Aspectos sobresalientes del trabajo (Dra Diana Penchasky)

La hemofilia adquirida A (HAA) es un trastorno hemorrágico caracterizado por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el FVIII y se asocia con una alta morbi-mortalidad en relación a la edad de los pacientes, la existencia de enfermedades subyacentes, los efectos tóxicos de la inmunosupresión y el sangrado

Si bien el patrón de sangrado es variable, el paciente puede presentar hemorragias que ponen en riesgo su vida, motivo por el cual es fundamental erradicar el anticuerpo.

Los principios básicos del manejo de dicha patología son: diagnóstico rápido y preciso, control del sangrado, investigar causa subyacente y erradicar el inhibidor con inmunosupresión

A pesar de la extensa literatura son pocos los datos disponibles y las guías de tratamiento están basadas en la opinión de expertos

Para tratar el sangrado el factor **VII recombinante y el concentrado de complejo protrombínico activado** son igualmente eficaces pero superiores al uso de FVIII o Desmopresina

La inmunosupresión debe instaurarse tan pronto se realize el diagnóstico (corticoides sólo o combinado con agentes citotóxicos) .

Se ha ampliado la literatura sobre ésta patología en el último año por los datos obtenidos en un estudio prospectivo de 501 pacientes con diagnóstico de HAA que se reportaron en el Registro Europeo de Hemofilia Adquirida

(EACH2), es la cohorte más grande hasta la fecha y se diseñó para responder preguntas sobre el manejo de las hemorragias y erradicación del inhibidor

Tratamiento:

Control del sangrado :

El manejo del sangrado depende del sitio y de la severidad del mismo

Las 2 opciones para el control hemostático son el uso de los **agentes bypaseantes y estrategias para elevar el nivel del FVIII**

Agentes bypaseantes: Factor VII recombinante (rFVIIa) – Concentrado de factores protrombínicos activados (FEIBA)

rFVIIa (Novoseven)

En pacientes con HAA que presentaban sangrado el uso rFVIIa en 1era línea reportó una efectividad del 91% en el **EACH2** (European Acquired Hemophilia Registry – Blood 2010) , cuando se utilizó en 2da línea la efectividad fue del 80% . Dosis : **90 µg/kg cada 2-3 horas hasta lograr hemostasia** (hasta 120ug/kg Franchini y Lippi)

FEIBA : En un estudio retrospectivo el uso deFEIBA en HAA con sangrado a una dosis de 75U/Kg cada 8 – 12 horas mostró una eficacia hemostática entre 76% - 100% según se tratase de sangrados severos o moderados respectiva- mente (Haemophilia 2004) Dosis : **50-100 UI/kg cada 8-12 horas hasta obtener respuesta clínica - Máxima dosis/día: 200 UI/kg** (Huth-Kühne *et al*.)

Si bien no hay estudios que comparen directamente a los 2 agentes bypaseantes un análisis riguroso de los datos del registro EACH2 sugiere que los 2 tiene eficacia hemostática indistinguible en HA
La preferencia de muchos colegas por el rFVIIa por considerarlo más seguro en la transmisión de enfermedades al ser un agente recombinante y no derivado del plasma humano es indudable
En cuanto al uso de otros agentes hemostáticos no se recomiendan los concentrados de FVIII humano , (excepto que los agentes bypaseantes no estén disponibles) , al igual que la Desmopresina salvo en pacientes con bajo titulo de inhibidor y especialmente para el tratamiento de sangrados menores **.**

Erradicar el inhibidor con inmunosupresión:

una vez hecho el diagnóstico de HA se debe iniciar lo más pronto posible la inmunosupresión

Corticoides + Ciclofosfamida: resultados obtenidos del EACH2 abogan a favor de la terapia combinada como **1era línea de tratamiento** (tasas de remisión más altas y remisiones más estable) – No obstante otros grupos consideran que se puede comenzar **sólo con corticoides** y según respuesta agregar ciclofosfamida Con una u otra estrategia **no se ha observado diferencia en la SV global .** En cuanto a la terapia inmunosupresora debemos ser muy prudentes por el riesgo de toxicidad especialmente en pacientes añosos
Prednisona: 1mg / kg /d VO : 4-6 semanas - Ciclofosfamida: 1,5 - 2mg /kg / d VO: Máximo 6 semanas.
.
Rituximab: aquellos que no responden a los corticoides + ciclofosfamida , podrían hacer Rituximab como **2da línea sólo o con corticoides**. Dosis: **375mg/m2/sem/4 sem** (Huth-Kühne *et al*. 2009)
Si bien hay quienes consideran al anticuerpo monoclonal en ascenso hacia la 1era línea de tratamiento las evidencias con las que contamos hoy día **no sugieren** que mejore los resultados o que reduzca los efectos adversos.

Ciclosporina A es considerada en **2da línea de tratamiento.**

Un régimen basado en **altas dosis de FVIII e inmunoadsorción (RC de hasta un 88%)** debe ser considerado para pacientes con sangrados que amenazan la vida y no responden a los agentes bypaseantes

Inducción de Inmunotolerancia: Concentrado deFVIII en combinación con diversas terapias de erradicación con resultados discutidos y poco claros

Gammaglobulina: las evidencias disponibles **no avalan su uso** en la erradicación del inhibidor

Management of acquired haemophilia A

Journal of Thrombosis and Haemostasis,2011 ; 9 (Suppl. 1): 226–235
P . W. COLLINS
Arthur Bloom Haemophilia Centre, School of Medicine, Cardiff University, Heath Park, Cardiff, UK

Comentario (DraDiana Penchasky)

Una número importante de pacientes son tratados en forma tardía , por el desconocimiento de la patología o por falta de experiencia en el manejo de la misma.
Esto lo coloca en una situación innecesaria de mayor riesgo ,motivo por el cual no sólo es importante que sean tratados en instituciones que cuenten con los medios apropiados sino también educar a los obstetras, geriatras, reumatólogos, médicos intensivistas, emergentólogos en relación a los signos y síntomas de la HAA y remarcar el papel fundamental que cumple en éstos casos el hematólogo.

Todavía existen algunos cuestionamientos en cuanto a que el rFVIIa tenga un mejor perfil de seguridad por generar menos trombosis que el FEIBA.
El riesgo trombótico del uso de rFVIIa y FEIBA en estos pacientes podría verse favorecido por la edad , la tendencia trombótica de la enfermedad de base y algunas comorbilidades.

Niveles elevados de FVIII son frecuentemente observados en pacientes con HAA siguiendo a la erradicción del inhibidor y constituye un factor de riesgo trombótico independiente.
La **recomendación es la tromboprofilaxis** cuando se lleva a cabo el tratamiento para erradicar al inhibidor y en el mantenimiento de la respuesta , especialmente en aquellos con FVIII muy elevado.

Los agentes hemostáticos disponibles no tienen eficacia predecible , debemos realizar una minuciosa evaluación clínica del paciente con el apoyo de imágenes apropiadas y medición de los niveles de hemoglobina, crucial para obtener resultados óptimos y una de las limitaciones de los agentes bypaseantes es que **no existe un test validado que determine si se ha alcanzado el nivel terapéutico.**

En ciertas ocasiones, una vez controlada la hemorragia , debemos continuar con los agentes hemostáticos en dosis más bajas y con menor frecuencia para **prevenir recurrencias** (por ej: hemorragia intracraneal, retroperitoneal).
Se han reportado **recaídas** en 20% de los pacientes con una media de 7,5 meses, estos hallazgos **fueron confirmados** por los datos del **EACH2** que reportó una recaída en 18% de aquellos pacientes tratados en 1era línea con esteroides, 12% con esteroides + ciclofosfamida y 1% en los tratados con Rituximab en 1era línea , luego de una media de 4 meses, motivo por el cual debemos seguir a los pacientes después de erradicado el anticuerpo.

Con los datos disponibles a día de hoy no resulta sencillo dar recomendaciones definitivas y la 1er línea de tratamiento debe ser una decisión del médico tratante basándonos en las circunstancias clinicas y teniendo en cuenta los efectos adversos potenciales de cada tratamiento.
Las nuevas moléculas hemostáticas, las nuevas formas de presentación de Novoseven que no requieren cadena de frío, con una vida media más larga , estudios sobre seguridad y eficacia de FVIII porcino recombinante, como así también, el registro de mayor número de pacientes con HAA serán probablemente las mejores herramientas para un futuro cercano.