

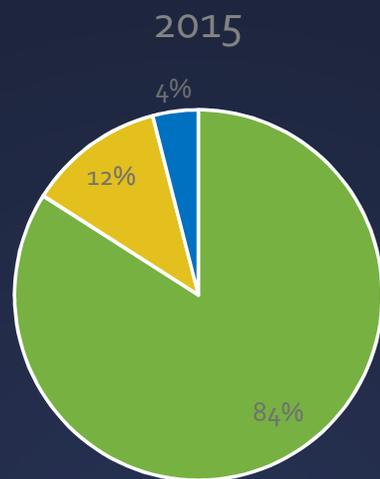
El paciente hemofílico con otras complicaciones onco-hematológicas

Pilar Gómez Prieto

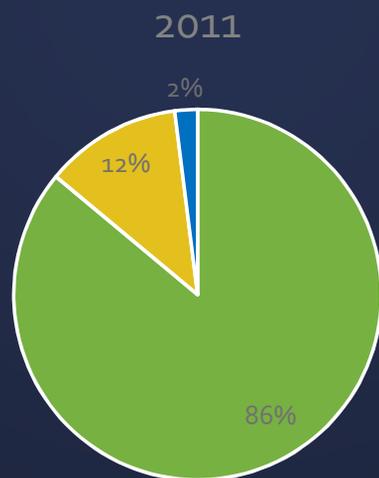
Servicio de Hematología
Hospital Universitario La Paz



- El manejo de los pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación, ha experimentado un cambio drástico en las últimas décadas
- Con la disponibilidad de factores de la coagulación efectivos y seguros, la esperanza de vida de estos pacientes ha aumentado significativamente
- Actualmente los pacientes con hemofilia grave no infectados con VIH tienen una esperanza de vida similar al resto de la población, al menos en países desarrollados
- La supervivencia de los pacientes con VIH también ha aumentado significativamente desde los años 90

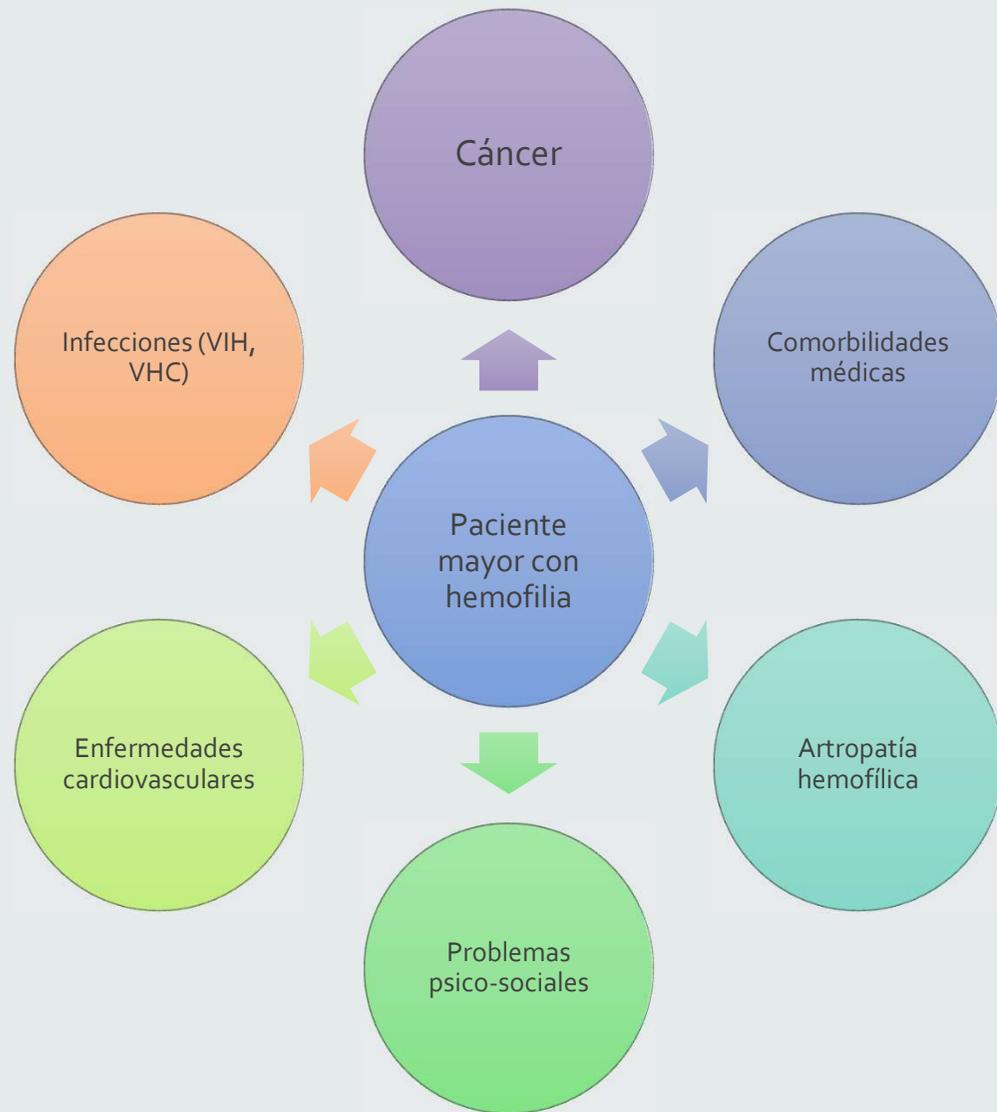


■ Age < 45 ■ Age 45-64 ■ Age > 65



■ Edad < 45 ■ Edad 45-64 ■ Edad > 65

- Actualmente un número significativo de los pacientes con hemofilia son de edad avanzada y la proporción está aumentando con el paso de los años
- Este avance va acompañado de comorbilidades que son similares a las de cualquier otro paciente anciano y que no se trataban previamente en estos pacientes
- Debido a esto, por el momento hay poca experiencia y estudios centrados en las enfermedades propias de esta edad
- Mayoría de estudios retrospectivos



Hemofilia y cáncer

- Las enfermedades neoplásicas están emergiendo como una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad con más de 3 M de casos nuevos/año en Europa
- Como es conocido, el riesgo de padecer cáncer aumenta con la **edad**
- Además la presencia de infecciones virales activas, como el **VIH y VHC** también aumenta la incidencia de ciertas neoplasias
- Riesgo aumentado de hemorragia asociado al tratamiento con QT/RT por la presencia eventual de trombopenia y la realización de un mayor número de procedimientos

Epidemiología

Miesbach et al. *Haemophilia*. 2009

- Prevalencia de cáncer 5 veces superior en pacientes con hemofilia >60 años
 - 28% vs 5,2%
- Un aumento de 4 veces en la prevalencia de cáncer no relacionados con VIH/VHC
 - Colon, próstata, piel, vejiga

Franchini et al. *Cancer Treat Rev*. 2009

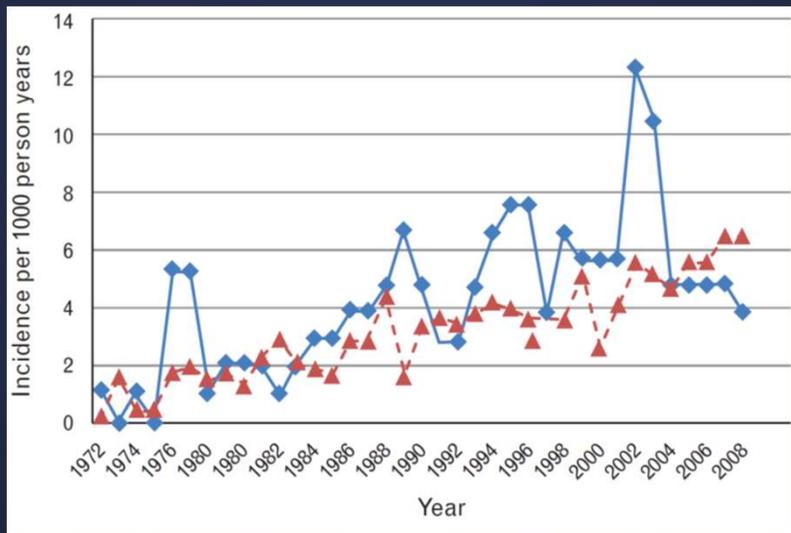
- Las neoplasias relacionadas con VHC y VIH son más comunes en la población hemofílica
- No encuentra un aumento de la incidencia de otras neoplasias con respecto al resto de la población

Epidemiología

Incidencia y supervivencia en pacientes con hemofilia y cáncer en Taiwan

- 1054 pacientes con hemofilia entre los años 1997-2010 comparado con 10540 individuos de la población general
 - 43 pacientes con cáncer y hemofilia y 178 con cáncer en el resto de la población
 - Incidencia acumulada de 4,7% vs 1,9% respectivamente
 - Carcinoma hepatocelular (CHC) el más frecuente en el grupo con hemofilia
 - Al excluirse los cánceres relacionados con VHC y VIH, todavía había ciertas diferencias con respecto al resto de la población (RR: 1,66)
 - Los pacientes con hemofilia eran más jóvenes al diagnóstico (45,1 vs 57,2)

Epidemiología



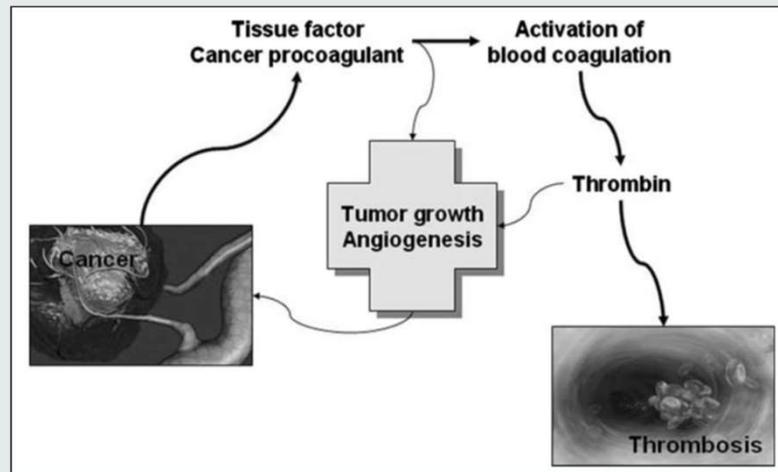
Estudio longitudinal sueco 1972-2008

- 1431 pacientes con hemofilia/ 7150 controles
- Mayor incidencia de cáncer en personas con hemofilia frente a los controles: 4,4% vs 3,3%
- Independientemente de co-infecciones
- Mayor incidencia de enfermedades hematológicas, como linfoma y leucemia, y cánceres del sist. Urinario
- Importancia de más estudios y seguimiento de neoplasias en pacientes hemofílicos

Fisiopatología en hemofilia y cáncer

Factores anti-neoplásicos

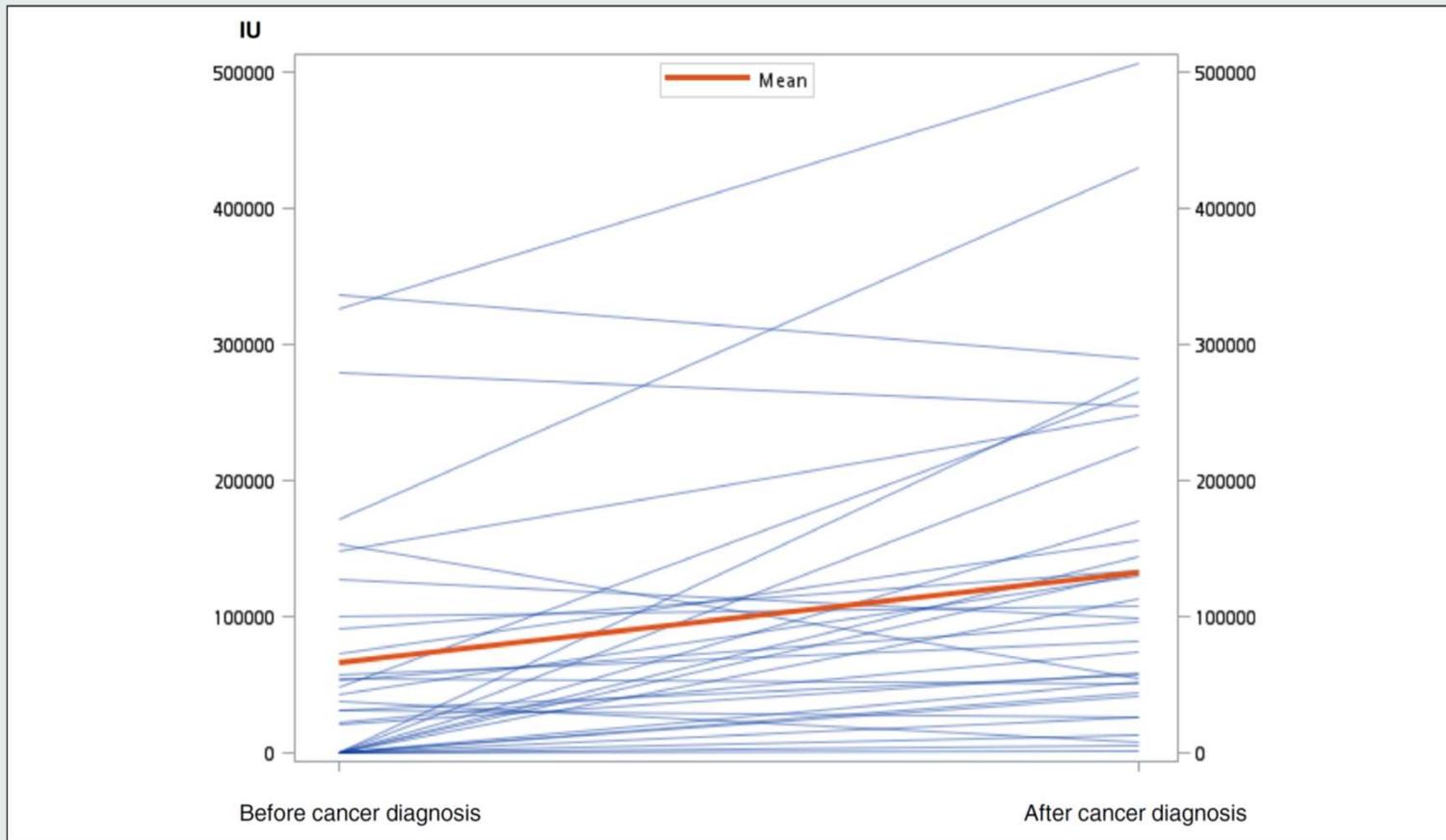
- El déficit de factor VIII y la consiguiente disminución de la activación de trombina puede disminuir la progresión del cáncer

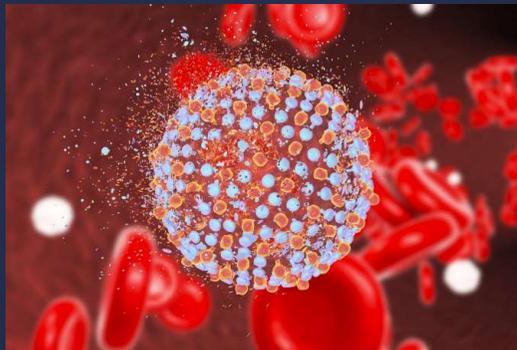


Factores pro-neoplásicos

- El factor VIII al aumentar los niveles de trombina puede favorecer las metástasis tumorales
- Todavía se desconoce si el tratamiento a largo plazo con concentrados de factor puede intensificar las metástasis inducidas por trombina, o bien si la dosis es demasiado baja para generar ese efecto

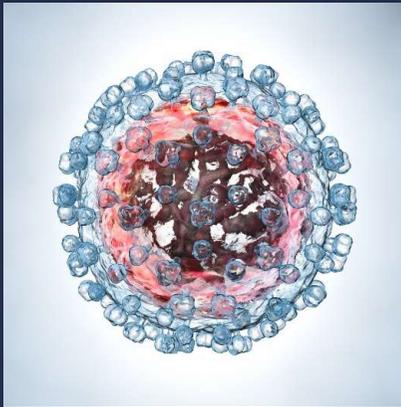
Franchini et al. *JThromb Thrombolysis*. 2007; 24: 29-38
Langer F. et al. *JThromb Haemost*. 2006; 4: 1056-62





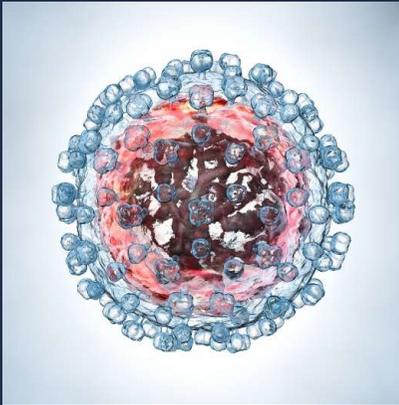
Infección por VIH y VHC

- American Thrombosis and Hemostasis Network (2015)
 - VIH: 21% de prevalencia en pacientes > 30 años
 - VHC: 50% en > de 30 años
- VHC: Carcinoma hepatocelular (CHC)
- VIH:
 - Linfoma no Hodgkin/linfoma de Hodgkin
 - Sarcoma de Kaposi



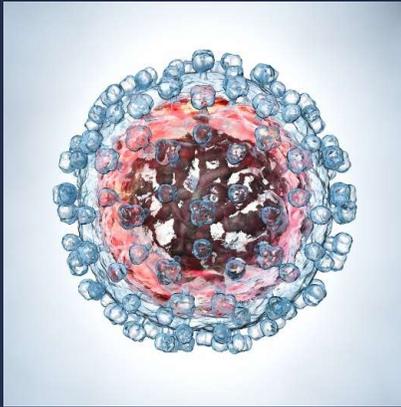
Infección por VHC

- La infección por VHC es una de las principales causas de enfermedad hepática
- Antes de la purificación de los factores un 80-90% de los pacientes se infectaron con el VHC
- La infección crónica por VHC deriva en un 20-30% de los casos en cirrosis



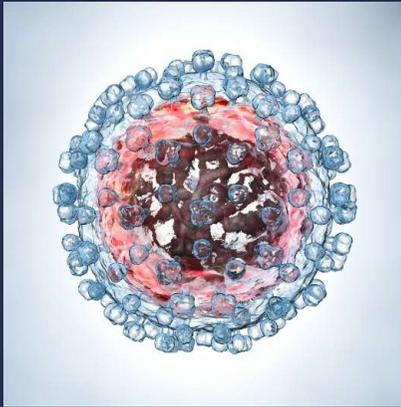
Infección por VHC

- Pacientes con VHC que desarrollan cirrosis pueden tener mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas:
 - La disfunción hepática puede llevar a disminuir la producción de factores de la coagulación
 - Trombopenia
 - Presencia de varices esofágicas
- Introducción de antivirales de acción directa
 - % elevado de respuestas virológicas sostenidas
 - Mejor tolerancia



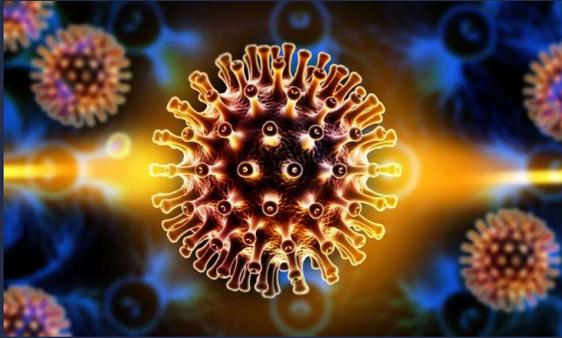
Carcinoma
hepatocelular

- CHC es más común en los pacientes con hemofilia por una elevada prevalencia de factores de riesgo
 - Infección por VHC (50-70% de los casos está relacionado)
 - Cirrosis
 - Coinfección por VIH
- American Association for the Study of Liver Diseases
 - Ecografía hepática cada 6 meses en pacientes VHC+ con cirrosis
 - Diagnóstico de CHC mediante prueba adicional de imagen y/o biopsia
- Respuesta virológica sostenida: RR de 0,24



Carcinoma
hepatocelular

- Hepatectomía parcial: enfermedad localizada y presencia de tejido hepático sano
- Ablación por radiofrecuencia percutánea: tumores pequeños no resecables
- Trasplante hepático: pacientes con hemofilia con enfermedad hepática avanzada
 - Corrección del déficit de factores de la coagulación
 - Limitado por la dificultad de encontrar donantes, edad avanzada y presentación multifocal del CHC



Infección por VIH y LNH

- Desde los primeros años de infección de VIH en pacientes con hemofilia el linfoma no Hodgkin se convirtió en una causa importante de mortalidad
- En un estudio multicéntrico publicado en 1993 se describía una incidencia 36 veces superior en los pacientes hemofílicos con VIH frente a los VIH-
- Sin embargo, desde la introducción del tratamiento anti-retroviral en 1997, la incidencia de linfomas no Hodgkin disminuyó significativamente en grupo VIH+

Práctica clínica

- El riesgo de sangrado inherente al trastorno de la coagulación está aumentado en los pacientes con cáncer y hemofilia debido a diferentes factores
 - Procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos
 - Trombopenia inducida por quimioterapia y radioterapia
- Se debe administrar tratamiento sustitutivo antes de la realización de procedimientos
- Profilaxis continua cuando el tratamiento con QT o RT se acompaña de trombopenia

Práctica clínica: procedimientos

- Aunque existe falta de evidencia Franchini et al. Sugieren mantener los niveles de factor >50% en el día de la biopsia y en los 3-4 días posteriores
- Para procedimientos más invasivos el nivel de factor recomendado es >80% durante los 3 primeros días seguido de niveles >50% en los 7-15 días después del procedimiento
- Las neurocirugías requieren niveles objetivo más altos

Práctica clínica: trombopenia

- Se desconoce cuál es el recuento de plaquetas seguro que no implique la necesidad de profilaxis
- En pacientes que presentan cáncer y que no se encuentran en ese momento en profilaxis, no es necesario iniciarla si presentan trombopenia $> 30000/\mu\text{L}$
- Si se encuentra en profilaxis debe mantenerla durante todo el tratamiento con QT o RT
- Cuando la cifra es $< 30000/\mu\text{L}$
 - FVIII 10 UI/kg al día; FIX 20 UI/kg cada 2 días hasta que aumente la cifra de plaquetas
 - Valorar transfusión de plaquetas

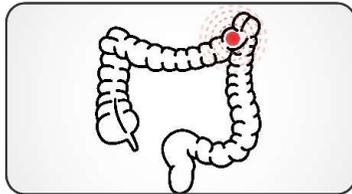
Práctica clínica: profilaxis antitrombótica

- Se debe administrar profilaxis antitrombótica cuando el cáncer está asociado con un riesgo alto de trombosis
- Se recomienda iniciar profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en el post- operatorio de una cirugía mayor oncológica
 - HBPM a las 6-12 horas de finalizada la intervención
 - Administrar diariamente durante no menos de 4 semanas
- En presencia de inhibidores, recibiendo tratamiento con agentes by-pass
 - Métodos mecánicos de tromboprofilaxis: compresión neumática intermitente o medias de compresión durante al menos 30 días
- En el caso de cirugías menores: movilización temprana

Práctica clínica: tratamiento

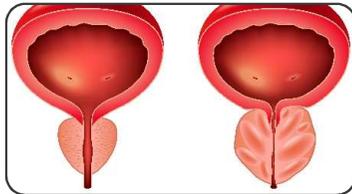
- Con respecto al tratamiento, se utilizan los fármacos neoplásicos que estén indicados en el resto de la población
- Aunque hay que tener en cuenta que ciertos fármacos pueden presentar efectos adversos en el sistema hemostático
 - Inhibidores del crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF): bevacizumab, ramucirumab
 - Inhibidores de tirosin quinasa: sunitinib, sorafenib

Detección precoz



Colo-rectal

- Test de SOH: puede dar resultados equívocos en pz con hemofilia
- >50 años: sigmoidoscopia cada 5 años, colonoscopia cada 10 años



Próstata

- 45-75 años: PSA < 1 cada 2-4 años; 1-3 cada 1-2 años; >3: valorar bx
- > 75 años : PSA <4: repetir cada 4 años ; >4: valorar biopsia



Pulmón

- >50 años, >20 años de hábito
- 55-74 años, más de 30 años de hábito, cese < 15 años

Detección precoz

- Dificultad para respirar
- Hábito tabáquico
- Aumento del tamaño de adenopatías
- Hematuria
- Fiebre
- Estreñimiento, náuseas, vómitos, sangrado rectal
- Pérdida de peso
- Dolor óseo
- Cambios en el hábito urinario (urgencia miccional, frecuencia, nicturia)

Caso Clínico

Paciente 25 años con hemofilia A grave sin inhibidor

- Varón de 25 años que acude a nuestra unidad de Hemofilia en **1991**:
 - Fecha de nacimiento: 1965
 - No RAMC. No tóxicos. No enfermedades conocidas ni intervenciones quirúrgicas.
 - AF: Tío materno con Hemofilia A.
 - A los 4 años: hemartros traumático en rodilla derecha, se diagnostica **Hemofilia A grave (F VIII: 0%)**.
 - Tratamiento: **a demanda con pd-F VIII** –
 - Analítica: **VHC+**. **VIH+**. $CD_4 > 500$.



Caso clínico

< 10 años: 70's

- Debut: Hemartrosis traumática rodilla derecha.
- Ambas rodillas, frecuentes.
- Ambos tobillos, ocasionales.
- Epistaxis ocasionales

TRATAMIENTO RECIBIDO

- Plasma
- Crioprecipitados

10 -20 años: 80's

- Continúan ambas rodillas
- Codo derecho, más tarde el izquierdo
- Hombro derecho.
- Tobillos más frecuentes.

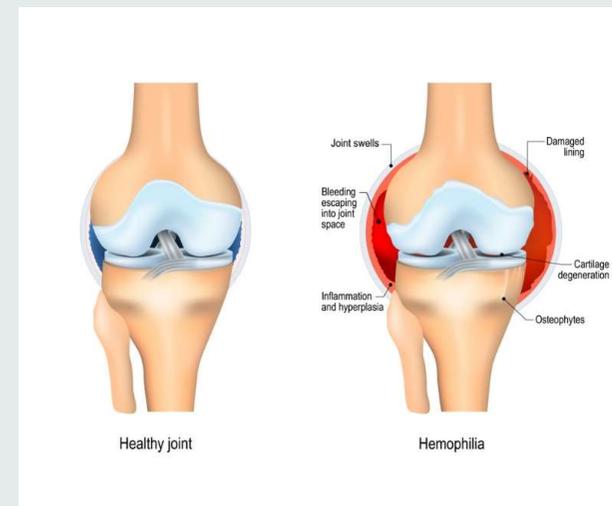
TRATAMIENTO RECIBIDO

- Pd-FVIII

Paciente con Hemofilia A grave, artropatía hemofílica evolucionada, VHC/VIH

1991-2005

- Auto-tratamiento a demanda con pd-F VIII.
- Frecuencia de hemartros: 5-6 mensual.
- 1997: Se inicia tratamiento TARGA para VIH → A3
- Primera descompensación hidrópica en 2001. HTP. MELD 14.
- 2002: IFN + Ribavirina: Anemia hemolítica autoinmune.
- 2007: IFN + Ribavirina: Trombopenia inmune.



HAG, artropatía hemofílica avanzada, VIH estadio 3 A, cirrosis hepática por VHC, F3, MELD₁₄

2005 - 2013

- Inicia tratamiento a demanda con r-FVIII
- Frecuencia hemartros: 3-4 al mes.
- Artropatía **MUY EVOLUCIONADA**: Rodillas, codo izquierdo y hombro derecho.
- 2009: Prótesis total de rodilla izquierda
- 2010: Prótesis total de rodilla derecha.
- 2011: Disfagia: **hematoma retrofaríngeo**.
- 2012: Osteosíntesis por fractura traumática codo izquierdo.

HAG, artropatía hemofílica avanzada, VIH estadio 3 A, cirrosis hepática por VHC, F3, MELD14

2013 – 2018...

- Incluido en ensayo clínico de tratamiento con **rFVIII**
- 2014: Profilaxis 45 UI/Kg 3 veces por semana
- Frecuencia hemartros: 0-1 mes (último en Dic/2015)
- Sept 2015: Inicia tratamiento con AAD para VHC (Harvoni®) RSV 24 semanas.
- 2017: LOEs hepáticas: **Carcinoma hepatocelular**. Inclusión para Trasplante Hepático
- Trasplante hepático (2017)
 - Corrección de los niveles de factor VIII: **no precisa tratamiento sustitutivo**

Conclusiones

- La hemofilia ofrece un modelo único para el estudio de posibles interacciones entre el sistema hemostático y el cáncer
- Es importante profundizar en las implicaciones clínicas de los pacientes hemofílicos con cáncer dado que su número va ir en aumento al mejorar su esperanza de vida
- Promover la realización de estudios retrospectivos que caractericen mejor la epidemiología y optimicen el tratamiento de estos pacientes

El paciente hemofílico con otras complicaciones onco-hematológicas

Pilar Gómez Prieto

Servicio de Hematología
Hospital Universitario La Paz

