

Avatrombopag y enfermedad hepática crónica: a propósito de un paciente con hemofilia A grave

Avatrombopag and CLD: about a patient with severe haemophilia A

Manuel Rodríguez-López*, Elsa López-Ansoar, Raquel Iglesias-Varela, Óscar Domínguez-Muñoz y Carmen Albo-López

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España

Introducción

La introducción de los concentrados de factor de coagulación, así como la implementación de la profilaxis como estándar de tratamiento, supusieron una mejoría en la calidad de vida de los pacientes hemofílicos. Desgraciadamente, a principios de la década de 1980, la transmisión de infecciones víricas a través de concentrados de factor derivados del plasma provocó una gran epidemia, entre otras, de hepatitis vírica en estos pacientes, causando una alta morbimortalidad. Sin embargo, la introducción sistemática de métodos de inactivación viral, la aparición de concentrados de factor de origen recombinante y la vacunación controlaron la aparición de nuevos casos. En fechas más recientes, la aplicación de tratamientos antirretrovirales altamente eficaces ha mejorado las perspectivas de los pacientes hemofílicos, al erradicar casi en todos los casos la carga del virus de la hepatitis C (VHC). Con todo, hay hemofílicos con alteraciones hematológicas, como trombocitopenia, consecuencia de la enfermedad hepática crónica desarrollada por el periodo prolongado de exposición al virus. La cirugía supone un reto en los pacientes hemofílicos que obliga a una cuidadosa planificación hemostática, que puede complicarse en caso de que aparezca trombocitopenia.

Presentamos el caso de un paciente con hemofilia A grave y trombocitopenia secundaria a enfermedad hepática crónica, manejado con concentrados de

factor y avatrombopag^{1,2}, un agonista oral de la trombopoyetina, en el contexto de un procedimiento quirúrgico dental.

Caso clínico

Paciente de 43 años, con diagnóstico de hemofilia A grave (F8:C < 1%), sin inhibidor anti-F8, portador de la inversión del intrón 22, en profilaxis con concentrado de factor VIII (CFVIII) recombinante, pegilado, de vida media extendida (Turoctocog Alfa Pegol®, NovoNordisk)³ a dosis de 40 UI/kg dos veces por semana. El paciente fue diagnosticado de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1985, por transfusión de hemoderivados contaminados, en tratamiento con Juluca® (actualmente copias de ARNm indetectables). Padece una infección crónica por VHC, genotipo 1b, con respuesta viral sostenida con interferón en 2014. Efectúa seguimiento en la unidad de infecciosas de nuestro centro. El último fibroscan (2022) muestra rigidez hepática mediana de 21 kPa (fibrosis de grado 4). Presenta una trombocitopenia grave (plaquetas < 30 × 10⁹/l) de larga evolución (Fig. 1), secundaria a cirrosis hepática e hipertensión portal, con esplenomegalia congestiva (21,4 cm, ECO) y varices esofágicas de grado II. En el pasado se sometió a procedimientos quirúrgicos menores con uso de transfusiones de plaquetas. Se programó un

*Correspondencia:

Manuel Rodríguez-López

E-mail: totsalcamp14@hotmail.com

0036-4355 / © 2023 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 01-06-2023

Fecha de aceptación: 20-09-2023

DOI: 10.24875/SANGRE.23000011

Disponible en internet: 14-12-2023

Sangre. 2023;42(2):99-102

www.revistasangre.com

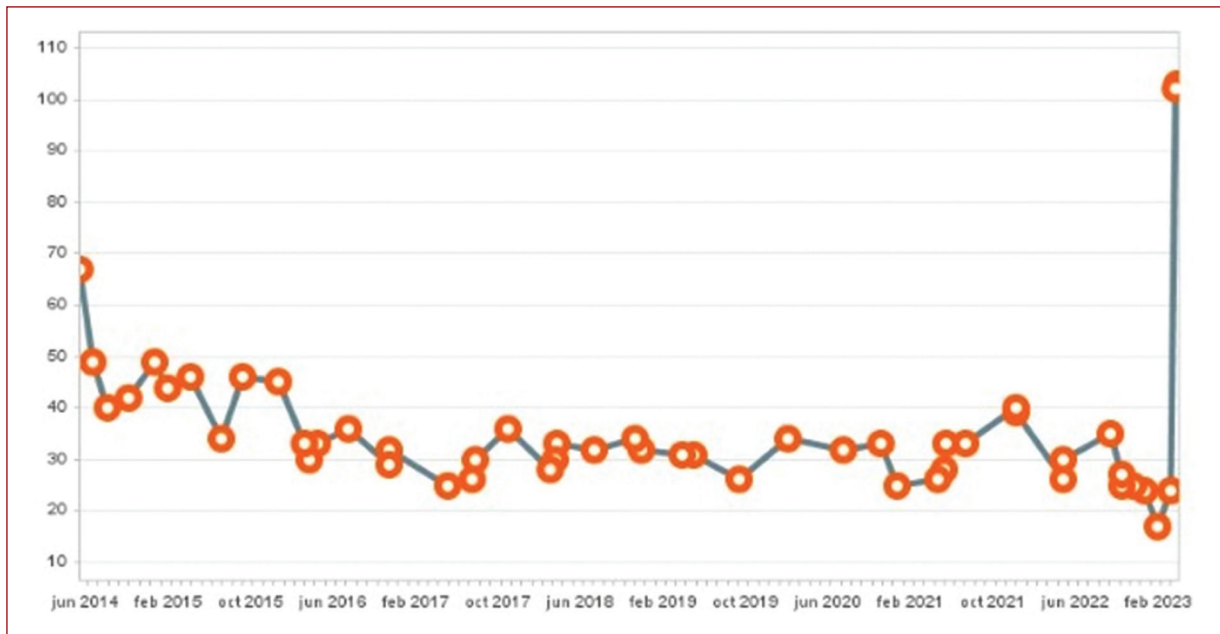


Figura 1. Evolución del recuento plaquetario desde 2014.

procedimiento dental (extracción de dos molares de la arcada inferior y un cordal), *a priori* de riesgo hemorrágico bajo⁴, pero al ser de carácter programado y en un paciente con hemofilia A grave se procedió a optimizar al paciente con avatrombopag, aplicando el protocolo aprobado para enfermedad hepática crónica¹, una vez que en la insuficiencia hepática crónica, previo a procedimientos invasivos, se recomienda⁵ mantener unas cifras de plaquetas $> 20 \times 10^9/l$.

Resultados

Se efectuó un hemograma 10 días antes del procedimiento y, una vez comprobado un recuento de plaquetas de $21 \times 10^9/l$, se pautó avatrombopag 60 mg/día, 5 días consecutivos, conforme a las recomendaciones de la ficha técnica del producto¹. En el día previo al procedimiento, previsto 5 días después de la última toma, se efectuó un hemograma de control que informó un recuento de plaquetas de $102 \times 10^9/l$. El paciente refirió buena tolerancia al tratamiento, sin efectos adversos. En el día del procedimiento, 1 hora antes de este, se administró la dosis de profilaxis con CFVIII (40 UI/kg) que le correspondía, seguida de dos dosis adicionales (cada una del 50% de la primera) a las 24 y 48 horas de la primera infusión, además de efectuar enjuagues con ácido tranexámico cada 8 horas durante 3 días. El procedimiento transcurrió sin complicaciones hemorrágicas. Cuatro días tras la extracción fue

evaluado en consulta externa y se realizó un nuevo hemograma de control, con recuento plaquetario de $107 \times 10^9/l$ (Tabla 1).

Discusión

Revisada la literatura, no encontramos referencias al uso de avatrombopag en pacientes con hemofilia y trombocitopenia concomitante en la situación clínica presentada. Los ensayos clínicos ADAPT-1 y ADAPT-2, que llevaron a la aprobación de este agonista oral de la trombopoyetina para el tratamiento de la trombocitopenia grave en adultos con enfermedad hepática crónica que tengan programada una intervención invasiva, mostraron una reducción del requerimiento transfusional plaquetario en comparación con el grupo que recibió placebo, independientemente de la edad, el sexo, la raza, la región, la puntuación MELD o Child-Pugh, y la etiología de la enfermedad, aunque los pacientes con enfermedades hematológicas fueron excluidos de estos ensayos².

La infección por VHC se produjo en casi el 100% de los pacientes hemofílicos expuestos a concentrados de factor que no fueron sometidos a inactivación viral⁶, si bien el porcentaje de pacientes en los que no se cronifica varía según las series entre un 7% y un 23%⁷. Este porcentaje es ligeramente inferior al observado en otras poblaciones, probablemente por la más frecuente coinfección por VIH, que reduce el

Tabla 1. Secuencia de la preparación

Día -5 a -1	Día 0 a +3	Día +4	Día 5: cirugía	Días +6, +7	Día +12
D -5: recuento de plaquetas: $21 \times 10^9/L$	-	Recuento de plaquetas: $102 \times 10^9/L$	CFVIII 40 UI/Kg (1 h antes)	CFVIII 20 UI/Kg/24 h	Recuento de plaquetas: $107 \times 10^9/L$
D -5 a -1: avatrombopag 60 mg/día	-	-	Ac. tranexámico 1 gr/8 h (enjuagues)	Ac. tranexámico 1 gr/8 h (enjuagues)	-

aclaramiento espontáneo del virus y acelera la progresión a fibrosis hepática⁷. Además, como en nuestro paciente, en aquellos en los que se cronifica, el genotipo más frecuente es el 1. En una revisión retrospectiva de 863 pacientes hemofílicos infectados con VHC se encontró que en aquellos con enfermedad crónica, después de 31 años, el 13% desarrollaron insuficiencia hepática en etapa terminal y el 3% carcinoma hepatocelular, y al igual que en los pacientes no hemofílicos, la erradicación del virus no elimina el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma cuando el paciente presenta, como el nuestro, cirrosis o fibrosis avanzada en el momento de la erradicación⁶. Se ha descrito trombocitopenia en hemofílicos VIH negativos que han recibido múltiples transfusiones de hemoderivados, fuertemente asociado con enfermedades hepáticas⁸, no solo como consecuencia de la infección por VIH.

En los pacientes con cirrosis compensada, la trombocitopenia (definida como un recuento plaquetario $< 150 \times 10^9/l$) es la alteración hematológica más frecuente, presentándose en torno al 78% de los pacientes⁹, generalmente de leve a moderada, secundaria a la hipertensión portal que, asociada a la esplenomegalia congestiva, provocan un secuestro esplénico, pudiendo asociarse a cierto grado de disfunción plaquetaria de origen no bien establecido¹⁰. El descubrimiento de la trombopoyetina permitió aclarar la existencia de un mecanismo central al producirse predominantemente por el hígado y disminuir cuando la masa de células hepáticas está muy dañada, causando una reducción de la trombopoyesis en la médula ósea y, por tanto, una trombocitopenia periférica en etapas avanzadas de la enfermedad hepática¹¹. La trombocitopenia moderada y grave se ha observado aproximadamente en el 13% y el 1% de los pacientes cirróticos⁸, respectivamente, dependiendo sobre todo de la fase de la cirrosis¹¹, de manera que el sangrado espontáneo clínicamente significativo no suele presentarse hasta que el recuento plaquetario cae por debajo de $10-20 \times 10^9/l$. Los pacientes con

enfermedad hepática estable solo presentan mayor riesgo de sangrado si la trombocitopenia es grave o ante un procedimiento quirúrgico, en especial cuando es cirugía mayor¹¹.

En el momento actual, en los pacientes trombocitopénicos con enfermedad hepática crónica, incluyendo los hemofílicos, la transfusión de plaquetas sigue siendo la terapia de elección ante procedimientos quirúrgicos no electivos, especialmente mayores, y en procedimientos electivos cuando no estén disponibles los agonistas del receptor de la trombopoyetina o estos no resulten adecuados. La transfusión de plaquetas no está exenta de riesgos, en forma de, entre otros, reacciones infusionales o desarrollo de aloanticuerpos antiplaquetarios que pueden provocar refractariedad a las mismas, si bien las recomendaciones efectuadas por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia¹² ofrecen la posibilidad de administrar agonistas del receptor de la trombopoyetina en pacientes con recuentos de plaquetas de $30-50 \times 10^9/l$, en ausencia de factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa o arterial, que vayan a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos de muy alto riesgo hemorrágico.

Un aspecto en el que se hace hincapié al optar por el uso o no de un agonista del receptor de la trombopoyetina es la estimación del riesgo tromboembólico de los pacientes⁵. En los ensayos clínicos ADAPT-1 y ADAPT-2, el avatrombopag fue bien tolerado en general, con pocos efectos adversos graves y sin muertes reportadas. Se comunicó globalmente una trombosis de la vena porta en un paciente con avatrombopag (con recuento máximo de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) y, por comparación, hubo un paciente en el grupo de placebo que desarrolló una embolia pulmonar y otro que presentó un infarto agudo de miocardio¹³. Aunque estos ensayos no encontraron un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica venosa, es cierto que no tuvieron el poder estadístico suficiente para estimar este riesgo, lo cual es un aspecto especialmente importante en los pacientes con enfermedad hepática

crónica, dado el desajuste del equilibrio hemostático con disminución de los factores procoagulantes, reducción concomitante de los anticoagulantes naturales y aumento del factor VIII, y al mismo tiempo la afectación hemostática primaria que se compensaría por el aumento del factor von Willebrand y la reducción del ADAMTS-13¹⁰. En cualquier caso, hay que considerar que una trombosis portal se puede presentar de forma silente o manifestarse como sangrado por varices hemorrágicas, ya que en el riesgo hemorrágico entran en juego otros aspectos clínicos, como por ejemplo la propia hipertensión portal, presente en nuestro paciente. Por otro lado, en los pacientes hemofílicos, la enfermedad tromboembólica venosa espontánea es una rareza, con muy pocos casos descritos, y generalmente en asociación con algún factor de riesgo adicional^{6,14}, citándose, entre otros, la terapia sustitutiva con CFVIII, aunque una revisión realizada por Coppola et al.¹⁵ encontró que los episodios tromboembólicos asociados a la infusión de CFVIII representaron únicamente el 0,47% del total de los eventos adversos¹⁶. En cuanto al riesgo cardiovascular en la población hemofílica, este es más bajo, probablemente por la menor capacidad de generación de trombina, si bien el mayor uso de la profilaxis en los pacientes adultos, en especial en los mayores de 40 años, podría impactar de manera negativa en la mortalidad por causa cardiovascular⁶.

En resumen, en nuestra opinión, a falta de estudios controlados, nos parece que el uso de avatrombopag en pacientes hemofílicos trombocitopénicos con enfermedad hepática crónica candidatos a cirugía, de igual manera que en pacientes no hemofílicos, puede ser una alternativa eficiente, permitiendo disminuir el uso de transfusiones de plaquetas. Reduce tanto los costes como los riesgos asociados a las transfusiones, sin mayores cuestiones en relación a la seguridad, especialmente en lo que se refiere al riesgo tromboembólico, dados el tiempo limitado de uso que se requiere, el bajo riesgo de enfermedad tromboembólica venosa espontánea en estos pacientes y la seguridad de los CFVIII utilizados en la actualidad.

Financiamiento

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado del paciente referido en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. AEMPS/EMEA. Avatrombopag. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191373/FT_1191373.html.
2. Cheloff AZ, Al-Samkari H. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia and thrombocytopenia of chronic liver disease. *J Blood Med*. 2019;10:313-21.
3. AEMPS/EMEA. Esperoct. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191374001/FT_1191374001.html.
4. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:553-64.
5. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. Guía SETS sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 5.ª ed. Barcelona: SETS; 2015. Disponible en: https://www.sets.es/images/site/guias/GuiaTransfusión_5º_EDICION_2015.pdf.
6. Kempton CL, Makris M, Holme PA. Management of comorbidities in haemophilia. *Haemophilia*. 2021;27(Suppl 3):37-45.
7. Isfordink CJ, van Erpecum KJ, van der Valk M, Mauser-Bunschoten EP, Makris M. Viral hepatitis in haemophilia: historical perspective and current management. *Br J Haematol*. 2021;195:174-85.
8. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2008;48:1000-7.
9. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, García-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:689-95.
10. Páramo Fernández JA, González-Porras JR, Mateo Arranz J, coordinadores. Hemostasia y trombosis: manual práctico. Madrid: Arán; 2018. p. 202.
11. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver International*. 2017;37:778-93.
12. Roberts LN, Lisman T, Stanworth S, Hernández-Gea V, Magnusson M, Tripodi A, et al. Periprocedural management of abnormal coagulation parameters and thrombocytopenia in patients with cirrhosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2022;20:2713-4.
13. Terrault N, Chen YC, Izumi N, Kayali Z, Mitru P, Won Young T, et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology*. 2018;155:705-18.
14. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. *Thromb Res*. 2012;130(Suppl 1):S50-2.
15. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012;18:e173-87.
16. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012 May;18(3):e173-87. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02758.x. Epub 2012 Feb 15.