



Impacto de la innovación en hemofilia

GEMA FERNÁNDEZ

Medical Science Liaison de Wecare-u

La hemofilia es un trastorno de la coagulación de origen genético ligado al cromosoma X. Esta enfermedad se caracteriza por un déficit funcional y cuantitativo del factor de coagulación VIII en el caso del tipo A, el más frecuente. Actualmente, el estándar de tratamiento en la hemofilia A es la terapia de reemplazo con factor VIII exógeno intravenoso. Uno de los principales retos en el tratamiento de esta enfermedad es el desarrollo de anticuerpos neutralizantes o inhibidores frente al factor VIII, lo que hace ineficaz la terapia de reemplazo e incrementa las complicaciones, la morbimortalidad y el coste del manejo de estos pacientes. Por ello, resulta prioritario el desarrollo de nuevos tratamientos más eficaces a largo plazo y cuyo modo de administración sea más conveniente.

KEY WORDS: hemofilia A, inhibidores, hemorragia, factor coagulación, emicizumab, costes, MCDA

LOS DESAFÍOS DE LA HEMOFILIA

Tradicionalmente considerada como una enfermedad de la realeza, la hemofilia es, en la actualidad, una enfermedad crónica y, hasta el momento, incurable. Se trata de un trastorno genético hereditario ligado al cromosoma X y que afecta a la coagulación de la sangre. Debido a este patrón de herencia, las manifestaciones hemorrágicas suelen darse casi de manera exclusiva en individuos de sexo masculino. Las mujeres también pueden manifestar la enfermedad, pero únicamente en casos excepcionales¹. Su etiología se encuentra en la alteración de los genes que codifican la información de los factores de coagulación, proteínas que juegan un papel fundamental en el mantenimiento de la hemostasia en los vasos sanguíneos².

Esta anomalía genética produce un déficit de los factores de coagulación VIII y IX para la hemofilia del tipo A y B respectivamente, lo que impide una normal coagulación de la sangre, así como incrementa el riesgo de sufrir hemorragias, internas o externas, muchas veces difíciles de controlar y que pueden ser secundarias a un traumatismo o aparecer de manera espontánea. Cerca de 400.000 personas viven con hemofilia en el mundo, de las cuales 320.000 (80%) padecen hemofilia A, el tipo más frecuente^{3,4}. En España, alrededor de 3.000 personas están afectadas por esta patología congénita, crónica y poco frecuente⁵.

En este sentido, entre el 50 y el 60 por ciento de estos pacientes, sufre una condición severa de esta patología. Se considera que es grave cuando se presenta menos del 1 por ciento de factores de coagulación en plasma, lo que pro-

Autor para correspondencia:

Departamento médico de Wecare-u
C/ Barón de la Torre, 5. Madrid
Tlf.: 670 027 703
silvia.rodriago@wecare-u.com



voca hemorragias espontáneas graves. Es, sin embargo, moderada cuando se dispone de hasta el 5 por ciento de factor de coagulación. Por encima del 5 por ciento y hasta un 20-40 por ciento de proteína es leve y generalmente solo hay hemorragias ante lesiones o cirugías que lo provoquen⁵⁶ (Tabla 1).

Una de las principales consecuencias de esta enfermedad es la discapacidad de los afectados y el deterioro de la calidad de vida desde edades muy tempranas. Dos de los grandes retos a los que se enfrentan quienes conviven o tratan esta patología son el diagnóstico oportuno y el desarrollo de tratamientos innovadores.

LA HEMOFILIA A: EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE LA ENFERMEDAD

La hemofilia A (HA) es el tipo más común de este trastorno con una incidencia de 1/10.000 varones nacidos. Las personas con hemofilia A carecen o tienen bajos niveles de una proteína esencial conocida como factor VIII, que desempeña un papel crucial en la coagulación de la sangre⁷.

En España se ha descrito una prevalencia de 7,6 casos por 100.000 hombres y una incidencia de aproximadamente 1 caso por cada 5.000 varones⁸.

El análisis de coagulación a través de la medición de los niveles de actividad plasmática de factores de coagulación es la prueba principal para su diagnóstico. El resultado más frecuente de la misma normalmente es un tiempo de coagulación de la sangre prolongado. Por otro lado, para confirmar el diagnóstico es necesario el análisis específico del nivel del factor VIII. Para su correcto abordaje es importante, además, la elaboración de una historia clínica completa, con énfasis en antecedentes familiares y semiología del sangrado, así como un examen físico adecuado.

Esta enfermedad se caracteriza por la elevada tendencia a presentar clínica hemorrágica, generalmente articular (hemartrosis) y muscular.

La hemofilia A tiene un importante impacto tanto económico, como sanitario y social. Para los pacientes implica las consecuencias derivadas de convivir con una enfermedad crónica, hereditaria y por el momento, incurable, que afectan negativamente a su calidad de vida a través de diferentes

TABLA 1

RELACIÓN ENTRE LA GRAVEDAD DEL SANGRADO Y LOS NIVELES DEL FACTOR DE COAGULACIÓN

Gravedad	Nivel del factor de coagulación	Episodios de sangrado
Grave	< 1 UI/dl (<0,01 UI/ml) o < 1% del nivel normal	Sangrados espontáneos en las articulaciones o los músculos, predominantemente en ausencia de compromiso hemostático.
Moderada	1-5 UI/dl (0,01-0,05 UI/ml) o 1-5% del nivel normal	Sangrados espontáneos ocasionales, sangrados prolongados con traumas o cirugía menores.
Leve	5-40 UI/dl (0,05-0,40 UI/ml) o 5-<40% del nivel normal	Sangrados graves con traumas o cirugías mayores. Los sangrados espontáneos son raros.

Fuente: Berntorp, 2011⁹

TABLA 2

FACTORES BIOLÓGICOS, PSICOLÓGICOS, Y SOCIALES QUE AFECTAN A LA CALIDAD DE VIDA DE UN PACIENTE CON HEMOFILIA

Factores biológicos	Factores psicológicos	Factores sociales
	Dolor	Reacciones negativas por parte de la familia
Tratamientos médicos inadecuados	Estrés	Carencia de redes de apoyo
Comorbilidad con otras enfermedades	Sentimientos de culpa, vergüenza y rabia	Inestabilidad económica
Daño en las articulaciones	Baja adherencia al tratamiento	Alto costo económico del tratamiento
Desconocimiento antecedentes familiares	Falta de información sobre la enfermedad	Dificultades en el manejo del niño con hemofilia
Comorbilidad con otras enfermedades crónicas	Falta de interés por el auto-cuidado	
Múltiples intervenciones quirúrgicas	Depresión	
Hospitalizaciones prolongadas	Pesimismo	
Sedentarismo	Estilos de afrontamiento inadecuados	
	Baja percepción de redes de apoyo social	

Fuente: Muñoz Grass LF et al., 2015⁹

factores biológicos, psicológicos y sociales (Tabla 2).

Existen una diversidad de parámetros relacionados con la enfermedad que influyen de manera decisiva en el impacto económico, entre los que podemos mencionar: la edad, el peso del paciente, la localización y severidad de la hemorragia, el desarrollo de inhibidores, el tiempo de tratamiento y la efectividad del mismo. Existen además los costes económicos relacionados con el tratamiento de las complicaciones musculoesqueléticas causadas por la hemartrosis, la fisioterapia, las infecciones, las hospitalizaciones y los procedimientos quirúrgicos¹⁰.

La hemofilia A tiene un importante impacto tanto económico, como sanitario y social. Para los pacientes implica convivir con una enfermedad crónica, hereditaria y por el momento, incurable



TRATAMIENTO Y COSTES ASOCIADOS

El tratamiento estándar actualmente para la HA se basa en el tratamiento sustitutivo o de reemplazo del factor de coagulación deficiente como profilaxis o a demanda a través de la administración intravenosa de concentrados del FVIII, que corrigen su ausencia o deficiencia.

El desarrollo de inhibidor es del factor de coagulación (FVIII) es la complicación más importante de este tratamiento sustitutivo lo que se relaciona con un aumento del riesgo de hemorragias incontroladas, disminuyendo la calidad de vida y aumentando la mortalidad de los pacientes. Se estima que la incidencia acumulada de la aparición de inhibidores es de alrededor del 20-30% en los casos de HA grave (FVIII plasmático < 0,01 UI/ml)¹¹. Los inhibidores son anticuerpos desarrollados por el sistema inmune que se unen y bloquean la eficacia del factor VIII de la terapia de reemplazo, haciendo muy difícil o, a veces, imposible, obtener un nivel suficiente de factor para controlar la hemorragia. Existen ciertos individuos más propensos que otros a desarrollar esta condición. No obstante, a pesar de que los mecanismos mediante los cuales se generan estos anticuerpos han sido estudiados en profundidad, aún se desconocen todas las razones de que algunos individuos sean más propensos que otros a desarrollar esta condición¹².

Por tanto, en estos pacientes que desarrollan inhibidores, el manejo y abordaje resulta más complejo, tanto del tratamiento de los episodios hemorrágicos como de las estrategias para prevenir el sangrado.

Hasta el momento, la única opción efectiva para restablecer la toleran-

El desarrollo de inhibidor es la complicación más importante de este tratamiento sustitutivo lo que se relaciona con un aumento del riesgo de hemorragias incontroladas

cia inmunológica al factor VIII era la denominada inducción de tolerancia inmunológica (ITI), siendo exitosa en el 75 por ciento de los casos aproximadamente¹². Sin embargo, es una terapia costosa y que implica una infusión intravenosa periódica de altas dosis de factor VIII; además de en muchos casos la administración concomitante de agentes bypass que reduzcan el riesgo de hemorragia durante el tratamiento, como veremos más adelante. Por tanto, en el manejo de la HA con inhibidores, es una prioridad el diseño de estrategias cuyo objetivo sea evitar la aparición de estos anticuerpos y prevenir los sangrados.

Los anticuerpos inhibidores de bajo título (< 5 unidades de Bethesda



(UB)/ml) se pueden superar en el 70-80% de los casos saturando los niveles del factor VIII mediante la administración prolongada de concentrados del factor mientras que pacientes con título alto de anticuerpos (≥ 5 UB/ml) se deben tratar con agentes bypass. Los dos agentes disponibles en la actualidad son el factor VIIa recombinante (rFVIIa) y el concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa). Actualmente no existe una cura para la hemofilia y a pesar de las mejoras introducidas en el arsenal terapéutico todavía existe una elevada necesidad médica en el tratamiento de los pacientes con hemofilia A con inhibidores, determinadas fundamentalmente por los siguientes aspectos:

Falta de eficacia:

1. Aunque las tasas de sangrado disminuyen en los pacientes con inhibidores del FVIII mediante la profilaxis con agentes bypass¹³⁻¹⁷, la eficacia hemostática demostrada no alcanza la eficacia de reemplazo con el FVIII en los pacientes hemofílicos sin inhibidores.
2. La erradicación de los inhibidores con ITI fracasa en aproximadamente el 20-50% de los casos^{18,19}.
3. Después de la ITI exitosa, en un porcentaje de pacientes se produce la reaparición de los inhibidores²⁰⁻²⁹.

Inconveniencia en el modo y frecuencia de administración:

Los pacientes con inhibidores del FVIII deben seguir un tratamiento intravenoso de por vida. La necesidad de practicar infusiones intravenosas frecuentes (una vez al día, dos a cuatro veces por semana) y/o el tiempo de infusión intravenosa prolongado pueden dar lugar a un cumplimiento deficiente del tratamiento y, por tanto, a insuficientes resultados de eficacia, con una mayor incidencia de hemorragias intercurrentes que finalmente provocan daños en las articulaciones y discapacidad en el paciente³⁰⁻³².

Los costes asociados a esta terapia son elevados y su uso simultáneo con ITI se asocia a mayores tasas de sangrado, en comparación con el uso exclusivo de esta última a altas dosis. El coste de una hemorragia por paciente oscila desde los 901,05 € para un paciente pediátrico con hemorragias subcutáneas leves/moderadas hasta los 151.363,94 € para un paciente adulto con hemorragias intracraneales graves tratado con CCPa y 3029,45 € para aquellos tratados con rFVIIa¹¹. El coste anual resultante para un paciente promedio con HA que desarrolla inhibidor en Espa-



**TABLA 3**

COSTE MEDIO ANUAL DE UN PACIENTE CON HEMOFILIA A E INHIBIDOR EN ESPAÑA

	Paciente pediátrico	Paciente adulto
Coste paciente con estrategia profiláctica		
aPCC	225.417 €	599.986 €
rFVIIa	269.197 €	723.050 €
Coste paciente con estrategia a demanda		
aPCC	134.283 €	480.330 €
rFVIIa	211.713 €	762.286 €
Coste promedio a demanda	203.970 €	564.917 €
Coste promedio	203.970 €	579.314 €
Coste paciente promedio	430.227 €	

Fuente: Jiménez-Yuste, 2018¹¹

ña se estima en 430.227 € (240.479 € por paciente pediátrico y 579.314 € por paciente adulto) (tabla 3).

Por tanto, debido al elevado coste que implica el uso de estos agentes, el tratamiento de los pacientes con inhibidores continúa siendo un reto. Con el objetivo de instaurar políticas sanitarias en este grupo de pacientes resulta importante disponer de estudios sobre el coste anual que supone el manejo de personas con HA e inhibidor.

NUEVOS AGENTES TERAPÉUTICOS

Debido a las limitaciones de las terapias anteriormente mencionadas, en la actualidad se están evaluando nuevos agentes para el tratamiento de esta patología. Entre ellos destacan el anticuerpo recombinante humanizado FIXa/X, emicizumab (Hemlibra®), que imita la actividad del factor VIIIa, el fitusiran, un RNA de interferencia que interrumpe la pro-

ducción de RNA mensajero para la síntesis de antitrombina¹², así como anticuerpos monoclonales frente al Inhibidor de la Vía del Factor Tisular (anti-TFPI) como el concizumab. Hemlibra® es un anticuerpo monoclonal biespecífico diseñado para posibilitar la asociación de los factores IXa y X, proteínas necesarias para la activación de la cascada natural de la coagulación, y restablecer el proceso de la coagulación sanguínea en pacientes con hemofilia A³³. En Estados Unidos Hemlibra® fue aprobado por la FDA el 17 de noviembre del 2017 y el 23 de febrero del 2018 la Comisión Europea aprobó la indicación para "profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con Hemofilia A con inhibidores del factor VIII"³⁴.

Recientemente, a través del uso de la metodología de análisis de decisión multicriterio (MCDA, por sus siglas en inglés), se ha determinado el valor añadido de emicizumab (Hemlibra®)

en pacientes afectados de HA con inhibidores en España. El MCDA es una aplicación de métodos analíticos que permiten la consideración explícita e integración holística de los múltiples criterios que proporcionan valor a un fármaco, con el objetivo de apoyar la toma de decisiones. Esta metodología ha sido diseñada para la evaluación y toma de decisiones en salud a partir de la revisión de las evaluaciones de las HTA y la literatura. La herramienta MCDA implica la evaluación de múltiples parámetros que las evaluaciones actuales no consideran explícitamente como: necesidades medica no cubiertas, calidad de vida, costes indi-

rectos, análisis del entorno, beneficio preventivo, carga de la enfermedad y calidad de la evidencia.

A raíz del estudio MCDA, se ha demostrado una eficacia superior de este fármaco, así como un valor terapéutico añadido comparado con los tratamientos actuales para pacientes con HA e inhibidores. Así, satisface importantes necesidades médicas no cubiertas como mejor calidad de vida, mayor eficacia y una pauta de administración más adecuada. Asimismo, se han analizado los posibles ahorros derivados de un menor uso de recursos debido a las hemorragias evitables con este tratamiento. Los resul-

tados del estudio fase III Haven 1 han mostrado que la profilaxis con emicizumab administrada por vía subcutánea semanalmente aporta beneficios para pacientes adultos y adolescentes de 12 años o más con HA con inhibidores del factor VIII. La tasa anualizada de sangrado fue de 2,9 eventos en los participantes que fueron asignados aleatoriamente a la profilaxis con Hemlibra®, versus 23,3 eventos en los pacientes no asignados a profilaxis, lo que representa una reducción del índice de sangrado en un 87% comparado con agentes bypass. El 63% de los participantes con Hemlibra no tuvieron ningún episodio de sangrado, en comparación con el 6% de los participantes con agentes de bypass a demanda.

Por otro lado, al tratarse de una enfermedad ocasionada por el déficit o la disfunción de una sola proteína, la hemofilia es, en teoría, una candidata ideal para el desarrollo de estrategias terapéuticas con terapia génica; sin embargo, el factor viii es una glicoproteína de gran tamaño, difícil de expresar en niveles terapéuticos efectivos, condición que interfiere con el desarrollo de este tipo de alternativas.

CONCLUSIONES

La hemofilia debe ser considerada una entidad potencialmente mortal, que afecta la calidad de vida de los pacientes. Constituye un reto diagnóstico que requiere de constante investigación y actualización, para que pueda ser tratada de manera efectiva. Por ello, es prioritario fomentar el desarrollo de nuevos productos terapéuticos, como emicizumab, o incluso otro tipo de terapias innovadoras como la terapia génica, que se conviertan en un potencial tratamiento transformativo en un futuro no muy lejano.



ENTREVISTA A **Jose Luis Poveda**

Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia

La cura definitiva de la hemofilia cada vez más próxima

Pregunta. La SEFH, a través del Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados (Gemeh), está muy implicada en el abordaje farmacológico de la hemofilia y el cambio de paradigma que ha tenido lugar en los últimos años ¿Qué expectativas están generando las nuevas moléculas recién desarrolladas en este campo?

R. Las expectativas son muy elevadas. Durante décadas sólo se disponía de tratamiento sustitutivo, basado en la reposición del factor de coagulación ausente, factor VIII en la hemofilia A y factor IX en la hemofilia B. Estos tratamientos administrados en profilaxis en pacientes con hemofilia A grave requieren de aproximadamente 3 infusiones intravenosas semanales, lo que supone un gran compromiso por parte del paciente. Los factores VIII y IX de larga duración han conseguido reducir el número de administraciones y han aumentado el grado de protección frente al ejercicio físico, pero todavía requieren de administraciones intravenosas. Las nuevas terapias no sustitutivas emplean mecanismos de acción que inhiben la anti-

coagulación, restaurando el equilibrio entre factores coagulantes y anticoagulantes. Estos nuevos tratamientos se administran por vía subcutánea y con pautas de administración mucho más espaciadas, favoreciendo la adherencia. Los resultados de los ensayos clínicos son sorprendentes en los pacientes con inhibidores, dónde van a cambiar el paradigma del tratamiento. En pacientes sin inhibidores han demostrado buenos resultados, pero todavía habría que demostrar si son coste-efectivos. Además, la investigación en terapia génica está demostrando resultados muy prometedores tanto en hemofilia A como hemofilia B.

P. La hemofilia A, el tipo más común, afecta a cerca de 320.000 personas en el mundo. Sin embargo, han pasado más de 20 años desde que vimos el último nuevo medicamento para la hemofilia A con inhibidores ¿Qué impacto sanitario y económico ha supuesto la falta de desarrollo de nuevas terapias?

R. Los inhibidores son anticuerpos alogénicos que neutralizan la función coagulante de los factores VIII o IX administrados de forma exógena. Estos aparecen en aproximadamente el 15-35 % de los pacientes con Hemofilia A (inhibidores frente al FVIII) y entre el 1-4 % de los pacientes con Hemofilia B (inhibidores frente al FIX). Hasta ahora el tratamiento se ha basado en 2 estrategias: en primer lugar la erradicación del inhibidor mediante inmunotolerancia, que consiste en la administración repetida de altas dosis de factor varias veces a la semana durante 6 meses a 2 años; y en segundo lugar la terapia hemostática con agentes bypass (Novoseven® y Feiba®). Estos tratamientos tienen costes muy elevados y variables, en función del número de sangrados y del título de anticuerpos del paciente, niños en la mayoría de los casos. Estaríamos hablando de pacientes que pueden llegar a tener costes anuales de hasta 500.000 euros, y en los que además no se ha alcanzado un buen control clínico de la enfermedad.

P. Recientemente, ha sido aprobado por la EMA, emicizumab, el primer nuevo medicamento en los últimos 20 años para tratar pacientes con hemofilia A con inhibidores en Europa ¿Qué novedades introduce en la terapia para hemofilia? Y por otro lado, ¿qué ventajas supone para los pacientes la aparición de este nuevo fármaco?

R. Como ya hemos comentado antes, las nuevas terapias no sustitutivas han demostrado unas tasas de efectividad espectaculares en pacientes con hemofilia A e inhibidores, siendo a día de hoy el tratamiento de elección en la mayoría de centros españoles a través de ensayos clínicos. El novedoso mecanismo de acción de emicizumab, un anticuerpo monoclonal biespecífico, consiste en que es capaz de actuar como un "falso factor FVIII" y unirse al factor IX activado y al factor X sin verse afectado por los anticuerpos. Emicizumab ha demostrado en pacientes mayores de 12 años con inhibidores una reducción del 87% en la tasa anual de sangrados frente a los tratamientos convencionales. Estos buenos resultados se han replicado en pacientes pediátricos, con tasa de reducción de los sangrados del 94%. Además, la administración subcutánea y la disminución del número de dosis resultan mucho más conveniente para los pacientes, especialmente en los niños. Pese a todas estas ventajas todavía hay muchas incertidumbres relacionadas con la seguridad cuando se emplean junto con agentes bypass, sobre su monitorización o sobre si sería necesaria o no la inmutolerancia previa. A falta de conocer el coste que estas terapias van a tener en España, se prevé que van a ser coste-efectivas en base a las experiencias de otros países como EEUU, y sobretodo van a tener un gran impacto clínico.



P. Para la evaluación de emicizumab, se ha utilizado una metodología novedosa, conocida como MCDA, análisis multicriterio, que considera otras variables aparte de la eficacia y seguridad con un enfoque multidisciplinar incluyendo a médicos, pacientes, farmacéuticos y pagadores ¿Qué valor añadido aporta este método y qué beneficios supone en la toma de decisiones?

R. La inclusión en la toma de decisiones de los diferentes agentes implicados en el cuidado del paciente es cada vez más común en nuestro entorno. Nosotros estamos desarrollando diversas iniciativas que tienen en cuenta los "patient reported outcomes", es decir, los resultados en salud medidos directamente por los pacientes, como la adherencia, la calidad de vida o el grado de satisfacción. Tener en cuenta a los pacientes en la evaluación inicial de una nueva terapia es muy novedoso. De la misma manera, que se incluyan no sólo médicos, sino también farmacéuticos ayuda a darle ese carácter multidisciplinar necesario, que además se complementa en el aspecto económico con la inclusión de los pagadores. Aquellos tratamientos innovadores que demuestran su coste-efectividad y coste-utilidad deben ser incorporados al arsenal terapéutico, aunque a priori puedan parecer más costosos.

P. ¿Por qué cree que es necesaria una participación multidisciplinar en la determinación de los indicadores para la evaluación de un fármaco?

R. Es fundamental, debido a la complejidad de la patología y del tratamiento, el trabajar en equipos multidisciplinarios para poder evaluar la efectividad y seguridad de estos nuevos tratamientos. En el Hospital Universitari i Politècnic La Fe, tenemos casi 3 años de experiencia de la integración del fármaco en la Unidad de Hemostasia y Trombosis. Este fármaco participa en la individualización de la profilaxis mediante el empleo de la farmacocinética y fomenta el uso de aplicaciones móviles para el control de la adherencia. En definitiva, en tratamientos innovadores con un

coste elevado como éste, es fundamental que hematólogos y farmacéuticos trabajemos juntos para demostrar si existe una mejora significativa en los resultados en salud de nuestros pacientes.

P. ¿Cuál es el rol de farmacia hospitalaria ante los nuevos retos en el campo de la hemofilia?

R. La farmacia hospitalaria juega un papel clave en la implantación de estas nuevas terapias en hemofilia. Estos tratamientos van a suponer un cambio en el manejo de la patología. Hasta ahora, los pacientes se autogestionaban su tratamiento, de manera que si se producía un sangrado relacionado con un traumatismo o de forma espontánea ya sa-

bían que debían de administrarse cuanto antes una dosis extra de factor. Con los nuevos tratamientos, no siempre es necesario administrar dosis extras, y debe ser su hematólogo el que decida si precisa o no de un rescate. En estos tratamientos con dosis más espaciadas es muy importante incidir en el cumplimiento, ya que el impacto clínico de olvidar una dosis puede ser más grave. Aunque las pautas dosificación quincenal o mensual pueden aumentar la adherencia, nuestra experiencia es que existe entre un 10-20% de pacientes con mala adherencia a otros tratamientos semejantes. También es fundamental educar a los pacientes sobre las reacciones adversas de estos tratamientos y de su forma de administración. El farmacéutico tiene que ser una fuente de información y realizar un seguimiento cercano de los resultados en salud de estos nuevos tratamientos.

P. ¿Cuál cree que es el futuro de las terapias en hemofilia?

R. Por primera vez en décadas, se abre un amplio abanico de tratamientos para los pacientes con hemofilia. Los factores de larga vida media tenderán a sustituir a los factores VIII convencionales, con un presumible ahorro económico y una mejor individualización de la profilaxis. Los tratamientos no sustitutivos, como emicizumab, aprobado inicialmente para pacientes con inhibidores, recibirá en breve la indicación en pacientes con hemofilia A grave sin inhibidores. Esta nueva indicación tendrá que ir ligada a una reducción del coste del tratamiento para permitir el acceso a los pacientes que estaban en profilaxis con factor VIII. Además se están investigando nuevas terapias sustitutivas, como el factor VIII subcutáneo, con un manejo similar al intravenoso pero con las ventajas del cambio de vía de administración. Y finalmente, los positivos resultados con terapia génica y la edición génica empleando técnicas de CRISPR, hacen posible pensar que en futuro cercano podremos hablar de la cura definitiva de la hemofilia y otras coagulopatías.





Referencias

1. Duarte, M., Llinás, A. y Pauwels, A. (2005). Hemofilia. En Chalem, F., Campos, J., Esguerra, R., y Chalem, P. (Eds.), Tratado de Medicina Interna (1798- 1806). Colombia: Médica Celsus.
2. Federación Mundial de Hemofilia. <https://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=932>. Último acceso: octubre de 2018.
3. WFH. Guías para el tratamiento de la hemofilia 2012. <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1513.pdf>. Último acceso: junio de 2018
4. WFH. Sondeo mundial anual. www1.wfh.org/GlobalSurvey/Public_AGS/AGS_Bleeding_Disorders_Map.aspx. Último acceso: mayo de 2018.
5. Bautista Paloma J. (2012) Impacto del tratamiento de las coagulopatías congénitas en el servicio de farmacia [Internet]. Último acceso: octubre de 2018. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhjornadas/11_3_FJ.Bautista.pdf
6. Knobe K, Berntorp E. Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management. *J Comorbidity*. 2011; 1:51-9.
7. Martínez-Sánchez LM, Álvarez-Hernández LF, Ruiz-Mejía C, Jaramillo-Jaramillo LI, Builes-Restrepo N, Villegas-Álzate JD. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. *Revisión bibliográfica*. 2018; 36:10.
8. Stonebraker JS1, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. 2010. *Haemophilia*. 2010; 16(1):20-32
9. Grass LFM, Palacios-Espinosa X. Calidad de vida y hemofilia: Una revisión de la literatura. 2015;24.
10. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). Informe Técnico de Evaluación de Hemofilia A y B (2012).
11. Jiménez-Yuste V, Álvarez Román MT, Mingot-Castellano ME, Fernández Mosteirín N, Mareque M, Oyagüez I. Análisis de costes del tratamiento para pacientes con hemofilia A con inhibidor en España. *Pharmacoeconomics Span Res Artic*. 2018;15(1-4):25-34.
12. Martínez Sánchez LM et al., Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2018;36(2):85-93.
13. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtson E et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1904-13.
14. Leissinger CA, Becton DL, Ewing NP, Valentino LA. Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13:249-55.
15. Ettingshausen CE, Kreuz W. Early long-term FEIBA prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: a prospective clinical case series. *Haemophilia* 2010; 16:90-100.
16. Leissinger, C., Gringeri, A., Antmen, B., Berntorp, E., Biasoli, C., Carpenter, S., Cortesi, P., Jo, H., Kavakli, K., Lassila, R., Morfini, M., Negrier, C., Ocino, A., Schramm, W., Serban, M., Uscatescu Windyga, J., Zulfikar, B. & Mantovani, L. (2011) Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 365, 1685-1692.
17. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia a and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20:65-72.
18. Santagostino E, Morfini M, Auerswald GKH et al. Paediatric haemophilia with inhibitors: existing management options, treatment gaps and unmet need. *Haemophilia* 2009; 15: 983-9.
19. Hay, C.R. & DiMichele, D.M.; for the International Immune Tolerance Study. (2012) The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*, 119, 1335-1344.
20. Mauser Bunschoten, E.P., Niewenhuis, H.K., Roosendaal, G. & Van Den Berg, H.M. (1995) Low dose immune tolerance induction in haemophilia A patients with inhibitors. *Blood*, 86, 983-988.
21. Kucharski, W., Scharf, R. & Nowak, T. (1996) Immune tolerance induction in haemophiliacs with inhibitor to FVIII: high- or lowdose programme. *Haemophilia*, 2, 224-228.
22. Battle J, Lopez MF, Brackmann HH, et al. Induction of immune tolerance with recombinant factor VIII in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia*. 1999; 5: 431-5
23. Unuvar A, Warriar I, Lusher JM. Immune tolerance induction in the treatment of paediatric haemophilia A patients with factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2000; 6: 150-7.
24. DiMichele DM, Kroner B; the North American Immune Tolerance Study Group. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002;87(1):52-57.
25. Mariani G, Kroner B, Miller RT, et al. Immune tolerance in haemophilia with factor VIII inhibitors: predictor of success. *Haematologica*. 2001;86: 1186-1193. Rocino A, Santagostino E, Mancuso ME, Mannucci PM. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors. *Haematologica* 2006; 91: 558-61.
26. Rocino A, Santagostino E, Mancuso ME, Mannucci PM. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in haemophilia A patients with high responding inhibitors. *Haematologica* 2006; 91: 558- 61.
27. Coppola, A., Margaglione, M., Santagostino, E., Rocino, A., Grandone, E., Mannucci, P.M. & Di Minno, G. for the AICE PROFIT Study Group. (2009) Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of patients with severe hemophilia A and high-responding inhibitors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7, 1809-1815.
28. Antun A, Monahan PE, Manco-Johnson MJ, Callaghan MU, Kanin M, Knoll C, Carpenter SL, Davis JA, Guerrero MF, Kruse-Jarres R, Ragni MV, Witmer C, McCracken CE, Kempton CL. Inhibitor recurrence after immune tolerance induction: a multicenter retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1980-8
29. Walsh, C.E.; Jimenez-Yuste, V.; Auerswald, G.; Grancha, S. The burden of inhibitors in haemophilia patients. *Thromb. Haemost.* 2016, 116, S10-S17.
30. Khair K. Minimizing joint damage: the role of nurses in promoting adherence to hemophilia treatment. *Orthop Nurs* 2010; 29: 193-200.
31. Martin LR, Williams SL, Haskard KB, Dimatteo MR. The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manage* 2005;1 (3): 189-99
32. Klamroth, R., Pollmann, H., Hermans, C., Farajji, A., Yarias, A.S., Epstein, J.D. & Ewenstein, B.M. (2011) The relative burden of hemophilia A and the impact of target joint development on health-related quality of life results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study. *Haemophilia*, 17, 412-421.
33. Kitazawa T, Shima M. Emicizumab, a humanized bispecific antibody to coagulation factors IXa and X with a factor VIIIa-cofactor activity. *Int J Hematol*. 2018.
34. European Medicines Agency. Hemlibra (emicizumab). Información general sobre Hemlibra y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. EMA/67076/2018 EMEA/H/C/004406.