

Situación actual de la hemofilia en México... carga de la enfermedad

Dra.Laura Villarreal Martínez

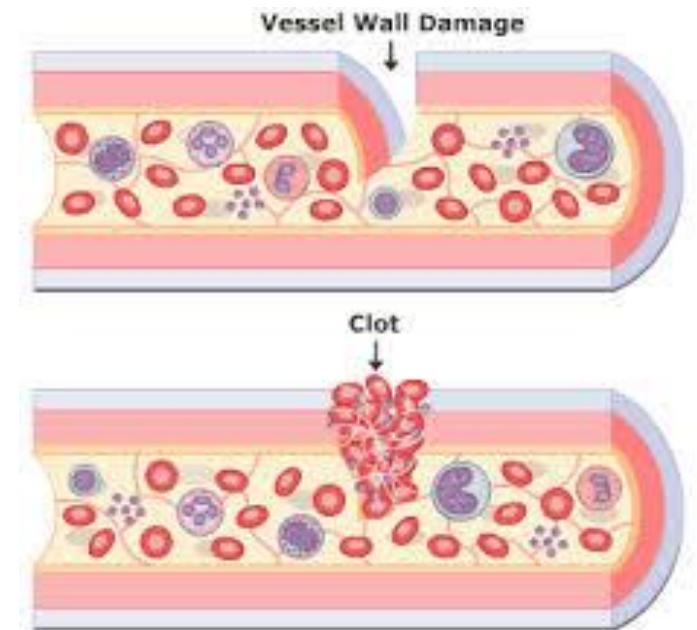
Hematólogo Pediatra

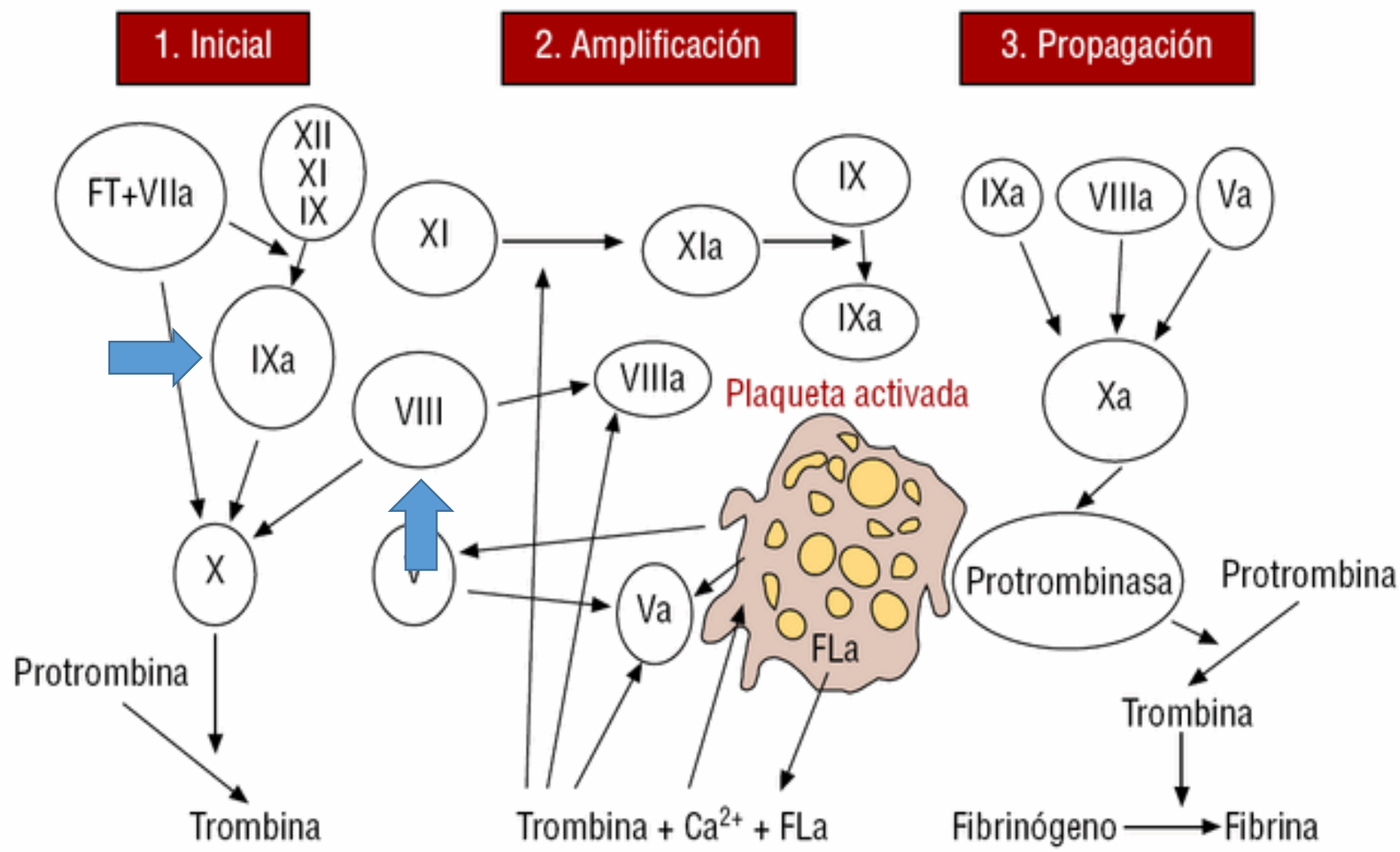
Clínica de Hemofilia

Hospital Universitario “Dr.José Eleuterio González”

Hemostasia

- Factores vasculares: integridad del endotelio, integridad vascular (colágeno)
- Factores plaquetarios
- Factores de la coagulación



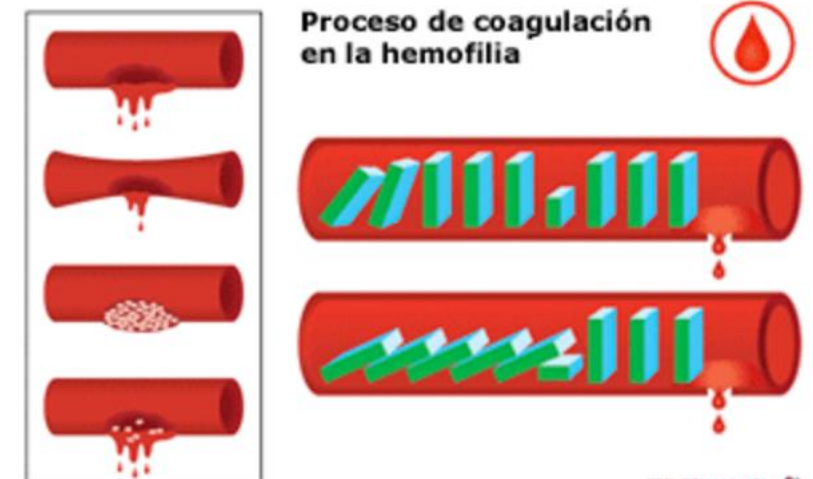
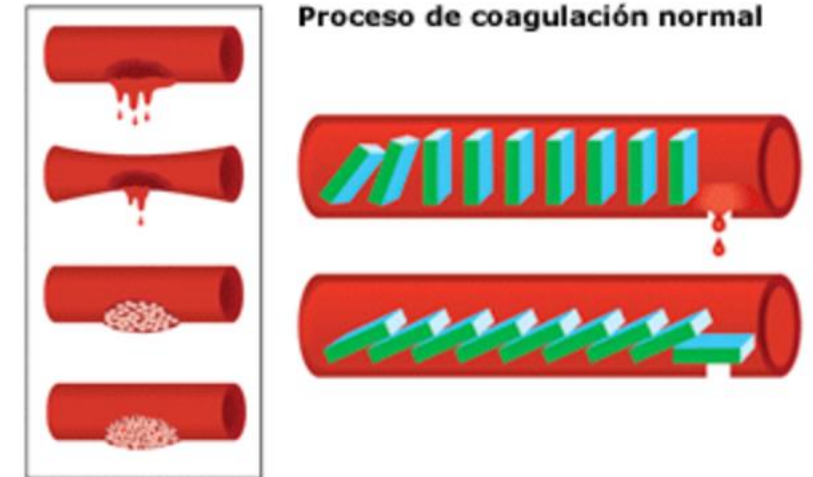


HEMOFILIA



Hemofilia

- Enfermedad hemorrágica hereditaria común
- Defecto funcional del factor VIII o factor IX
- Hemofilia A 85%
- Hemofilia B 15%
- Autosómico ligado a X – de novo





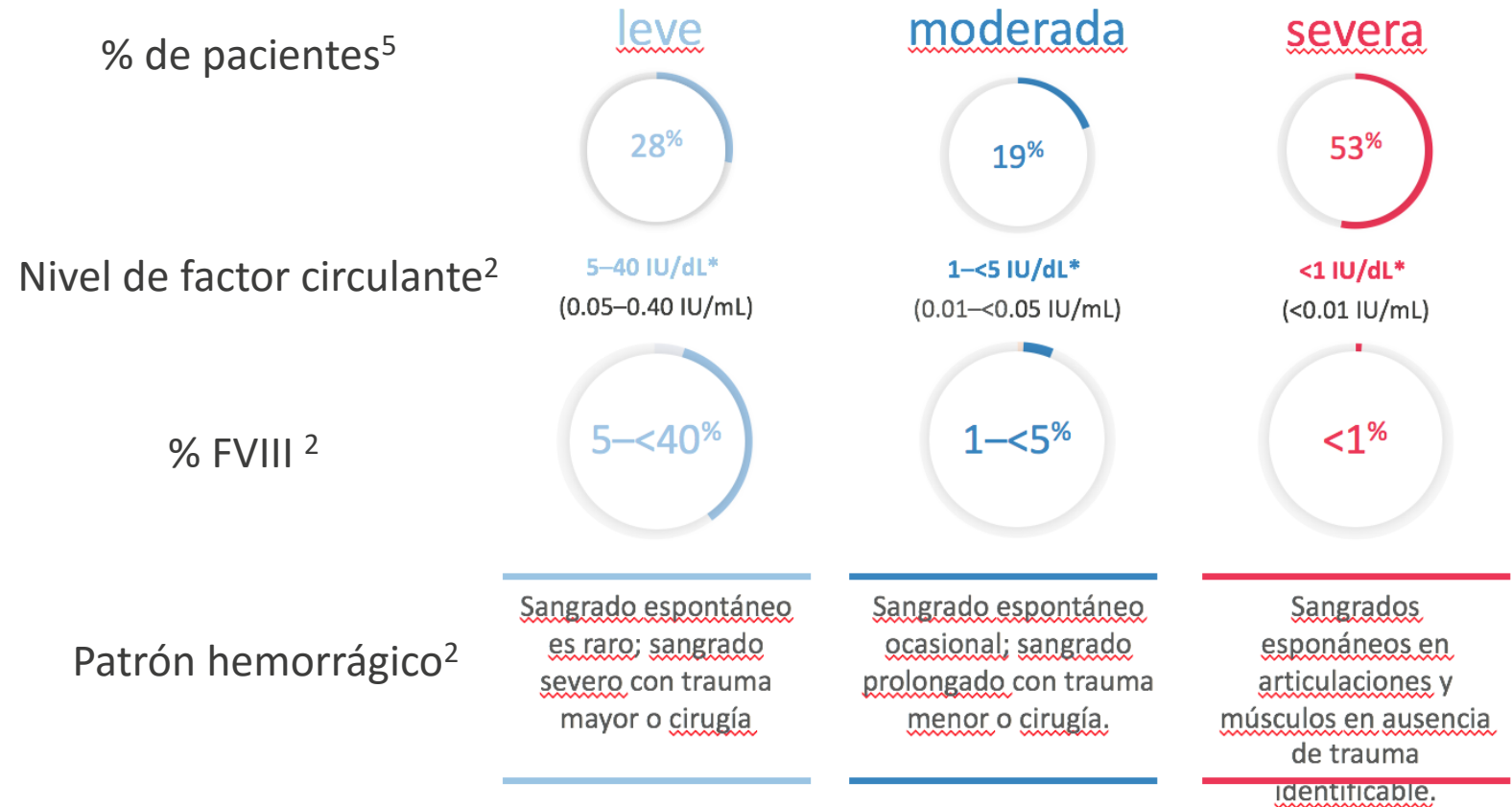
Evaluación de laboratorio

	<u>Prueba</u>	<u>Resultados en HA</u>
<u>Tamizaje</u>	BHC	<u>Plaquetas normales</u>
	<u>TTPa</u>	<u>TTPa prolongado</u>
	TP	TP normal
	<u>Historia de exposición a heparina</u>	<u>Descartado</u>
	<u>1:1 TTPa corregidos</u>	<u>Sugestivo de deficiencia de factores</u>
<u>Diagnóstico</u>	<u>Actividad de FVIII</u>	<u>Disminuído (<40 %)</u>
<u>Estudios adicionales</u>	<u>Anticuerpos Anti FVIII (Inhibidor)</u>	<u>Negativo al diagnóstico (puede convertir después de la exposición a FVIII)</u>
<u>Pruebas genéticas</u>	<u>Secuenciación del gen del FVIII- prueba para intrón 22 en pacientes on HAS.</u>	<u>Mutaciones detectadas</u>



Severidad

- Mutaciones /Reducción o ausencia absoluta de la actividad del FVIII.¹
- Niveles basales de FVIII generalmente correlacionan con el grado de sangrado y se usan para clasificar la severidad de la hemofilia.²
- Aproximadamente 50–60% de los pacientes con hemofilia tienen la forma severa.²



Rango normal 50–150 IU/dL (0.50–1.50 IU/mL)

1. Bolton-Maggs H, et al. Lancet 2003;361:1801–9 2. WFH. Guidelines for the management of haemophilia. 2012. Available at: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf> [Accessed 4 July 2017]3. Carcao MD, et al. Blood 2013;121:3946–52
4. Gouw SC et al. Blood 2012;119:2922–34 5. CDC. UDC Report. 2014. Available at: https://www2a.cdc.gov/ncbddd/htcweb/UDC_Report/UDC_Report.asp [Accessed 4 July 2017]

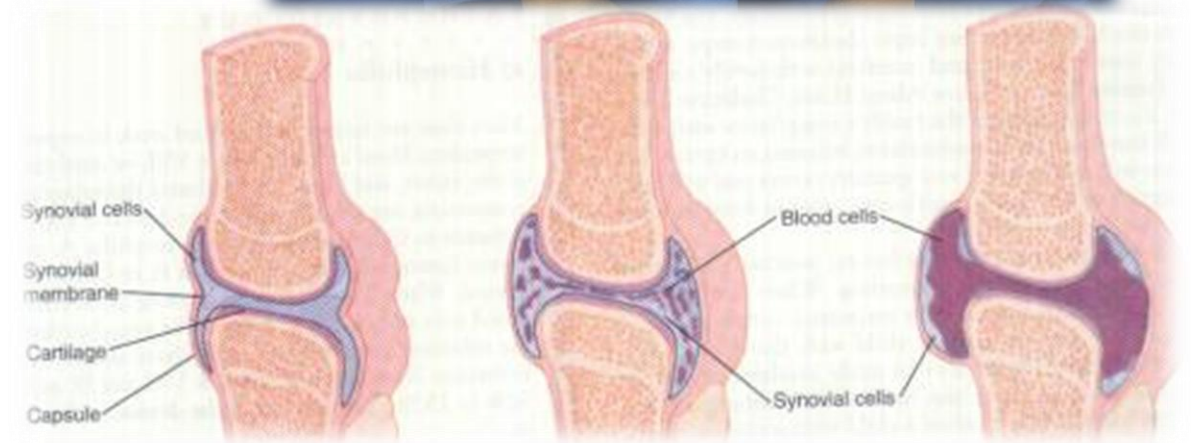
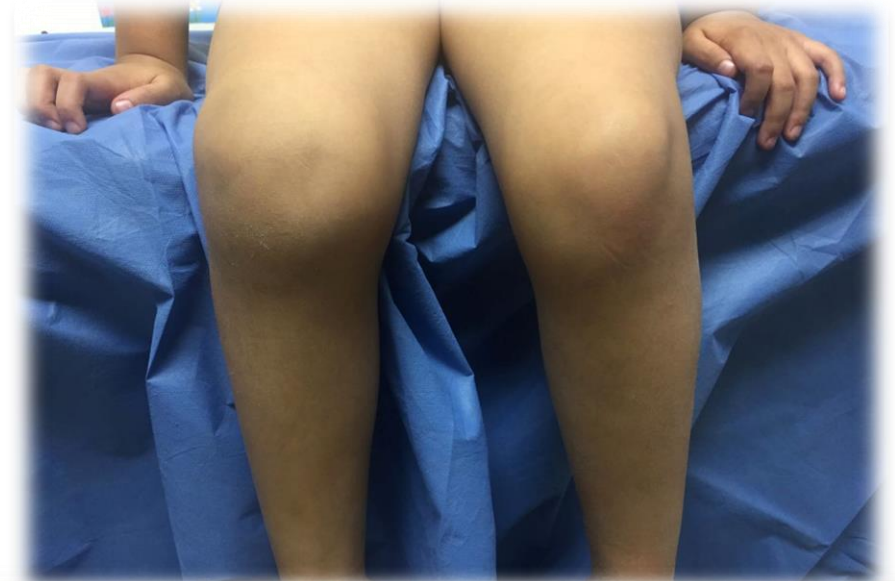
Cuadro Clínico

- **RN:** sangrado por muñón umbilical, cefalohematoma, post-quirúrgico, SNC.
- **Lactantes:** hematomas, erupción dental, vacunas, zonas de trauma.
- **Preescolares-escolares:** hemartrosis, hematomas, hematuria, mucosas, GI, SNC.



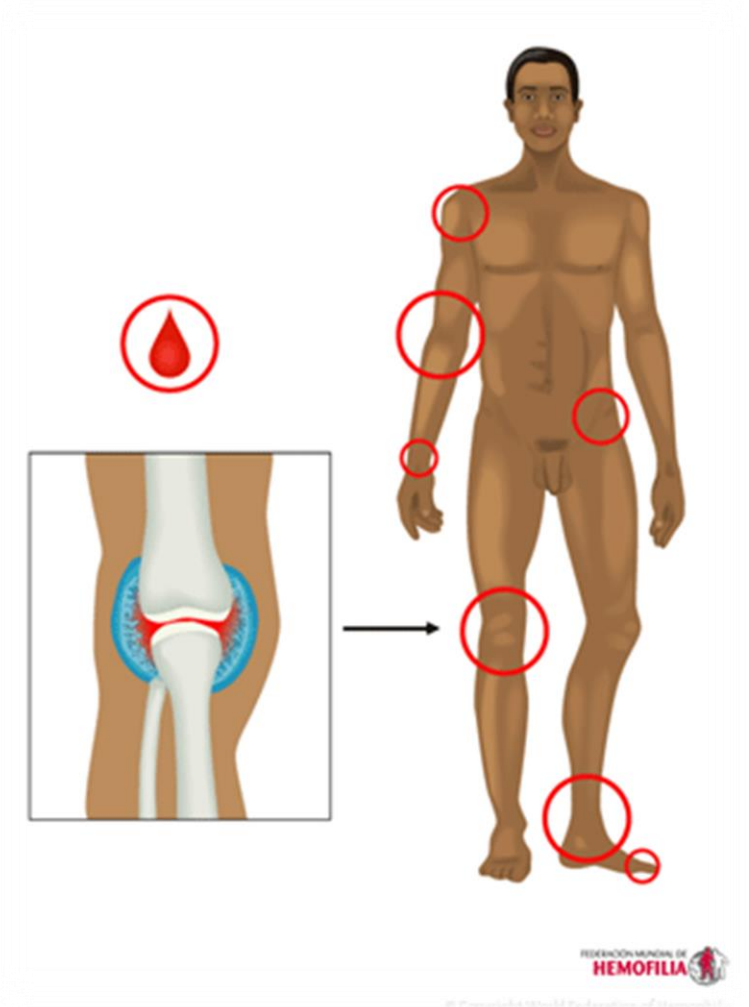
Hemorragias Articulares

- Manifestación clínica más frecuente de la hemofilia.
- Principal causa de dolor e incapacidad



LOCALIZACIÓN

- Más comunes ocurren en tobillos, rodillas y codos.
- En otras articulaciones, incluyendo dedos de los pies, hombros y caderas.
- Articulaciones de las manos generalmente como resultado de una lesión.



Complicaciones

Como consecuencia del sangrado:

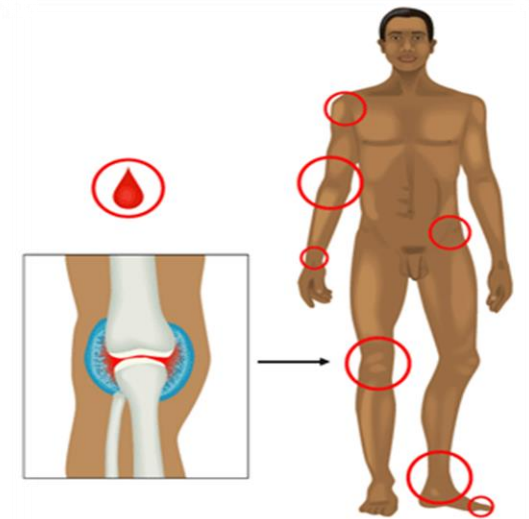
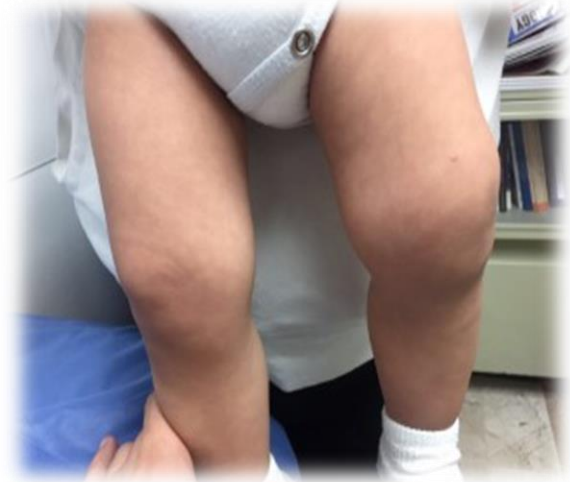
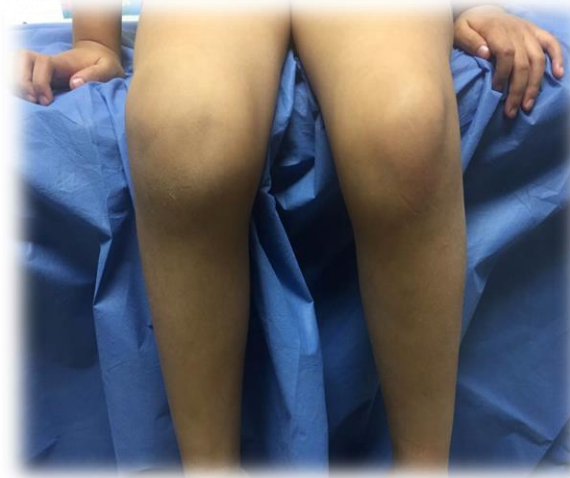
1. Complicaciones musculoesqueléticas
2. Hemorragias que pueden comprometer la vida.

Por el tratamiento:

1. Infecciones transmitidas por transfusiones
2. Desarrollo de inhibidores

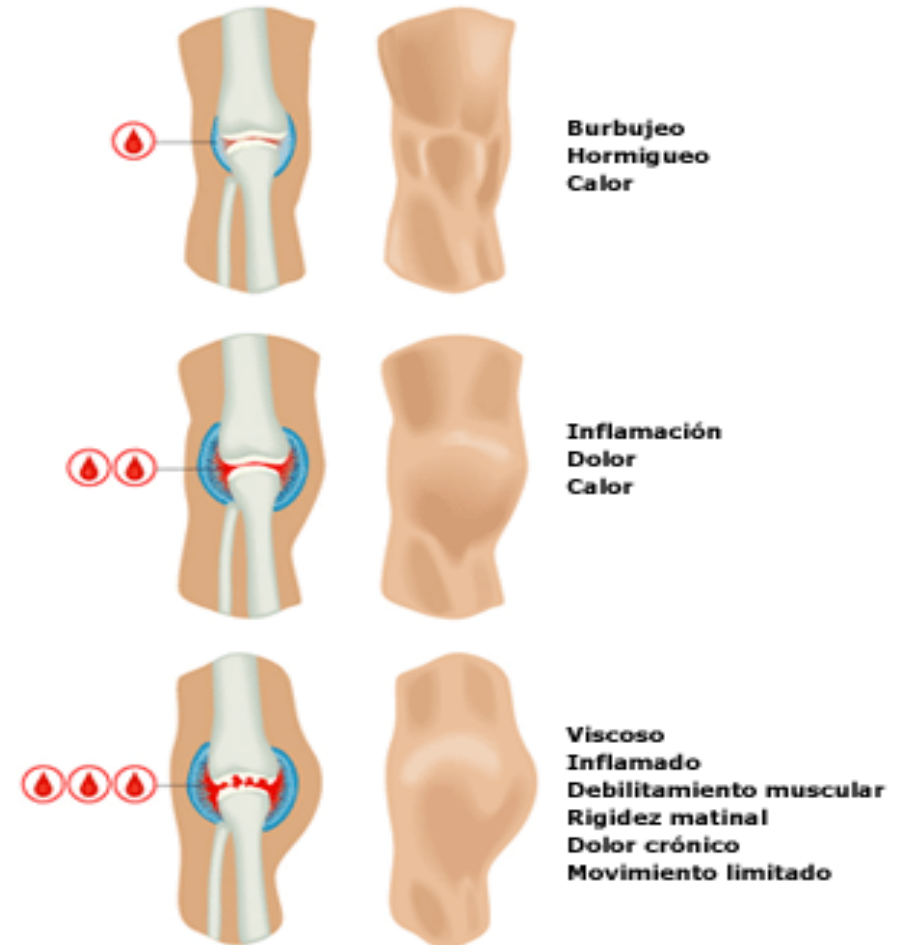
Musculoesqueléticas

- 1. Hemartrosis
- 2. Sinovitis

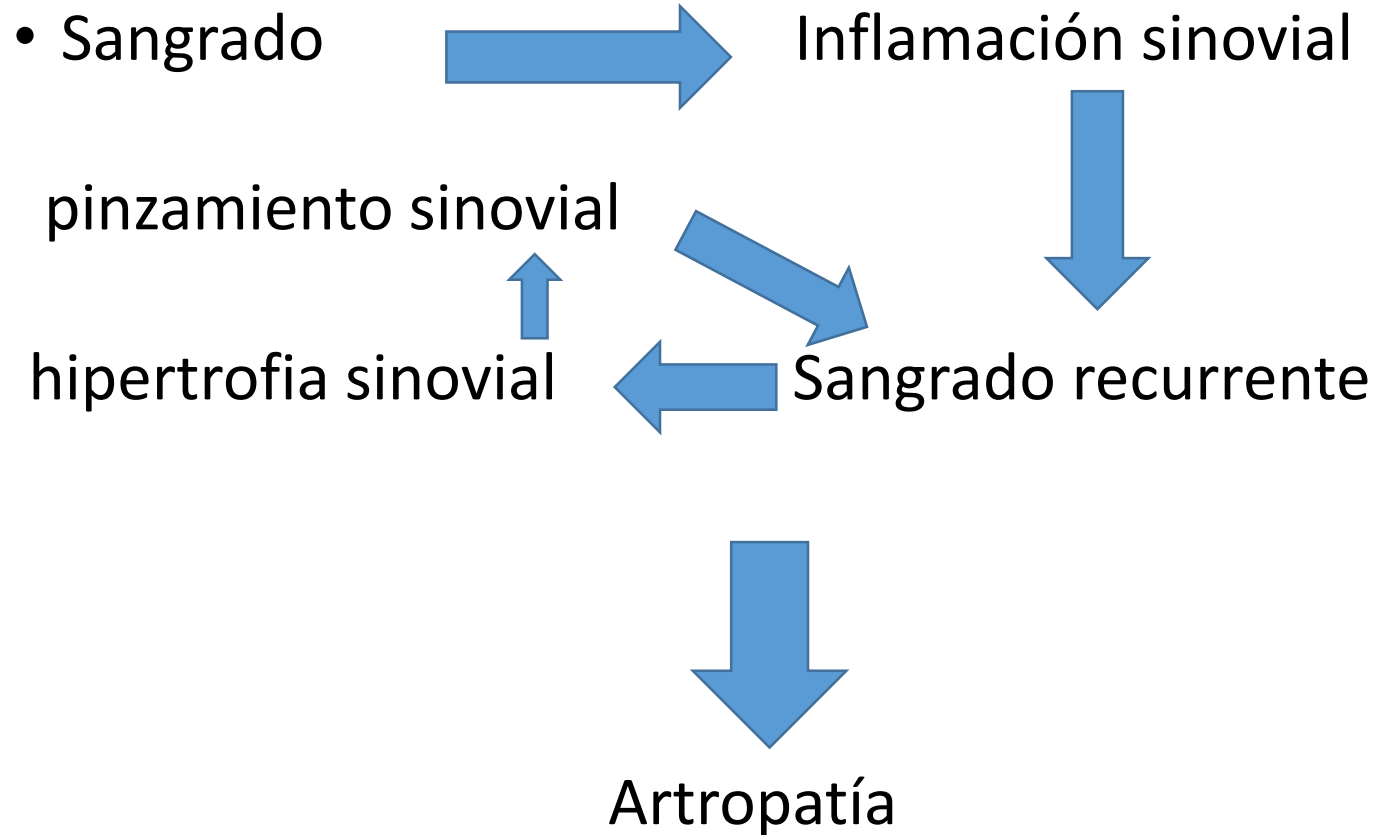


Durante una hemorragia articular

- Hormigueo y calor en la articulación.
- Inflamación, dolor y rigidez.
- Sin tratamiento, la presión de la inflamación eventualmente detendrá la hemorragia.

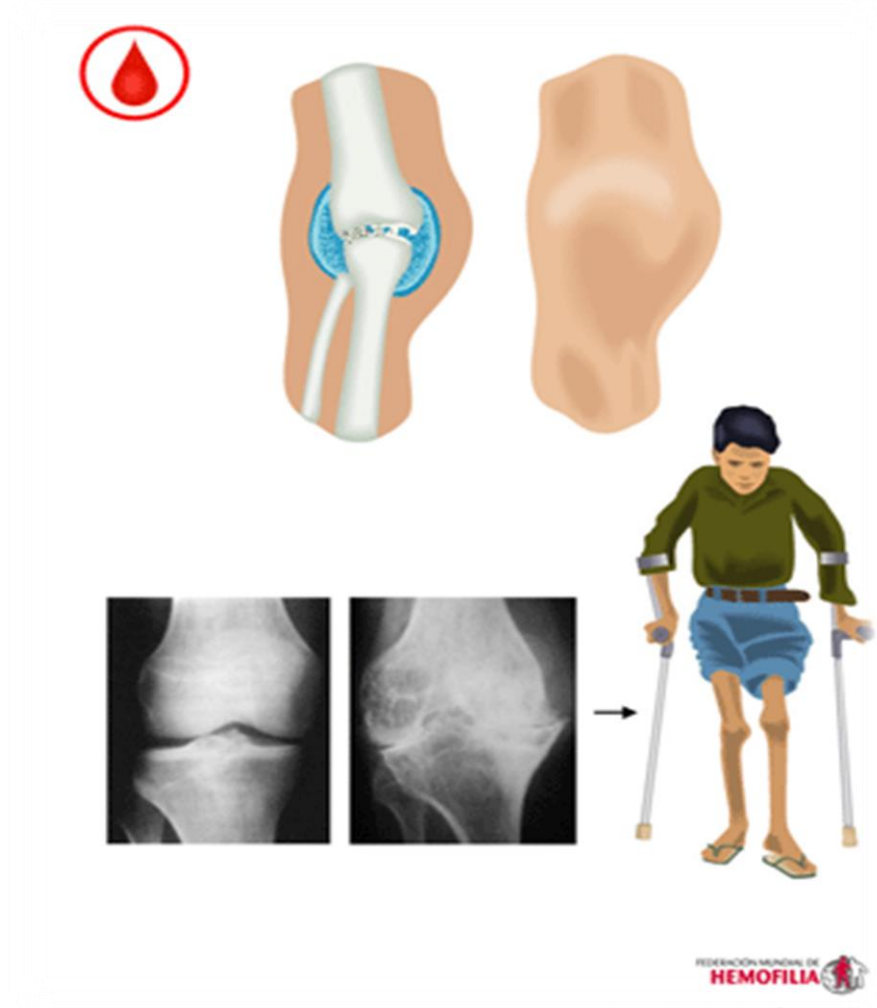


Mecanismo de daño

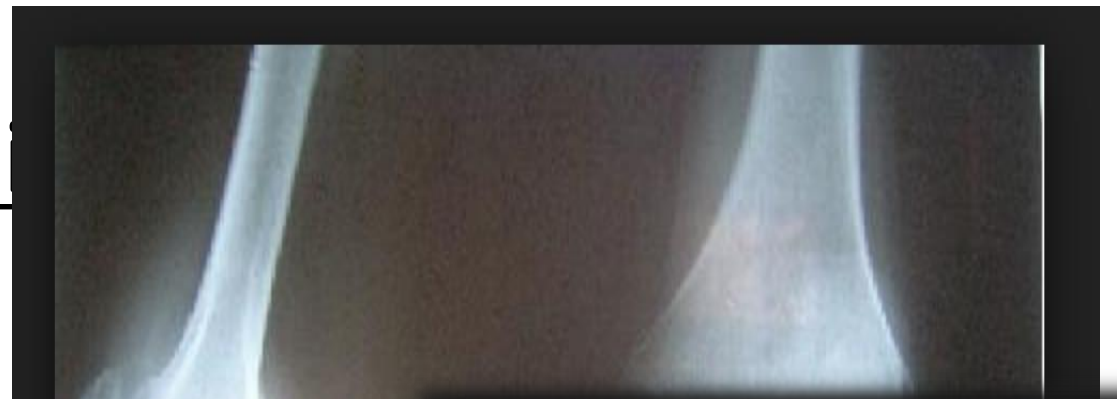
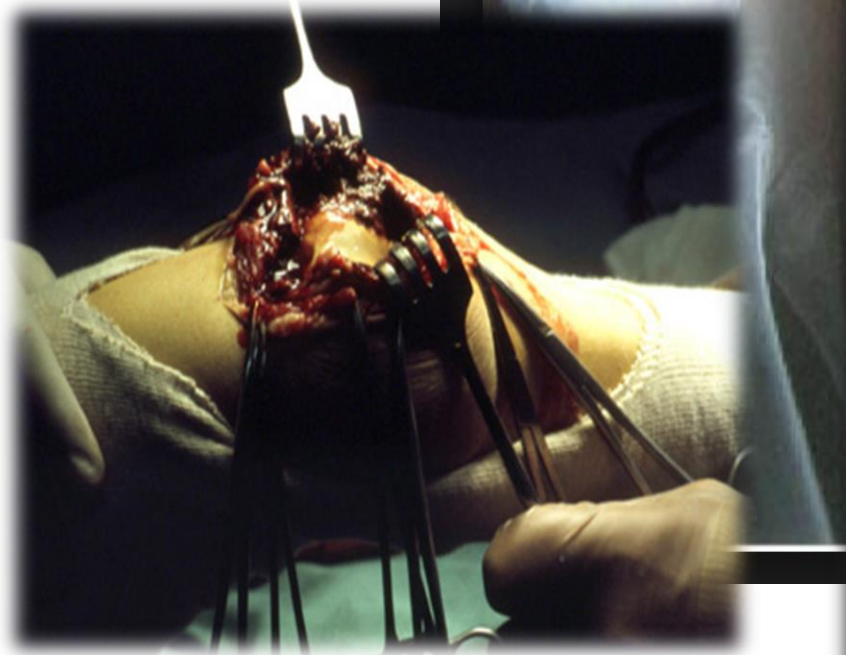


Artropatía Hemofílica

- Las hemorragias articulares ocasionan sinovitis y más sangrado.
- Después de cada hemorragia, quedan restos de sangre en la articulación.
- La membrana sinovial deja de producir el líquido sinovial.



Artropatía hemofílica



- **Pseudotumores**

Generalmente en un músculo adyacente al hueso, hemorragia intraósea o subperióstica que destruye el hueso.

Si no recibe tratamiento, puede alcanzar un gran tamaño provocando presión sobre las estructuras neurovasculares adyacentes así como fracturas patológicas.

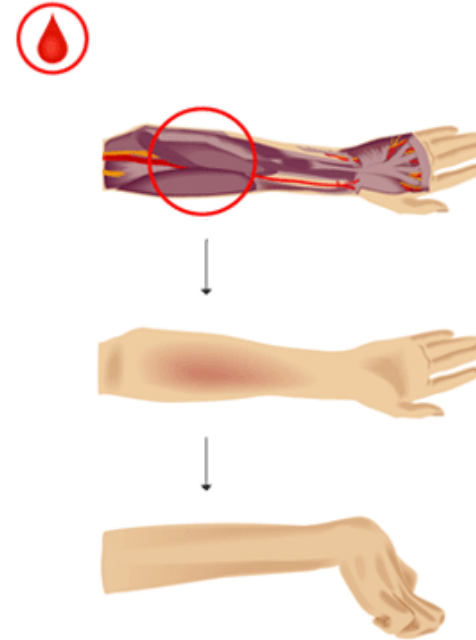
- **Fracturas**



HEMORRAGIA MUSCULAR

Hemorragias musculares

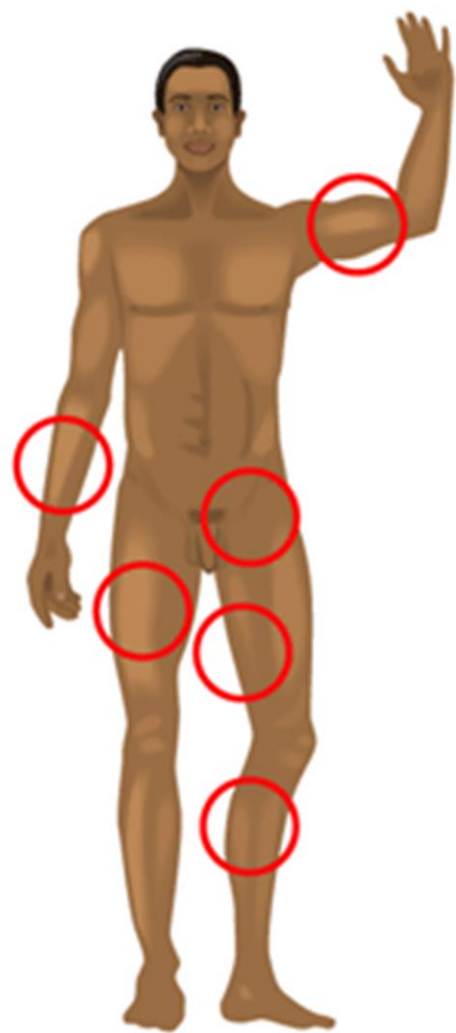
- Lesion en capilares musculares.
- Pueden ocurrir sin motivo aparente.
- Dolor y rigidez.
- Puede haber equimosis
- En músculos profundos, la inflamación podría ejercer presión en **nervios** y **arterias**, causando parestesias.
- Contracción muscular refleja. (**espasmo muscular**).
- Como resultado, trastorno en la movilidad articular.



WORLD FEDERATION OF
HEMOPHILIA
© Copyright World Federation of Hemophilia



WORLD FEDERATION OF
HEMOPHILIA
© Copyright World Federation of Hemophilia



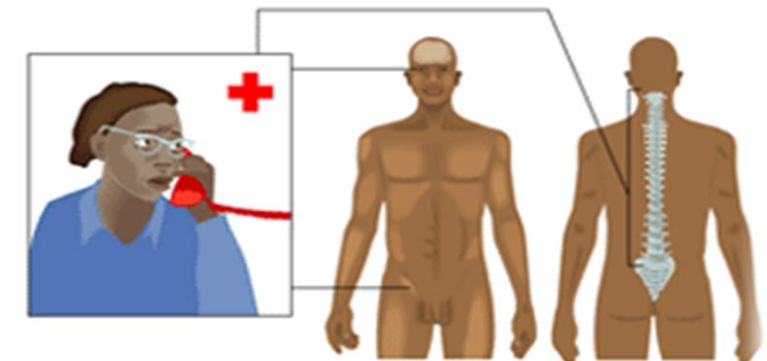
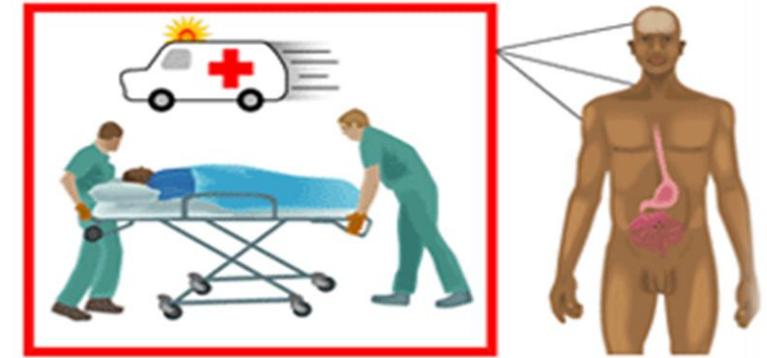
Efectos a largo plazo de las hemorragias musculares

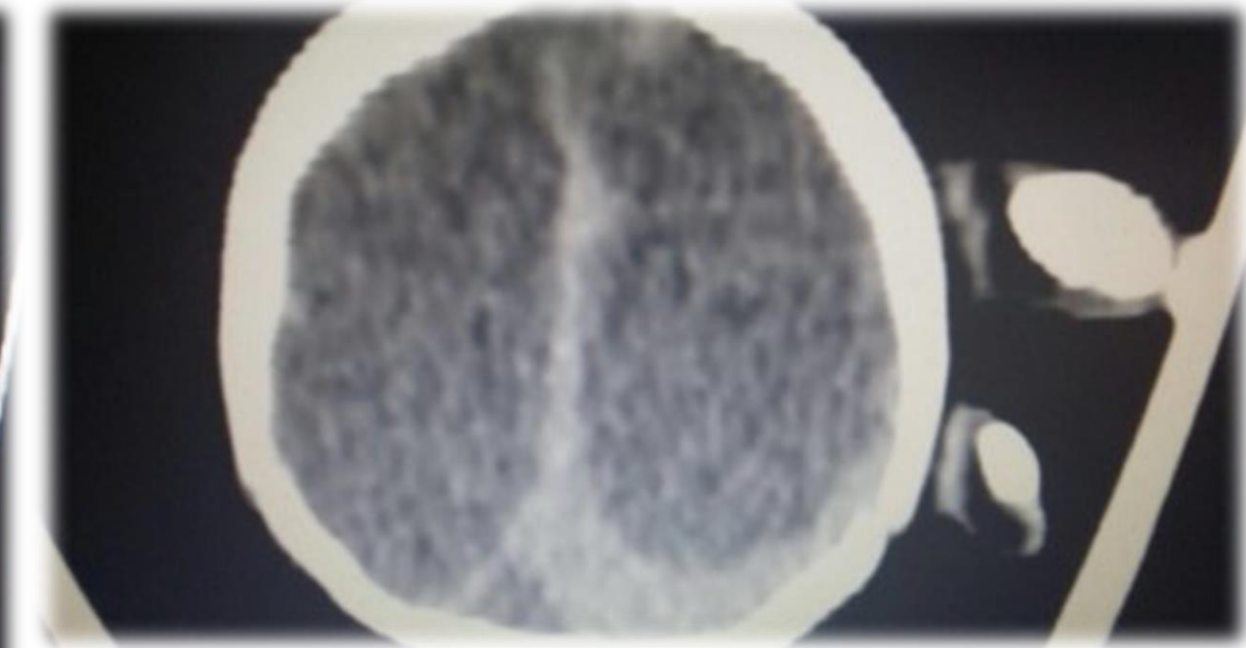
- Debilidad muscular y acortamiento.
- Las articulaciones que se encuentran a los extremos del músculo no podrán moverse adecuadamente y podrían tener hemorragias con mayor frecuencia.
- Puede haber debilidad muscular o parálisis.
- Contracturas musculares



Hemorragias graves que ponen en peligro la vida.

- Las hemorragias en SNC constituyen importantes causas de muerte.
- Cavidad oral pueden ser resultado de infecciones, lesiones, inyecciones dentales o cirugía.
- Ocasionan inflamación, dificultad para la deglución y obstrucción en la vía aérea





Complicaciones de la hemofilia... desarrollo inhibidores

¿Que es un inhibidor?

- IgG
- Se une al FVIII o FIX e impide su función hemostática.
- Tratamientos costosos con incremento en la mortalidad.
- Complicaciones más importantes en hemofilia.

Prevalencia

- Hemofilia A severa 20- 36%
- Hemofilia B severa 3-5 %
- Riesgo bimodal — máxima 1-2 años
6ta década

¿Quién está en riesgo de desarrollar un inhibidor?

- Edad
- Genética (historia familiar, tipo de mutación)
- Raza
- Intensidad de tratamiento
- Reto inmunológico
- Modo de tratamiento
- Tipo de Producto

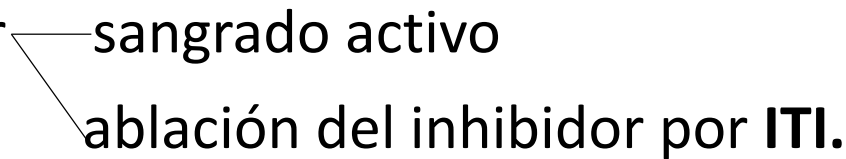
¿Cuándo sospechar de un inhibidor ?

- En pacientes en profilaxis presenta sangrado repentino o no se tiene una resolución esperada.
- Tienen mayor dificultad en alcanzar la hemostasia.

Clasificación

- Baja Respuesta = inhibidor persistentemente $< 5\text{UB}$.
 - Algunos inhibidores pueden ser transitorios, desaparecer en 6 meses, independientemente de que reciban FVIII.
 - Algunos de bajo título se pueden incrementar hasta un alto título después de 3 a 5 días de la exposición.(respuesta anamnésica).
- Alta Respuesta: $>5\text{ UB}$.

Tratamiento

- **Centros de tratamiento integral**
- 2 componentes a tratar 
 - sangrado activo
 - ablación del inhibidor por **ITI**.
- Bajo título: pueden responder a FVIII con una mínima modificación en la dosis.
- Alto título: El agente bypass es generalmente la primera elección en cualquier paciente con hemofilia A o B e inhibidor de alto título que presenta un sangrado o requiere una cirugía.

Agentes Bypass

- rFVIIa (Novoseven[®])
- CCPa (FEIBA[®])

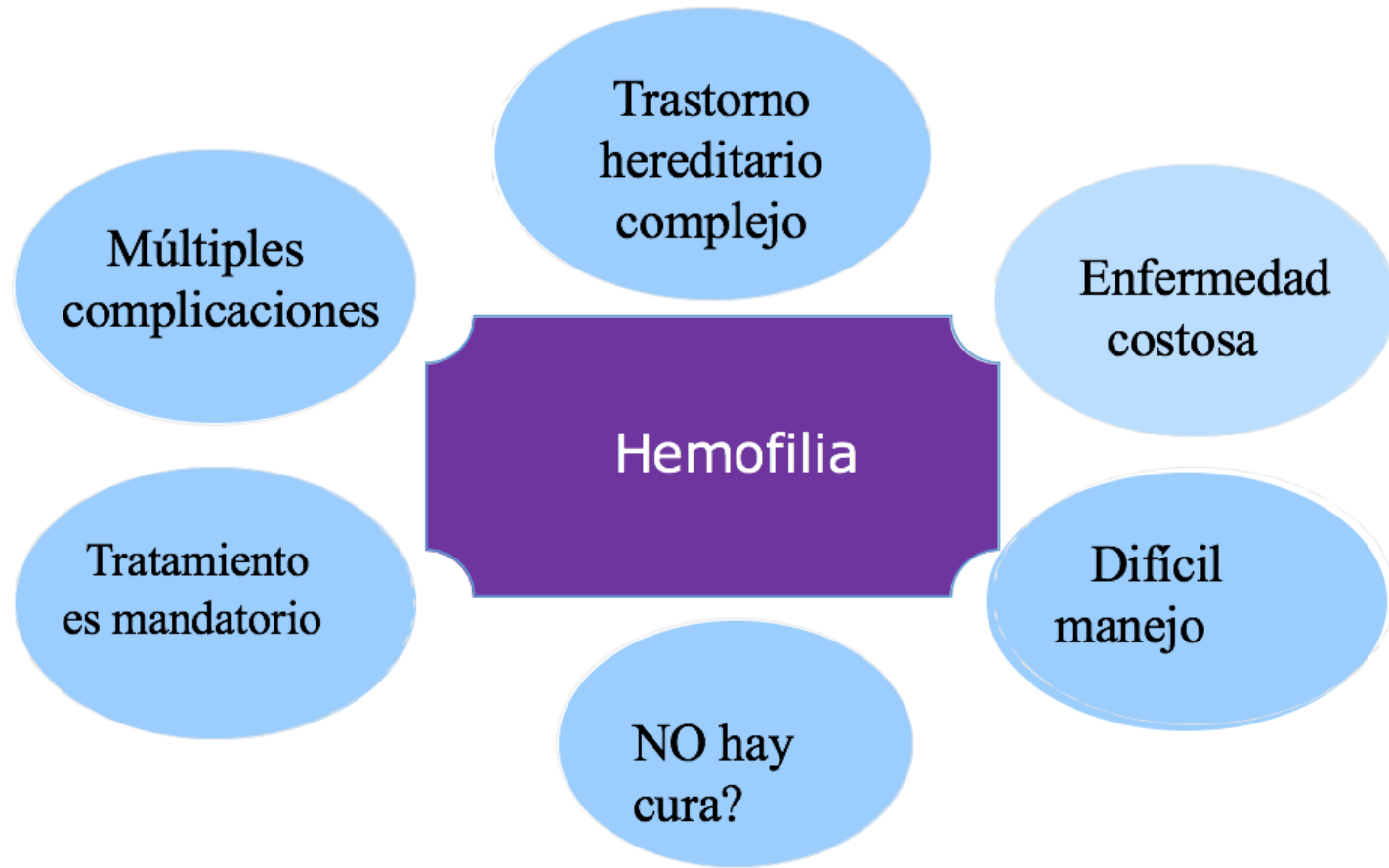
- Ambos contienen factores de coagulación activados .
- Son efectivos en la hemostasia en hemofilia.

Inmunotolerancia (ITI)

- Tratamiento a largo plazo
- Objetivo : eliminar el inhibidor
- Dosis repetitivas de FVIII con o sin terapia inmunosupresora.
- Para "resetear" o "tolerar" el sistema inmunológico del paciente y reducir la producción de anticuerpos.
- Debe ser fuertemente considerado.

¿Quién debe ser considerado para ITI?

- Todos los pacientes con diagnóstico de inhibidor reciente.
- ≥ 5 UB en repetidas ocasiones con al menos 2 semanas entre una y otra.
- Adultos con inhibidor que no han recibido ITI.
- En pacientes con diagnóstico reciente y >10 UB utilizar bypass primero.



Tratamiento

- **Multidisciplinario**
- Manejo del dolor
- Terapia de reemplazo
- Medios físicos
- Rehabilitación

Tratamiento

- En la actualidad es muy efectivo.
- Administración del factor de coagulación deficiente.
- El sangrado se detiene cuando una cantidad suficiente de factor de coagulación llega al sitio que está sangrando.
- Tratamiento adecuado → vidas saludables.



Terapia de Reemplazo

- Hemofilia A. Concentrado de Factor VIII
- Hemofilia B: Concentrado de Factor IX,
- Modalidades
 - Profilaxis
 - A demanda

Profilaxis



- Infusión periódica de concentrados de factor.(2-3 veces por semana)
- Surgió a partir de la observación de que las personas con hemofilia leve o moderada rara vez presentan hemorragias espontáneas.
- Reduce sangrados de **30-40/año a 0-4 /año**
- Importantes estudios han demostrado que los niños que reciben profilaxis tienen menos hemorragias y articulaciones más saludables.
- Previene artropatía y enfermedad articular.

Tratamiento profiláctico en niños

- **Profilaxis primaria**– tratamiento regular comenzando después del primer sangrado articular y antes de los dos años.¹
- **Profilaxis secundaria**– tratamiento regular iniciando después de ≥ 2 sangrados articulares o a una edad mayor a dos años.¹

<u>Régimen profiláctico²</u>	<u>Inicio</u>	<u>Dosis</u>	<u>Costo eficacia</u>
<u>Régimen Holandés (dosis intermedias)</u>	<u>De manera temprana después de la presencia de sangrado articular.</u>	<u>15–25 IU/kg 1–2 veces por semana FVIII</u>	<u>Altos costos relativos, eficacia moderada.</u>
<u>Tradicional Sueco (dosis altas)</u>	<u>Antes de la aparición de las hemorragias articulares</u>	<u>25–40 IU/kg 3 veces por semana FVIII</u>	<u>Muy altos costos, mayor eficacia.</u>
<u>Dosis farmacocinética Sueco</u>	<u>Individualizado</u>	<u>Dosis individualizada de altas dosis a reducción de dosis total y de intervalo.</u>	<u>Bajo costo, alta eficacia.</u>
<u>Régimen Canadiense (dosis escaladas)</u>	<u>Temprano después de la presencia de hemorragia articular.</u>	<u>50 IU/kg semanal FVIII (incrementar según la presencia de sangrados)</u>	<u>Costos y eficacia moderada.</u>

La profilaxis no ayudará a reparar articulaciones que ya están lesionadas.

Sin embargo, disminuirá la frecuencia de las hemorragias, y puede reducir el avance de la enfermedad articular, y puede mejorar la calidad de vida.

La profilaxis es actualmente el **objetivo** del tratamiento para las personas con hemofilia grave, lo que les permitirá permanecer activas y participar de manera más adecuada en la vida cotidiana.

Barreras y desafíos

- La principal barrera para la profilaxis a largo plazo es el **costo** del tratamiento. La profilaxis solo es posible si se asignan considerables recursos a la atención de la hemofilia.
- **Acceso venoso** : La profilaxis requiere inyecciones frecuentes y puede resultar difícil encontrar venas adecuadas en niños con hemofilia muy pequeños.
- **Adherencia**

Epidemiología y Cobertura

Epidemiología de la hemofilia A:



Existen alrededor de **400,000** pacientes con hemofilia en el mundo.¹



La incidencia anual es de **1 en 5,000** RN varones,



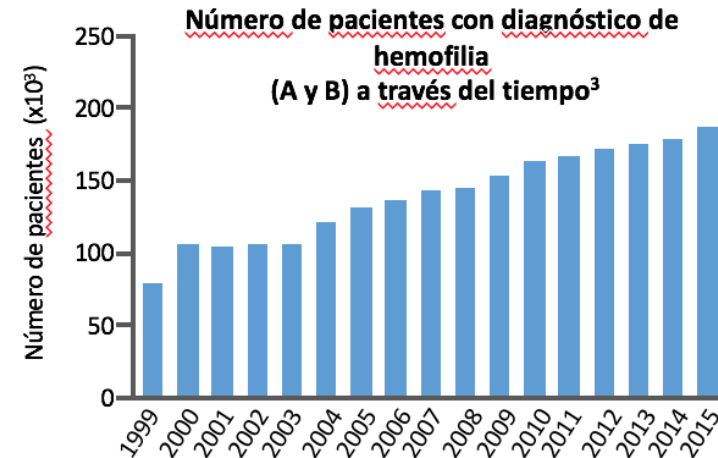
La hemofilia A representa alrededor del **80%** del total de los pacientes con hemofilia.^{1,3}



Los pacientes con hemofilia actualmente tienen una expectativa de vida prácticamente igual a la de un individuo sano.



A pesar de que el número de pacientes con diagnóstico de hemofilia está en incremento, existe un subdiagnóstico.



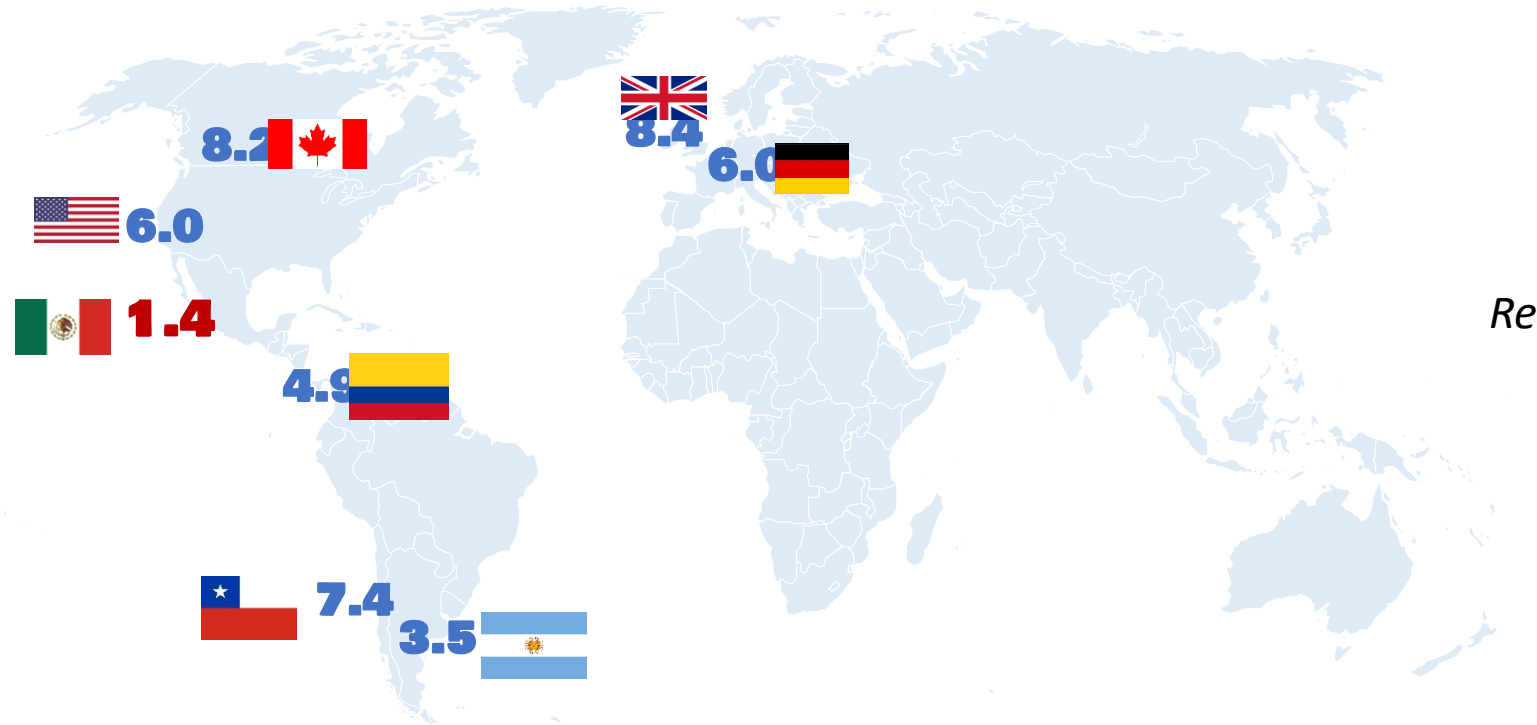
1. WFH. Guidelines for the management of haemophilia. 2012. Available at: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf> [Accessed 4 July 2017]

2. OrphaNet. Hemophilia. Available at: www.orpha.net [Accessed 4 July 2017]

3. WFH. Global Survey. 2015. Available at: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf> [Accessed 4 July 2017]

4. Evatt B. J Thromb Haemost 2006;4:2295-301

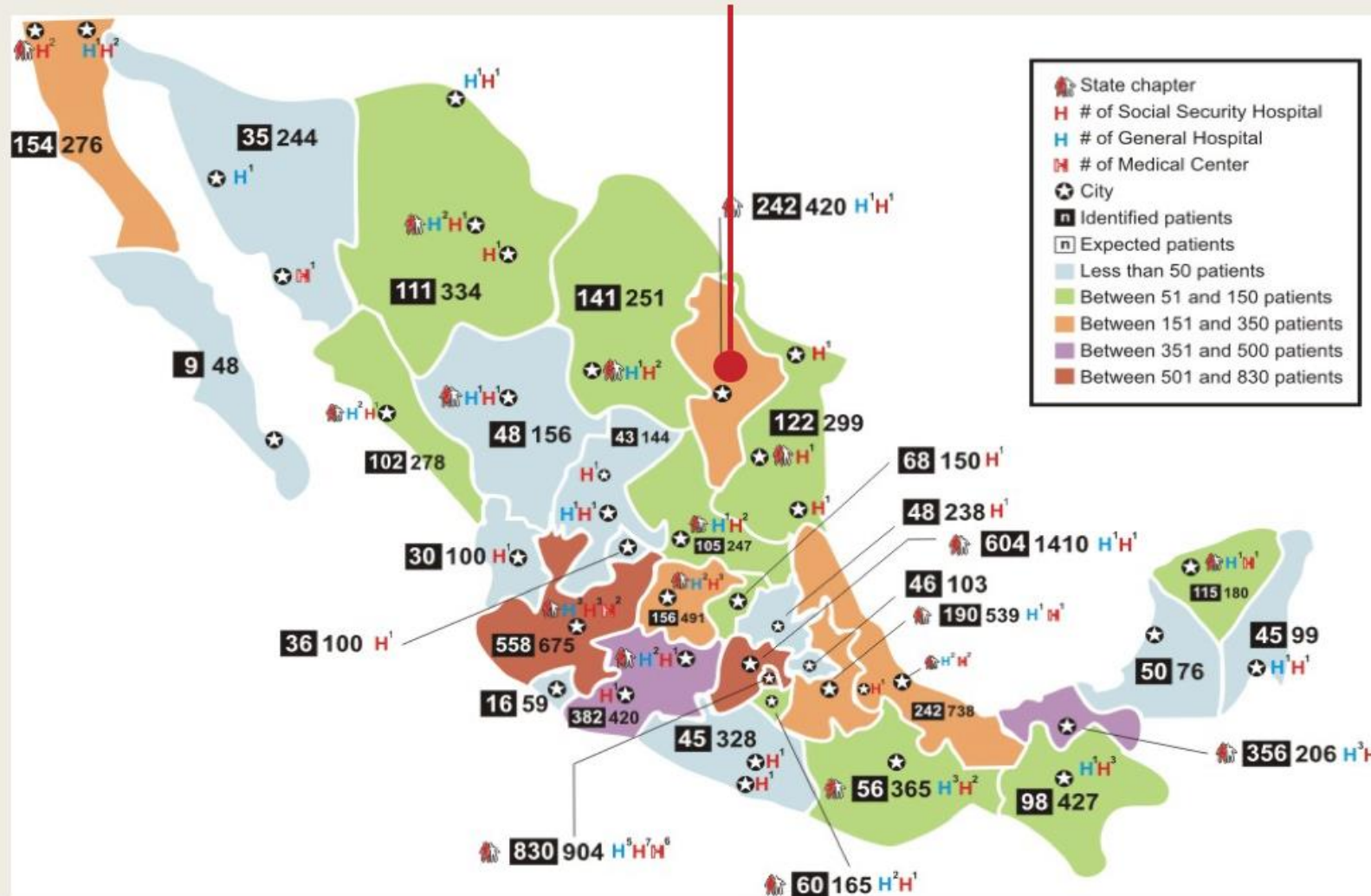
- Consumo de FVIII total/ Población total



4 IU per capita
Recomendación de la FMH

México
Profilaxis ~15%

Hospital Universitario, Monterrey, Nuevo León, Seguro Popular



Población
Mexico: 129m
Nuevo León: 5.2m

PcH
Mexico: 6,115
Nuevo León: 341

POBLACIÓN POR INSTITUCIÓN %



TOTAL

65,000,000

11,000,000

3,000,000

48,000,000

127,000,000

51%

9%

2%

38%

100%

PACIENTES SIN INHIBIDOR

2,725

188

155

1,332

4,400

PACIENTES CON INHIBIDOR

207

14

6

43

270

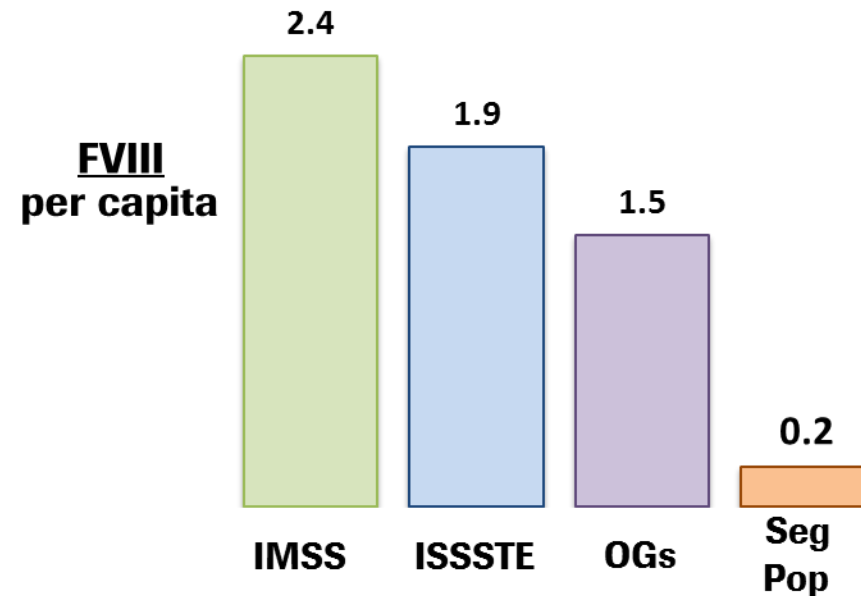
63%

4%

3%

29%

100%



Categoría V. Rehabilitación de largo plazo
Enfermedad: CIE-10: D66, D67, D68.0 Hemofilia

Fase de atención	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
Diagnóstico Unidad Médica con Pediatra , Hematólogo	Estudios de laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> Biometría hemática completa, con cuenta de plaquetas. Estudio de hemostasia: tiempo de trombina (TT), tiempo de sangrado, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (TTPa), cuantificación de factor VIII (y Von Willebrand) y IX Determinación del Inhibidor contra factor faltante (VIII ó IX). <p>En pacientes previamente transfundidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Perfil Viral: HIV, HCV y HBV <p>Valoración por los servicio de hematología, ortopedia, odontología y psicología.</p>		<ul style="list-style-type: none"> Reactivos de laboratorio específicos para cada prueba
Tratamiento profiláctico <ul style="list-style-type: none"> Hemofilia A ó B en menores de tres años con al menos una hemorragia 	Profilaxis Primaria (ambulatoria) <p>Estudios de Laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> Biometría hemática completa, con cuenta de plaquetas. Cada 6 meses Determinación del factor VIII o IX, y detección de inhibidores contra factor VIII o IX bajo el siguiente esquema: Primer año 3 veces al año Segundo año 2 veces al año A partir del tercer año 1 vez al año 	Hemofilia A. Grave o moderada (menos del 2% de actividad del Factor VIII) <ul style="list-style-type: none"> Factor Antihemofílico Humano (factor VIII, viralmente inactivado) o factor VIII recombinante a dosis de 30 UI/kg tres veces por semana, vía intravenosa. Hemofilia B Grave o moderada (menos del 2% de actividad del Factor IX) <ul style="list-style-type: none"> Factor IX (viralmente inactivado) o factor IX recombinante a dosis de 40UI/kg dos veces a la semana, vía intravenosa. 	<ul style="list-style-type: none"> Reactivos de laboratorio específicos para cada prueba Catéter puerto e insumos

Categoría V. Rehabilitación de largo plazo
Enfermedad: CIE-10: D66, D67, D68.0 Hemofilia

Fase de atención	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
Tratamiento <ul style="list-style-type: none"> Paciente mayor de 3 años con Daño articular 	Profilaxis secundaria <p>Estudios de Laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> Biometría hemática completa, con cuenta de plaquetas. Cada 6 meses Determinación del factor VIII o IX, y detección de inhibidores contra factor VIII o IX bajo el siguiente esquema: Primer año 2 veces al año A partir del segundo año 1 vez al año <p>Estudios de gabinete:</p> <p>En paciente con manifestaciones clínicas y hemorrágicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Radiografías de articulaciones Ultrasonido abdominal y de articulaciones(opcional) Tomografía axial computarizada cráneo, tórax y abdomen.(opcional) Valoración por ortopedia con artroscopía o sinoviortesis(química o radiactiva)(opcional). Valoración por medicina física y rehabilitación 	Hemofilia A Grave o moderada <ul style="list-style-type: none"> Factor Antihemofílico Humano (factor VIII, viralmente inactivado) o factor VIII recombinante a dosis de 30 UI/kg Tres veces por semana, vía intravenosa. Hemofilia B Grave o moderada (menos del 2% de actividad del Factor IX) <ul style="list-style-type: none"> Factor IX (viralmente inactivado) o factor IX recombinante a dosis de 40UI/kg dos veces a la semana, vía intravenosa. 	<ul style="list-style-type: none"> Equipo de Rayos X y placas. Equipo de ultrasonido. (opcional) Tomógrafo. (opcional) Equipo y material necesario para la administración de medicamentos Reactivos de laboratorio específicos para cada prueba Medicina nuclear (opcional) Artroscopio (opcional) Catéter puerto e insumos Servicio de terapia física y rehabilitación con equipo básico.
Medicina Física y Rehabilitación	<ul style="list-style-type: none"> Sesiones de terapia física y rehabilitación (Aproximadamente 10 al año) 		

Categoría V. Rehabilitación de largo plazo
Enfermedad: CIE-10: D66, D67, D68.0 Hemofilia

Fase de atención	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
<p>HEMOFILIA A (FVIII)</p> <p>Tratamiento oportuno a demanda</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia sustitutiva y antifibrinolítica. <p>Tipo de Hemorragia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Articular (nivel de factor de 40-60%) 2. Muscular (excepto iliopsoas) (nivel de factor de 40-60%) 3. Iliopsoas 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Factor Antihemofílico Humano (factor VIII, viralmente inactivado) o factor VIII recombinante <ol style="list-style-type: none"> 1. Dosis 20-30 UI/kg por día por 1-2 días 2. Dosis 20-30 UI/kg por día por 2-3 días 3. Iliopsoas 	
	<ol style="list-style-type: none"> 3.1 Inicial (nivel de factor de 80-100%) 3.2 Mantenimiento (nivel de factor de 30-60%) 4. SNC/Cabeza <ol style="list-style-type: none"> 4.1 Inicial (nivel de factor de 100%) 4.2 Mantenimiento (nivel de factor de 60%) 5. Cuello y garganta <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Inicial (nivel de factor de 100%) 5.2 Mantenimiento (nivel de factor de 60%) 6. Gastrointestinal <ol style="list-style-type: none"> 6.1 Inicial (nivel de factor de 80-100%) 6.2 Mantenimiento (nivel de factor de 50%) 	<ol style="list-style-type: none"> 3.1 Dosis 40-50 UI/kg/8 hrs de 1-2 días 3.2 Dosis 15-30 UI/kg por día de 3-12 4. SNC/Cabeza <ol style="list-style-type: none"> 4.1 Dosis 50 UI/kg/8 horas por 2-7 días. 4.2 Dosis de 30UI/kg por día a completar 21 días (pasa a profilaxis secundaria). 5. Cuello y garganta <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Dosis 50 UI/kg/8 horas de 2-7 días 5.2 Dosis de 30UI/kg por día a completar 10 días 6. Gastrointestinal <ol style="list-style-type: none"> 6.1 Dosis 40-50 UI/kg/12 hrs por 1-2 días 6.2 Dosis de 30UI/kg por día a completar 7 a 10 días. 	

Categoría V. Rehabilitación de largo plazo
Enfermedad: CIE-10: D66, D67, D68.0 Hemofilia

Fase de atención	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
	<p>7. Renal (nivel de factor de 50-60%)</p> <p>8. Cirugía mayor 8.1 Preoperatorio (nivel de factor de 80-100%) 8.2 Postoperatorio (60-80%) 8.3 Postoperatorio (40-60%) 8.4 Postoperatorio (30-50%)</p> <p>9. Extracción dental (nivel de factor 40-60%)</p> <p>10. Medicina física y rehabilitación (nivel de factor 40-60%)</p> <p>11. Procedimientos invasivos menores (40-60%)</p> <p>Terapia adyuvante:</p> <p>Hemorragia leve y previo a procedimientos invasivos menores en respondedores a desmopresina</p>	<p>7. Dosis de 30UI/kg por día de 1-5 días</p> <p>8. Cirugía mayor 8.1 Dosis de 40-50 UI/kg una hora antes del procedimiento 8.2 Dosis 30-40 UI/kg/8 hrs de 1 a 3 días 8.3 Dosis de 20-30 UI/kg por día por 4-6 días 8.4 Dosis 15-25 UI/kg por día de 7 a 10 días</p> <p>9. Dosis 20-30 UI/kg previo al procedimiento, cada 12 horas por un día y cada 24 horas por 3-5 días</p> <p>10. Dosis 20-30 UI/kg previo a terapia</p> <p>11. Dosis 20-30 UI/kg previo al procedimiento dosis única.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Desmopresina solución, aplicación intranasal 5-40 µg/día, dividida en día, 3 aplicaciones, según respuesta ó Desmopresina 0.3 µg/kg/dosis, por infusión intravenosa en 30 a 50 ml de solución salina en 15 a 30 minutos. Puede repetirse cada 6 horas, no más de 3 días. 	

Categoría V. Rehabilitación de largo plazo
Enfermedad: CIE-10: D66, D67, D68.0 Hemofilia

Fase de atención	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
	Hemorragia mucocutánea o postquirúrgica :	<ul style="list-style-type: none"> Ácido Aminocapróico 50-60 mg/kg tópico o intravenoso, cada 4 a 6 horas, según respuesta, no más de 10 días (contraindicado en caso de hematuria) Concentrados de Proteínas humanas coagulables tópico de 1 a 3 días. 	
	<p>En caso de inhibidores de Factor VIII:</p> <p>Tratamiento de erradicación de inhibidores ó inducción de tolerancia inmune:</p>	<ul style="list-style-type: none"> Concentrado de complejo protrombínico activado 50 a 100 UI/kg/dosis, cada 12 horas, según respuesta, de 1 a 10 días ó Factor VIIa recombinante. Niños 90 a 120 µg /kg cada 3 a 6 horas, de 1 a 10 días. Factor Antihemofílico Humano (factor VIII, viralmente inactivado) o factor VIII recombinante, 50UI/kg tres veces por semana por un año. 	
<p>HEMOFILIA B (FIX)</p> <p>Tratamiento oportuno a demanda</p>	<p>Terapia sustitutiva y antifibrinolítica:</p> <p>Tipo de Hemorragia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Articular (nivel de factor de 40-60%) Muscular (excepto iliopsoas) (nivel de factor de 40-60%) Iliopsoas <ol style="list-style-type: none"> Inicial (nivel de factor de 80-100%) 	<ul style="list-style-type: none"> Factor IX (viralmente inactivado) o Factor IX recombinante. <ol style="list-style-type: none"> Dosis 30-60 UI/kg/día por 1-2 días Dosis 30-60 UI/kg/día por 2-3 días Iliopsoas <ol style="list-style-type: none"> Dosis 80-100 UI/kg/12 hrs de 1-2 días 	<ul style="list-style-type: none"> Equipo y material necesario para la administración de medicamentos Reactivos de laboratorio específicos para cada prueba

Hemofilia tipo A, B y enfermedad de Von Willebrand

Clave CIE-10: D66, D67 y D68

FASES DE ATENCIÓN		PERIODICIDAD	TABULADOR
Diagnóstico (estudios de laboratorio)		Única vez	\$3,434
Confirmación diagnóstica		Única vez	\$8,499
Tratamiento farmacológico	Tipo A (Factor VIII)	trimestral	\$114,754
	Tipo B (Factor IX)	trimestral	\$101,856
	Tratamiento para inhibidores del factor VIII y IX	Dosis* (máximo 12 anuales)	\$35,999
	Factor VIII / Factor de Von Willebrand	Dosis* (máximo 12 anuales)	\$3,900
	Enfermedad de Von Willebrand (no respondedores a desmopresina)	evento	\$2,583
	Enfermedad de Von Willebrand (respondedores a desmopresina)	evento	\$3,616
Seguimiento y control		Anual	\$831

*Un evento puede requerir más de una dosis y sólo se contempla máximo 12 dosis anuales.

Necesidades NO cubiertas en hemofilia

- Pacientes fuera de cobertura
- Atención multidisciplinaria en todos los centros
- Mayor cobertura en pacientes con inhibidor
- Inclusión de ITI
- Tratamiento individualizado

Tratamiento en Hemofilia

Multidisciplinario

- Que involucra varias especialidades.
- Trabajo en conjunto con diferentes expertos.
- En **medicina** se define como el enfoque de la planificación del tratamiento que incluye una cantidad de médicos y otros profesionales de la atención de la salud, que son expertos en distintas especialidades (disciplinas).

Estándar de oro en el cuidado de PCH

Mejora:

- Calidad de Vida
- Aprovechamiento escolar
- Asistencia laboral
- Estado MSK
- Manejo del dolor¹

Reduce:

- Número de sangrados
- Hospitalizaciones
- Visitas a la sala de emergencias
- Discapacidad
- Morbilidad/Mortalidad
- Costos²

¹Haemophilia. 2016 Jul;22 Suppl 3:31-40. Care models in the management of haemophilia: a systematic review. Yeung CH

² Haemophilia. 2016 Jul;22 Suppl 3:23-30. Understanding stakeholder important outcomes and perceptions of equity, acceptability and feasibility of a care model for haemophilia management in the US: a qualitative study. Lane S

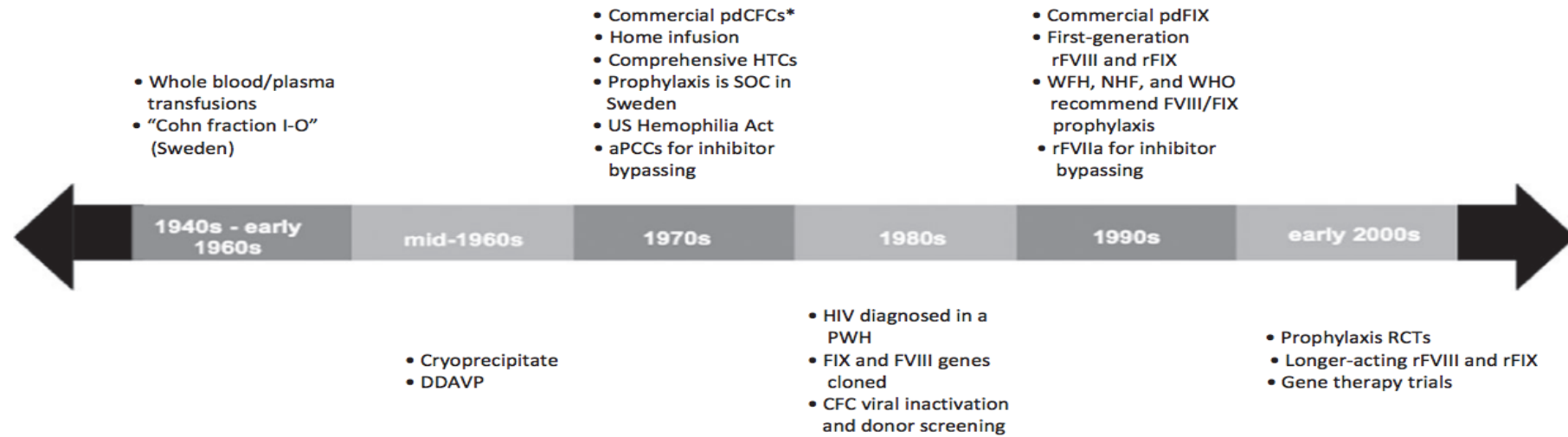


Fig. 1. Seminal events in modern haemophilia care. *FVIII and prothrombin complex concentrates (used for FIX replacement). DDAVP, desmopressin acetate; pdCFCs, plasma-derived clotting factor concentrates; HTC, haemophilia treatment center; SOC, standard of care; aPCCs, activated prothrombin complex concentrates; HIV, human immunodeficiency virus; PWH, person with haemophilia; AFH, World Federation of Hemophilia; NHF, national haemophilia Foundation; WHO, World Health Organization; r, recombinant; rFVIIa, recombinant activated FVII; RCTs, randomized controlled trials.

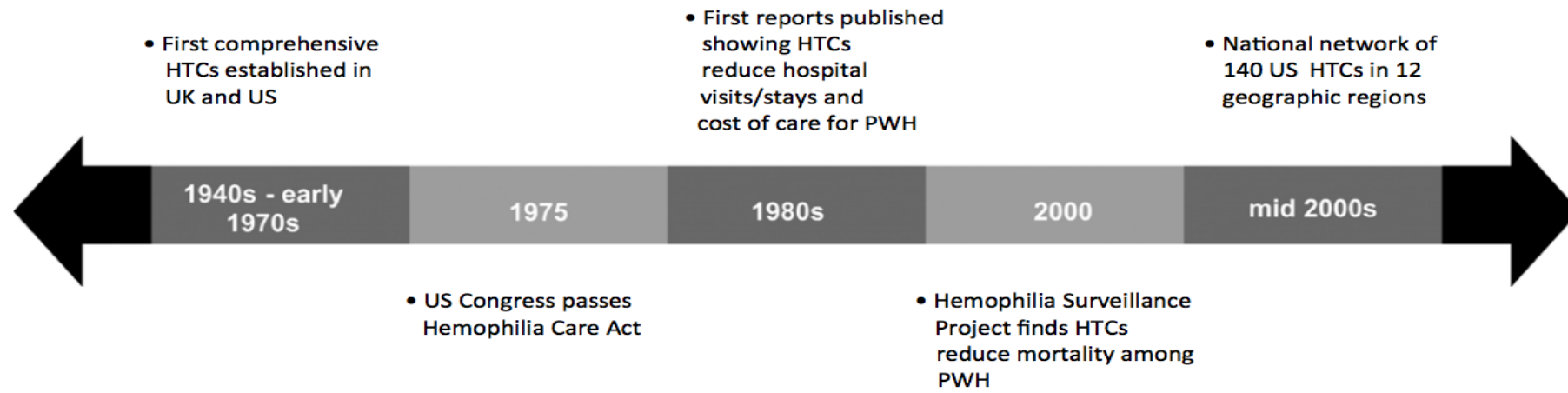
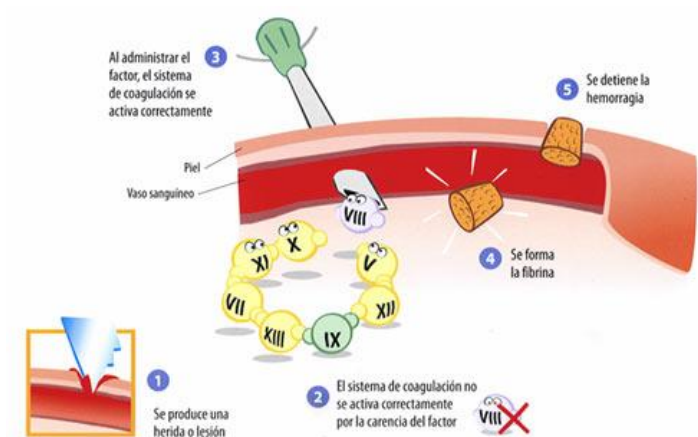
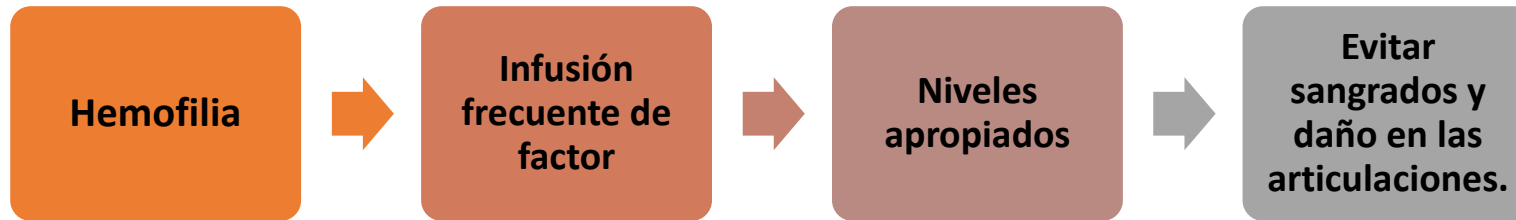


Fig. 2. Evolution of comprehensive hemophilia care. HTCs, hemophilia treatment centers; UK, United Kingdom; US, United States; PWH, persons with hemophilia.

Medicamentos actuales seguros y efectivos



Factor VIII

Productos

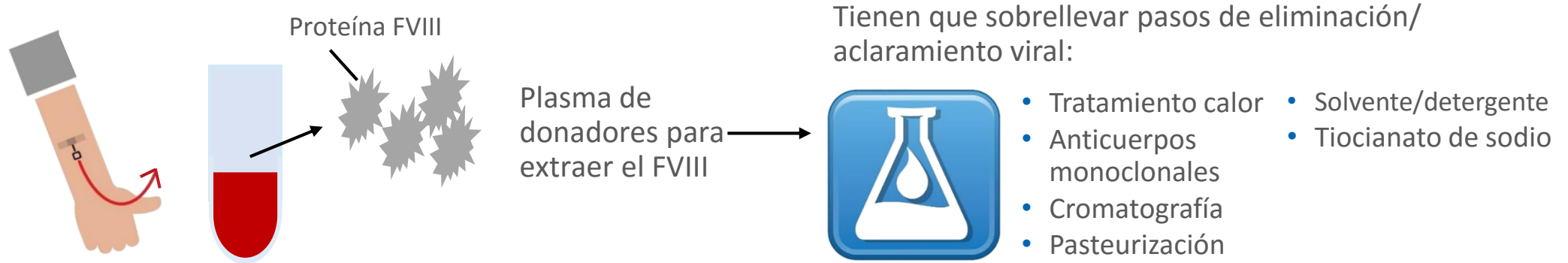
Origen

- **Derivados de plasma** humano procesado
- Catalogados en base a su pureza

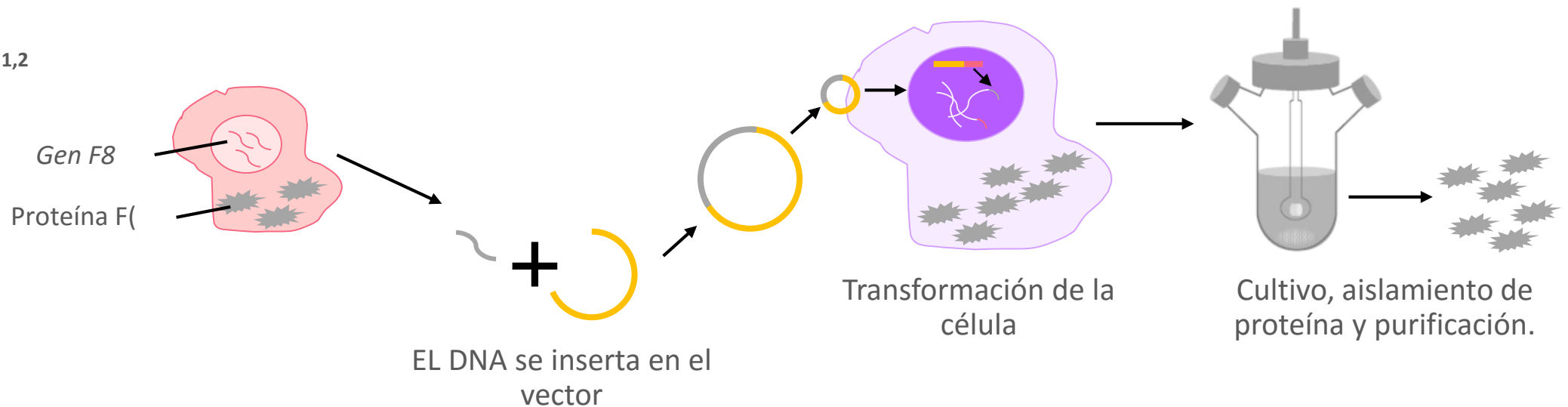
- **Recombinante** (producidos de líneas celulares por ingeniería genética)
- Catalogados por su “generación”

Tratamientos aprobados para el tratamiento con hemofilia A sin inhibidores.

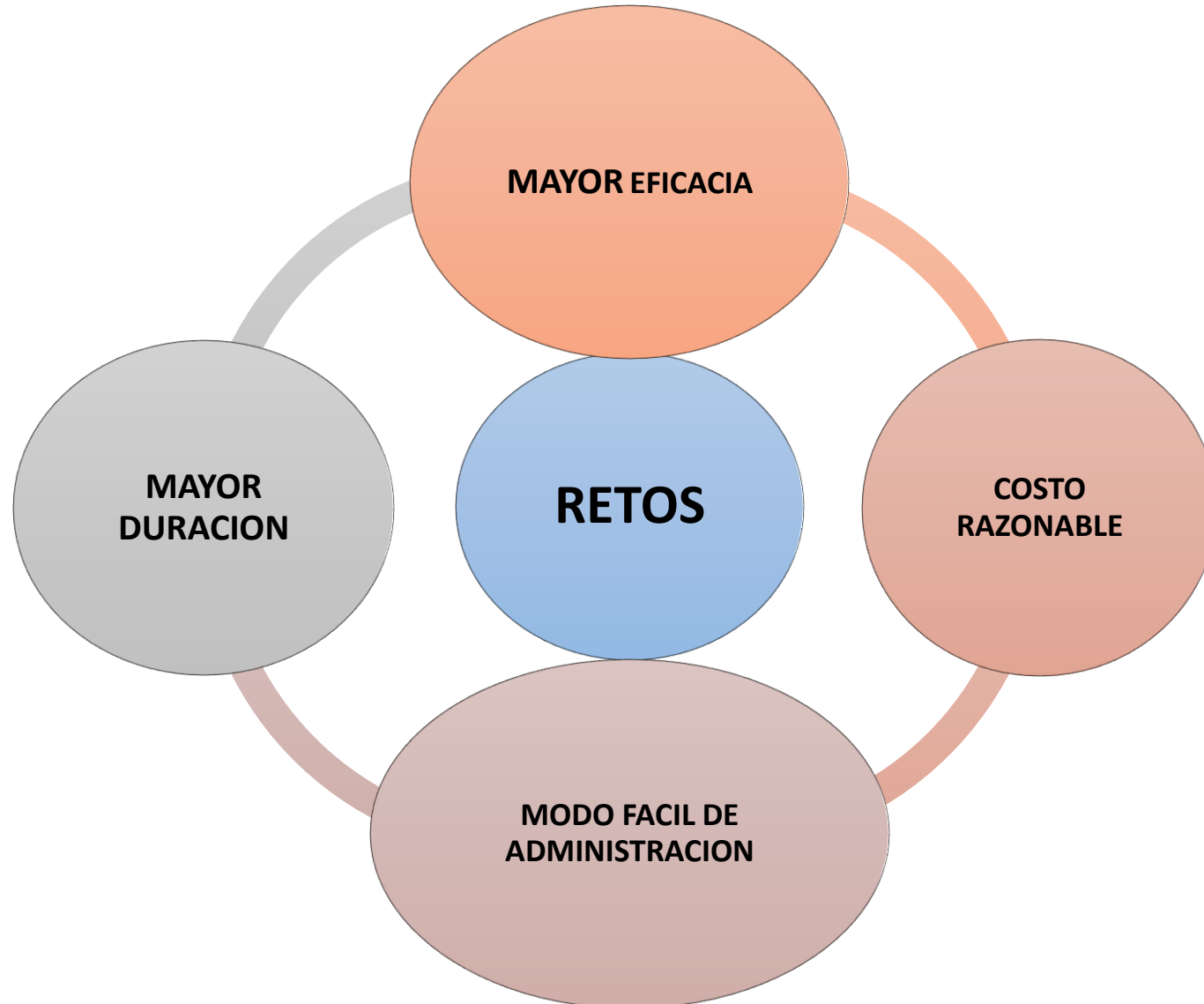
FVIII Derivados de plasma¹



FVIII Recombinante^{1,2}



RETOS PARA LOS NUEVOS TRATAMIENTOS



Objetivos

Los nuevos medicamentos actúan de la misma manera, pero se mantienen más tiempo en el cuerpo.

Menos infusiones (mayores índices del factor en la sangre).

Mejorar las condiciones de vida.

Adaptar el tratamiento a los requerimientos personales.

Factor VIII recombinante de larga duración

Estrategias para incrementar la vida media del FVIII para obtener un intervalo mayor entre las dosis, incrementando el apego en la administración Factor VIII para algunos pacientes.

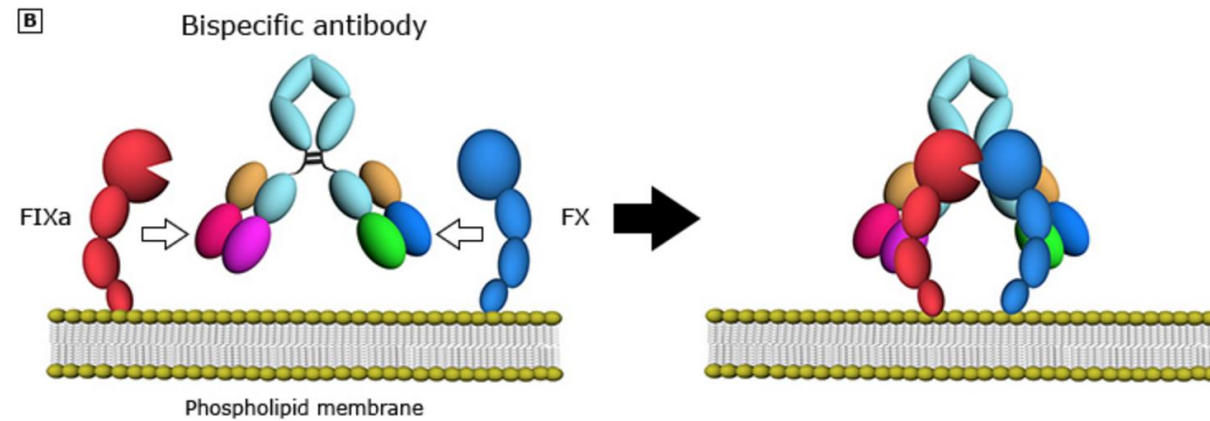
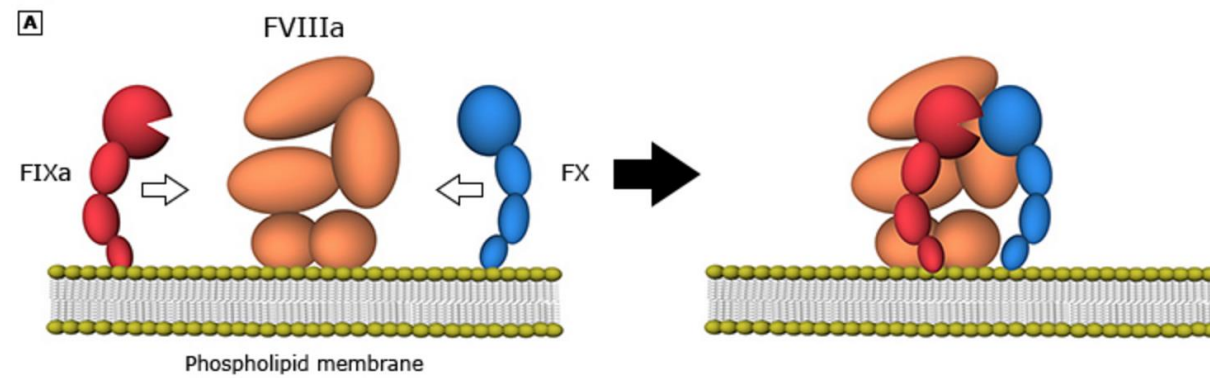
1. Factor VIII fusión Fc
2. Factor VIII PEGilado

Terapia Subcutánea

- **NO** se tienen factores de administración subcutánea disponibles.
- Emicizumab.
- Anticuerpo recombinante
- Se une al FX y FIXa simultáneamente, llevando a estas dos moléculas juntas .
- Esencialmente substituye el rol del Factor VIII como cofactor para el FIXa al activar el FX.
- Se puede administrar SC y tiene una vida media larga. (4-5 semanas en voluntarios sanos).

Emicizumab

Bispecific antibody that could be used to replace the function of activated factor VIII (FVIIIa)



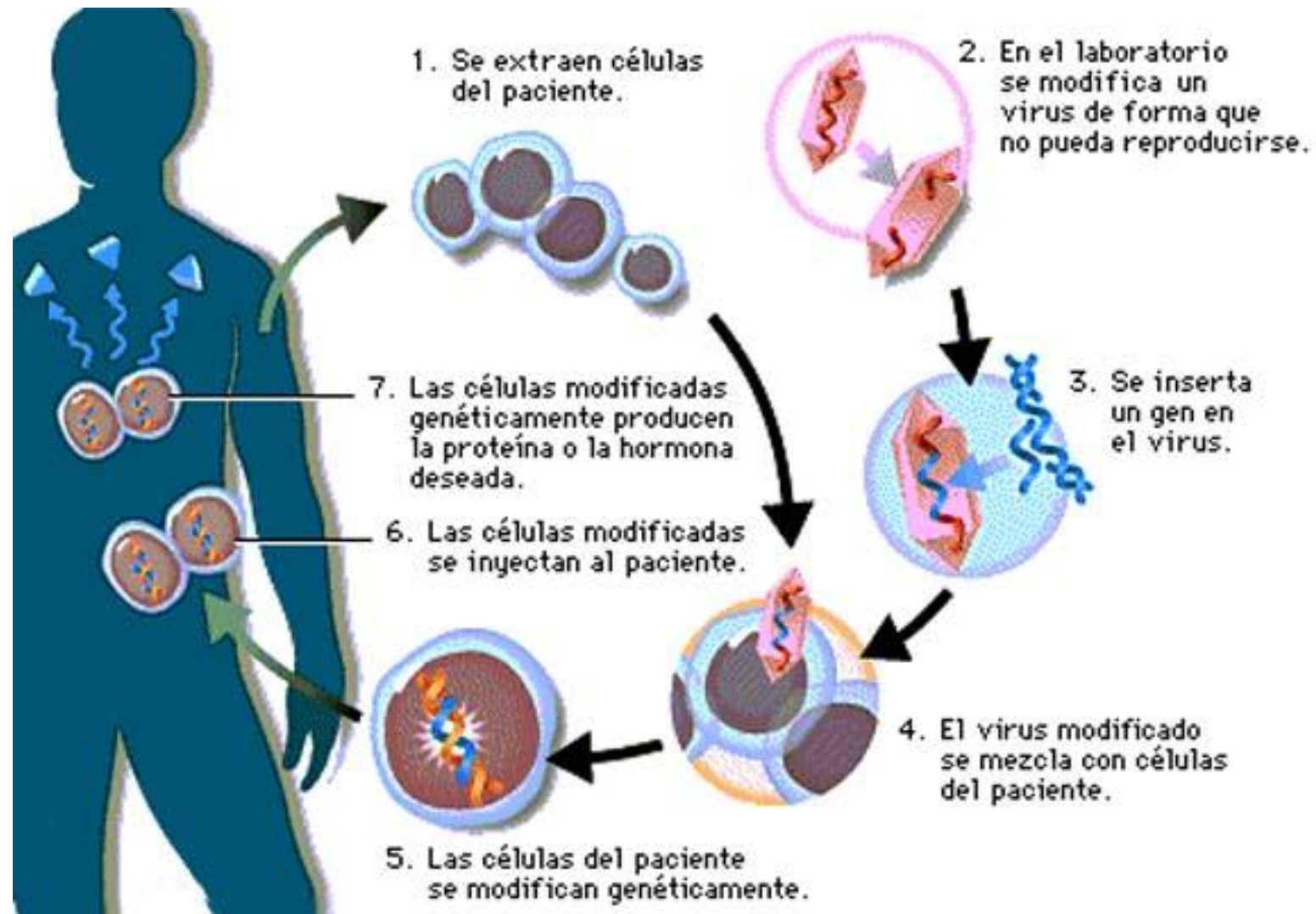
Terapia Génica

- Puede llevar a una producción endógena del factor deficiente sin la necesidad de infusiones regulares de factor o de otros productos.
- Una variedad de tecnologías se han utilizado.
- En una terapia génica ex vivo, las células desde el recipiente son explantadas, genéticamente modificadas para secretar FVIII o FIX, y posteriormente reimplantadas.

Gene therapy, bioengineered clotting factors and novel technologies for hemophilia treatment. Pierce GF, Lillicrap D, J Thromb Haemost. 2007;5(5):901

Development of gene therapy for blood disorders. Nienhuis AW Blood. 2008;111(9):4431. Establishment of embryonic stem cells secreting human factor VIII for cell-based treatment of hemophilia A.

Kasuda S, J Thromb Haemost. 2008;6(8):1352. Epub 2008 May 15.

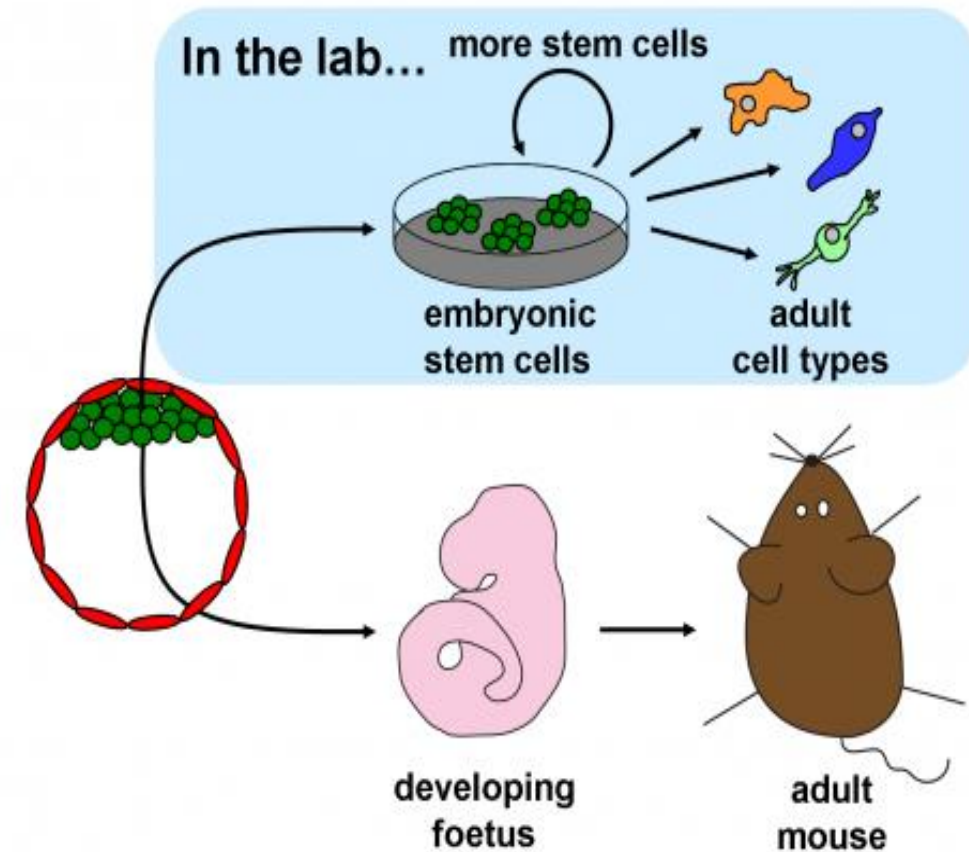


Terapia Celular

- Involucra introducir células intactas en el paciente en lugar de manipulación de los genes de los factores de coagulación.
- Células foráneas capaces de sobrevivir en el huésped.
- En un modelo de ratón con HA, el trasplante de células endoteliales hepáticas de un donador animal no hemofílico resultó en un incremento en los niveles de factor y corrección del fenotipo de sangrado.

Uso de células madre embrionarias

- Células madre embrionarias (ES) que secretan el factor VIII humano mediante la introducción del gen en células de ratón.
- El trasplante de células madre embrionarias en ratones, resultó en la producción de hFVIII en el plasma



PRONÓSTICO









