausen C, Lassila R, Escolar G. Efficacy, safety and dosing of pasteurized plasma-derived von willebrand factor/factor viii concentrate for the treatment of von willebrand disease: a systematic review. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023;7 Suppl 2:<https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.101138>.
- Jiménez-Yuste V, Álvarez-Román MT, Palomo Bravo Á, Galmes BJ, Nieto Hernández MD, Benítez Hidalgo O, et al. Clinical efficacy and safety of fanhdi, a Plasma-derived VWF/factor VIII concentrate, in von willebrand disease in Spain: a retrospective study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221074348.
- Federici AB, Mir R, On Behalf of the Italian Investigators O.R.S. A retrospective study to evaluate the efficacy and safety of a plasma-derived, von willebrand factor-containing fviii concentrate, in patients with von willebrand disease in Italy (reclafawill). Abstract Book of 12th BIC International Conference. Palermo, Italy, September 8-10 2023, ABS-09. *Haemophilia*. 2023;29 Suppl 3:55.

22. Rugeri L, Thomas W, Schirner K, Heyder L, Auerswald G. A systematic review of efficacy and safety of plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Voncento) in von Willebrand Disease. *Thromb Haemost.* 2024. doi: 10.1055/a-2253-9701.
23. Goudemand J, Bridey F, Claeysens S, Itzhar-Baikian N, Harroche A, Desprez D, et al. Management of von Willebrand disease with a factor VIII-poor von Willebrand factor concentrate: results from a prospective observational post-marketing study. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1922-33.
24. Sholzberg M, Khair K, Yaish H, Rodgers G, Cruz MS, Mejia CM, et al. Real-World data on the effectiveness and safety of wilate for the treatment of von willebrand disease. *TH Open.* 2021;5:e264-72.
25. Available from: <https://www.fda.gov/media/161029/download>
26. Makris M, Carbonero D. EAHAD Activities [Euhass]. 17th Congress EAHAD, Frankfurt; 2024. Available from: <https://web.euhass.org> [Last accessed on 2024 Oct 02].
27. Available from: <https://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2023/11/ukhcdo-annual-report-2023-2022-23-data.pdf>
28. Kracalik I, Mowla S, Basavaraju SV, Sapiro MR. Transfusion-related adverse reactions: data from the national healthcare safety network hemovigilance module-United States, 2013-2018. *Transfusion.* 2021;61:1424-34.
29. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/esquemaHemo/hemovigilancia.htm>
30. Veyvondi®FT EMA. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veyvondi-epar-product-information_en.pdf
31. Leebeek FW, Peyvandi F, Tiede A, Castaman G, Escobar M, Wang M, et al. Prophylaxis with recombinant von Willebrand factor in patients with type 3 von Willebrand disease: results of a post hoc analysis from a phase 3 trial. *Eur J Haematol.* 2023;111:29-40.

Reflexiones sobre la importancia de la farmacocinética de los factores VIII y von Willebrand en la seguridad y la eficacia de los actuales concentrados de factor von Willebrand

Reflections on the importance of factor VIII and von Willebrand factor pharmacokinetics in the safety and efficacy of current von Willebrand factor concentrates

Ramon Salvado¹, Ramiro J. Núñez-Vázquez² y Manuel Rodríguez-López^{3*}

¹Serviço de Imuno-Hemoterapia, Centro de Referência de Coagulopatias Congénitas, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España

Resumen

Se aborda la profilaxis en la enfermedad de von Willebrand, enfocándose en la composición y la eficacia de los concentrados de factor von Willebrand. Se comparan tres productos con características diferentes en cuanto a su origen y composición (Veyvondi®, Wilate® y Wilfact®), destacando sus diferencias en consumo semanal, infusiones y eventos trombóticos. Los resultados indican que Wilate® tiene un menor consumo semanal y una eficacia comparable en la reducción de sangrados. Se discute la acumulación de factor VIII y su relación con el riesgo trombótico, subrayando la importancia de la dosificación precisa para maximizar la eficacia y minimizar riesgos de seguridad y económicos.

Palabras clave: Enfermedad de von Willebrand. Profilaxis. Ratio FVIII/FVW. Ensayos clínicos controlados. Generación de trombina.

Abstract

Prophylaxis in von Willebrand disease is addressed, focusing on the composition and efficacy of von Willebrand factor concentrates. Three products with different characteristics in terms of their origin and composition (Veyvondi®, Wilate®, and Wilfact®) are compared, highlighting their differences in weekly consumption, infusions and thrombotic events. The results indicate that Wilate® has a lower weekly intake and comparable efficacy in reducing bleeding. The accumulation of factor VIII and its relationship with thrombotic risk are discussed, underlining the importance of precise dosing to maximize efficacy and minimize safety and economic risks.

Keywords: von Willebrand disease. Prophylaxis. FVIII/VWF ratio. Randomized controlled trials. Thrombin generation.

*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-López

E-mail: totsalcamp14@hotmail.com

Fecha de recepción: 09-07-2024

Fecha de aceptación: 16-07-2024

DOI: 10.24875/RHT.M24000001

Disponible en línea: 24-07-2024

Hemost Trombos. 2026;3(2):72-76

www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2024 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La profilaxis a largo plazo en el contexto de la enfermedad de von Willebrand (EVW) constituye un área de creciente interés en relación a su manejo, especialmente en pacientes con un fenotipo de sangrado grave o frecuente. Aparte de la escasez de estudios prospectivos, controlados, que evalúen la eficacia de esta opción terapéutica, existe mucha discrepancia sobre la composición de los concentrados de factor von Willebrand (CFVW). Estos CFVW pueden contener o no factor VIII (FVIII), y entre los CFVW con FVIII existen diferencias en relación a la ratio FVIII: FVW (factor von Willebrand). Finalmente, tampoco está claro cuál es la ratio FVIII: FVW más adecuada en cuanto a eficacia del tratamiento

Los CFVW se desarrollaron originalmente para el tratamiento de la hemofilia A y se utilizan en pacientes que no responden a la desmopresina o cuando esta se encuentra contraindicada. Los concentrados disponibles pueden ser de origen plasmático o recombinante. El único CFVW recombinante (rFVW), Veyvondi[®], contiene solo FVW y se obtiene a partir de una línea celular de ovario de hámster chino. Los CFVW de origen plasmático se pueden clasificar por su diferente pureza. Wilate[®] es un concentrado de alta pureza, con FVIII en una ratio FVIII: FVW de 1:1, mientras que Wilfact[®] es un concentrado plasmático puro de FVW (FVIII: FVW < 0,2:1). Al haber diferencias en el proceso de fabricación, el diseño y la ratio de factores⁴ (Tabla 1), es importante conocer de forma precisa su dosificación, por las implicaciones que esto puede tener en la eficacia y la seguridad de estos concentrados, y el impacto económico sobre la farmacia hospitalaria.

Método

De acuerdo con la evidencia científica publicada, comparamos la mediana de episodios de sangrado al año (tasa anualizada de sangrado [TAS]), la mediana del consumo semanal (en UI de actividad de cofactor de ristocetina [FVW: RCo]/kg) y la mediana de infusiones semanales para el tratamiento profiláctico a largo plazo con los tres CFVW antes mencionados, y su seguridad con respecto a los eventos trombóticos. Se escogen estos tres concentrados una vez que, para la comparativa realizada, se usan datos procedentes de estudios prospectivos que evalúan, entre otros, la eficacia de la profilaxis. Para Veyvondi[®] se consideran los datos procedentes del análisis *post*

hoc del ensayo clínico prospectivo¹ NCT029730871, y para Wilate[®] los datos del ensayo clínico prospectivo NCT04052698². Para Wilfact[®] se tomaron los datos de un estudio observacional prospectivo poscomercialización³. También se procede al análisis de eficiencia de los tres CFVW con recurso a la inteligencia artificial generativa (ChatGPT4o[®]).

Resultados

Cuando evaluamos los resultados, Wilate[®] presenta un consumo semanal menor en comparación con los concentrados puros de FVW, Veyvondi[®] y Wilfact[®] (mediana de 58, 92,6 y 87 UI/kg, respectivamente). La mediana de infusiones semanales para los tres productos es la misma (dos), sin pérdida de eficacia (TAS 1,9, 2,35 y 1, respectivamente). Respecto a los eventos trombóticos, no se han reportado con Wilate[®] en todo su desarrollo clínico con más de 200 pacientes^{2,5-7}, ni con Wilfact[®]. Con Veyvondi[®] se reportó una trombosis venosa profunda en una pierna durante una cirugía mayor de reemplazo de cadera⁸ (Tabla 2).

Para determinar la eficiencia de los tres productos, ChatGPT4o[®] consideró la reducción de la tasa de sangrado y la mediana de los consumos reportados de FVW tras analizar las tres publicaciones. Según ChatGPT4o[®], Wilate[®] podría ser considerado el más eficiente debido a su menor consumo semanal y eficacia en la reducción de sangrados, aunque Veyvondi[®] también presenta una excelente eficacia en términos de reducción de sangrados.

Discusión

Una de las mayores dificultades del manejo de la EVW, al margen del manejo hemostático, es la acumulación y la monitorización del FVIII, sobre todo en casos de tratamiento intensivo como puede ser tras un traumatismo grave o en una cirugía. Es reconocido que unos niveles de FVIII > 150% se consideran asociados a un aumento del riesgo trombótico⁹.

Parecería lógico pensar que la utilización de concentrados puros de FVW estaría exenta de este riesgo. No obstante, se han reportado eventos trombóticos en cirugías programadas durante el desarrollo clínico de Veyvondi[®] e igualmente con otros CFVW/FVIII con una menor proporción de FVIII que Wilate[®] (p. ej., Haemate-P[®] con ratio FVW: FVIII 2.4:1, Fanhdi/Alphanate[®])^{10,11}. El riesgo trombótico por acumulación de FVIII no parece estar causado por la presencia o no de FVIII en el CFVW, sino que

Tabla 1. Contenido de FVIII: C, FVW: Ag y ratio FVW: Ag/FVIII: C en distintos concentrados de FVIII

Concentrado de FVIII	FVIII: C (UI/ml)	FVW: Ag (UI/ml)	FVW/FVIII
Pureza intermedia			
Haemate-P®	28	71	2,5
Profilate SD®	45	145	3,2
Kryobulin TIM3®	33	157	4,8
Alta pureza			
Octavi®	23	14	0,6
Koate HP®	156	144	0,9
Immunate®	85	74	0,9
Beriate®	25	4,3	0,2

FVIII: factor VIII; FVW: factor von Willebrand.
Adaptada de Berntorp⁴.

Tabla 2. Consumo, eficacia y frecuencia de infusión de los CFVW analizados

Parámetro	Veyvondi® ¹	Wilate® ²	Wilfact® ³
Consumo (UI FVW: RCo/kg), mediana	92,6	58	87
Frecuencia semanal, mediana	2	2	2
TAS, mediana	2,35	1,9	1

CFVW: concentrados de factor von Willebrand; FVW: factor von Willebrand; RCo: actividad de cofactor de ristocetina del factor von Willebrand;
TAS: tasa anualizada de sangrado.

puede ser consecuencia del diferente comportamiento farmacocinético de ambos factores en estos productos. El FVW libre (CFVW puros o con menor proporción de FVIII que de FVW) produce una elevación tardía de los niveles de FVIII, que alcanza su pico a las 12-24 horas (Fig. 1)¹². En el caso de un tratamiento intensivo, como por ejemplo en cirugía, especialmente mayor, este fenómeno puede ser la causa de la acumulación del FVIII. Con Wilate®¹³ (ratio FVW/FVIII 1:1), todo el FVW se encuentra por completo saturado de FVIII, por lo que no puede unirse al FVIII endógeno del paciente. Inmediatamente tras la infusión, el pico de FVIII coincide con el pico de FVW y ambos factores se eliminan a la misma velocidad^{5,13}, sin que se observe una acumulación de FVIII mantenida en situaciones de tratamiento intensivo⁵.

En términos de eficacia en la profilaxis del sangrado, los tres CFVW consiguen unas TAS consideradas aceptables. Si bien la mediana del número de infusiones semanales es la misma para todos ellos (dos), el

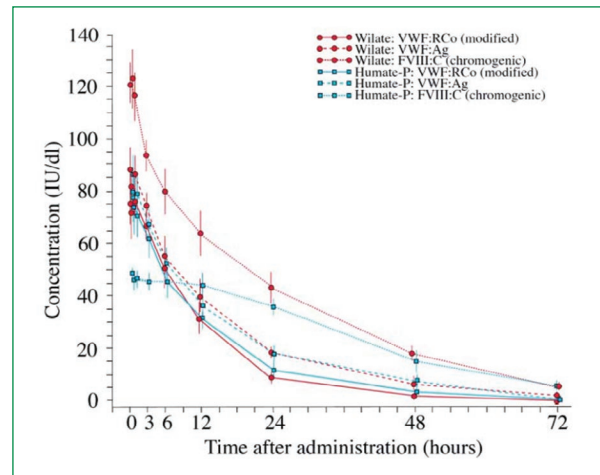


Figura 1. Concentraciones plasmáticas medias para FVW y FVIII en sujetos con EVW tipo 3 después de la administración de Wilate® y un CFVW rico en FVW (adaptada de Kessler et al.⁵). Las curvas de decaimiento observadas para FVW: RCo son similares entre Wilate® y HumateP® para sujetos con EVW tipo 3; las curvas de FVIII: C son marcadamente diferentes. Para Wilate® se observa una disminución casi en paralelo, con el tiempo, del FVW: RCo y del FVIII. Para Humate-P® la curva de FVIII, tras alcanzar el pico, muestra una meseta de aproximadamente 12 horas. FVW: factor von Willebrand; FVIII: factor VIII; EVW: enfermedad von Willebrand; CFVW: concentrado de von Willebrand; RCo: actividad cofactor de ristocetina; C: actividad coagulante.

consumo semanal en UI de FVW: RCo difiere significativamente, siendo menor para Wilate®¹⁻³. ¿Por qué? En primer lugar, podría ser por la presencia de FVIII que conduce a mayores picos de trombina. De hecho, Rugeri et al.¹² ya reportaron que un pico bajo de trombina se asociaba con un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con EVW, y sus resultados sugieren que el retraso y la disminución en la generación de trombina en la EVW probablemente puedan atribuirse principalmente a una disminución de la concentración plasmática de FVIII en los pacientes con este trastorno (Figs. 2 y 3). Berger et al.¹³ reportaron una reducción de la TAS total (de 7,5 a 2) tras el cambio a Wilate® en una paciente con EVW de tipo 3 que previamente estaba en profilaxis con Wilfact® tres veces por semana (dosis de 42 UI/kg), manteniendo un régimen de profilaxis similar.

En segundo lugar, la diferencia en los picos de trombina generados con Veyvondi® y Wilate® podría deberse, al igual que la acumulación de FVIII, a la propia interacción y farmacocinética del FVW y del FVIII. En el caso del rFVW, mientras que el FVW exógeno infundido

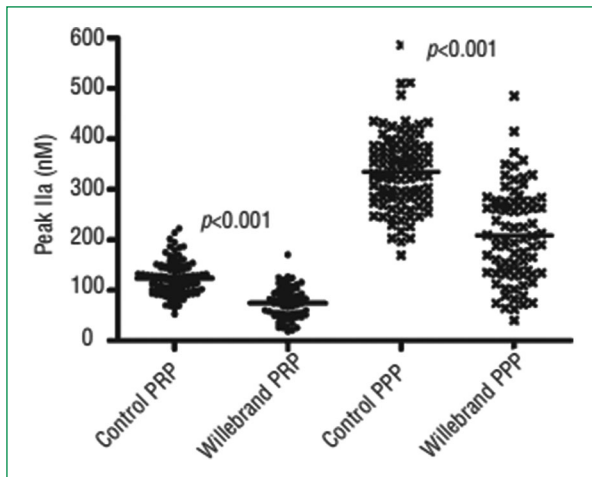


Figura 2. Valores máximos de generación de trombina en pacientes con EvW y controles (*adaptada de Rugeri et al.¹²*). Peak (pico) IIa: pico de trombina; PPP: plasma pobre en plaquetas; PRP: plasma rico en plaquetas.

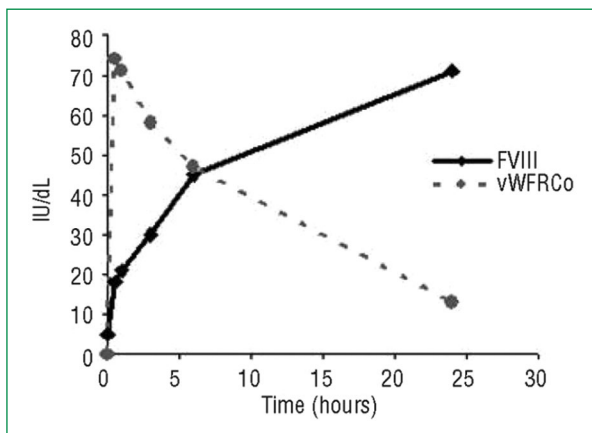


Figura 3. Evolución de los niveles de FVIII y vWF tras la administración de CFVW pobre en FVIII (*adaptada de Rugeri et al.¹²*). CFVW: concentrado de factor von Willebrand; FVIII: factor VIII; FVW: factor von Willebrand; vWF:RCO (FVW:RCO): actividad cofactor de ristocetina del factor von Willebrand.

se va eliminando (semivida aproximada de 12-15 horas), el FVIII endógeno tarda en normalizarse y no alcanza su pico hasta las 12-24 horas (Fig. 3)^{7,13}, cuando la cantidad de FVW es menor. Con Wilate®, el pico de FVIII obtenido es mayor y se alcanza nada más administrar la infusión, coincidiendo con el pico de FVW y favoreciendo la formación de un pico de trombina mayor¹³.

De hecho, es probable que esto impacte en la eficacia de los productos; el propio Leebeek¹ afirma que «la profilaxis con rFVW mantuvo un nivel similar de control

hemostático en pacientes que cambiaron de profilaxis con CFVW plasmático a profilaxis con rFVW», que no superior.

Finalmente, en cuanto a la eficiencia, en el análisis realizado no se ha considerado, por un lado, el coste unitario de los productos (Veyvondi® está pendiente de precio de reembolso en España) ni el hecho de que, en según qué situaciones, para Veyvondi® puede ser necesaria la coadministración en las primeras 24 horas de concentrado de FVIII², aspecto que obviamente debería de impactar de manera negativa en la eficiencia del producto.

Conclusiones

Reconociendo las limitaciones que esta aproximación puede presentar, este análisis parece apoyar la idea de que el equilibrio entre el FVIII y el FVW en el contenido de los CFVW puede ser clave en términos de eficacia, eficiencia y seguridad en el tratamiento y la profilaxis a largo plazo de la EVW, además de las implicaciones que puede comportar para el coste económico del tratamiento. Con todo, se necesitan más ensayos clínicos controlados, y con un número suficiente de pacientes, para confirmar estas observaciones y ayudar a los clínicos en el proceso de selección del CFVW más adecuado para el tratamiento y la profilaxis frente al sangrado de los pacientes.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que se utilizó ChatGPT 4 para el análisis de la eficiencia de los tres tratamientos, a través del análisis de los resultados reportados en los diferentes estudios.

Referencias

1. Leebeek FWG, Peyvandi F, Tiede A, Castaman G, Escobar M, Wang M, et al. Prophylaxis with recombinant von Willebrand factor in patients with type 3 von Willebrand disease: results of a post hoc analysis from a phase 3 trial. *Eur J Haematol.* 2023;111:29-40.
2. Sidonio RF Jr, Boban A, Dubey L, Inati A, Kiss C, Boda Z, et al. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate) prophylaxis in children and adults with von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2024;8:1405-14.
3. Goudemand J, Bridey F, Claeysens S, Itzhar-Baikian N, Harroche A, Desprez D, et al. Management of von Willebrand disease with a factor VIII-poor von Willebrand factor concentrate: results from a prospective observational post-marketing study. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1922-33.
4. Berntorp E. von Willebrand factor containing factor VIII concentrates. *Haemophilia.* 1999;5(Suppl 2):60-3.
5. Kessler CM, Friedman K, Schwartz BA, Gill JC, Powell JS; Wilate PK Study Investigators. The pharmacokinetic diversity of two von Willebrand factor (VWF)/factor VIII (FVIII) concentrates in subjects with congenital von Willebrand disease. Results from a prospective, randomised crossover study. *Thromb Haemost.* 2011;106:279-88.
6. Srivastava A, Serban M, Werner S, Schwartz BA, Kessler CM; WonderStudy Investigators. Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate (Wilate®) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures. *Haemophilia.* 2017;23:264-72.
7. Windyga J, von Depka-Prondzinski M; European Wilate® Study Group. Efficacy and safety of a new generation VWF concentrate (Wilate®) in the management of perioperative hemostasis in VWD. *Thromb Haemost.* 2011;105:1072-9.
8. Peyvandi F, Mamaev A, Wang D, Stasyshyn O, Timofeeva M, Curry N, et al Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. *J Thromb Haemost.* 2019;17:52-62.
9. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995;345: 152-5.
10. Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, Haertel S, Mannucci PM; Haemate-P Surgical Study Group. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate-P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. *J. Thromb Haemost.* 2007;5:1420-30.
11. Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewenstein BM, et al.; Alphanate Study Group. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. *Blood.* 2002;99:450-6.
12. Rugeri L, Beguin S, Hemker C, Bordet JC, Fleury R, Chatard B, et al. Thrombin-generating capacity in patients with von Willebrand's disease. *Haematologica.* 2007;92:1639-46.
13. Berger C, Thouvenin S, Montmartin A, Noyel P, Legendre C, Tardy-Poncet B. Switch to pdVWF: pdFVIII concentrate for prophylaxis in a paediatric patient with type 3 von Willebrand disease: a case report. *Hematology.* 2023;28:2186332.

Emicizumab en hemofilia adquirida A: a propósito de un caso

Emicizumab in acquired hemophilia A: a case report

Antia Amoedo-Bastos, Manuel Rodríguez-López* y Carmen Albo-López

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia-Sur (IISGS), EOXI Vigo, Vigo, España

La hemofilia adquirida A (HAA) es una coagulopatía autoinmune poco frecuente, con una incidencia estimada de 1 a 6 casos por millón de habitantes al año, aunque probablemente infraestimada debido a la falta de sospecha diagnóstica y al uso concomitante de anticoagulantes o antiagregantes en la población afectada¹. Afecta predominantemente a personas de edad avanzada, con una mediana de edad al diagnóstico de 65 años y una distribución bifásica: un primer pico en mujeres jóvenes durante el puerperio, y un segundo pico en mayores de 60 años sin diferencias de sexo¹. Se caracteriza por la aparición de autoanticuerpos neutralizantes contra el factor VIII (FVIII) de la coagulación, dando lugar a hemorragias espontáneas, frecuentemente graves.

En más del 50% de los casos, la HAA es idiopática. Las causas subyacentes identificadas incluyen enfermedades autoinmunes sistémicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren), neoplasias sólidas (pulmón, próstata, colon, páncreas) y hematológicas (linfoma no Hodgkin, leucemia linfática crónica, mieloma múltiple), el periodo posparto y determinados fármacos (penicilinas, interferones, fludarabina). Ocasionalmente, se han descrito casos relacionados con infecciones como con el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2)^{1,2}. La mortalidad asociada a la HAA oscila entre el 7 y el 38% según las series, con la mayor parte de los eventos fatales ocurriendo en los primeros dos meses tras el diagnóstico: las hemorragias no controladas predominan en las fases iniciales, mientras que las

infecciones secundarias al tratamiento inmunosupresor (IS) son la principal causa de muerte tardía^{1,3}.

El tratamiento de la HAA es complejo y desafiante por varias razones. En primer lugar, el diagnóstico suele retrasarse al confundirse las hemorragias con las derivadas del tratamiento anticoagulante o antiagregante. En segundo lugar, el riesgo de sangrado no guarda correlación con el título del inhibidor ni con las concentraciones residuales de FVIII, lo que dificulta la estratificación del riesgo individual. En tercer lugar, el tratamiento IS necesario para erradicar el inhibidor (habitualmente corticosteroides solos o en combinación con ciclofosfamida o rituximab) conlleva una toxicidad relevante en una población ya de por sí frágil, con alta prevalencia de comorbilidades, infecciones oportunistas en hasta el 30% de los casos y una mortalidad atribuible a infecciones de entre el 15 y el 47% en diferentes registros^{1,3,4}.

Clásicamente el tratamiento hemostático se basa en dos categorías de agentes. Los agentes baipás (el factor VIIa recombinante activado [eFVIIa, NovoSeven®] y el concentrado de complejo protrombínico activado [CCPa, FEIBA®]) constituyen el estándar de primera línea, con una eficacia en torno al 60-90%^{1,2}. En el registro español³, el 70% de los pacientes requirió tratamiento hemostático, siendo el eFVIIa el producto más frecuentemente empleado (60,3% de los casos), con una dosis media de 90 µg/kg por episodio (mediana de 15 dosis) y una duración mediana de 7 días. En segundo lugar, en pacientes con título de inhibidor bajo (< 5 UB/ml) podría considerarse el uso de concentrados

*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-López

E-mail: totsalcamp14@hotmail.com

Fecha de recepción: 04-09-2025

Fecha de aceptación: 07-05-2026

DOI: 10.24875/RHT.25000020

Disponible en línea: 30-07-2026

Hemost Trombos. 2026;3(2):77-81

www.revistahemostasiaytrombosis.com

de FVIII humano a dosis elevadas (hasta 100-200 UI/kg), con el objetivo de superar la inhibición, aunque su eficacia es limitada y las dosis requeridas son considerablemente altas^{1,2}. En la serie de datos del EACH2, la eficacia de los concentrados de FVIII fue del 34%, frente al 93% de los agentes baipás². El factor VIII porcino recombinante (susoctocog alfa, Obizur®) representa una alternativa valiosa, con una eficacia del 86% en el estudio pivotal, especialmente útil cuando el inhibidor no presenta reactividad cruzada significativa con el antígeno porcino¹. Por último, el ácido tranexámico puede emplearse como complemento, especialmente en sangrados mucocutáneos o como único agente en hemorragias menores, aunque su combinación con CCPa incrementa el riesgo trombótico y debe valorarse individualmente^{1,5}.

El tratamiento IS para la erradicación del inhibidor contempla distintos fármacos solos o en combinación: corticosteroides, ciclofosfamida y rituximab (anticuerpo anti-CD20). En el registro español³, la IS se administró en el 96,6% de los pacientes, siendo la combinación de esteroides y ciclofosfamida la más utilizada (45,4%), con una mediana de tiempo para alcanzar la remisión completa de 49 días (intervalo intercuartílico [IQR]: 34-89 días). Las principales causas de muerte en estos pacientes suelen ser las infecciones (9,9% en el registro español) y la hemorragia no controlada (3,3%), generalmente asociada a niveles muy altos de inhibidor y baja actividad de FVIII. De hecho, se consideran factores de mal pronóstico al diagnóstico un título de inhibidor ≥ 20 UB y actividad del FVIII $< 1\%$ ^{2,3,4}.

En los últimos tiempos han surgido evidencias que apoyan el uso de emicizumab en esta afección, dados los resultados mostrados en el manejo de la hemofilia congénita con inhibidores⁵. El emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico que sustituye la función del FVIII en el complejo tenasa, restaurando la generación de trombina⁶. Distintas publicaciones han mostrado su eficacia en la profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia adquirida, reduciendo la necesidad de uso de agentes baipás⁷⁻¹⁰. En algunos casos se postula que el uso del emicizumab podría reducir la necesidad del uso de IS dando tiempo para alcanzar una inmunotolerancia natural⁷. Nuestro objetivo es reportar la experiencia de uso del emicizumab en este contexto en un paciente de nuestro centro. Para ello se recogen los datos de la historia clínica electrónica del paciente.

Varón de 90 años, que ingresa para una colectomía izquierda laparoscópica programada en contexto de

adenocarcinoma colorrectal moderadamente diferenciado (G2). Se trata de un paciente antiagregado con ácido acetilsalicílico 100 mg/día (accidente isquémico transitorio, 2021) que no se suspende de cara a la cirugía. En el postoperatorio inmediato, el paciente presenta rectorragias y anemia progresiva que requiere politransfusión. En el estudio de coagulación, se observa un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) prolongado que corrige en el estudio de mezcla inmediato, acompañado de disminución de factores de coagulación (excepto el factor IX). Se inicia transfusión de plasma fresco congelado (PFC) a 10-15 ml/kg/día, sin resolución del sangrado.

Es relevante destacar que los inhibidores de FVIII característicos de la HAA son tiempo y temperatura dependientes en su acción inhibitoria, de modo que los estudios de TTPA y de mezcla requieren una incubación prolongada (2 horas a 37 °C) para evidenciar su efecto inhibitorio¹. En el caso presentado, el TTPA probablemente corrigió en el estudio de mezcla inicial por no haberse realizado dicha incubación previa, lo que retrasó el diagnóstico. Únicamente tras revisar la historia clínica y advertir que el TTPA se encontraba prolongado desde hacía aproximadamente 6 meses, se repitió el estudio de mezcla con incubación a 2 horas, que mostró un inhibidor frente al FVIII de título bajo (4 UB).

Varias colonoscopias de reevaluación mostraron únicamente sangrado leve y difuso en zona de anastomosis, manejado con clips y hemostáticos locales, persistiendo sin embargo las rectorragias. En este contexto (paciente oncológico, sangrado recurrente, TTPA prolongado previo) se sospechó la posible presencia de un inhibidor de la coagulación. El anticoagulante lúpico fue negativo y los restantes factores de la vía intrínseca y el factor von Willebrand estuvieron dentro del rango normal. Se estableció el diagnóstico de HAA, probablemente secundaria, en el contexto del proceso oncológico. El FVIII cromogénico resultó más alto que el coagulante (29 vs. 69%), hallazgo característico de inhibidores tipo IgG4 en la HAA.

Para controlar el sangrado activo (además de suspender la antiagregación) se indicó eFVIIa (factor VIIa recombinante activado) a 90 µg/kg cada 2-3 horas con espaciamiento progresivo hasta suspensión a los 5 días. El uso alternativo de concentrado de FVIII humano a dosis altas no se consideró de primera elección, dado que el eFVIIa estaba disponible y, dado que el inhibidor era dependiente del tiempo, las dosis de FVIII necesarias para superar la inhibición habrían sido extremadamente elevadas (100-200 UI/kg o más), con escasa garantía de eficacia¹. El factor VIII porcino

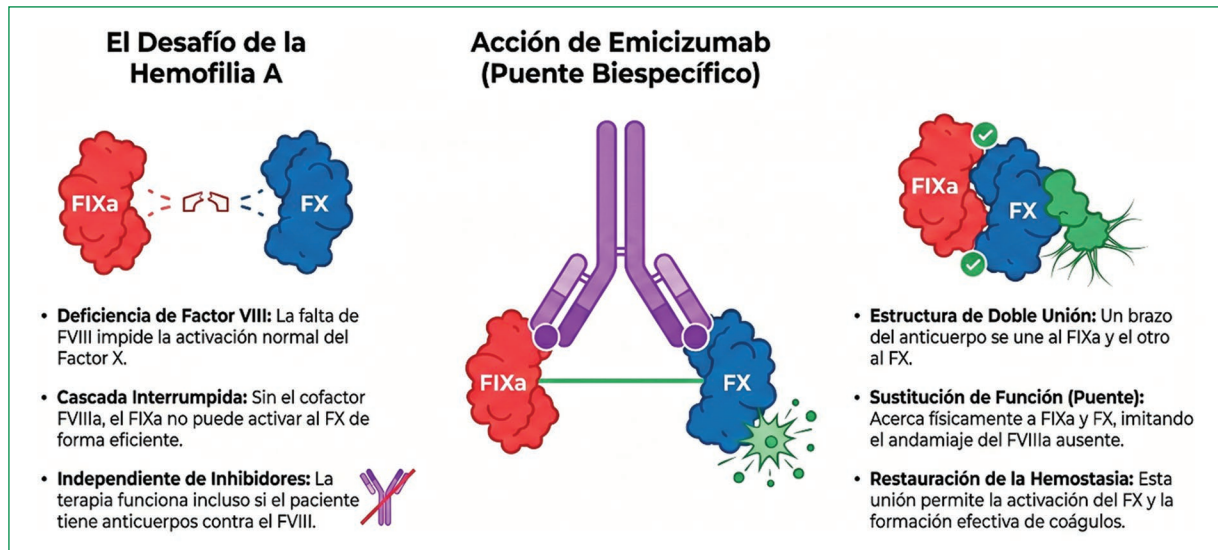


Figura 1. Mecanismo de acción del emicizumab (imagen generada con NotebookLM). FVIII: factor VIII; FX: factor X; FIXa: factor IX activado.

recombinante (susoctocog alfa) no se empleó en este caso por no estar disponible en el centro en ese momento. De forma paralela, se inició IS con prednisona 1 mg/kg/día durante 7 días y se solicitó el uso compasivo de emicizumab, fuera de ficha técnica, para la profilaxis del sangrado asociado a inhibidor (Fig. 1).

La pauta utilizada fue la descrita en el estudio prospectivo AGEHA, que permitió la autorización del fármaco en Japón para esta indicación¹⁰: dosis 1 (D1), 6 mg/kg subcutáneo; dosis 2 (D2), 3 mg/kg a las 24 horas, y posteriormente mantenimiento semanal a 1,5 mg/kg. Cabe señalar que no existe una pauta de dosificación estándar de emicizumab aprobada globalmente para pacientes con HAA, siendo la utilizada en este caso la derivada del citado estudio prospectivo y de las recomendaciones del grupo de trabajo GTH^{7,10}. Debe mencionarse, asimismo, el elevado coste del emicizumab, que puede limitar su utilización en la práctica clínica habitual, particularmente en pacientes que no presenten sangrados clínicamente relevantes y en los que la relación beneficio-coste no sea claramente favorable.

En el momento en que se inició el emicizumab y habiendo cesado el sangrado, se retomó la antiagregación previa. A los 7 días, por el aumento del título del inhibidor (58 UB) y tratarse de un paciente añoso, se decidió suspender el corticosteroide y se inició anti-CD20 (rituximab) en pauta de 375 mg/m²/semana durante 4 semanas. En el perfil autoinmune se detectó positividad para anticuerpos anti-DNAs (25,00 UI/mL), ANA (título 1/80, patrón homogéneo AC-1), anticuerpos antinucleosoma *borderline*, anticuerpos anticardiolipina IgM

(11,8 uMPL/ml) y anticuerpos anti-beta-2 glucoproteína I IgM positivo (12,10 U/ml). La serología de virus hepatotropos fue negativa.

A pesar del tratamiento, el título del inhibidor alcanzó su pico en el día +14 (91 UB), indicando mal pronóstico (> 20 UB). Tras el inicio del emicizumab no se volvieron a presentar sangrados. El paciente fue dado de alta con seguimiento en consultas externas de hematología. Como intercurencia, acudió a Urgencias por traumatismo craneoencefálico con hematoma en región supratentorial derecha, tratado con una dosis de eFVIIa de 90 µg/kg a la espera del resultado de la tomografía computarizada (TC) craneal (sin alteraciones). No presentó otras incidencias hemorrágicas. El inhibidor disminuyó progresivamente alcanzando la remisión completa en el día +60 (Fig. 2). En ese momento se suspendió la profilaxis con emicizumab, manteniendo controles primeramente semanales (primer mes) con espaciamiento progresivo, una vez que el riesgo de recaída oscila del 12-18% según esquema inicial², siendo más bajo con anti-CD20. Los controles han resultado persistentemente negativos (título de inhibidor < 0,4 UB).

La HAA es una coagulopatía infrecuente pero potencialmente grave, caracterizada por la aparición súbita de autoanticuerpos contra el FVIII, que se asocia a sangrados graves y a una elevada morbimortalidad, especialmente en pacientes de edad avanzada con comorbilidades^{1-3,11}, como el paciente presentado. Nuestro caso ilustra el uso temprano de emicizumab como profilaxis tras el control inicial del sangrado con eFVIIa, en un paciente frágil con neoplasia activa.

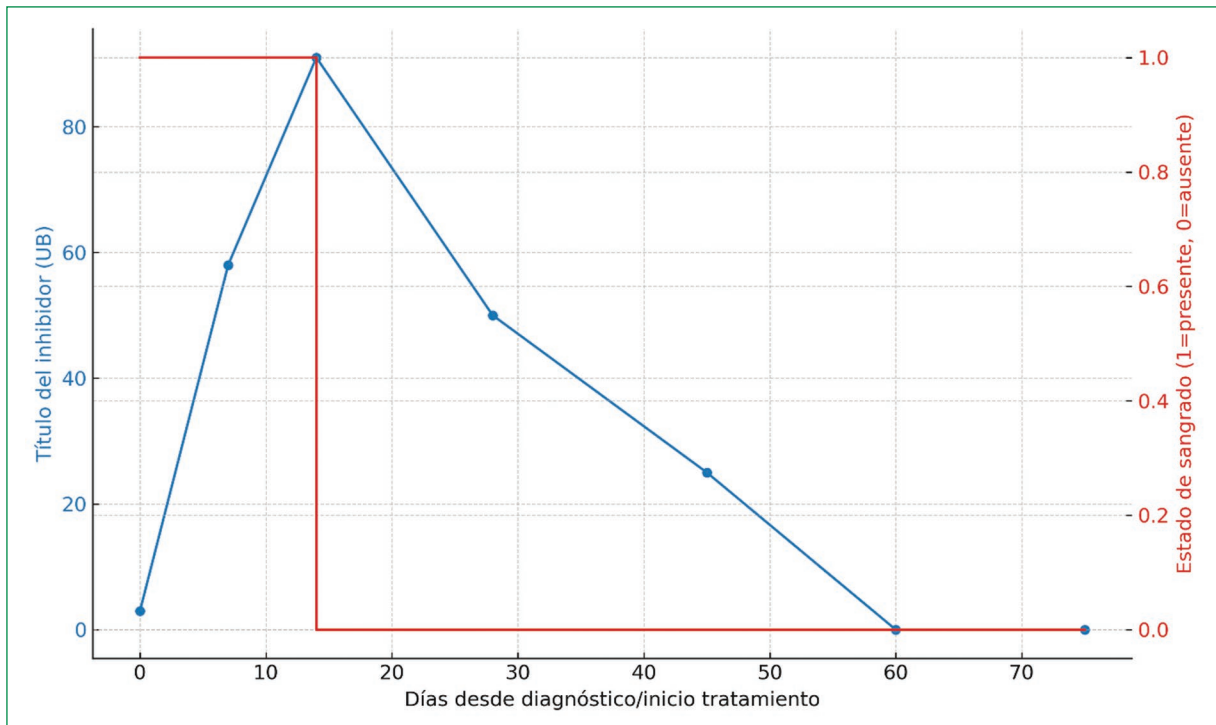


Figura 2. Evolución del título del inhibidor y sangrado en el paciente*. *Sangrado activo se representa como 1, ausencia como 0. El inhibidor alcanza pico en día +14 y remisión a día +60.

Esta estrategia se alinea con la evidencia de estudios prospectivos como GTH-AHA-EMI y AGEHA, donde el emicizumab redujo significativamente la incidencia de nuevos sangrados clínicamente relevantes y permitió diferir o incluso evitar la IS en una proporción sustancial de pacientes^{7,10}. En el estudio GTH-AHA-EMI, el 75% de los pacientes permaneció libre de sangrados durante las primeras 12 semanas sin IS inicial⁷, mientras que en el AGEHA se documentó ausencia de sangrados mayores en ambas cohortes, incluso en pacientes sin IS¹⁰. En nuestro caso, el emicizumab previno recurrencias hemorrágicas a pesar de títulos tan elevados del inhibidor como 91 UB, y permitió la reintroducción de la antiagregación previa sin complicaciones, hallazgos concordantes con series recientes^{12,13}.

Además, el tiempo para alcanzar la remisión completa (60 días) fue comparable a lo reportado en el registro español (mediana: 49 días; IQR: 34-89)³ y algo más corto que el observado en el registro GTH-AH 01/2010 (79 días; IQR: 48-102)⁴, pese a una IS más conservadora basada en rituximab en monoterapia. Esto refuerza la hipótesis de que la profilaxis con emicizumab ofrece una «ventana de seguridad» que posibilita reducir la intensidad de la IS, minimizando toxicidad sin comprometer la eficacia.

Un aspecto relevante que señalar es que las afecciones frecuentemente asociadas a la aparición de la HAA (como la edad avanzada, el embarazo y el puerperio, y el cáncer) se caracterizan *per se* por un mayor riesgo trombótico basal^{1,4}, lo que debe tenerse en cuenta al instaurar el tratamiento con emicizumab. Este fármaco puede incrementar el riesgo de trombosis en pacientes con HAA, especialmente cuando los niveles endógenos de FVIII aumentan como consecuencia de una terapia IS eficaz, creando un estado de hipercoagulabilidad relativa. En el presente caso, la positividad para anticardiolipina IgM y anti-beta-2 glucoproteína I IgM añade un riesgo trombótico adicional que justificó una vigilancia estrecha. Por ello, se recomienda realizar un seguimiento estricto para detectar precozmente eventos trombóticos como la trombosis venosa profunda o el accidente cerebrovascular, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular preexistentes^{11,12}. Una vez que los valores endógenos de FVIII alcancen o superen el 50%, se debe suspender el tratamiento con emicizumab para prevenir la trombosis^{6,12}.

En términos de seguridad global, nuestro paciente toleró el tratamiento sin incidencias relevantes, eventos trombóticos ni infecciones graves. El riesgo trombótico

descrito en la literatura está principalmente asociado al uso concomitante de CCPa a dosis elevadas junto con emicizumab^{5,6}, lo que refuerza la recomendación de priorizar eFVIII o el FVIII porcino recombinante en sangrados agudos en pacientes en profilaxis con emicizumab, evitando el CCPa en este contexto^{6,11}.

Este abordaje presenta varias consideraciones. Primero, la evidencia actual proviene de estudios no aleatorizados con muestras reducidas. Si bien los resultados son consistentes, la generalización requiere cautela. Segundo, el uso de emicizumab en HAA está fuera de ficha técnica en la mayoría de los países, salvo Japón. Este hecho obliga a una indicación individualizada sustentada en criterios clínicos y éticos sólidos. Tercero, el momento óptimo de inicio y la combinación con IS aún no están consensuados. Estudios como AGEHA y GTH-AHA-EMI aportan criterios, pero faltan guías formales que integren esta estrategia^{7,10}.

En conclusión, este caso apoya la evidencia que respalda el uso de emicizumab como tratamiento hemostático en la hemofilia adquirida A, especialmente en pacientes frágiles o con alto riesgo de complicaciones derivadas de la IS. Su capacidad para prevenir nuevos sangrados, reducir el uso de agentes baipás y permitir un inicio diferido de la IS podría representar un cambio de paradigma en el manejo inicial de esta afección. Se requieren ensayos clínicos controlados y de mayor tamaño para confirmar estos hallazgos y definir protocolos estandarizados.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han

realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que se utilizó Chat GPT 5 para la creación de la [figura 1](#).

Referencias

1. Mingot-Castellano ME, Rodríguez-Martorell FJ, Nuñez-Vázquez RJ, Marco P. Acquired haemophilia A: a review of what we know. *J Blood Med*. 2022;13:691-710. doi:10.2147/JBM.S342077
2. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017;92(7):695-705. doi:10.1002/ajh.24777
3. Mingot-Castellano ME, Pardos-Gea J, Haya S, Bastida-Bermejo JM, Aznar JA, López-Berges C, et al. Management of acquired hemophilia A: results from the Spanish registry. *Blood Adv*. 2021;5(16):3161-71. doi:10.1182/bloodadvances.2021004626
4. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2015;125(7):1091-7. doi:10.1182/blood-2014-07-587089
5. Jiménez-Yuste V, Peyvandi F, Klamroth R, Castaman G, Shanmukhaiah C, Rangarajan S, et al. Safety and efficacy of long-term emicizumab prophylaxis in hemophilia A with factor VIII inhibitors (STASEY). *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(8):e12837. doi:10.1002/rth2.12837
6. Emicizumab. Ficha técnica [Internet]. European Medicines Agency [última consulta: 10/08/2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_es.pdf
7. Tiede A, Hart C, Knöbl P, Greil R, Oldenburg J, Sachs UJ, et al. Emicizumab prophylaxis in patients with acquired haemophilia A (GTH-AHA-EMI): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2023;10(11):e913-e921. doi:10.1016/S2352-3026(23)00280-6
8. Ragni M. Rapidly loading emicizumab without immunosuppression in acquired haemophilia. *Lancet Haematol*. 2023;10(11):e870-e871.
9. Poston JN, Bryan C, von Drygalski A, Al Banaa K, Zhou JY, Parnes A, et al. Real-world impact of emicizumab and immunosuppression on acquired hemophilia A: a multicenter US cohort. *Blood Adv*. 2024;8(22):5896-905. doi:10.1182/bloodadvances.2024013882
10. Shima M, Amano K, Ogawa Y, Yoneyama K, Ozaki R, Kobayashi R, et al. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A (AGEHA). *J Thromb Haemost*. 2023;21(3):534-45. doi:10.1016/j.jtha.2022.10.004
11. Sharma A, Vojjala N, Singh V. Acquired (autoimmune) hemophilia: demographics, outcomes, and readmissions. *Blood Vessels Thromb Hemost*. 2025;2(2):100062. doi:10.1016/j.bvth.2025.100062
12. Ikbel G, Hela B, Yassine KM, Hamida K, Kamel BS. Outcomes of emicizumab in acquired hemophilia patients: A systematic review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024;30:1-15. doi:10.1177/10760296241298661
13. Hart C, Klamroth R, Sachs UJ, Greil R, Knoebl P, Oldenburg J, et al. Emicizumab versus immunosuppressive therapy for the management of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2024;22(6):1504-16. doi:10.1016/j.jtha.2024.06.010

Intervención endovascular de un aneurisma intracraneal con terapia antiplaquetaria dual en un paciente con hemofilia A grave

Endovascular intervention for intracranial aneurysm with dual anti platelet therapy in a patient with severe hemophilia A

Saskia Prasca^{1*}, Iván Perdomo¹, Juan Quesada¹ y Natalia Duque-Zapata²

¹Hematología de adultos; ²Gestión del conocimiento. Medicarte Centro de Tratamiento de Hemofilia, Medellín, Colombia

Se describe el caso de un varón de 41 años con hemofilia A grave sin inhibidores, que presentó cefalea leve y visión borrosa.

El paciente fue remitido al neurólogo, quien solicitó una angiografía por resonancia magnética cerebral, la cual reveló un aneurisma de la arteria oftálmica de 4,5 mm. Se propuso un *stent* endovascular por radiología intervencionista y terapia antiplaquetaria dual.

El paciente estaba en profilaxis terciaria con un factor VIII recombinante de vida media estándar. A pesar de su artropatía grave, tenía un estilo de vida muy activo, realizando entrenamientos regulares que combinaban entrenamiento de fuerza muscular y sesiones de *crossfit*.

Dado su trastorno hemorrágico y el riesgo adicional de sangrado de la terapia antiplaquetaria dual para prevenir la oclusión del *stent*, como no hay recomendaciones específicas sobre los niveles de FVIII para este escenario clínico, decidimos seguir las adaptaciones de las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo de síndromes coronarios agudos en pacientes con hemofilia¹.

Se cambió a un factor VIII recombinante de vida media extendida (EHL) pegilado apuntando a un nivel

valle entre un 20 y 30%, para lo cual se calculó una dosis de 3.500 UI (44,8 UI/kg, peso del paciente 78 kg) dos veces por semana con la ayuda de la herramienta WAPPS HEMO. Se realizó una farmacocinética posterior al cambio, con la que se corroboró un nivel valle del 22% el 91% del tiempo y un área bajo la curva de 4.230 UI/h/dl. Se comenzó con terapia antiplaquetaria dual 7 días antes de la colocación del *stent* y se mantuvo por 4 meses después.

El paciente tuvo 2 sangrados espontáneos, una hemartrosis del codo izquierdo (articulación con artropatía) tratada con 4 dosis adicionales de FVIII diarias, además de la profilaxis regular y una hemartrosis de rodilla derecha (articulación con artropatía), resuelta 48 h después de recibir 2 dosis adicionales de EHL FVIII.

Después de los 4 meses iniciales de terapia antiplaquetaria dual, tras un nuevo ajuste de dosis con ayuda de WAPPS HEMO a 2.500 UI dos veces en semana (44,6 UI/kg, peso del paciente 56 kilos), se mantuvo en un nivel valle de entre el 10 y el 15% durante el año con terapia antiplaquetaria simple con ácido acetilsalicílico, sin sangrados en ese periodo.

*Correspondencia:

Saskia Prasca
E-mail: prascasaskia@gmail.com

Fecha de recepción: 03-12-2025
Fecha de aceptación: 15-06-2026
DOI: 10.24875/RHT.25000023

Disponible en línea: 30-07-2026
Hemost Trombos. 2026;3(2):82-83
www.revistahemostasiaytrombosis.com

Discusión

La deficiencia grave del factor VIII plantea un mayor riesgo de sangrado articular y de otros orígenes. Esto se previene parcialmente con el tratamiento profiláctico contemporáneo que logra niveles mínimos alrededor o por encima de 1 UI/dl, convirtiendo el fenotipo grave en moderado². Sin embargo, no se sabe bien qué nivel mínimo es adecuado para prevenir hemorragias en pacientes con riesgos adicionales de sangrado, por ejemplo, en pacientes que requieren terapia antiplaquetaria o anticoagulante³.

Existe una escasez de datos, aunque existen guías clínicas sobre el tratamiento y manejo de síndromes coronarios que se extrapolan a pacientes con hemofilia, dando consejos sobre niveles de factor mínimos lo suficientemente seguros como para usar terapias antiplaquetarias, anticoagulantes o ambas para prevenir sangrados espontáneos¹. Mientras que estas guías se centran en el infarto de miocardio, la fibrilación auricular y otras comorbilidades relacionadas, no abordan el aneurisma cerebral.

En conjunto, estos escenarios clínicos representan un gran desafío para los médicos y requieren ser discutidos y manejados por un equipo integral que incluya un hematólogo con experiencia en hemofilia, un neurólogo, un proveedor de cuidados intensivos y un radiólogo intervencionista.

El resultado clínico en nuestro paciente fue satisfactorio y sin sangrados disruptivos mayores que amenazarán la vida, lo que respalda la idea de que, independientemente de la condición subyacente para la cual esté indicada la terapia antiplaquetaria dual, un nivel de FVIII del 20-30% parece ser seguro para cubrir el riesgo de sangrado de la terapia antiplaquetaria dual, según las adaptaciones de las recomendaciones de las guías europeas.

Decidimos cambiar al paciente a un producto de vida media extendida, dado el nivel mínimo más alto que se podía lograr con una administración bisemanal.

Conclusión

Se requiere más información del manejo de las enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares en pacientes con hemofilia en el futuro cercano, dado que se trata de una población que envejece y habrá un aumento esperado de estas comorbilidades.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer a todos los pacientes con hemofilia atendidos en Medicate por su confianza en nosotros. Agradecemos los esfuerzos combinados junto con el equipo de radiología intervencionista, que fue receptivo a nuestras recomendaciones y trabajó como un equipo con nuestro departamento.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Klamroth R, Ay C, De Moerloose P, Fontana P, Wyndiga J, Astermark J, et al. Applicability of the European Society of Cardiology Guidelines on the management of acute coronary syndromes to older people with haemophilia A. A modified Delphi consensus by the ADVANCE Working Group. *Haemophilia*. 2023;29(1):21-32.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Erratum in: *Haemophilia*. 2021;27(4):699.
3. Schutgens REG, Jimenez-Yuste V, Escobar M, Falanga A, Gigante B, Klamroth R, et al. Antithrombotic treatment in patients with hemophilia: an EHA-ISTH-EAHAD-ESO Clinical Practice Guidance. *Hemasphere*. 2023;7(6):e900.