

---

---

## EDITORIAL

# Consideraciones sobre los nuevos tratamientos para hemofilia.

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica que afecta aproximadamente a una de cada 5 millones de personas en el mundo. Es causada por la mutación de un gen ubicado en el cromosoma X, por lo cual los varones sufren la enfermedad, tienen hijos varones sanos e hijas que son portadoras obligatorias de la misma. Cursa con manifestaciones hemorrágicas, cuya severidad depende de la concentración plasmática de los Factores VIII o IX de la coagulación sanguínea; estas manifestaciones pueden ser tan graves como la hemorragia intracranial, tan limitantes como las hemartrosis a repetición y tan leves que la enfermedad puede pasar desapercibida y no descubrirse hasta que se produzca una injuria física o el paciente se someta a un estudio de coagulación. Se conocen tres tipos de hemofilia: la hemofilia A por deficiencia del factor VIII, la hemofilia B por deficiencia del factor IX y a la deficiencia hereditaria de factor XI se la ha denominado hemofilia C, aunque no está ligada al sexo y por lo general es poco severa.

El papel del factor VIII en la hemofilia A, se conoció a mediados del siglo XX, y hasta entonces el tratamiento de las crisis hemorrágicas había consistido principalmente de transfusiones más o menos frecuentes, con todos los riesgos y dificultades que ello implicaba. Una vez conocido que el FVIII o el IX estaban ausentes o deficientes en la hemofilia, se hizo frecuente el uso de plasma fresco congelado y del crioprecipitado. La calidad de vida de los pacientes hemofílicos, mejoró con la disponibilidad de concentrados de factores VIII y IX y el uso de desmopresina en casos más leves. El desarrollo de

técnicas de laboratorio más precisas para la cuantificación de los factores de coagulación y para la determinación de anticuerpos neutralizantes influyó en una terapia más certera; se instituyó el tratamiento profiláctico y el uso de factor VII activado y complejo de protrombina en los pacientes con inhibidores. Estos avances en el tratamiento, disminuyeron la frecuencia y severidad de las hemorragias. Sin embargo, a pesar del enorme beneficio de los concentrados, la necesidad de administrarlos con frecuencia por vía endovenosa, sigue siendo el gran inconveniente, aparte de que llevan consigo el riesgo ya mencionado, del desarrollo de anticuerpos contra el factor administrado, y la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas tan graves como la hepatitis y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Con el desarrollo de los factores recombinantes, se pudo obviar el riesgo de infecciones y mejoró aún más la calidad de vida del paciente, pero siguió la necesidad de las frecuentes transfusiones y la posibilidad de desarrollar anticuerpos neutralizantes<sup>1,2</sup>.

La búsqueda del tratamiento ideal, sin los inconvenientes mencionados, no ha cesado. Es así, como se han desarrollado los factores recombinantes de media vida alargada (EHL-rFVIII y EHL-FIX), para disminuir la frecuencia de las transfusiones<sup>3</sup>; la terapia con transferencia en el hepatocito, de genes normales adenoasociados a vectores virales, que permite la producción endógena del factor faltante, y por lo tanto, desaparece la necesidad de transfusiones, puesto que se administra una sola vez en la vida, por vía endovenosa<sup>4</sup>; la inyección de una pequeña

molécula de ARN y (si RNA) que va dirigida contra la antitrombina y que al eliminar este importante anticoagulante natural, ayuda a prevenir la hemorragia, con la ventaja de que se administra por vía subcutánea<sup>5</sup>. En esta misma dirección, de inhibir la anticoagulación, se encuentra otro anticuerpo monoclonal, dirigido contra el inhibidor el factor tisular de la coagulación<sup>6,7</sup>. Otro desarrollo importante, es el de un anticuerpo humanizado, bioespecífico, contra los factores de coagulación IX activado y X, que copia la actividad de cofactor del factor VIII activado. Se administra por vía subcutánea, a pacientes con hemofilia A e inhibidores, con una frecuencia semanal y aparentemente con pocos efectos secundarios<sup>8</sup>.

La mayoría de estos novedosos tratamientos, se encuentra en etapa experimental, algunos de ellos ya en fase III. Se conocen algunos efectos secundarios, unos pueden causar reacciones en el sitio de la inyección, microangiopatías tromboticas, alteraciones de la función hepática, etc. Sin embargo, los efectos que pudieran causar a largo plazo, especialmente en lo que concierne a la terapia de transferencia de genes, puesto que se transfiere un gen extraño que va a permanecer en el huésped durante toda la vida, no se conocen.

El desarrollo de estas nuevas terapias, sin duda es altamente costoso y los laboratorios una vez culminada la etapa experimen-

tal y aprobado el producto, esperan recobrar con creces la inversión. Teóricamente, el costo tendría que ser asumido por el paciente. Sin embargo, los países con un sistema sanitario bien desarrollado, poseen estrategias para enfrentar esta situación y el paciente solo paga una pequeña fracción del costo y a veces nada. Nuestro país, Venezuela, tal como lo demuestra la minuciosa revisión de Ruiz-Sáez<sup>8</sup>, cuenta con hematólogos de excelencia que se mantienen al día con los nuevos hallazgos médicos y la evolución de las diferentes terapias, pero no pueden trabajar con las manos vacías. La situación del paciente hemofílico sigue siendo precaria, sobre todo si reside fuera de la capital. El tratamiento profiláctico ya prácticamente, no existe. A falta de concentrados de factores, se ha vuelto a depender de los crioprecipitados y el plasma fresco congelado; en otras palabras, se ha regresado al tratamiento del principio de la década de los años 70 en el siglo XX. En situaciones de emergencia, los familiares tienen que habilitar la forma de conseguir los concentrados en la capital del país, porque estos son escasos o no existen en los Bancos de Sangre locales, mientras tanto, los pacientes siguen corriendo el riesgo de quedar incapacitados, o lo que es peor, morir a consecuencia de una hemorragia.

*María Diez-Ewald*

*ORCID 0000-0002-7161-5307*

## Considerations on the new treatments for hemophilia.

The quality of life of the hemophilic patient, has improved significantly improved since the treatment with factors VIII or IX concentrates started being applied. It was improved further with the use of recombinant and extended half-life factor VIII and factor IX concentrates. Today, new therapies are emerging, that address the need of frequent intravenous injections (mainly by the transference of a normal gene in the human hepatocyte) and the presence of antibodies anti factors VIII or IX, or target the natural anticoagulant factors. All of these new treatments will be expensive and probably not affordable by the poor countries of the world. In Venezuela, the average patient with hemophilia, has great difficulty obtaining human factor concentrates and has to rely on old treatments such as fresh frozen plasma and cryoprecipitates.

### REFERENCIAS

1. **Pipe SW.** The promise and challenges of bioengineered recombinant clotting factors. *J Thromb Haemostat* 2005;3:1692-1701. *Doi 10.1182/blood-2018-08-872291.*
2. **Manucci PM.** Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica* 2020;105:545-553. *Doi 10.3324/haematol.2019.232132.*
3. **Shresta A, Su J, Li N, Barnowsky C, Jain N, Everson K, Jena AB, Batt K.** Physical activity and bleeding outcomes among people with severe hemophilia on extended half-life or conventional recombinant factors. *Res Pract Thromb Haemostat* 2020;5: 94-103. *Doi 10.1002/rth2.12437.*
4. **Perrin GQ, Herzog RW, Marcusse DM.** Update of clinical gene therapy for hemophilia. *Blood* 2019;133: 407-414. *Doi 10.1182/blood-2019-07-820720.*
5. **Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, Mant T, Timofeeva M, Bagot C, Chowdary P, Georgiev P, Gercheva-Kyuchukova L, Madigan K, Van Nguyen H, Yu Q, Mei B, Benson CC, Ragni MV.** Targeting of antithrombin in hemophilia A and B with investigational siRNA therapeutic fitusiran- Results of the phase I cohort. *J Thromb Haemost* 2021;19:1436-1446. *Doi 10.1111/jth15270.*
6. **Chowdary P.** Inhibition of tissue factor pathway inhibitor(TFPI)as a treatment for haemophilia: rationale with focus on concizumab. *Drugs* 2018;78:881-890. *Doi 10.1007/s40265-018-0922-6.*
7. **Weyand AC, Pipe SW.** New therapies in hemophilia. *Blood* 2019;133: 389-398. *Doi 10.1182/blood-2018-08-872291*
8. **Ruiz-Sáez A.** Tratamiento moderno de la hemophilia y el desarrollo de las terapias innovadoras. *Invest Clin* 2021;62:73-95. *Doi.org/10.22209/IC.v62n1a07.*