

# **PROFILAXIS PRIMARIA Y SECUNDARIA EN PACIENTES CON COAGULOPATÍAS: VENTAJAS E INCONVENIENTES**



**VII JORNADAS FARMACEUTICAS SOBRE EL  
TRATAMIENTO DE LAS COAGULOPATIAS  
CONGENITAS.**

**MADRID**

**12-13-14 DICIEMBRE 2012**

**J. F. LUCIA. P. A. M.**

**Centro de Referencia de Hemofilia y Coagulopatías Congénitas  
HOSPITAL UNIVERSITARIO "MIGUEL SERVET".  
ZARAGOZA**

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS



# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS



# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS



	PETTERSON	NUMERO DE HEMORRAGIAS	RESONANCIA MAGNETICA
ALEDORT <sup>1</sup>	1 PUNTO	40	?
FISCHER <sup>2</sup>	1 PUNTO	13	?
INCUMPLIMIENTO	1 PUNTO	¿ASINTOMATICAS?	MAS PRECOZ

1. Aledort LM et al. J Int Med 1994; 236: 391-9 (The Orthopedic Outcome Study)
2. Fischer K et al. Acta Radiol 2002; 43: 528-32

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS



## PREVENCION DE LA ARTROPATIA HEMOFILICA

## CONVERSION DE UN HEMOFILICO GRAVE EN MODERADO

1. Componente farmacocinético
2. Expresión clínica (10-15%)
3. ¿Eficaz con niveles “valle” inferiores a  $1 \text{ UI x dL}^{-1}$ ?
4. Necesidad de concentraciones altas si clínica inaceptable
5. Los pacientes con daño articular pueden necesitar más dosis

## Dosis y respuesta clínica

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS



## EXPERIENCIA CLINICA (I)

1942. EEUU. Johnson.

1958. Suecia hemofilia A / 1972. hemofilia B<sup>1</sup>

1970 y 1976. Primeros resultados. Edad muy temprana<sup>2</sup>

1992. 25 años de experiencia en hemofilias A y B (60 pac.)<sup>3</sup>

1-2 años: 20-40 UI x mL<sup>-1</sup> 3 x sem<sup>-1</sup> (A) o 2 x sem<sup>-1</sup> (B)

Valores residuales > 0.01 UI x mL<sup>-1</sup> (15 pac.)  
(< 1 hemartrosis/año)

1-5 años: Valores residuales < 0.01 UI x mL<sup>-1</sup> (45 pac.)  
(m: 3 hemartrosis/año)

1. Nilsson IM. Semin Hematol 1993; 30:3 Suppl 2: 16-19
2. Nilsson IM et al. Acta Med Scand. 1976; 65: 129-35
3. Nilsson IM et al. J Intern Med. 1992; 232: 25-32



# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## EXPERIENCIA CLINICA (I)



**1994 Aledort<sup>4</sup>. Mayor serie (longitudinal, multinacional, no aleatorizado).  
21 centros internacionales. Seguimiento: 6a.**

- Profilaxis frente a demanda y demanda a dosis elevadas.
- Profilaxis (45 semanas/año) menos hemorragias articulares o no articulares.
- No hay mejora de los signos ortopédicos o articulares de antes de la profilaxis
- En 16% el gasto en demanda es igual a profilaxis.
- El tratamiento continuado previene la artropatía

**Recomendación: continuada y temprana**



# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS



## DEFINICION

**1999. Profilaxis según PEDNET<sup>1</sup>**  
(European Paediatric Network)

***-Profilaxis primaria A (tras 1<sup>a</sup> hemartrosis y < 2a.)***

***-Profilaxis Primaria B (< 2a. sin hemartrosis)***

***-Profilaxis secundaria A (> 2a. o tras > 2 hemartrosis)***

***-Profilaxis secundaria B (tratamiento a corto plazo)***

**2012. ¿Profilaxis “terciaria”?<sup>2,3</sup>**

1. Pednet. Haemophilia 2006; 12: 124-7
2. Gringeri A et al. Haemophilia 2012; 18: 722-28.
3. Srivastava A et al. Haemophilia 2012; 1-47



# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## PROFILAXIS PRIMARIA/ SECUNDARIA TEMPRANA



### OBSERVACIONES CLINICAS

AUTOR/AÑO/ PAIS	PACIENTES	MEDIA DE EDAD INICIO (A.)	RESULTADOS
Nilsson(Suecia) 1992	35(30HA/5HB) 3 grupos	1.1 /1.2 /2.6	<2a. PP y O =0 PrT: PP: 1.2 y O: 4.8
Aledort, 1994 (multinacional)	48 HA	desconocido	Seg:6 a. <b>Correlación con ht: de1.8 a 11.2/a y mayor duración de la Pr</b>
Kreutz, 1998 Alemania <sup>1</sup>	21 (HA, HB) Dosis: completa	1.75 (1-2-5) A<2, B:2-6, C>6 a. (INICIO EDAD)	A:ht=0/1, B:ht~ 6, C:ht > 10. <b>Progresión &gt; 5 ht. Iniciar tras 1ª ht.</b>
Van der Berg Holanda 2001	75 (70 HA, 5 HB) D: 5-10, 3xsem HA. 10-20, 2xsem HB (dos grupos) Dosis completa el 3º	4 ± 0.5 3 grupos según FNa. Inicio tto. según nº ht: >2, 2-5 o <2.	<b>Inicio de la profilaxis antes del daño articular</b>
Paniker 2002 EEUU	25. 5 PPr y 20 (17HA, 3 HB) PS D: 20-40 U/Kg 3xsem HA, 50 U/Kg 2xsem HB	4.5	Reducción de 15.4 ht a 1.9 /año. >art diana / visitas centro. <b>¿Compensación económica?</b>
Yee, 2002 R.U.	38 (HA Y HB) GRUPOS 1 < 2 a. (9) y 2 (29P) > 4a. 25-40u/Kg 3xsem HA, 2x sem HB	4.0 (2-12.7)	Grupo 2: Tras 4.1 a. seg. ht: de 3.5 a 0.5/a. 70% O:0, 30% O:1.5. <b>Pocas hemorragias graves afectan las articulaciones</b>

PP: P. Pettersson. O: Balance ortopédico. ht: hematrosis. Seg: seguimiento. PPr: profilaxis primaria. PrT: profilaxis tardía

1. Kreutz W. et al. Haemophilia 1998; 4: 413-7.
2. Van den Berg HM et al. Br J Haematol 2001; 112:561-5.
3. Paniker J et al. Haemophilia 2002; 8: 76-82.
4. Yee TT et al. Haemophilia 2002; 8: 489-90.

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## PROFILAXIS (ESTUDIOS ALEATORIZADOS) (MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA)

ESTUDIO	Nº	EDAD	REGIMEN	“END POINTS”	CONCLUSION
ARONSTAM (1976)	9	13 - 17	1dos/sem → 25% postin.	HEMORRAGIAS 66% reducción	DOSIS.DEP <sup>TE</sup> .
ARONSTAM (1977)	4	13 - 17	15U/dL F. 30 U/dL (2 x sem)	HEMORRAGIAS 2º día: menos efecto	R. Hemorragias > 60% con 15 U/dL/48 h 90% SI 30 U/DI/24 h
CARLSSON (1997)	21*	8 - 42	DOS.ST /FARCO <sup>TICA</sup> . Niveles “valle” (NV)>2U/dL (2.2) F a 0.89 U/dL	COSTO-EFE <sup>DAD</sup>	AHORRO (31%) Si NV~0.89 → 73%
MORFINI (1996): HB	10	5 - 45	FIX. 7.5 UI/Kg x 2 sem Fr. 15 UI/Kg x 1 sem	HEMORRAGIAS	Continuada Bisemanal

1.- Aronstam A. Br J Haematol 1976; 38:81-90

2.- Aronstam A. J Clin Pathol 1977; 30:65-7

3.- Carlsson M. Haemophilia 1997; 3:96-101 (\*): completan el estudio: 14.

4.- Morfini M. Scand J Haematol 1996; 16:41-7

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS



## PROFILAXIS (ESTUDIOS ALEATORIZADOS) (MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA)

### COCHRANE DATABASE SYSTEMATIC REVIEW:

- \* 4 ESTUDIOS ALEATORIZADOS (3 HEMOFILIA A y 1 HEMOFILIA B)
- \* AÑOS 1976-1997
- \* DISEÑO DE ESTUDIO DIFERENTE
- \* DIFERENTES TRATAMIENTOS
- \* DIFERENTES POBLACIONES

### CONCLUSION: EVIDENCIA INSUFICIENTE A FAVOR DE LA PROFILAXIS<sup>1</sup>

1.- Stobart K. Cochrane Syst Rev 2006; CD003429.



# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS



## PROFILAXIS (ESTUDIOS ALEATORIZADOS) (MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA)

**MANCO-JOHNSON, MJ. (Joint Outcome Study -JOS-). SEGUIMIENTO: 5 A. 32p/33d**  
**25 UI/Kg<sup>-1</sup> a.d.a → 40 UI/Kg<sup>-1</sup> + 20 UI Kg<sup>-1</sup> (24 h.) + 20 UI Kg<sup>-1</sup> (72 h.)**  
**+ 20 UI/Kg<sup>-1</sup> a.d.a. durante 4 semanas o hasta total recuperación.**  
**Hematrosis en profilaxis: 40 UI/Kg una dosis -> seguida de régimen prof.**  
**Dos dosis escaladas de 5 UI/Kg<sup>-1</sup> en ambos grupos y respuesta inadecuada**  
**Control: ortopédico, radiológico, biológico (inhibidores): CERRADO: 2007<sup>1</sup>**



1. Manco Johnson M. NEJM 2007

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## PROFILAXIS (ESTUDIOS ALEATORIZADOS) (MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA)



### ESTUDIO JOS:

- REDUCCION DE LAS HEMARTROSIS (MEDIANA: 0.2/4.35)
- REDUCCION DE LAS HEMORRAGIAS (MEDIANA: 1.15/17.13)
- REDUCCION DE LAS HEMORRAGIAS DE RIESGO VITAL (0/3)
- APARICION DE INHIBIDORES NO SIGNIFICATIVA (2/0)
- REDUCCION DE LESIONES ARTICULARES -RM- (7%/45%)

**HIPOTESIS: MICROHEMORRAGIA CRONICA ARTICULAR O HUESO SUBCONDRALE EN LOS NIÑOS SIN SIGNOS CLINICOS DE HEMARTROSIS PREVENIDA POR LA PROFILAXIS**

**¿SON ETICOS LOS ESTUDIOS ALEATORIZADOS DE PROFILAXIS FRENTE A DEMANDA?**

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS



## PROFILAXIS (ESTUDIOS ALEATORIZADOS) (MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA)

### Evaluation Study on Prophylaxis: a Randomized Italian Trial (ESPRIT)<sup>1</sup>

45 niños durante 10 años. 21: profilaxis (25 U/Kg/3 x sem), 19 a demanda (~25 U/Kg/12-24h hasta resolución).

Valora: hemartrosis y consecuencias, seguridad, viabilidad, coste directo y QoL.

Resultados: menos hemartrosis en profilaxis, menos lesiones radiológicas.

Conclusión: la profilaxis es efectiva, particularmente con inicio temprano

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## EDAD DE INICIO



### NO UNIFORMIDAD DE CRITERIOS: CRITERIOS BASADOS EN DAÑO ARTICULAR

- Alrededor del año<sup>1</sup>
  - evitar articulación diana (más dosis, progresión) (Löfqvist)
  - prevenir otras hemorragias graves
- ¿Existe relación entre hemartrosis y artropatía?<sup>2,3,4</sup>
- Hemorragias subclínicas y artropatía<sup>3</sup>
- Predicción de la primera hemartrosis
  - ¿marcadores?<sup>5</sup>
  - ¿retrasar hasta la primera hemartrosis?
- Admitido generalmente: 1-2 años de edad<sup>6</sup>

1. Ljung R. Thromb Haemost 1999; 82: 525-30
2. Kreutz W et al. Haemophilia 1998; 4:413-7
3. Pettersson H et al. Clin Orthop 1980; 149: 153-9
4. Funk M et al. Ann Hematol 1998; 77: 171-4
5. Liesner RJ et al. Br J Haematol 1996; 92: 973-8
6. Astermark J. Haemophilia 2003; 9 Suppl 1: 32-6



# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## EDAD DE INICIO



**NO UNIFORMIDAD DE CRITERIOS.**

**CRITERIOS BASADOS EN LA PREVENCIÓN DEL DAÑO ARTICULAR**

- Antes del año<sup>1</sup>
  - evitar articulación diana
  - prevenir otras hemorragias graves
- ¿Existe relación entre hemartrosis y artropatía?<sup>2,3,4</sup>
- Hemorragias subclínicas y artropatía<sup>3</sup>
- **Predicción de la primera hemartrosis**
  - ¿marcadores?<sup>5</sup>
  - ¿retrasar hasta la primera hemartrosis?
- Admitido generalmente: 1-2 años de edad<sup>6</sup>

1. Ljung R. Thromb Haemost 1999; 82: 525-30
2. Kreutz W et al. Haemophilia 1998; 4:413-7
3. Pettersson H et al. Clin Orthop 1980; 149: 153-9
4. Funk M et al. Ann Hematol 1998; 77: 171-4
5. Liesner RJ et al. Br J Haematol 1996; 92: 973-8
6. Astermark J. Haemophilia 2003; 9 Suppl 1: 32-6



# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## EDAD DE INICIO



DEFECTO	PREVALENCIA EN HEMOFILIA	MODULACION FENOTIPO
AT	0.02-0.5%	No concluyente
PC	0.2%	No concluyente
PS	0.2%	No concluyente
PCar	3-7%	No concluyente
FVGA (G1691A)	3-4%	Concluyente
FIIGA (G20210A)	1.7-2%	Concluyente <sup>2</sup> (*)
MTHFR	10%	No concluyente

(\*) No para inversiones de intrón 22

1. Van Dijk K et al. Thromb Haemost 2004; 92:305-10 (metaanálisis; 1963-2003- 9.369 art.)
2. Kurnik K et al. Haematologica 2007; 92:982-985.

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## EDAD DE INICIO



**NO UNIFORMIDAD DE CRITERIOS.**

**CRITERIOS BASADOS EN LA PREVENCIÓN DEL  
DAÑO ARTICULAR**

- Antes del año<sup>1</sup>
  - evitar articulación diana
  - prevenir otras hemorragias graves
- ¿Existe relación entre hemartrosis y artropatía?<sup>2,3,4</sup>
- Hemorragias subclínicas y artropatía<sup>3</sup>
- Predicción de la primera hemartrosis
  - ¿marcadores?<sup>5</sup>
  - ¿retrasar hasta la primera hemartrosis?
- Admitido generalmente: 1-2 años de edad<sup>6</sup>

1. Ljung R. Thromb Haemost 1999; 82: 525-30
2. Kreutz W et al. Haemophilia 1998; 4:413-7
3. Pettersson H et al. Clin Orthop 1980; 149: 153-9
4. Funk M et al. Ann Hematol 1998; 77: 171-4
5. Liesner RJ et al. Br J Haematol 1996; 92: 973-8
6. Astermark J. Haemophilia 2003; 9 Suppl 1: 32-6

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## EDAD DE INICIO



NO UNIFORMIDAD DE CRITERIOS.  
CRITERIOS BASADOS EN LA PREVENCIÓN DEL DAÑO ARTICULAR Y DE  
LA FORMACIÓN DE INHIBIDORES

### Haemophilia



*Haemophilia* (2010), 16, 256–262

DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02122.x

ORIGINAL ARTICLE *Clinical haemophilia*

New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development

K. KURNIK,\* C. BIDLINGMAIER,\* W. ENGL,† H. CHEHADEH,† B. REIPERT† and G. AUERSWALD‡  
\*Klinikum der Universität München, Dr. von Haunersches Childrens Hospital, Munich, Germany; †Baxter Innovations GmbH, Vienna, Austria; and ‡Prof. Hess Childrens Hospital, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen, Germany

- **“SEÑALES DE PELIGRO”:**
  - **EXOGENAS: AGENTES MICROBIANOS (RECEPTORES *TOLL-LIKE*)**
  - **ENDOGENAS: ASOCIADAS A LA MUERTE CELULAR**

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS EDAD DE INICIO



NO UNIFORMIDAD DE CRITERIOS.  
CRITERIOS BASADOS EN DAÑO ARTICULAR Y PREVENCIÓN DE LA  
FORMACIÓN DE INHIBIDORES

## Haemophilia



Haemophilia (2010), 16, 747–766

DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02231.x

ORIGINAL ARTICLE *Inhibitors*

### Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report

J. ASTERMARK,\* C. ALTISENT,† A. BATOROVA,‡ M. J. DINIZ,§ A. GRINGERI,¶ P. A. HOLME,\*\* A. KARAFOLIDOU,†† M. F. LOPEZ-FERNÁNDEZ,‡‡ B. M. REIPERT,†§§ A. ROCINO,¶¶ M. SCHIAVONI,\*\*\* M. VON DEPKA,††† J. WINDYGA‡‡‡ and K. FIJNVANDRAAT§§§ ON BEHALF OF THE EUROPEAN HAEMOPHILIA THERAPY STANDARDISATION BOARD (EHTSB)

\*Centre for Thrombosis and Haemostasis, Malmö University Hospital, Malmö, Sweden; †Unitat d'Hemofilia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ‡National Hemophilia Center, University Hospital Department of Haematology and Blood Transfusion, Bratislava, Slovak Republic; §Centro Hospitalar de Lisboa, Central Hospital Sao José S, Imuno Hemoterapia, Lisboa, Portugal; ¶Centro Emofilia A Bianchi Bonomi, Milano, Italy; \*\*Hematology Department, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway; ††Blood Transfusion, Haemophilia Reference Center, Laikon General Hospital of Athens, Athens, Greece; ‡‡Thrombosis and Haemostasis Unit, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Spain; §§Baxter BioScience, Vienna, Austria; ¶¶Centro Emofilia e Trombosi, Disione di Ematologia, Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli, Italy; \*\*\*Ospedale Veris delli Ponte di Scorrano, Scorrano, Lecce, Italy; †††Werlhof Institute for Haemostasis and Thrombosis, Hannover, Germany; ‡‡‡Department of Disorders of Haemostasis and Internal Medicine, Institute of Haematology and Transfusion Medicine, Warsaw, Poland; and §§§Department of Pediatric Hematology Emma Kinderziekenhuis, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

- **Punto 2: Edad de comienzo, motivo de la primera infusión, y tratamiento profiláctico frente a demanda.**

**\*El tratamiento profiláctico podría jugar un papel protector**

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS



## REGIMENES TERAPEUTICOS (1)

### 1. DOSIS TOTAL (Régimen de Malmö)<sup>1</sup>:

F.VIII: 25-40 UI/Kg<sup>-1</sup> 3 veces por semana o a días alternos.

F.IX: 20 – 40 UI/Kg 2 veces por semana.

MASAC<sup>1</sup>: 25-50 UI/Kg<sup>-1</sup>. F. IX: 30-50 UI/Kg 2 v./semana o cada 3 días.

### 2. DOSIS INTERMEDIAS (Régimen holandés)<sup>3</sup>:

No se comienza antes de la primera hemartrosis.

Inicio: H.A: 15-25 UI/Kg<sup>-1</sup> 2 ó 3 x sem. H.B: 30-50 UI/Kg<sup>-1</sup> 1 ó 2 x sem.

Niveles de valle sin valor.

Incremento en función de las hemorragias

1. Nilsson IM et al. J Intern Med 1992; 232:25-32.

2. National Hemophilia Foundation. Medical and Scientific Advisory Council. Doc. 170. 2006.

3. Fischer K et al. Haemophilia 2002; 8:753-60.

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## REGIMENES TERAPEUTICOS (2)



### 3. DOSIS ESCALONADA O ADAPTADA (Régimen Canadiense) (Canadian Prophylaxis Study Group) (basada farmacocinética)

\* Inicio: 50 UI/Kg<sup>-1</sup> (1 x sem.) (paso 1)

\* 30 UI/Kg<sup>-1</sup> (2 x sem.) (paso 2) si:

- 3 o más hematrosis en una articulación en 3 meses (articulación diana)
- 4 o más hemartrosis o hemorragias musculares en 3 meses
- 5 o más hemartrosis en cualquier periodo de tiempo

\* 25 UI/Kg<sup>-1</sup> a días alternos  
si inciden las hemorragias del paso 2 (paso 3)

\* 30 UI/Kg<sup>-1</sup> a días alternos si persiste la hemorragia

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS REGIMENES TERAPEUTICOS (4)

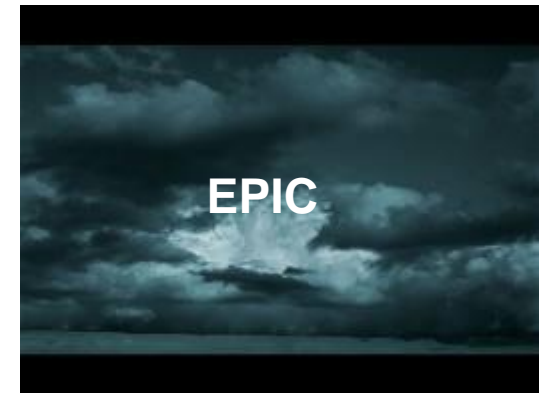


## 4. PROTOCOLO DE BREMEN<sup>1</sup>

- INICIO: MODERADOS HEMATOMAS : 25 UI/Kg 1 X SEM.
- SI PERSISTEN O HEMATROSIS: 25 UI/Kg 2 X SEM
- ALCANZAR DOSIS TOTAL DE MALMÖ: 25-35 3 X SEM.

### EVITAR INFUSIONES EN:

- VACUNACIONES
- INFECCIONES
- CIRUGIA (POSTPONER HASTA MÁS DE 50 INFUSIONES)



### INFUNDIR DOSIS ELEVADAS EN PERIODOS CORTOS

## 5. DOSIS PERSONALIZADAS SEGÚN FARMACOCINETICA<sup>2</sup> O NECESIDADES

1. Kurnik K et al. Haemophilia. 2010; 16: 256-262.
2. Carlsson M et al. Haemophilia. 1997; 3: 96-101

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## SITUACION EN ESPAÑA<sup>1</sup>



AÑOS	PPA	PPB
MEDIA	1.33	1.54
MEDIANA	1.0	1.5
MAXIMO	2.0	2.0
MINIMO	0.66	1.0

### EDAD DE COMIENZO DE LA PROFILAXIS PRIMARIA EN PACIENTES PEDIATRICOS GRAVES

Número de infusiones a la semana		No determinado	Profilaxis primaria A	Profilaxis primaria B	Profilaxis secundaria A	Profilaxis secundaria B	TOTAL
Hemofilia A	Media	2.91	2.90	2.87	2.69	2.95	2.80

### NUMERO DE INFUSIONES SEMANALES

	HEMOFILIA A GRAVE	HEMOFILIA B GRAVE	HEMOFILIAS A Y B GRAVES
GRUPO ESPAÑOL	72.5%	67.7%	71.85%
GRUPO CANADIENSE Y ESTADOUNIDENSE <sup>1</sup>	77%(*) 47%(**)	44% 30%(**)	
GRUPO HOLANDES <sup>2</sup>			86%(***)

### PROFILAXIS EN NIÑOS

(\*) CORTE DE EDAD: 18 AÑOS  
 (\*\*) SOLO LA SERIE ESTADOUNIDENSE  
 (\*\*\*) CORTE DE EDAD: 16 AÑOS

1. Aznar JA, Lucía JF et al. Hemophilia 2009;15:665-75

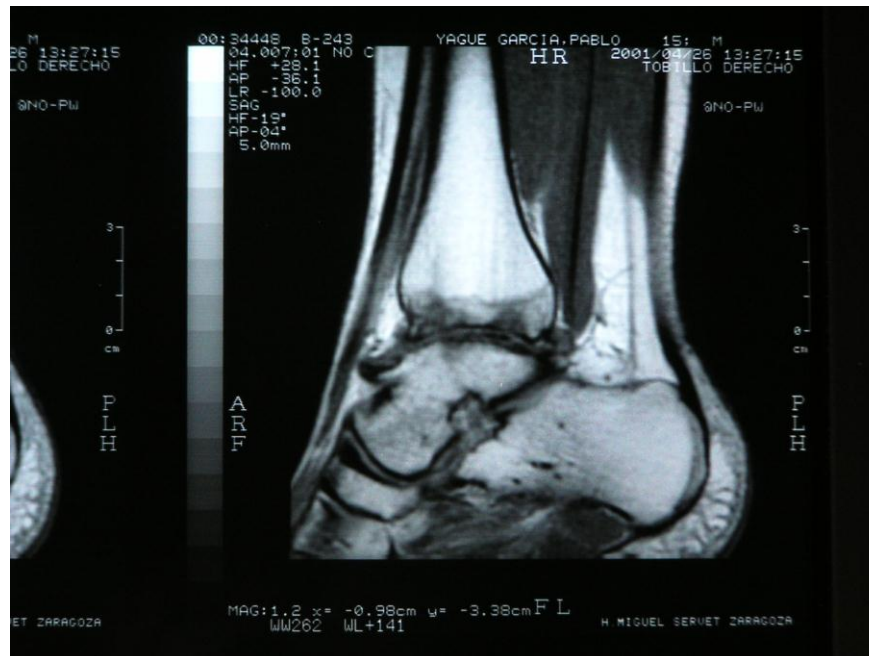


# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## ADECUACION DE LOS RESULTADOS



1. NIVELES DE FACTOR VIII EN LAS FASES VALLE (no consistente)
2. SANGRADO ESPONTANEO, ¿Cuántas hemorragias? ¿intensificar tratamiento?
3. VALORACION MUSCULOESQUELETICA (¿Cuál?)
4. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (¿Práctica?)

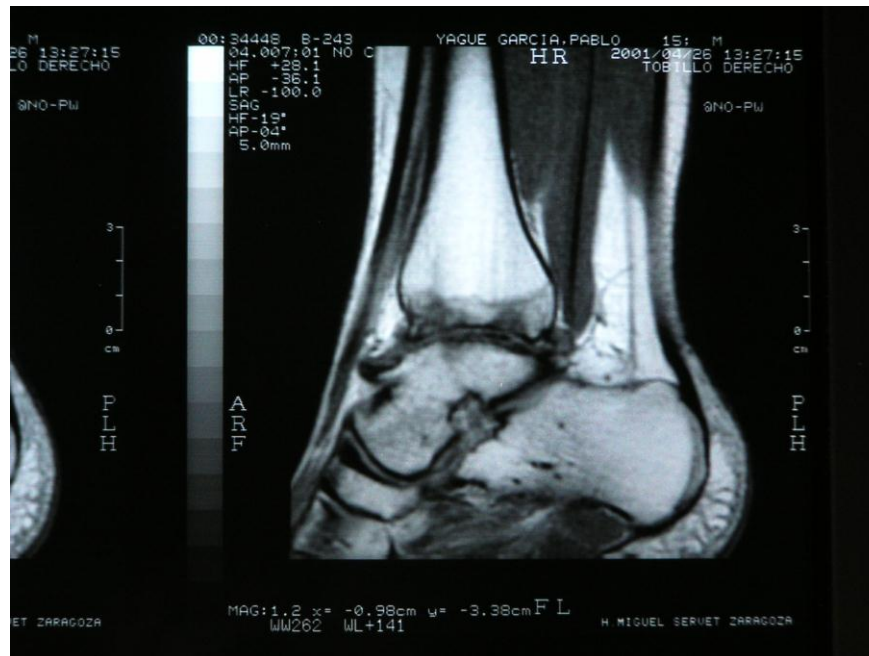


# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## ADECUACION DE LOS RESULTADOS



1. NIVELES DE FACTOR VIII EN LAS FASES VALLE (no consistente)
2. SANGRADO ESPONTANEO, ¿Cuántas hemorragias? ¿intensificar tratamiento?
3. VALORACION MUSCULOESQUELETICA (¿Cuál?)
4. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (¿Práctica?)



# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS



## VALORACION MUSCULOESQUELETICA<sup>1</sup> (¿Cuál?)

- 1) Exploración clínica (Ortopédica) (Comité consultor Ortopédico -WFH-)  
Escala de 15 puntos. Puntuación máxima 90. (codos, rodillas y tobillos)  
(Existen escalas para niños). HJHS (EPTWG\*)(IPSG\*\*)
- 2) Exploración radiológica. (Pettersson): Escala de 13 puntos. P.M.: 78

**NINGUNA DE LAS DOS DETECTA LOS CAMBIOS TEMPRANOS**

3) RM. No es útil como instrumento de rutina clínica

- A) Escala de Denver (Progresiva)
- B) Escala europea (Aditiva)
- C) Escala “compatible”( + paso aditivo 16)

\*Puede fallar en tejidos blandos de codo

\*Facilitaría la comunicación internacional de datos

**¿ECOGRAFIA<sup>2</sup>?**

1. Feldman BM, Haemophilia 2008; 14(suppl. 3):162-169 2. Zukotynski K et al. Haemophilia 2007; 13:293-304.  
\* Expert Physical Therapy Working Group  
\*\* International Prophylaxis Study Group

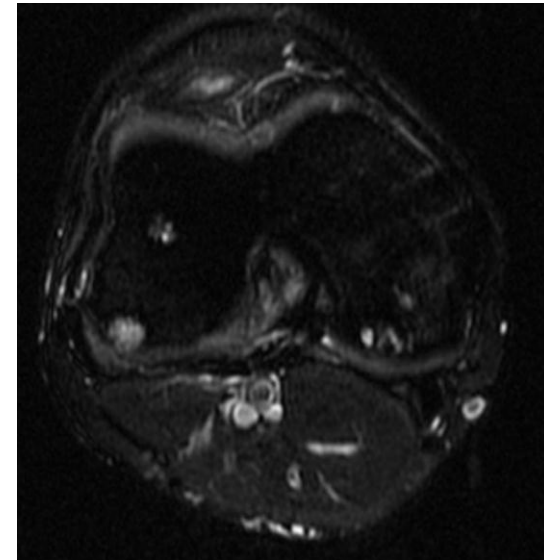
# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## VALORACION MUSCULOESQUELETICA<sup>1</sup> (¿Cuál?)



### ECOGRAFÍA

LESION	CORRELACION con RM		
	PERFECTA	BUENA	DEBIL
HEMORRAGIA SINOVIAL	+++		
HIPERPLASIA SINOVIAL	++	++	
EROSIONES ARTICULARES	++	+++	
QUISTES. DAÑO DE CARTILAGO		+	+



# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS SITUACION EN ESPAÑA<sup>2</sup>



## ESTADO ARTICULAR (1434 pacientes)

	PEDIATRICOS	ADULTOS
PPA	0%	0%
PPB	4.65%	0%
PSA	35.44%	69.07%
PSB	38.46%	74.65%
HOLANDA <sup>1(*)</sup>	30%	30%

ESTADO ARTICULAR (AH)  
(PETERSSON > 3)  
(\*)Datos en conjunto

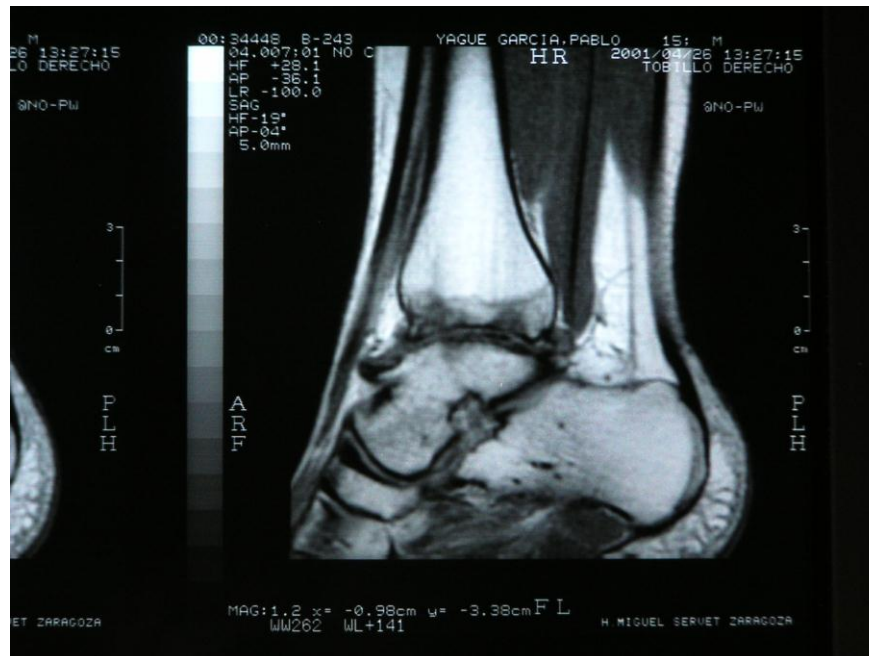
1. Plug I et al. *Blood* 2004
2. Aznar JA, Lucía JF et al. *Hemophilia* 2009;15:665-75

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## ADECUACION DE LOS RESULTADOS



1. NIVELES DE FACTOR VIII EN LAS FASES VALLE (no consistente)
2. SANGRADO ESPONTANEO, ¿Cuántas hemorragias? ¿intensificar tratamiento?
3. VALORACION MUSCULOESQUELETICA (¿Cuál?)
4. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (¿Práctica?)



# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## ADECUACION DE LOS RESULTADOS



**MEDICION DE DOS TERAPIAS: COSTO-EFICACIA Y COSTO UTILIDAD**

**PROFILAXIS MAS COSTOSA DE POR VIDA QUE TRATAM. A DEMANDA PERO DEPENDE DEL CONTEXTO**

**¿HAY FUENTES DE DATOS DOBRE QoL SUFICIENTES?**

**INVALIDACION DE MODELOS (Miners et. Al)<sup>1</sup>**

**¿SON ADECUADOS LOS CUESTIONARIOS DE QoL?**

**¿DEPENDEN DE LA EDAD?<sup>2</sup>**

**¿TIENEN EN CUENTA LAS REPERCUSIONES FUTURAS DE LAS LESIONES DE HOY?**

1. Miners AH et al. Br. J Haematol 2001; 112:561-5
2. Gringeri A et al. Haemophilia 2004; 10 (Suppl 1):26-33

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS



## PROFILAXIS PRIMARIA/SECUNDARIA

### VIA DE ADMINISTRACION

#### Edad y accesos venosos periféricos

- Vías venosas
- Dispositivos externos
- Port-A-Cath (subcutáneos)
- Fístulas arteriovenosas<sup>3</sup>



Petrini<sup>1</sup> 83% venas periféricas. Edad media: 1.6 a.

Sistema de minibombas<sup>2</sup>

Efecto “túnel”

1. Petrini P. Haemophilia 2003; 9 Suppl 1: 83-5
2. Martinowitz U et al. Blood Coagul Fibrinolysis 1996; 7 Suppl 127-33
3. McCarthy WY et al. J Vasc Surg 2007; 123:502-6.



# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## PROFILAXIS PRIMARIA/SECUNDARIA

### VIA DE ADMINISTRACION



# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS PROFILAXIS PRIMARIA/SECUNDARIA



## SITUACION EN ESPAÑA<sup>12</sup>

	VIAS CENTRALES PPA Y PPB
NUESTRA SERIE	18.53%
ESTADOUNIDENSE <sup>2</sup>	42%
CANADIENSE <sup>3</sup>	79.5%
METANALISIS <sup>4</sup>	29%

### IMPLANTACION DE VIAS CENTRALES

- 1.- Plug I et al. *Blood* 2004
- 2.- Butler RB et al. *Haemophilia* 2003
- 3.- Blanchette VS et al. *Haemophilia* 2003
- 4.- Valentino LA et al. *Haemophilia* 2004
- 5.- Blanchette VS et al. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996
- 6.- Perkins J L et al. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997
- 7.- Ljung R et al. *Acta Pediatr* 1998
- 8.- Santagostino E et al. *Br J Haematol* 1998
- 9.- Mille K et al. *J Pediatr* 1998
- 10.- McMahon C et al. *Br J Haematol* 2000
- 11.- Tusell J. Comunicación personal
- 12.- 1. Aznar JA, Lucía JF et al. *Hemophilia* 2009;15:665-75

	NUMERO DE PACIENTES	INFECCION (x 10 <sup>3</sup> /pac./días)
Blanchette et al. 1996 <sup>5</sup>	19	0.7
Perkins et al 1997 <sup>6</sup>	35	1.2
Ljung et al 1998 <sup>7</sup>	53	0.19
Santagostino et al 1998 <sup>8</sup>	15	0.3
Miller at al 1998 <sup>9</sup>	41	0.14
McMahon et al 2000 <sup>10</sup>	58	1.6
Tusell J. 2002 <sup>11</sup>	20	0.28
Nuestra serie	41	0.73

### INFECCIONES EN VIAS CENTRALES

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## PROFILAXIS PRIMARIA/SECUNDARIA



### VIA DE ADMINISTRACION



**DOSIS “PROGRESIVA”**

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## PROFILAXIS PRIMARIA/SECUNDARIA

### TIPO DE CONCENTRADO (I)



Seguridad, pureza, eficacia, disponibilidad, manipulación y coste

Todos centros: Baja, intermedia y alta pureza

- No hay diferencias en efectos secundarios entre tratamiento a largo plazo (profilaxis) frente a corto (demanda) con productos plasmáticos<sup>1</sup>
- No hay diferencia (efecto hemostático) entre ellos y los recombinantes (“in vitro”), ni entre PUP y no PUP (clínica)<sup>2</sup>

Recombinantes 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> generación, ¿4<sup>a</sup> generación?

Factor IX recombinante:

- Menos recuperación (no fosforilación S158, 15% sulfatación de Y155) (Respuesta clínica y vida media similar)

1. Berntorp E. Haemophilia 1995; 1 Suppl 1: 3-7
2. White GC et al. N Eng J Med 1989; 320: 166-70

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## PROFILAXIS PRIMARIA/SECUNDARIA

### TIPO DE CONCENTRADO (II)



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

**SEGURIDAD**

HOME	ARTICLES ▾	ISSUES ▾	SPECIALTIES & TOPICS ▾	FOR AUTHORS ▾	Keyword, Title, A
------	------------	----------	------------------------	---------------	-------------------

#### ORIGINAL ARTICLE

### Fever with Thrombocytopenia Associated with a Novel Bunyavirus in China

Xue-Jie Yu, M.D., Ph.D., Mi-Fang Liang, M.D., Shou-Yin Zhang, Ph.D., Yan Liu, M.D., Jian-Dong Li, Ph.D., Yu-Lan Sun, M.D., Lihong Zhang, M.D., Quan-Fu Zhang, B.Sc., Vsevolod L. Popov, Ph.D., Chuan Li, B.Sc., Jing Qu, B.Sc., Qun Li, M.D., Yan-Ping Zhang, M.D., Rong Hai, M.D., Wei Wu, M.Sc., Qin Wang, Ph.D., Fa-Xian Zhan, Ph.D., Xian-Jun Wang, M.D., Biao Kan, Ph.D., Shi-Wen Wang, Ph.D., Kang-Lin Wan, Ph.D., Huai-Qi Jing, M.D., Jin-Xin Lu, M.D., Wen-Wu Yin, M.Ph., Hang Zhou, M.S., Xu-Hua Guan, Ph.D., Jia-Fa Liu, M.D., Zhen-Giang Bi, Ph.D., Guo-Hua Liu, M.D., Jun Ren, M.D., Hua Wang, M.D., Zhuo Zhao, M.D., Jing-Dong Song, M.Sc., Jin-Rong He, B.Sc., Tao Wan, Ph.D., Jing-Shan Zhang, M.S., Xiu-Ping Fu, M.S., Li-Na Sun, Ph.D., Xiao-Ping Dong, Ph.D., Zi-Jian Feng, M.D., Wei-Zhong Yang, M.D., Tao Hong, M.D., Yu Zhang, M.D., David H. Walker, M.D., Yu Wang, M.D., Ph.D., and De-Xin Li, M.D.

N Engl J Med 2011; 364:1523-1532 | [April 21, 2011](#)

**RECOMENDACIONES DEL COMITE CIENTIFICO DE LA RFVE**

**DERIVADOS PLASMATICOS Y NVECJ**

**¿NUEVAS TECNOLOGIAS Y SEGURIDAD?**

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## PROFILAXIS PRIMARIA/SECUNDARIA

### SITUACION EN ESPAÑA<sup>1</sup>



## TIPO DE CONCENTRADO (II)

### TIPO DE PRODUCTO EMPLEADO

	PLASMATICO	RECOMBINANTE
HEMOFILIA A	28.5%	71.4%
HEMOFILIA B	57.6%	42.4%
EN CONJUNTO	32.7%	67.31%

1. Aznar JA, Lucía JF et al. Hemophilia 2009;15:665-75

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## PROFILAXIS PRIMARIA/SECUNDARIA



### PROFILAXIS ENTRE LOS ADOLESCENTES

CAUSAS	SOLUCIONES
CAMBIO DE FORMA DE VIDA	PROGRAMAS DE EDUCACION
FINANCIACION	CONOCIMIENTO DEL PRODUCTO (FAMILIARES)
OLVIDO	FORMACION CONTINUADA EN TODAS FASES DE LA VIDA
AUSENCIA DE SINTOMAS	ACTITUD DE LOS CENTROS DE TRATAMIENTO
MAS EXPERIMENTADOS	INDICACION DEL TRATAMIENTO
MIEDO A EFECTOS ADVERSOS	SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS
RETICENCIAS DE PROFESIONALES	RECONSTITUCION RAPIDA CONCENTRADOS FUTUROS

1. Thornburg CD et al. Haemophilia 2012; 1-7. 2. Chan AK et al. Haemophilia 2011; 17:816-7. 3. Richards M at al. Haemophilia 2007; 13: 437-9.  
4. Wals CE et al. Haemophilia 2007; 13: 473-9.

# PROFILAXIS PRIMARIA/SECUNDARIA

## PROFILAXIS ENTRE LOS ADOLESCENTES

**EL 92% DE LOS PACIENTES EN PROFILAXIS PRIMARIA CON CUMPLIMIENTO IRREGULAR DESARROLLAN LESIONES ARTICULARES, SEGUN LA RESONANCIA MAGNETICA, QUE EN ALGUNOS CASOS PROGRESAN.**

**NINGUNO DE LOS PACIENTES EN PROFILAXIS PRIMARIA CON UN CUMPLIMIENTO REGULAR DESARROLLA ARTROPATÍA.**

**GARCIA BARRADO A, LUCIA JF, MAYAYO E. TESIS DOCTORAL. VALORACION ARTICULAR POR RESONANCIA MAGNETICA EN PACIENTES HEMOFILICOS EN PROFILAXIS PRIMARIA Y SECUNDARIA EN VEINTE AÑOS DE SEGUIMIENTO. 2013.**



# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

## PROFILAXIS PRIMARIA/SECUNDARIA

### PROFILAXIS EN LOS ADULTOS (PROFILAXIS TERCIARIA<sup>8</sup>)



AUTOR	NUMERO DE PACIENTES	HEMORRAGIAS	COSTE	CONCLUSION
Miners AH et al. <sup>1</sup>	-	37 →13 año	Elevado	-
Fischer K et al. <sup>2</sup>	-	-		Previene y retarda las lesiones
Coppola A. et al. <sup>3</sup>		>70%	Moderado	Mejoría de la QoL
Tagliaferri A. et al. <sup>4</sup>	20	26.1 → 3.4 año	Elevado	-
Coppola A. et al. <sup>3</sup> (Encuesta Italia)	84	Mejoría	Elevado	Puntuación ortopédica igual. No se valoran otros datos
Richards M. et al. <sup>5</sup> (Encuesta Europa)	6365 (251 > 50 a.)	Mejoría	Elevado	Sin acuerdo en las indicaciones
Walsh CE et al. <sup>6</sup> (Encuesta EEUU)	479	-	-	Reduce la progresión (?) Mejorar la QoL. Est. Prospectivos/aleatorizados
Hay CR <sup>7</sup>	-	-	Elevado	Est. Prospectivos. Trat. Individualizados. Identificar los que NO precisan trat. Etica

1. Miners AH et al. J Intern Med 1998; 244: 515-22

2. Fischer K et al. J Thromb Haemost 2005; 3: OR205

3. Coppola A et al. J Thromb Haemost 2005; 3: P1428

4. Tagliaferri A et al. Thromb Haemost 2006; 96: 542-3

5. Richards M et al. Haemophilia 2007; 13:473-9

6. Walsh Ce et al. Haemophilia 2009; 15:1014-21

7. Hay CR. Haemophilia 2007;13 (Suppl 2):10-5

8. Gringeri et al. Haemophilia 2012; 18:722-28

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS PROFILAXIS PRIMARIA/SECUNDARIA



## ¿CUANDO TERMINAR?

¿TERMINAR CON EL FIN DEL DESARROLLO M-E?<sup>1</sup>  
(Estadio transicional pediátrico-adolescente)

¿CONTINUAR?<sup>2</sup> (NHF, WFH y WHO)

¿CONTINUAR A DOSIS MENORES?<sup>3</sup>

¿CESE INDIVIDUALIZADO?<sup>4</sup>

**SE PRECISAN ESTUDIOS PROSPECTIVOS**

- 1- Roosendaal C et al. J Rheumatol. 2002; 27: 1740-4
2. National Hemophilia Foundation. MASAC. Document nº 170. 2006
3. Astermark J. Br J Haematol. 2003; 9 Suppl 1: 32-6
4. Van Dijk K et al. Br J haematol 2005; 130: 107-12



WHEN IS THE WORLD GOING TO REALIZE THAT  
WE KNOW EVERYTHING?!

# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCION



# CONCEPTO ACTUAL DE PROFILAXIS

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCION

