

Profilaxis en hemofilia A: más allá de la PK – el papel potencial de las plaquetas procoagulantes en la actividad hemostática del rFVIIIa

Prophylaxis in hemophilia A: beyond PK – the potential role of procoagulant platelet in the hemostatic activity of rFVIIIa

Ramiro J. Núñez-Vázquez^{1*}  y Manuel Rodríguez-López²

¹Department of Hematology and Hemotherapy, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ²Department of Hematology and Hemotherapy, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo. España

Resumen

La hemofilia A, un trastorno hemorrágico hereditario causado por mutaciones en el gen del factor de coagulación VIII (FVIII), afecta a la vía intrínseca de coagulación sanguínea. El objetivo terapéutico principal es prevenir los episodios hemorrágicos restableciendo los niveles deficientes de factor de coagulación mediante infusiones intravenosas de concentrados de ese factor. La terapia de reemplazo con concentrados de FVIII ha revolucionado el tratamiento, mejorando la protección contra sangrados y reduciendo la artropatía. En esta revisión narrativa se ofrece una visión general sobre la importancia de erradicar sangrados y el potencial de la terapia de reemplazo con FVIII recombinante (rFVIII), y se explora la evidencia disponible sobre los mecanismos hemostáticos desencadenados en profilaxis por el rFVIII y las membranas de fosfolípidos de las plaquetas procoagulantes en la explosión de trombina mediada por la activación de FX. También se discuten los hallazgos más relevantes presentados en los congresos ISTH 2022 y EAHAD 2023. Igualmente se aborda la importancia de personalizar los regímenes profilácticos de FVIII según el perfil hemorrágico, condiciones clínicas y preferencias de estilo de vida de cada paciente para lograr una buena salud articular y calidad de vida.

Palabras clave: Hemofilia A. Profilaxis. FVIII. Daño articular. Plaquetas. Hemostasis.

Abstract

Hemophilia A (HA), a hereditary bleeding disorder arising from mutations in the clotting factor VIII (FVIII) gene, disrupts the intrinsic blood coagulation pathway. Treatment primarily aims to prevent bleeding episodes by replenishing deficient clotting factor levels through intravenous clotting factor concentrate infusion. The advent of replacement therapy using FVIII concentrates has significantly advanced treatment, enhancing protection against bleeds and reducing arthropathy. This narrative review seeks to provide an overview of the importance of eradicating bleeds and the therapeutic potential of recombinant FVIII (rFVIII)-based replacement therapy. We explored the available evidence on the hemostatic mechanisms triggered by rFVIII in prophylaxis and the role of phospholipid membranes of activated platelets in FVIII-mediated FX-activation and thrombin burst. Key insights from the congresses of the International Society on Thrombosis and Hemostasis (2022) and the European Association for Hemophilia and Allied Disorders (2023) are also discussed. This review discusses the importance of optimizing prophylactic FVIII regimens through personalized approaches considering each patient's bleeding profile,

*Correspondencia:

Ramiro J. Núñez-Vázquez
E-mail: ramirojosenv@gmail.com

Fecha de recepción: 17-07-2024
Fecha de aceptación: 24-07-2024
DOI: 10.24875/RHT.M24000019

Disponible en línea: 20-04-2026
Hemost Trombos. 2026;3(1):23-31
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/>).

clinical conditions, and lifestyle preferences for achieving joint health and quality of life. We also explored the potential role of rFVIII affinity for procoagulant platelets in hemostasis among HA patients.

Keywords: Hemophilia A. Prophylaxis. FVIII. Joint damage. Platelets. Hemostasis.

Introducción

La hemofilia A (HA) es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X causado por una deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII), cuyo gen codificante se encuentra en el brazo largo del cromosoma X (Xq28). La mayoría de los casos se deben a variantes de nucleótido único, aunque otros tipos de alteraciones genéticas también pueden causar la enfermedad¹. La gravedad clínica de la hemofilia se establece de acuerdo con los niveles basales de FVIII plasmático, mientras que el riesgo de sangrado se clasifica en 3 niveles de riesgo o gravedad: leve, moderado o grave (Tabla 1)².

La profilaxis es el tratamiento estándar para los pacientes con formas graves de HA cuyos niveles plasmáticos de FVIII están por debajo del 1% (FVIII: C < 1%). El objetivo es prevenir el sangrado, especialmente el sangrado articular y sus consecuencias, como la artropatía hemofílica². Tradicionalmente, solo se consideraban candidatos a la profilaxis a aquellos pacientes con HA grave con FVIII: C < 1% ya que se creía que los pacientes con HA moderada y niveles de FVIII: C entre el 1% y el 5% presentaban pocos sangrados. En este sentido, la profilaxis se basaba en un nivel mínimo de factor procoagulante del 1% y el objetivo era convertir la HA grave en HA moderada³. Este abordaje plantea 2 preguntas: (1) ¿Debe restringirse la profilaxis a pacientes con HA grave? y (2) ¿establecer niveles mínimos del 1% ofrece suficiente protección contra el sangrado? O, en otras palabras, ¿cuánto sangrado es demasiado?

Profilaxis

¿Qué tipo de pacientes deberían recibir profilaxis?

Los pacientes con HA grave que presentan sangrados espontáneos frecuentes son candidatos obvios para tratamiento profiláctico. En estos pacientes, los beneficios derivados de la profilaxis se conocen desde hace años, tal y como observó Manco-Johnson et al. en niños con HA grave en 2007⁴. El estudio ESPRIT, en particular, confirmó la eficacia de la profilaxis en la prevención de sangrados y artropatía en esta

población, especialmente en el caso de hemofilia de inicio temprano⁵.

La mayoría de los ensayos clínicos prospectivos de profilaxis en HA se limitan a la HA grave excluyéndose a aquellos pacientes con HA no grave, una población en la que el sangrado espontáneo es ocasional pero que también puede presentar sangrados prolongados tras traumatismos o cirugías menores. Aunque la frecuencia de sangrado puede considerarse tolerable por pacientes con HA no grave, esta puede tener consecuencias a medio y largo plazo, y al igual que ocurre en pacientes con HA grave, el impacto en el daño articular merece especial atención ya que “la gravedad del deterioro articular es el principal factor que influye en la morbilidad y la calidad de vida (QoL)”⁶.

Sea como fuere, la HA no grave recibe menos atención, y probablemente por ello los pacientes tienden a perder de vista la gravedad de su enfermedad. Un estudio reciente de Walsh et al.⁷ encontró que las diferentes necesidades no satisfechas en pacientes con HA no grave se debían a su desatención de la importancia de su enfermedad, su reducido contacto con el resto de la comunidad de pacientes (es decir, a través de asociaciones de pacientes), su frecuente falta de compromiso con las visitas hospitalarias y la ausencia de indicadores de salud específicos para esta población. En términos clínicos, 2 o 3 sangrados en la misma articulación pueden provocar daños progresivos e irreversibles⁸. Como la hemofilia es una enfermedad hereditaria crónica, tiene sentido pensar que tarde o temprano, dependiendo del fenotipo del paciente, los pacientes con HA no grave también pueden desarrollar artropatía hemofílica.

Los pacientes con HA grave que reciben profilaxis tienen mejores resultados musculoesqueléticos que los pacientes con HA moderada tratados a demanda. El estudio PROBE, que incluyó a un subgrupo de 134 pacientes con HA moderada, vino a confirmar que solo el 35% recibía profilaxis continua, si bien el 82% informó más de 2 o 3 sangrados en los 12 meses previos al tratamiento⁹. Estos sangrados provocaron daños articulares, hasta el punto de que el 74,42% de los pacientes tenían articulaciones con rangos de movimiento comprometidos y el 70% necesitaban algún tipo de ayuda para la movilidad. Además, el

Tabla 1. Gravedad clínica de la hemofilia A según los niveles de FVIII y la gravedad del sangrado

Gravedad	Grave	Moderada	Leve
Nivel del factor de coagulación	< 1 UI/dl o < 1% de lo normal	1-5 UI/dl o 1-5% de lo normal	5-40 UI/dl o 5- < 40% de lo normal
Sangrado	Sangrado espontáneo en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de desafío hemostático identificable	Sangrados espontáneos ocasionales; sangrado prolongado con trauma menor o cirugía	Sangrado severo con trauma mayor o cirugía; sangrados espontáneos raros

FVIII: factor VIII; UI: unidades internacionales.
Adaptado de Srivastava et al.².

77,3% de los pacientes con HA moderada informaron dolor agudo y el 71,4%, dolor crónico y solo el 12,8% no necesitaba analgésicos para controlar el dolor. Estos datos se asociaron a un impacto considerable en la QoL ya que el 61,6% de los pacientes informaron dificultades para realizar las actividades diarias. Esta evidencia confirma que la mayoría de los pacientes con HA moderada y también aquellos con HA leve no reciben protección contra el daño articular, en detrimento de su QoL.

Las conclusiones del estudio MoHem coinciden con estos hallazgos y revelaron una asociación con la edad del paciente¹⁰. Este estudio evaluó la prevalencia de la artropatía en un grupo de pacientes con HA moderada y hemofilia B. De los 145 pacientes evaluados (mediana de edad de 28 años), el 61% tenía HA y un FVIII mediano del 3% y el 85% de los pacientes, antecedentes de hemartrosis. El estudio destacó la prevalencia de la artropatía grave en el subgrupo de pacientes con niveles basales de FVIII: $C \leq 3\%$. Además, cuando estos pacientes fueron comparados con otra cohorte de pacientes con HA grave a tratamiento profiláctico, se observó que los pacientes con HA moderada alcanzaron un valor de > 10 en la Escala de Salud Articular de Hemofilia en la mitad del tiempo. Los autores del estudio encontraron que el tiempo transcurrido entre la edad en la que ocurrió el primer sangrado (mediana de edad de 5 años) y la edad al inicio de la profilaxis (mediana de edad de 10 años) fue clave en el desarrollo del deterioro articular, recomendándose profilaxis primaria para todos los pacientes con niveles mínimos de FVIII: $C \leq 3\%$.

Álvarez Román et al. evaluaron la artropatía en 6 articulaciones diana típicas (tobillos, rodillas, codos) en 28 pacientes adultos con HA (media de edad: 42,5 años), 14 de los cuales presentaban HA moderada y 14, HA leve. De todos los pacientes, 22 recibieron tratamiento a demanda¹¹. Las pruebas incluyeron una

valoración de la artropatía utilizando el sistema de puntuación de detección temprana de artropatía en hemofilia mediante ecografía (HEAD-US). Se registró un valor de HEAD-US de 0 para todas las articulaciones en 5 de los pacientes con HA leve (37,5%) y en 3 de aquellos con HA moderada (21,4%). En 8 pacientes, se observaron daños en, como mínimo, 1 articulación diana, lo cual sugiere un retraso en la detección del daño y, por ende, una prevención subóptima del posible daño articular en estos pacientes. En base a la puntuación HEAD-US obtenida, los autores decidieron cambiar la modalidad de tratamiento a profilaxis en el 25% de los pacientes con HA leve y en el 33% de los pacientes con HA moderada. El estudio concluyó que también se podrían detectar artropatías en pacientes con HA leve y moderada. En este sentido, en el contexto de la HA no grave, es igualmente importante ofrecer una prevención adecuada del daño articular. Los autores subrayaron la importancia de un seguimiento a corto plazo durante las visitas de los pacientes y revisiones periódicas con ecografías de las 6 articulaciones diana como guía para diseñar una estrategia de tratamiento.

Toda la evidencia acumulada ha llevado a la Federación Mundial de Hemofilia (WHF) a enfatizar en sus guías de consenso para el tratamiento de la hemofilia (recomendación 6.1.1) que la profilaxis debe ofrecerse a pacientes con un fenotipo de sangrado grave y que los pacientes con HA moderada deben considerarse igualmente en este sentido². De forma parecida, aunque más específicamente, las guías de la Organización de Médicos de Centros de Hemofilia del Reino Unido¹² recomiendan profilaxis para todos los niños con niveles basales de FVIII del 1-3%; para cualquier paciente con hemofilia con ≥ 1 hemartrosis espontánea, así como para cualquier persona con daño articular establecido secundario a hemartrosis que experimente sangrados continuos.

¿Cuál debería ser el propósito de la profilaxis?

La población objetivo convencional para la profilaxis eran pacientes con HA severa, y el objetivo era mantener un nivel mínimo de FVIII de $> 1\%$ antes de la siguiente infusión, y así convertir su HA severa en HA moderada. Pero, ¿se logró esto? Lo cierto es que no. Sabemos que la infusión regular de FVIII produce un efecto “pico/valle”. Tras la infusión intravenosa de FVIII, se produce un rápido aumento en los niveles plasmáticos de FVIII que pueden alcanzar niveles normales o casi normales. En las horas siguientes, dependiendo del concentrado utilizado y del metabolismo del paciente, los niveles de FVIII caen^{13,14}. Cuando los niveles de FVIII caen al 1% (aproximadamente en 48-72 h), se administra la siguiente infusión. Así, entre infusiones, el paciente con HA severa que recibe profilaxis de FVIII alcanzará rápidamente niveles plasmáticos de FVIII similares a los de un individuo sano (FVIII: C $> 40\%$), y en las horas previas a la siguiente infusión, sus niveles serán los de un paciente con HA moderada (FVIII: C $> 1\%$ y $< 5\%$). Aun así, la mayor parte del tiempo que transcurre entre infusiones, los niveles de FVIII corresponderán a los de un individuo con HA leve (FVIII: C $> 5\%$ y $< 40\%$). Por esta razón, Collins et al. sostienen que es importante no confundir los niveles basales de FVIII de 2% (que pueden ocurrir en un paciente con HA moderada tratado a demanda) con los niveles diana del 2% de un paciente con HA grave a tratamiento profiláctico ya que este paciente siempre estará más protegido contra el sangrado debido al pico o elevación del FVIII y al mayor área bajo la curva del FVIII (Fig. 1)¹⁵.

No obstante, en un escenario de mejor salud articular y mejor calidad de vida (QoL) en pacientes con HA, los valores diana valle del 1% se han vuelto obsoletos. Varios estudios apoyan valores diana más altos en individuos a tratamiento profiláctico con FVIII. Las últimas guías de la WHF (en la recomendación 6.3.1) señalan que, aunque anteriormente se consideraban óptimos los niveles mínimos de 1 UI/dl (1%), estos no reducen el riesgo de sangrado, razón por la cual, en la actualidad, la mayoría de los médicos prefieren aspirar a concentraciones valle diana más altas (de $> 3\%$ a $\geq 5\%$) que, según estudios recientes, reducen efectivamente el riesgo de sangrado². Chowdary et al. informaron que para niveles de valle de FVIII entre el 1% y el 10% , cada subida del 1% se asoció a un 2% más de pacientes sin sangrado¹⁶.

Llegados a este punto, debemos subrayar que, aunque aspirar a lograr niveles valle diana es un buen punto de partida, el objetivo principal de la profilaxis debe ser lograr 0 sangrados y ofrecer a los pacientes con HA una QoL similar a la de la población general. Es vital adaptar la profilaxis al patrón de sangrado individual de cada paciente, lo que a menudo anula consideraciones tales como los niveles mínimos de FVIII¹⁵.

Profilaxis con FVIII recombinante: más allá de la farmacocinética (PKs)

Los factores recombinantes de FVIII de vida media extendida (EHL-rFVIII) han sido diseñados para proporcionar a los pacientes una terapia de mayor duración que la ofrecida por los FVIII recombinantes de vida media estándar (SHL). La tecnología utilizada para generar estos nuevos factores permite a los pacientes que reciben profilaxis reducir la frecuencia de infusión y/o la dosis. Estos EHL-rFVIII pueden mantener niveles mínimos de FVIII más altos y son recomendados por las guías clínicas internacionales².

La mayoría de los ensayos clínicos de profilaxis personalizada en HA grave realizados en los últimos años han priorizado la optimización del tratamiento en términos de intervalos de dosificación y uso del factor sobre la protección contra el sangrado. En una revisión sistemática reciente, Di Minno et al. compararon indirectamente varios ensayos clínicos de profilaxis personalizada con diferentes EHL-rFVIII y 1 de los SHL-rFVIII más comúnmente utilizados (octocog alfa o Advate) tras 6 meses. Los autores concluyeron que, aunque todos los concentrados de EHL-rFVIII mejoraron el intervalo de dosificación y consumo, la mediana de la tasa anualizada de sangrado no mejoró e incluso empeoró en la mayoría de pacientes (Fig. 2)¹⁷.

El primer ensayo clínico prospectivo de profilaxis personalizada guiada por PK dirigido a niveles valle de FVIII por encima del $1\text{-}3\%$ se publicó en 2021. Se trató de un estudio con un período de observación de 6 meses en el que se utilizó 1 EHL-rFVIII para aprovechar su menor aclaramiento plasmático y así mantener niveles valle de FVIII más altos de lo habitualmente recomendado¹⁸. Los pacientes recibieron ruriocog alfa pegol, un rFVIII de 3ª generación obtenido de cultivos de líneas celulares murinas y modificado químicamente mediante la adición de un grupo de polietilenglicol. Los pacientes fueron aleatorizados en 2 brazos en los que se establecieron diferentes niveles valle diana de FVIII ($1\text{-}3\%$ o $8\text{-}12\%$) para determinar si

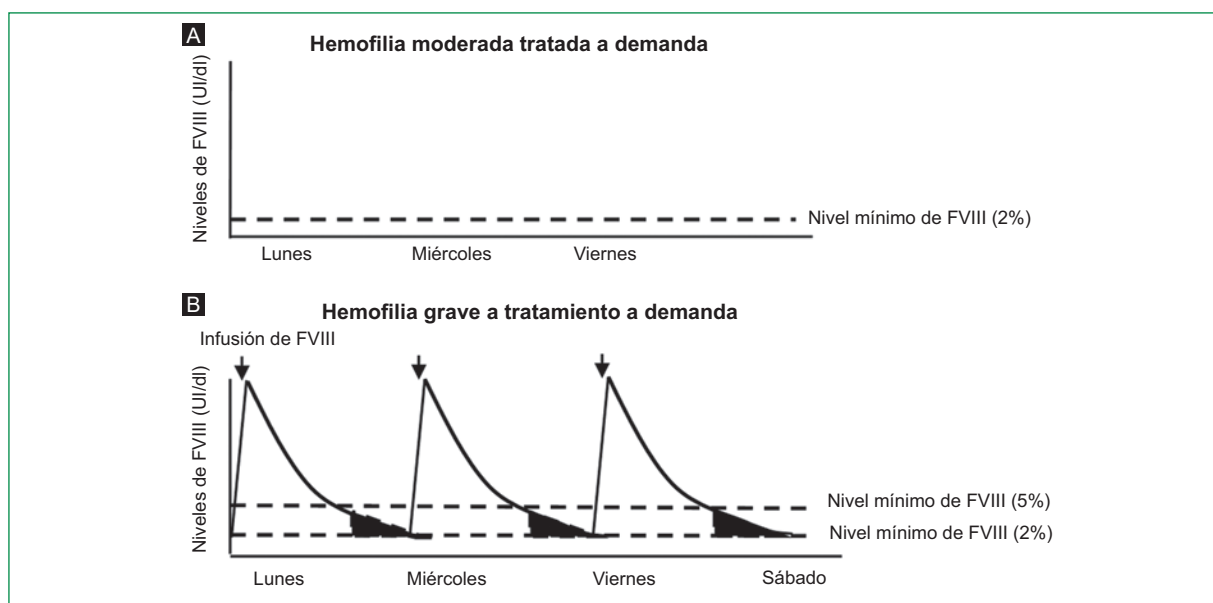


Figura 1. Representación esquemática del tiempo transcurrido en diferentes niveles de factor de coagulación comparando **A:** hemofilia moderada tratada episódicamente. En la hemofilia moderada, el nivel basal del factor VIII (FVIII) es consistentemente bajo durante toda la semana sin picos de FVIII/FIX en el momento de un posible trauma o actividad física. En este escenario, las infusiones de factor no proporcionarán ningún beneficio adicional. **B:** hemofilia grave a tratamiento profiláctico con un nivel de base de 2 UI/dl. En los pacientes con hemofilia grave a tratamiento profiláctico, se detectan niveles más altos del factor en todos los puntos temporales, los cuales la mayor parte del tiempo están dentro de un rango leve. Estos pacientes podrían adaptar las infusiones de factor a fin de garantizar niveles normales de FVIII en el momento de desafíos hemostáticos predecibles (*adaptada de Collins et al.¹⁵*).

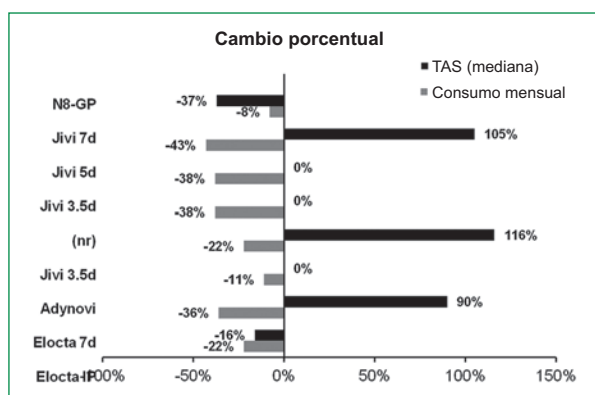


Figura 2. Cambios porcentuales en el consumo mensual de concentrado y TAS para varios concentrados de FVIII de vida media extendida frente a octocog alfa (Advate®) en un régimen de profilaxis guiado por PK (*adaptado de Di Minno et al.¹⁷*). TAS: tasa anual de sangrado; d: días; PI: profilaxis individualizada; nr: pacientes que recibieron BAY-94 9027 con ≤ 1 episodio de sangrado antes de la aleatorización, aptos para la aleatorización pero a tratamiento 2 veces/semana.

los niveles valle más altos ofrecían mejor protección contra el sangrado. Se observó que los niveles valle más altos mejoraron tanto la tasa anual de

sangrado (TAS) (1,6 frente a 3,6, respectivamente), así como la proporción de pacientes sin sangrado (62% frente a 42%, respectivamente), mientras que el número de infusiones semanales (3-4 frente a 2, respectivamente) y el consumo de factor (143,6 frente a 66,2 UI/kg, respectivamente) aumentaron. Estos resultados subrayan la necesidad de un tratamiento personalizado (Tabla 2).

¿Pero son los concentrados de EHL-rFVIII la mejor opción de tratamiento para la HA leve y moderada? Se considera que el FVIII tiene una vida media prolongada solo por la tecnología utilizada para prolongar su vida media plasmática ($T_{1/2}$) y los criterios PK, pero no se tienen en cuenta los criterios clínicos. Otros factores también pueden afectar la efectividad del producto, como, por ejemplo, la línea celular fuente, las modificaciones postraduccionales o las modificaciones químicas. Las plaquetas son las células más intrínsecamente asociadas al proceso de coagulación ya que proporcionan la superficie sobre la cual se produce la mayor parte de la trombina necesaria para la formación del coágulo. Para que se produzca el estallido de trombina, las plaquetas activadas deben interactuar con el

Tabla 2. Parámetros observados en el 2º período de estudio de 6 meses con ruriocotocog alfa pegol profiláctico en pacientes con hemofilia A

Parámetros	Nivel valle diana de FVIII	
	1-3%	8-12%
Nivel observado de FVIII, mediana	2,1-3%	10,7-11,7%
TAS total, media (DE)/mediana (Q1-Q3)	3,6 (7,5)/2,0 (0-4)	1,6 (3,4)/0 (0-2)
TAS espontáneo, media (DE)/mediana (Q1-Q3)	2,5 (6,6)/0 (0-4)	0,7 (1,7)/0 (0-0)
TAS articular, media (DE)/mediana (Q1-Q3)	2,6 (7,4)/0 (0-2)	1,1 (2,6)/0 (0-0)
Estimaciones puntuales de la proporción de pacientes (%) con 0 sangrados totales, (IC95%)	42% (29-55%)*	62% (49-75%)*
Estimaciones puntuales de la proporción de pacientes (%) con 0 sangrados espontáneos, (IC95%)	60% (47-72%) [†]	76% (65-88%) [†]
T1/2 de ruriocotocog alfa pegol (horas), media (DE)	15,3 (4,2)	14,7 (5,1)
Infusiones semanales, mediana (Q1-Q3)	2 (2-2,3)	3,4 (3,1-3,6)
Consumo semanal (UI/kg), media (DE)/mediana (Q1-Q3)	74,0 (31,8)/66,2 (51,3-96,3)	143,3 (56,2)/143,6 (91,4-189,8)

*p = 0,055.

[†]p = 0,055.

FVIII: factor VIII; TAS: tasa anual de sangrado; IC: intervalo de confianza; UI: unidades internacionales; Q1-Q3: rangos intercuartílicos 1 y 3; DE: desviación estándar;

T½: vida media plasmática.

Adaptado de Klamroth et al.¹⁰.

FVIII. Esto ocurre cuando las plaquetas previamente activadas por la trombina entran en un estado “procoagulante” y expresan fosfatidilserina, lo que facilita la unión del FVIII a la superficie de la plaqueta¹⁹. Experimentos in vitro han demostrado que, aunque los factores activados FVIIIa y FIXa son capaces de crear un complejo de tenasa en solución en plasma, FIXa tiene 10 veces más afinidad por FVIIIa cuando FVIIIa se fija a una superficie de fosfolípidos similar a la de la membrana de la plaqueta activada. No obstante, tiene un mayor efecto en la actividad catalítica del complejo de tenasa FVIIIa-FIXa, que en presencia de estas membranas es capaz de generar 1.500 veces más FXa²⁰. Este efecto catalítico de la plaqueta procoagulante sobre el FVIII también se ha podido confirmar en pacientes con HA grave. En el congreso de ISTH de 2022, Laha Roy et al. presentaron los resultados de su estudio, que incluyó a 12 pacientes con HA grave y un número equivalente de sujetos control. De los 12 pacientes con HA grave, 2 pacientes que recibieron FVIII a demanda tenían un fenotipo de sangrado leve sin sangrados musculares (y 1 no presentaba sangrados articulares)²¹. Los autores estudiaron las plaquetas activadas en los diferentes pacientes, utilizando citometría de flujo para analizar la unión del anticuerpo monoclonal para PAC-1 (anti-PAC-1). Este anticuerpo reconoce el neoepítipo de la conformación

activa de la integrina GPIIb/IIIa en la superficie de las plaquetas activadas. El análisis confirmó una mayor tasa de unión de anti-PAC-1 en los 2 pacientes con HA grave con fenotipo de sangrado leve que en el grupo de control (3,64% y 2,91% para los 2 pacientes con HA grave con fenotipo de sangrado leve frente al 0,95% del grupo de control).

Todo parece sugerir, por lo tanto, que, además de los niveles plasmáticos de FVIII, la mayor o menor afinidad del FVIII por la superficie de las plaquetas activadas podría jugar un papel clave en la generación de trombina.

Simoctocog alfa es un rFVIII de 4ª generación obtenido de cultivos de líneas celulares humanas sin modificaciones químicas ni fusiones proteicas²². Vogel²³ analizó la afinidad de simoctocog alfa por la superficie de las plaquetas activadas frente a otros EHL-rFVIII (incluidos el efmoctocog alfa, damoctocog alfa pegol y el ruriocotocog alfa pegol). Los diferentes rFVIII fueron etiquetados con un epítipo fluorescente e incubados a diferentes concentraciones equimolares con plaquetas extraídas de individuos sanos, previamente activadas por trombina. Los últimos resultados del análisis de citometría de flujo presentados por su grupo en el XVI Congreso Anual de la *European Association for Hemophilia and Allied Disorders* revelaron que el simoctocog alfa tenía una afinidad mucho mayor que

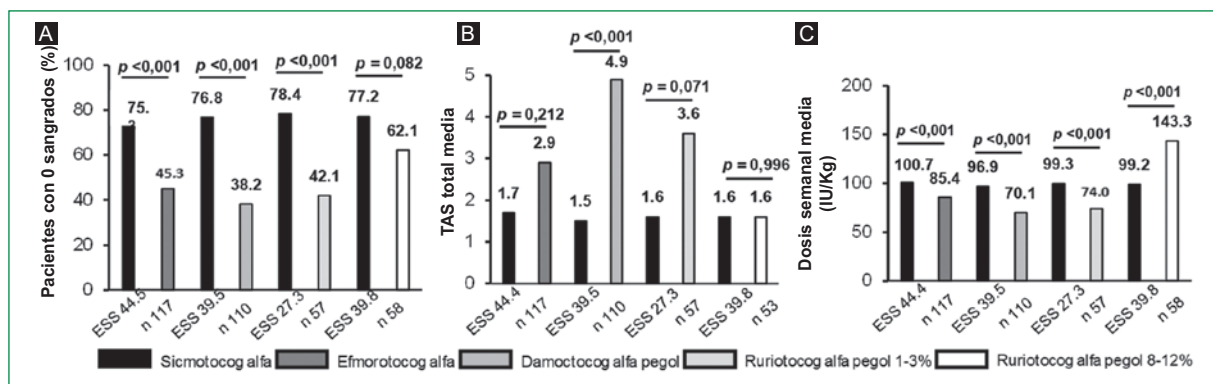


Figura 3. Comparativa indirecta ajustada por coincidencia de simoctocog alfa frente a efmorotocog alfa, damoctocog alfa y ruriotocog alfa (*adaptado de Kessler et al.*)²⁵. El TEM para simoctocog alfa tras ajustar las poblaciones basadas en características basales fue 44,4, 39,5, 27,3 y 39,8 para los análisis de comparativa indirecta ajustados por coincidencia con efmorotocog alfa, damoctocog alfa pegol y ruriotocog alfa pegol 1-3% y 8-12%, respectivamente. **A:** porcentaje de pacientes con 0 sangrados; **B:** valores medios para la TAS total; **C:** dosis semanal media de factor de coagulación. TAS: tasa anual de sangrado; TEM: tamaño efectivo de la muestra; UI: unidades internacionales

el efmorotocog alfa, damoctocog alfa pegol y ruriotocog alfa pegol por las plaquetas procoagulantes activadas extraídas de individuos sanos e incubadas con cantidades equimoleculares de cada uno de los rFVIII probados²⁴.

Las comparativas indirectas pueden tener sus limitaciones, pero ante la falta de estudios comparativos directos en hemofilia, se han desarrollado métodos validados aceptados por agencias regulatorias, médicos y pagadores para ayudar a equilibrar las poblaciones de los diferentes estudios de manera comparable.

Kessler et al.²⁵ utilizaron un método de comparación indirecta ajustada por emparejamiento para comparar diferentes estudios de profilaxis personalizada con rFVIII guiados por PK. Los resultados obtenidos con simoctocog alfa en el estudio NuPreviq que utilizó un nivel valle diana de rFVIII de 1%²² se compararon con los de los estudios A-LONG (efmorotocog alfa con un nivel valle diana de FVIII de 1-3%)²⁶, Project VIII (damoctocog alfa pegol en pacientes aleatorizados [30-40 UI/kg 2 veces/semana, 45-60 UI/kg cada 5 días o 60 UI/kg cada 7 días])²⁷ y PROPEL (ruriotocog alfa pegol en pacientes aleatorizados en 2 grupos con niveles valle diana de FVIII del 1-3% o 8-12%)¹⁸. Se halló que el porcentaje de pacientes sin sangrados fue mucho mayor con simoctocog alfa que con los otros 3 concentrados de rFVIII (Fig. 3A). Además, la TAS media con simoctocog alfa fue mucho menor que con damoctocog alfa pegol (Fig. 3B). Por último, la dosis semanal media de simoctocog alfa fue mucho mayor que la de efmorotocog alfa, damoctocog alfa pegol y

ruriotocog alfa pegol (en el grupo con niveles valle diana del 1-3%) y mucho menor que la de ruriotocog alfa pegol en el grupo con niveles valle diana del 8-12% (Fig. 3C).

Conclusiones

El objetivo principal en el manejo de la hemofilia debe ser prevenir el sangrado, que provoca numerosas comorbilidades en los pacientes a medio y largo plazo. La profilaxis es actualmente el tratamiento estándar para pacientes con hemofilia, especialmente aquellos con HA grave y el tratamiento personalizado con concentrados de FVIII se define como el patrón oro. No obstante, la evidencia más reciente apunta a la importancia de ampliar los beneficios de la profilaxis no solo a pacientes con HA grave, sino también a pacientes con HA moderada e incluso leve, ya que se ha observado que una menor gravedad de la enfermedad no es un factor protector contra la artropatía hemofílica. En este sentido, todavía hay una población de pacientes cuyas necesidades no son satisfechas por el tratamiento a demanda que suele prescribirse. Es de vital importancia implementar profilaxis temprana en estos pacientes y hacer seguimiento continuo del estado de las articulaciones y evaluar los ajustes del tratamiento a lo largo de su vida.

La definición de niveles valle diana puede ser algo compleja, ya que aunque un nivel valle diana de FVIII > 1% consigue un descenso significativo del sangrado, resulta imposible eliminar completamente el daño

articular en todos los pacientes debido a sangrados espontáneos. En este sentido, la profilaxis debe ser personalizada y adaptarse a las diferentes etapas en la vida del paciente y las dosis y/o la frecuencia de infusión han de ajustarse según corresponda para prevenir el sangrado.

En los últimos años, desde la aparición de los concentrados de vida media extendida (EHL), los esfuerzos se han centrado principalmente en reducir la carga de la enfermedad del paciente. Aunque esto es crucial en el tratamiento de la hemofilia, también es importante tener en cuenta la calidad de vida (QoL) a medio y largo plazo de los pacientes, una variable que se ve influida básicamente por la artropatía y el dolor. En este sentido, el objetivo actual de la profilaxis debe ser más ambicioso e ir más allá de convertir la enfermedad grave en manifestaciones moderadas o leves hacia un objetivo de 0 sangrados.

No cabe ninguna duda de que, aquí, los niveles plasmáticos de FVIII juegan un papel clave a la hora de lograr este objetivo, si bien la forma en que el FVIII realiza su función es tan importante como mantener los niveles de dicho factor. Varios estudios sugieren que la unión del FVIII a las plaquetas podría jugar un papel significativo en la capacidad procoagulante del FVIII. En este sentido, si miramos más allá de los parámetros de PK, el grado de adhesión del FVIII a la superficie de las plaquetas activadas podría ser un factor decisivo a la hora de determinar su funcionalidad y seleccionar el producto más adecuado. Así, al igual que apuntamos a diferentes niveles valle dependiendo del tipo de paciente (por ejemplo, según su edad y el aclaramiento del factor procoagulante), también sería razonable seleccionar un concentrado de rFVIII en base a su afinidad por la plaqueta procoagulante y su capacidad para generar FXa, una cuestión que plantea una línea de investigación interesante.

En estudios preliminares in vitro, simoctocog alfa ha mostrado una afinidad estadísticamente mayor por la superficie de las plaquetas procoagulantes activadas que otros productos EHL como efmoctocog alfa, damoctocog alfa pegol y ruriotocog alfa pegol, lo cual podría explicar los datos de los ensayos clínicos que favorecen a simoctocog en profilaxis individualizada frente a otros productos EHL-rFVIII. Simoctocog alfa no es un producto EHL ya que se produce sin modificaciones químicas, aunque tiene algunas características interesantes con respecto a otros factores EHL. Al igual que estos, ofrece una carga terapéutica reducida en términos del número de infusiones semanales, aunque para alcanzar niveles valle diana similares, se requiere

un consumo semanal algo mayor. Aun así, comparado con otros concentrados de factor, simoctocog es actualmente el rFVIII que parece ofrecer mayor protección frente al sangrado a niveles valle diana similares.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo en materia de redacción médica proporcionado por la Dra. Susana Cañón (Medical Statistics Consulting, S.L., Valencia, España).

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

M. Rodríguez-López ha recibido compensaciones económicas por asistir a simposios/congresos y/o honorarios como conferenciante y/o honorarios como consultor, y/o fondos para investigación de Takeda, Octapharma, CSL-Behring, Novo Nordisk, Sobi, Roche y Pfizer. R. Núñez-Vázquez ha recibido honorarios como consultor de Novonordisk, Takeda, Grifols, Roche, Pfizer, Octapharma, CSL-Behring y Sobi.

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

Referencias

1. Seaman CD, Xavier F, Ragni MV. Hemophilia A (Factor VIII Deficiency). *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021;35:1117-29.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26:1-158.
3. Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand.* 1976;65:129-35.
4. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357:535-44.

5. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM, Group ES. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011;9:700-10.
6. Coppola A, Cerbone AM, Mancuso G, Mansueto MF, Mazzini C, Zanon E. Confronting the psychological burden of haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17:21-7.
7. Walsh C, Boggio L, Brown-Jones L, Miller R, Hawk S, Savage B, et al. Identified unmet needs and proposed solutions in mild-to-moderate haemophilia: a summary of opinions from a roundtable of haemophilia experts. *Haemophilia*. 2021;27:25-32.
8. Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? *Haemophilia*. 2014;20:459-63.
9. Chai-Adisaksoha 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.
10. Måseide RJ, Bernthorp 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;26:891-7.
11. Álvarez Román MT, de la Corte Rodríguez H, Bonanad Boix S, Mingot-Castellano ME, Fernández Mosteirín 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.
12. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2020;190:684-95.
13. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17:2-10.
14. Hermans C, Dolan G. Pharmacokinetics in routine haemophilia clinical practice: rationale and modalities-a practical review. *Ther Adv Hematol* 2020;11: 1–15 <https://doi.org/10.1177/20406207209668>
15. 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 trough level? *Haemophilia*. 2021;27:192-8.
16. Chowdary P, Fischer K, Collins PW, Cotterill A, Konkle BA, Blanchette V, et al. Modeling to predict factor VIII levels associated with zero bleeds in patients with severe hemophilia A initiated on tertiary prophylaxis. *Thromb Haemost*. 2020;120:728-36.
17. Di Minno MN, Di Minno A, Calcaterra I, Cimino E, Dell'Aquila F, Franchini M. Enhanced half-life recombinant factor VIII concentrates for hemophilia A: insights from pivotal and extension studies. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47:32-42.
18. Klamroth R, Windyga J, Radulescu V, Collins PW, Stasyshyn O, Ibrahim HM, et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: results from the phase 3 PROPEL study. *Blood*. 2021;137:1818-27.
19. Croteau SE, Frelinger AL 3rd, Gerrits AJ, Michelson AD. Decreased platelet surface phosphatidylserine predicts increased bleeding in patients with severe factor VIII deficiency. *J Thromb Haemost*. 2021;19:976-82.
20. Gilbert GE, Arena AA. Activation of the factor VIIIa-factor IXa enzyme complex of blood coagulation by membranes containing phosphatidyl-L-serine. *J Biol Chem*. 1996;271:11120-5.
21. Laha Roy CM, Kishor K, Ranjan R, Mahapatra MS, Kannan M. Role of Activated Platelets in Compensation of Bleeding Severity in Hemophilia A [Abstract]. In: ISTH 2022 Congress, London, United Kingdom Available from: <https://abstractsisth.org/abstract/role-of-activated-platelets-in-compensation-of-bleeding-severity-in-hemophilia-a> [Last accessed on 2022 Mar 01].
22. Lissitchkov T, Rusen L, Georgiev P, Windyga J, Klamroth R, Gercheva L, et al. PK-guided personalized prophylaxis with Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2017;23:697-704.
23. Vogel V. Back to Basics: How Does Cell Binding of FVIII Impact Bleed Prevention? [Conference Presentation]. In: ISTH 2022 Congress, London, United Kingdom; 2022.
24. Strebel A, Lickert S, Pennacchio FA, Viogel V. *In vitro* Differences in Platelet Binding among Recombinant Factor VIII Products [Poster Presentation]. In: 16th Annual Congress of European Association for Haemophilia and Allied Disorders, Manchester, United Kingdom; 2023.
25. Kessler CM, Corrales-Medina FF, Mannucci PM, Jiménez-Yuste V, Tarantino MD. Clinical efficacy of simoctocog alfa versus extended half-life recombinant FVIII concentrates in hemophilia A patients undergoing personalized prophylaxis using a matching-adjusted indirect comparison method. *Eur J Haematol*. 2023;111:757-67.
26. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123:317-25.
27. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, Eyster ME, Pabinger I, Shin HJ, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost*. 2017;15:411-9.