

Intercambio de factor VIII de vida media extendida a emicizumab en un paciente con hemofilia A mal controlada: reporte de caso

Switch from extended half-life factor VIII to emicizumab in a poorly controlled hemophilia A patient: a case report

Maria Choví-Trull^{1*}, Juan E. Megías-Vericat¹, Ana R. Cid-Haro², Saturnino Haya-Guaita², Jose L. Poveda-Andrés³, and Santiago Bonanad-Boix²

¹Departamento de Farmacia; ²Unidad de Hemostasia y Trombosis; ³Departamento de Tratamiento. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

Se presenta el caso de un varón de 20 años diagnosticado a los 6 meses de edad de hemofilia A grave (mutación c.670+5G>A), sin antecedentes familiares de la enfermedad salvo episodios hemorrágicos en su madre y sin historial de inhibidores del factor VIII. El paciente presentaba una salud articular generalmente buena y llevaba un estilo de vida sedentario.

La profilaxis primaria se inició con Advate® (octocog alfa, factor de vida media estándar-SHL) 3 veces/semana a una dosis de 1250-1250-1500 UI (lunes, miércoles, viernes) (Tabla 1), ajustada según el peso corporal y la respuesta clínica. En diciembre de 2014, cuando el paciente contaba con 9 años de edad, este fue incluido en un ensayo clínico pediátrico con Adynovi® (ruriocog alfa pegol, vida media extendida [VME]), recibiendo una dosis de 50 UI/kg 2 veces por semana (39 kg, 2000 UI/2 veces por semana). Durante este periodo, el control de la enfermedad se mantuvo bien, sin episodios de sangrado.

Unos años más tarde, en febrero de 2018, fue necesario considerar un abordaje terapéutico alternativo, ya que el ensayo clínico finalizó y la autorización de la Agencia Europea de Medicamentos¹ no avalaba el uso de Adynovi® (VME pegilado) en niños menores de

12 años debido al riesgo de vacuolización con la exposición prolongada a polietilenglicol (PEG).

Como el paciente había mostrado una respuesta favorable a Adynovi®, se optó por cambiar a otro factor VME no pegilado, Elocta®, que estaba aprobado para uso pediátrico. El tratamiento se inició con 2000 UI 2 veces/semana; sin embargo, la aparición de hematomas subcutáneos, acompañado de niveles valle bajos (0,5% el tercer día), llevó a un ajuste de dosis al alza hasta llegar a 3.000 UI manteniendo el intervalo de dosificación. A pesar de este ajuste, los niveles valle permanecieron bajos. Como el paciente había superado el umbral de edad de 12 años, a los 14 años, se reintrodujo Adynovi® a 3000 UI 2 veces/semana. Aunque la vida media mejoró (11,75 h), los niveles valle estimados se mantuvieron bajos (Tabla 1). No obstante, el paciente no experimentó ninguna complicación hemorrágica durante el primer año de tratamiento y respondió bien a una intervención quirúrgica menor (miringotomía con drenaje timpánico) sin requerir dosis adicionales de FVIII.

En 2019, el paciente desarrolló limitaciones articulares en la rodilla derecha de inicio insidioso, no asociadas a ningún traumatismo específico. El edema comenzó 12 h después de la administración de una dosis de

*Correspondencia:

Maria Choví-Trull
E-mail: mariach22ch@gmail.com

Fecha de recepción: 25-03-2025

Fecha de aceptación: 23-05-2025

DOI: 10.24875/RHT.M25000047

Disponible en línea: 02-09-2025

Hemost Trombos. 2025;2(2):78-81

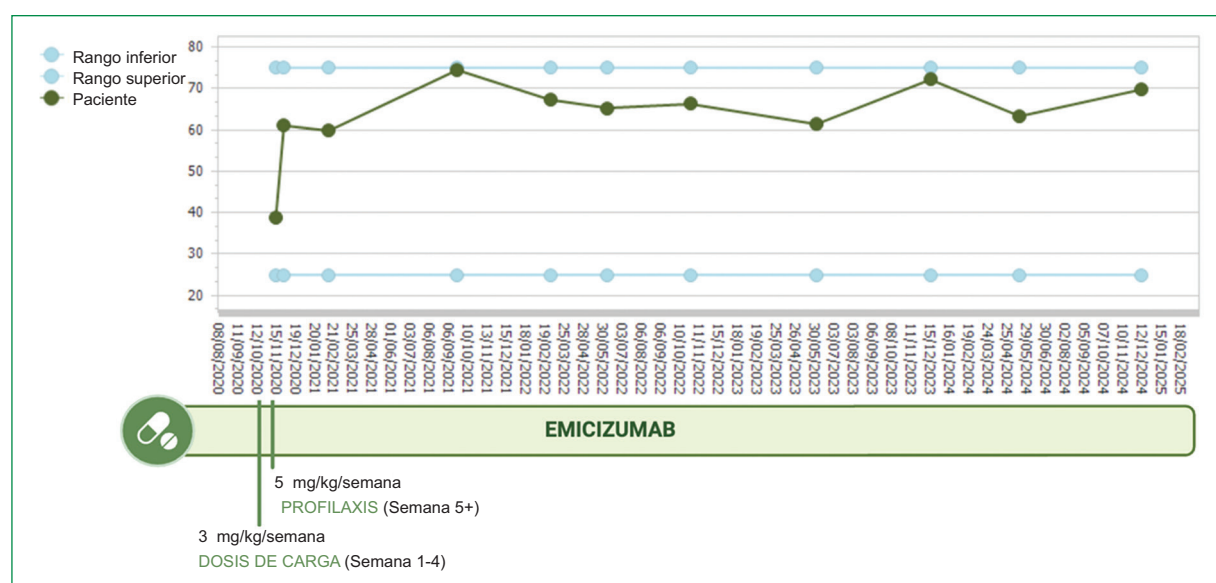
www.revistahemostasiaytrombosis.com

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/>).

Tabla 1. Comparativa de los parámetros farmacocinéticos obtenidos con cada FVIII

Variables	Régimen de mantenimiento antes de hemartrosis			Régimen intensificado después de hemartrosis	
	rFVIII (Advate®)	rFVIII-Fc (Elocta®)	PEG-rFVIII (Adynovi®)	PEG-rFVIII (Adynovi®)	rFVIII-Fc (Elocta®)
Fecha de PK	17 de noviembre de 2015	10 de abril de 2018	20 de marzo de 2019	04 de marzo de 2020	25 de septiembre de 2020
Régimen (UI)	1.250-1.250-1.500 LMX	3.000 MJ	3.000 MJ	4.000/24 h	4.000/24 h
N.º de dosis semanales	3	2	2	7	7
Dosis/kg/semana	111,1	105,3	105,3	388,9	388,9
t1/2 (h)	8	10	11,8	7,75	8,5
Pico (UI/dL)	81	112	125	153	170
AUC (UI*h/L)	6214	8980,3	17810,5	ND	ND
Valle 24 h (UI/dL)	6,3	12,7	23,7	14,7	17,8
Valle 48 h (UI/dL)	1,2	3,2	6	2,1	2,9
Valle 72 h (UI/dL)	0,5	1,3	1,8	0,6	0,8
T5% (h)	26,8	39,3	51,5	36,8	40,3
T2% (h)	39,3	58,3	69,5	48,8	53,5
T1% (h)	51,3	93	87	60,3	66

AUC: area bajo la curva; L: lunes; M: martes; ND: no determinado; X: miércoles; J: jueves; V: viernes; T5%, 2%, 1%: tiempo hasta el 5%, 2%, 1% de actividad.

**Figura 1.** Concentración plasmática de emicizumab.

3.000 UI de Adynovi®, que se estaba administrando cada 2 días en ese momento. Al examen a las 24 h, no se observaron signos de hinchazón ni dolor a la

palpación. Sin embargo, se realizó una monitorización ecográfica seriada de la rodilla derecha afectada en los días siguientes al evento. Los hallazgos ecográficos

revelaron abundante líquido sinovial, compatible con hemartrosis, lo que llevó a la artrocentesis, que generó > 25 ml de líquido articular. El líquido persistió con variaciones de espesor erráticas de 5,5, 8,5 y 6 mm en los días 4, 9 y 11, respectivamente. Se descartó infección, ya que los cultivos de líquido articular fueron negativos.

Para manejar la situación, se midieron los niveles valle a las 24 h, obteniendo 11,4 UI/dl, y un estudio farmacocinético (PK) confirmó la menor vida media biológica de Adynovi® (7,75 h). En consecuencia, para tratar la hemartrosis activa de la rodilla, se inició un régimen de 3.000 UI/24 h, que posteriormente se aumentó a 4.000 UI/24 h debido a la lenta resolución de la hemartrosis y la mala respuesta con niveles valle bajos (13,4% a las 24 h) a pesar de las dosis altas. Estos hallazgos, junto con la sospecha de generación de anticuerpos anti-PEG (a pesar de que finalmente no se detectaron), llevaron a interrumpir el Adynovi® y un cambio de nuevo a Elocta® manteniendo el mismo régimen de dosificación. La vida media estimada con Elocta® fue de 11,0 h, lo cual permitió una extensión del intervalo de dosificación a cada 48 h. Tras la resolución de la hemartrosis después de 2 meses y medio, el régimen se amplió aún más a cada 72 h.

A pesar del curso clínico aparentemente favorable, las estimaciones PK mostraron otro descenso en la vida media (8,5 h), con niveles valle < 1% a las 72 h. Dada la erraticidad del perfil PK, la alta carga de tratamiento y el considerable consumo de FVIII, se consideraron varias opciones terapéuticas, lo cual finalmente llevó a la propuesta de una terapia no sustitutiva: emicizumab.

En octubre de 2020, se optó por iniciar emicizumab (Hemlibra®), considerando las ventajas de la administración subcutánea y su régimen de dosificación simplificado². El régimen de dosis de carga de 3 mg/kg/semana (210 mg, dos viales de 105 mg) se administró durante 4 semanas, mientras que Elocta® 4000 UI se continuó 3 veces/semana durante la primera semana de la transición. El régimen de mantenimiento de 1,5 mg/kg/semana (un vial de 105 mg) se inició entonces, completando 1 año de tratamiento sin episodios de sangrado ni necesidad de dosis adicionales de FVIII. El coste anual del tratamiento pasó de 225.600€ (considerando el régimen de profilaxis de FVIII más alto: 4.000 UI/72 h de Esperoct®) a 153.765€ con Hemlibra®, lo cual supuso un ahorro anual total de 71.835 €.

Los niveles de emicizumab se monitorizaron desde el inicio del tratamiento (10/30/2020) hasta el presente

(Fig. 1), con niveles medios $\pm$ desviación estándar (DE) de $63,6 \pm 9,5$ µg/ml (mín.: 38,7, máx.: 74,5 µg/ml). El paciente continúa con la misma dosis semanal de 105 mg, con un control óptimo del sangrado y sin reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, incluida la zona de inyección.

Este caso clínico ilustra la complejidad del manejo terapéutico en pacientes con hemofilia A grave, destacando la importancia de la monitorización PK guiada y la adaptación individualizada del tratamiento. La variabilidad en la respuesta del paciente al factor VIII (FVIII) subraya la necesidad de un enfoque personalizado, apoyado por herramientas avanzadas como la plataforma WAPPS-Hemo³, que permite estimaciones PK precisas y ajustes terapéuticos objetivos basados en datos.

La decisión de iniciar emicizumab (Hemlibra®) marcó un punto de inflexión en el manejo del paciente. El paciente logró un control óptimo del sangrado, sin episodios hemorrágicos ni requisitos adicionales de FVIII durante el primer año de tratamiento. Este abordaje no solo mejoró el control hemostático, sino que también redujo el riesgo de complicaciones articulares y el consumo excesivo de FVIII, lo cual coincide con literatura publicada⁴ y con importantes implicaciones económicas.

Los niveles observados en este paciente (media $\pm$ DE: $63,6 \pm 9,5$ µg/ml) se mantuvieron dentro del rango informado en los ensayos clínicos (intervalo de confianza del 95%: 25-80 µg/ml)^{5,6}, con una fluctuación mínima (RIQ = 61,2-68,5), lo cual sugiere una respuesta adecuada. Sin embargo, actualmente no existen niveles terapéuticos claramente establecidos. Pocos estudios han abordado esta necesidad, aunque Donners et al. proponen un nivel diana de emicizumab de 30 µg/ml, ya que no se observaron diferencias en el control del sangrado a concentraciones más altas.⁷

En la actualidad, el emicizumab no requiere monitorización terapéutica guiada por PK², principalmente debido a su perfil PK estable a lo largo del tiempo, que se mantiene constante tanto en pacientes adultos como pediátricos y en todos los regímenes de dosificación (1,5 mg/kg/semana, 3 mg/kg/2 semanas y 6 mg/kg/4 semanas)^{5,6}. No obstante, la monitorización guiada por PK podría ser de interés en situaciones clínicas complejas, tales como el manejo de sangrados espontáneos en tratamiento combinado con emicizumab y FVIII. En este contexto, los farmacéuticos de hospital cuenta con una valiosa oportunidad para optimizar el manejo del paciente e investigar la correlación entre niveles diana específicos y la eficacia clínica.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de seres humanos y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos cumplieron con los estándares éticos del comité de experimentación humana responsable y se adhirieron a la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética institucional.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes y recibieron la aprobación del Comité de Ética. Se siguieron

las directrices SAGER según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Cima Ficha Técnica Adynovi 250 Uii/2 Ml Polvo Y Disolvente Para Solucion Inyectable. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171247002/ft-1171247002.html> [Last accessed on 2025 Mar 06].
2. Cima Ficha Técnica Hemlibra 150 mg/ml Solucion Inyectable. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181271002/ft-1181271002.html> [Last accessed on 2025 Mar 06].
3. Hajducek DM, Chelle P, Iorio A, Iserman E, Edginton AN. Estimated prophylactic dose required to achieve 3% trough as a function of age and concentrate class in multi-country severe WAPPS-hemo haemophilia patients. *Haemophilia*. 2024;30:925-32.
4. Prudente TP, Camelo RM, Guimarães RA, Roberti MD. Emicizumab prophylaxis in people with hemophilia A and inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Med J*. 2024;142:e2023102.
5. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia a without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379:811-22.
6. 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.
7. Donners AA, Rademaker CM, Bevers LA, Huitema AD, Schutgens RE, Egberts TC, et al. Pharmacokinetics and associated efficacy of emicizumab in humans: a systematic review. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60:1395-406.