

Enfermedades “raras” en Hematología.

Pasado, presente y futuro de la Hemofilia.

Dr. Manuel Moreno Moreno

Servicio de Hematología

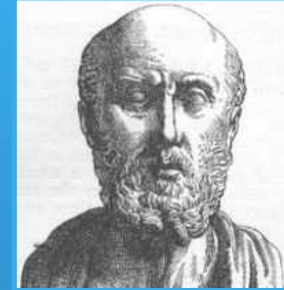
Hospital Virgen de la Arrixaca

Molina de Segura, 28 de febrero de 2011

PASADO DE LA HEMOFILIA (hasta el primer concentrado)(I)

- Periodo Creático:
 - Tres órdenes de mamíferos placentarios:
 - Perissodactyla (Ungulata) (Caballos)
 - Fissipedia (Carnívora) (Perros)
 - Anthropeidea (Primates) (Humanos)
 - Apareció hace 65 millones de años.
 - La alteración, letal en estado salvaje, ha debido de ir apareciendo de modo recurrente e independiente.
 - Tasa de mutación en nuestra especie: $1 - 4 \times 10^5$.

PASADO DE LA HEMOFILIA (II)



- Culturas Antiguas:
 - Hipócrates: (460 - 370 a.C)
 - “ La coagulación podría deberse al enfriamiento de la sangre al abandonar el calor del cuerpo”
 - Talmud: (manuscrito judío del siglo II a.C)
 - Patriarca Rabbi Judah: Recomienda eximir de circuncisión al tercer hijo si los dos anteriores habían fallecido de hemorragia durante dicho ritual.
 - Rabino Simon Ben Gamaliel: Recomienda eximir de circuncisión si los hijos de las hermanas de la madre se habían desangrado

PASADO DE LA HEMOFILIA (III)

Páginas del Talmud



PASADO DE LA HEMOFILIA (IV)

- Cultura árabe:
 - Siglo XI d. C.- Albucasis (Córdoba): Concepto de Hemofilia.
 - *“Familia donde los varones mueren tras lesión trivial”*
 - Siglo XII d. C.- Maimonides (Córdoba): Concepto de Portadora.
 - *“Madre de niños con Hemofilia”. “ Si una madre tenía hijos con este problema de sangre, si se volviera a casar, ninguno de sus nuevos descendientes varones deberían ser circuncisos” .*

PASADO DE LA HEMOFILIA (V)

Rambam Maimónides



PASADO DE LA HEMOFILIA (VI)

- Cultura europea:
 - 1525 (ITALIA): Alejandro Benedicto
 - 1666 (INGLATERRA): Samuel Pepys (Gresham College de Inglaterra)
 - Primeros relatos de transfusión sanguínea (Perros)
 - Siglo XVIII: William Hunter, quién define como el plasma, y no los glóbulos rojos, interviene en la coagulación. "El enfriamiento retardaba la coagulación." . "Las paredes de los vasos sanguíneos son responsables de mantener la sangre en estado líquido".

PASADO DE LA HEMOFILIA (VII)

- Siglo XIX:
 - 1800.- John C. Otto realiza el primer estudio de familias con hemofilia.
 - 1803.- John C. Otto realiza estudio genético a la familia Smith:
 - Varones con clínica hemorrágica.
 - Mujeres asintomáticas transmiten la enfermedad a la mitad de sus hijos varones, a sus hijas, nietos y biznietos.
 - Denominaciones diversas al síndrome:
 - Haemorrhea.
 - Idiosincrasia hemorrágica.
 - Haematofilia
 - Enfermedad de desangramiento.
 - Tratado de Hopff (1828): Hemofilia = “Amor o atracción por la sangre”
 - 1840 (Lane): Transfusión de sangre a un niño hemofílico de 11 años que sangraba tras cirugía ocular.

PASADO DE LA HEMOFILIA (VIII)

- Siglo XX(1ª mitad)
 - Descubrimiento de proteínas plasmáticas, trombina, fibrinógeno, fibrina. Papel del calcio.
 - Análisis de laboratorio: Quick, Warner, Brinkhous y Smith.
 - 1937.- Patck y Taylor: Descubren la Globulina Antihemofílica (GAH). Existe práctica habitual de la terapia transfusional.
 - 1939.- Kenneth Brinkhous: Definición de Hemofilia: "Déficit de un factor plasmático - antihemofílico - Factor VIII"
 - 1944.- Alfredo Paulovsky: Dos tipos de Hemofilia; A y B

PASADO DE LA HEMOFILIA (IX)

- Siglo XX (1ª mitad)
 - 1946.- Cohn: Descubrimiento de la fracción de Cohn I, con actividad antihemofílica.
- Siglo XX (2ª mitad)
 - 1952.- Enfermedad de Christmas (Hemofilia B).
 - En paciente de origen canadiense (Rosemary Biggs)
 - 1953.- Corrección de hemostasia entre hemofílicos (Biggs)
 - 1957.- Plasma fresco congelado (Kekurff y Wolf)
 - 1958.- Inga Marie Nilsson: Profilaxis en Hemofilia A.
 - 1961.- Adición de números romanos a los factores de coagulación:
 - Hemofilia A: Déficit de Factor VIII
 - Hemofilia B: Déficit de Factor IX

PASADO DE LA HEMOFILIA (X)

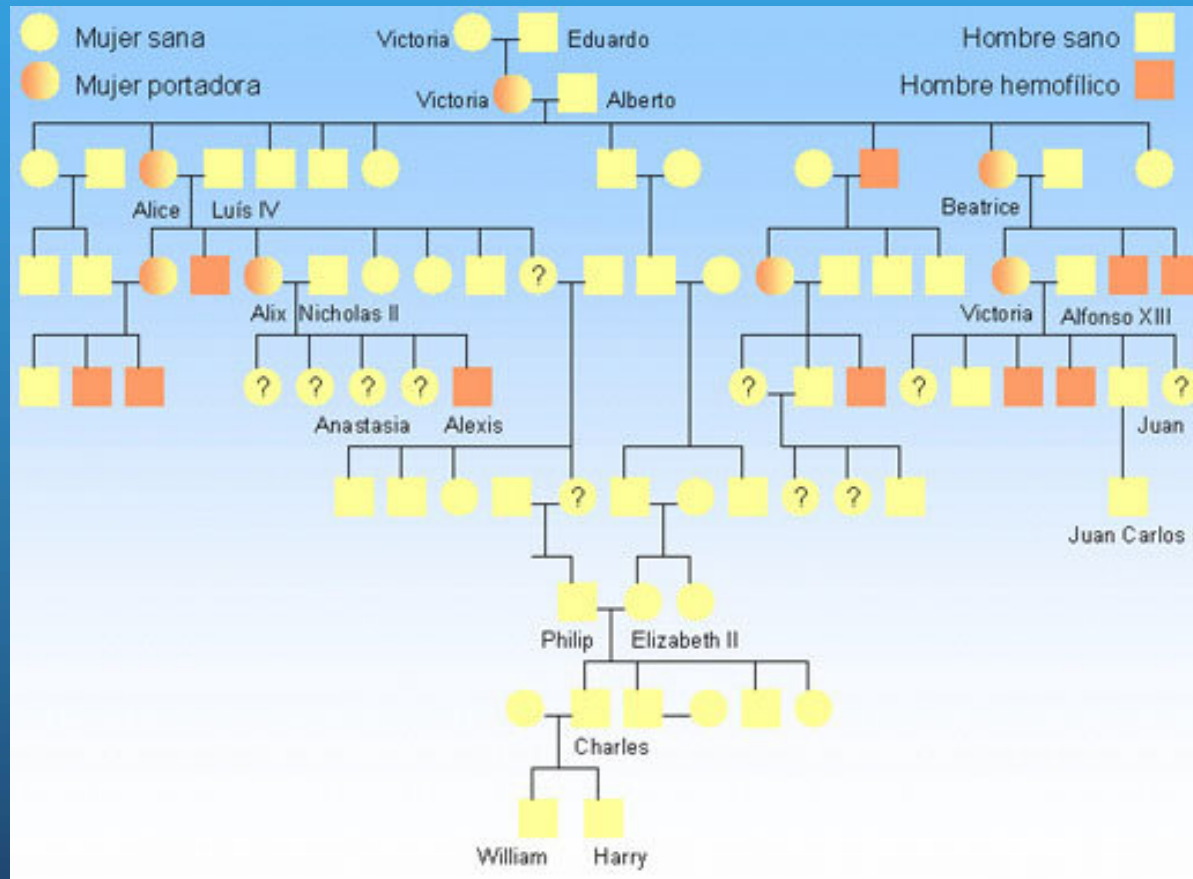
- Siglo XX (2ª mitad)
 - 1964.- Judith Pool: Crioprecipitado (Congelación y descongelación paulatina del plasma)
 - A mediados de los años 60: Cirugía de reemplazo total de cadera en el Reino Unido.
 - Primeros tratamientos (farmacológicos)
 - 1929: Llopis: Nateína (Trastorno metabólico y vitamínico)
 - 1934: Mac Farlane: Veneno de serpiente Russel (Stypen), de uso tópico.
 - 1936.- The Lancet: Extracto de bromuro de clara de huevo.
 - 1966.- Nature: Harina de maní (cacahuete).
 - 1977.- P. Manucci: DDAVP

PASADO DE LA HEMOFILIA (XI)

- HEMOFILIA EN LAS CASAS REALES:
 - Reina Victoria
 - Casa Real Rusa.
 - Rasputin / Alexis.
 - Casa Real española.

PASADO DE LA HEMOFILIA (XII)

Árbol genealógico de las casas reales europeas relacionadas con la Hemofilia



PASADO DE LA HEMOFILIA (XIII)

- Reina Victoria:



PASADO DE LA HEMOFILIA (XIV)

- Casa Real Rusa:



262 P OZAREWITCH ALEXIS OF RUSSIA. POTHE PHOTO. & C.

PASADO DE LA HEMOFILIA (XV)

- Casa Real Española:

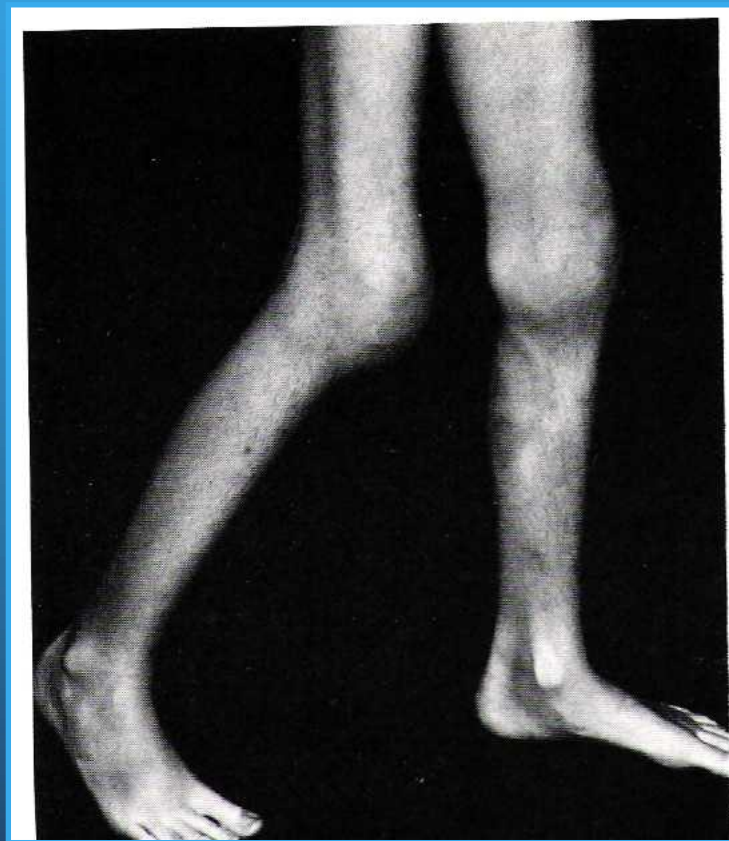


PASADO DE LA HEMOFILIA (XVI)

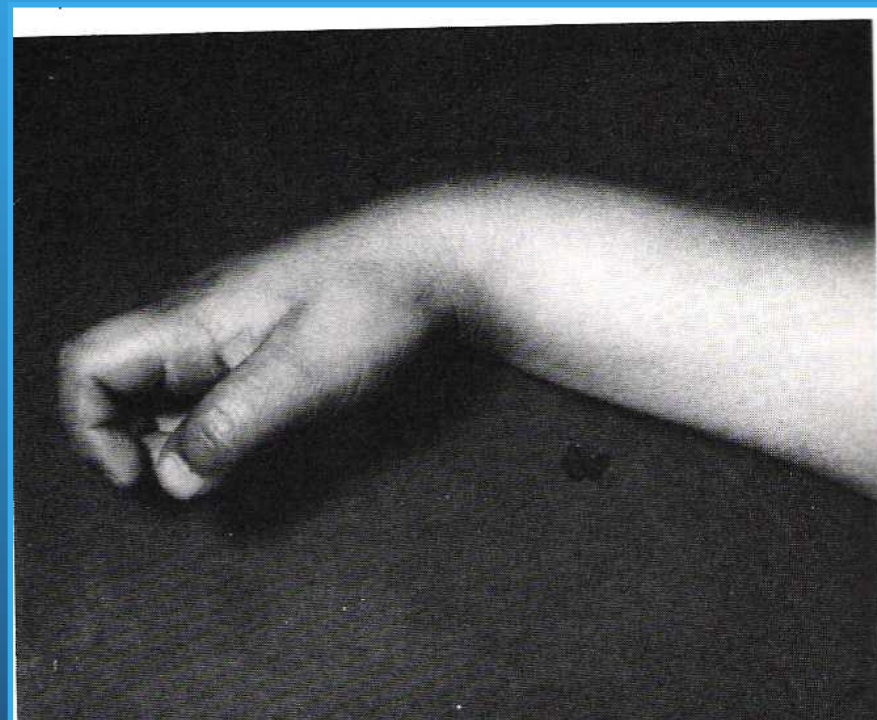
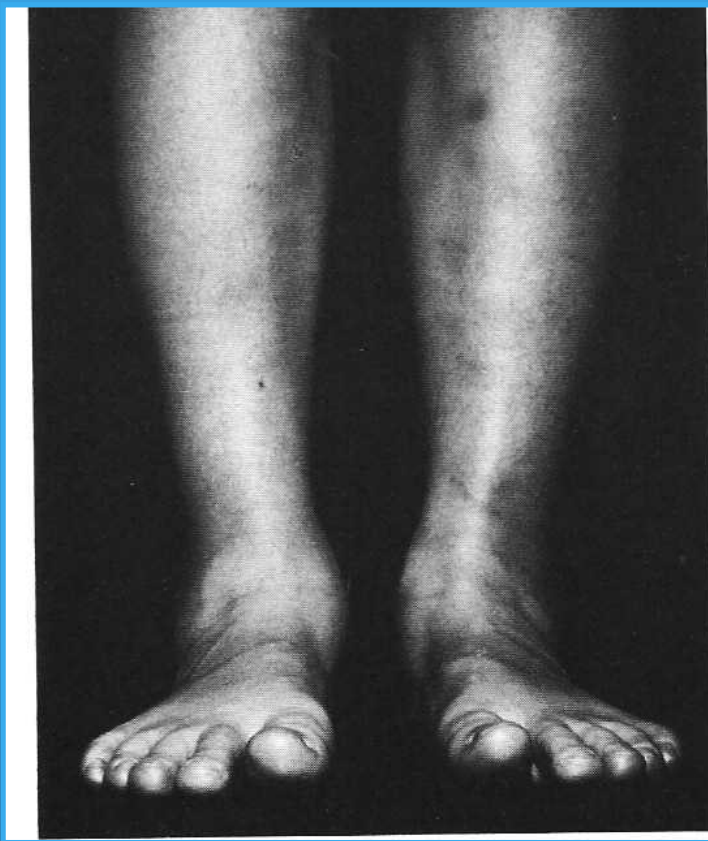
**CASA REAL ESPAÑOLA.
Pasado y presente**



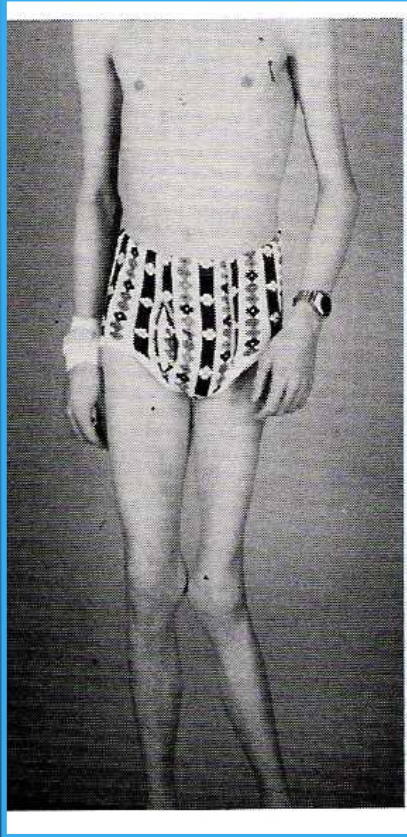
PASADO DE LA HEMOFILIA



PASADO DE LA HEMOFILIA



PASADO DE LA HEMOFILIA

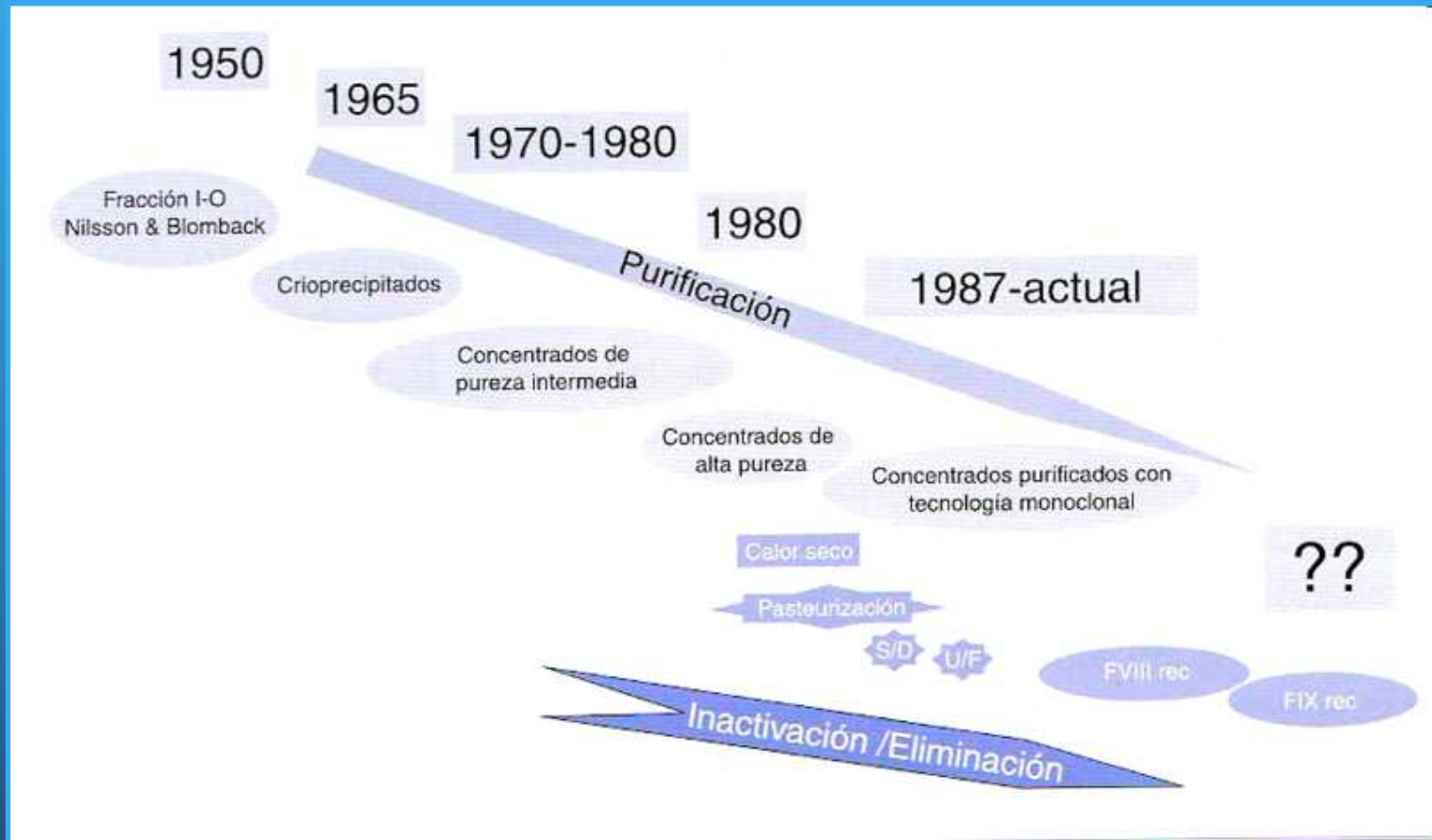


- Aunque todas estas imágenes pertenecen al pasado, gracias a los nuevos tratamientos. Por desgracia hay partes en el mundo donde todavía es frecuente ver imágenes como ésta.
- El futuro de la Hemofilia pasa por erradicar estas complicaciones

PRESENTE DE LA HEMOFILIA (I)

- 1968.- Primer concentrado comercial de FVIII.
- 1977.- Manucci: DDAVP produce incremento de FVIII y FvW.
- 1980.- Encefalopatía espongiforme bovina (EEB) en Reino Unido.
- 1982.- Clonación de gen de FIX (Choo y col.). Primeros casos de SIDA.
- 1984.- Clonación de gen FVIII (Gitschier y col.)
- 1985: Técnica PCR (Saiki y col.). Diagnóstico molecular y potenciación de estudios de terapia génica.

HISTORIA DE LOS TRATAMIENTOS



PRESENTE DE LA HEMOFILIA (II)

- 1989.- Identificación de virus de hepatitis C.
- 1991.- Pruebas diagnósticas para virus hepatitis C.
- 1992.- Primeros productos recombinantes de FVIII.
- 1995.- Primer caso de enfermedad de Creutzfeldt - Jakob variante.
- 1997.- Primeros productos recombinantes de FIX.
- 1998.- Se inician estudios de terapia génica en humanos.

PRESENTE Y FUTURO DE LA HEMOFILIA



EVOLUCIÓN DE LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS

Producto	Año	Actividad específica (UI/mg)
Plasma	1940	0,001
Precipitación por pH	1962	0,05
Crioprecipitado	1965	0,01
Concentrado de FVIII	1965	0,2
FVIII de pureza intermedia	1970 - 1980	1,5 - 50
FVIII de alta pureza	1980 - 2000	50 - 200
Monoclonal	1987	2500
Recombinante	1992	4000

PREPARADOS DISPONIBLES

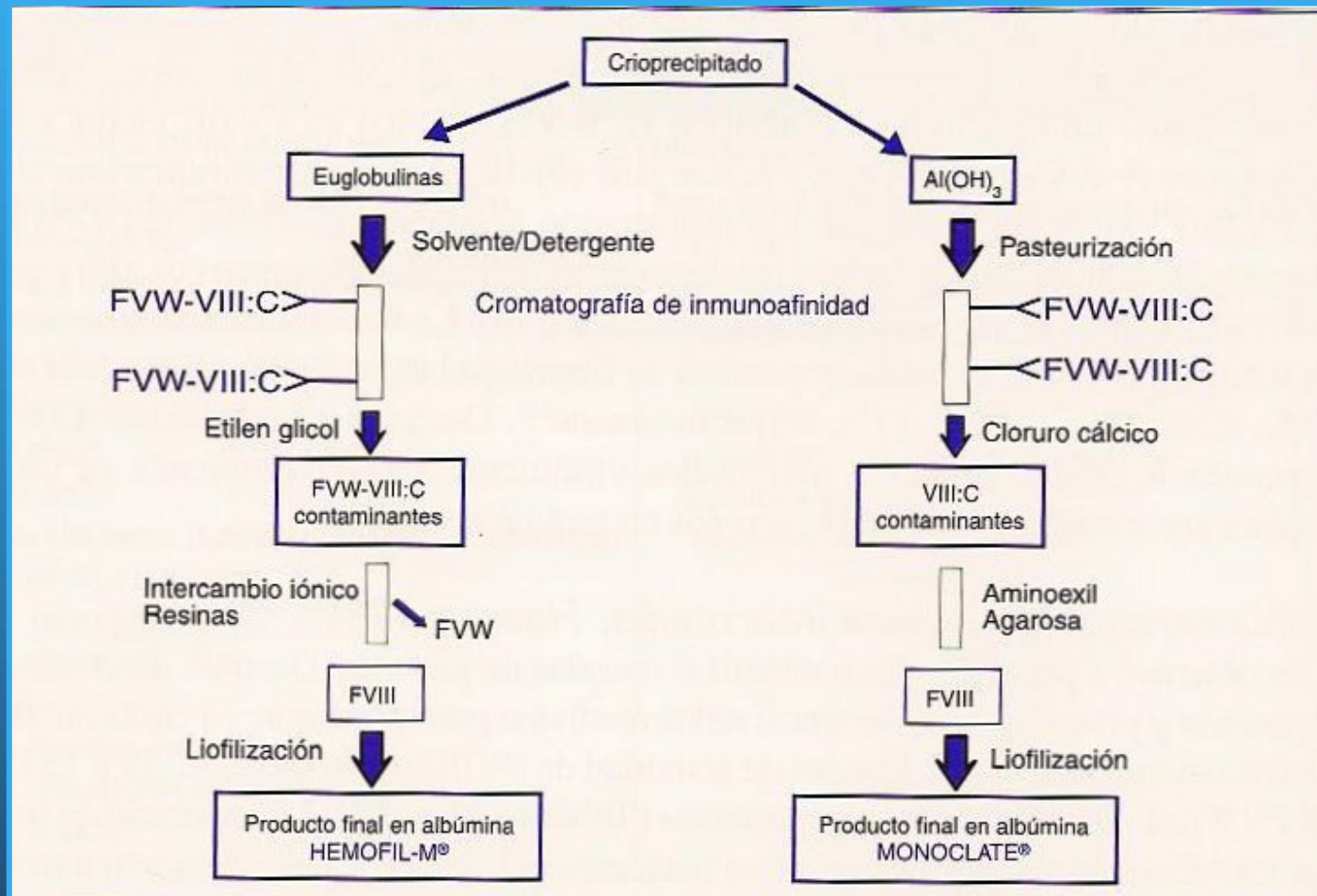
Preparado	Compañía	Fuente el plasma	Fraccionamiento	Método de inactivación viral	Actividad específica UI/mg	Comentarios
Crioprecipitado	Banco de sangre	Donantes NR aféresis ± DDAVP	Crioprecipitación	Solvente detergente Azul de metileno		En desuso
Beriate P® = Beriate HS®	Aventis	Europa y EE UU R y NR. Aféresis.	Cromatografía intercambio iónico	Pasteurización 60 °C, 10 h	≥ 100	Contiene trazas de FWW
Fanhdí®	Grifols	EE UU: aféresis R España: plasma o aféresis NR	Unión heparina Cromatografía	TNBP/polisorbato 80 Calor seco 80 °C, 72 h	≥ 100	Adición de ALB Contiene FWW
Haemate-P®	Aventis	Europa y EE UU R y NR. Aféresis.	Precipitación múltiple Cromatografía: intercambio iónico	Pasteurización 60 °C, 10 h	15	Adición de ALB Contiene FWW
Hemofil-M®	Baxter	EE UU Aféresis R.	Cromatografía: afinidad Ac. monoclonal	TNBP/Tritón 100	> 2.000	Adición de ALB Contiene FWW no funcionante
Monoclata-P®	Aventis	USA Aféresis R.	Cromatografía: afinidad Ac. monoclonal	Pasteurización 60 °C, 10 h	> 3.000	Adición de ALB No contiene FWW
Kogenate® = Helixate®		Ninguna Recombinante	Cromatografía: intercambio iónico. Inmunofinidad.	Calentamiento 40 °C, 8 h	4.000	Adición de ALB
Kogenate Bayer Helixate®	Bayer Aventis	Ninguna Recombinante	Cromatografía: intercambio iónico. Inmunofinidad.	TNBP/polisorbato 80	> 4.000	Formulado en sucrosa No ALB.
Recombinate® = Bioclata®	Baxter Aventis	Ninguna Recombinante	Cromatografía: intercambio iónico. Inmunofinidad.		> 4.000	Adición de ALB Contiene FWW no funcionante
Refacto®	Wyeth, Genetics Institute	Ninguna Recombinante	Precipitación múltiple	TNBP/Tritón 100	13.000	Depleción dominio B No ALB
Hyate C®	Speywood	Plasma de cerdo	Precipitación múltiple	Ninguna		Uso en pacientes con inhibidor

R: remunerado. NR: no remunerado. ALB: albúmina. Ac: anticuerpo.

PRESENTE Y FUTURO



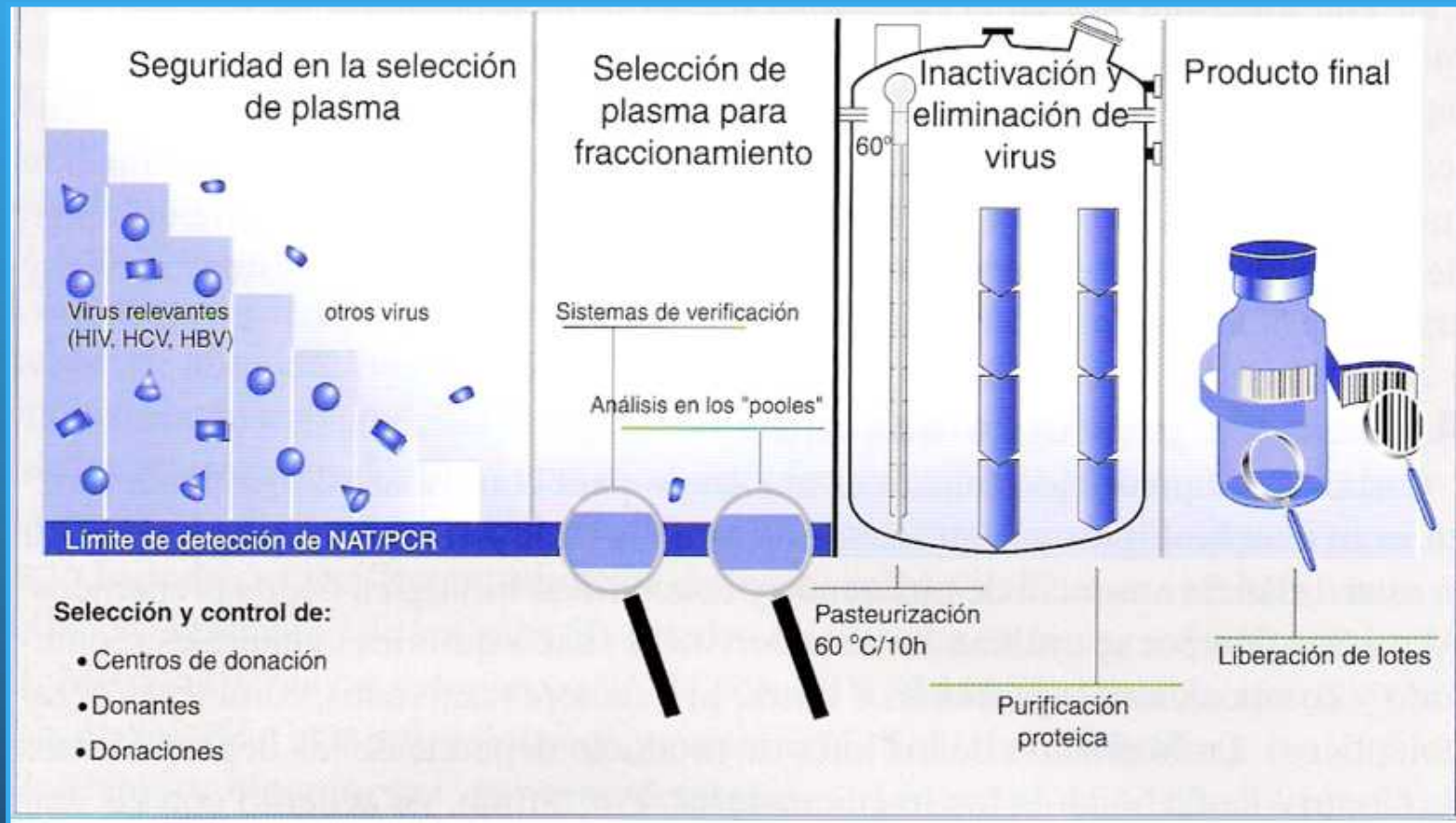
PRODUCTOS MONOCLONALES



PRESENTE Y FUTURO



SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS PLASMÁTICOS



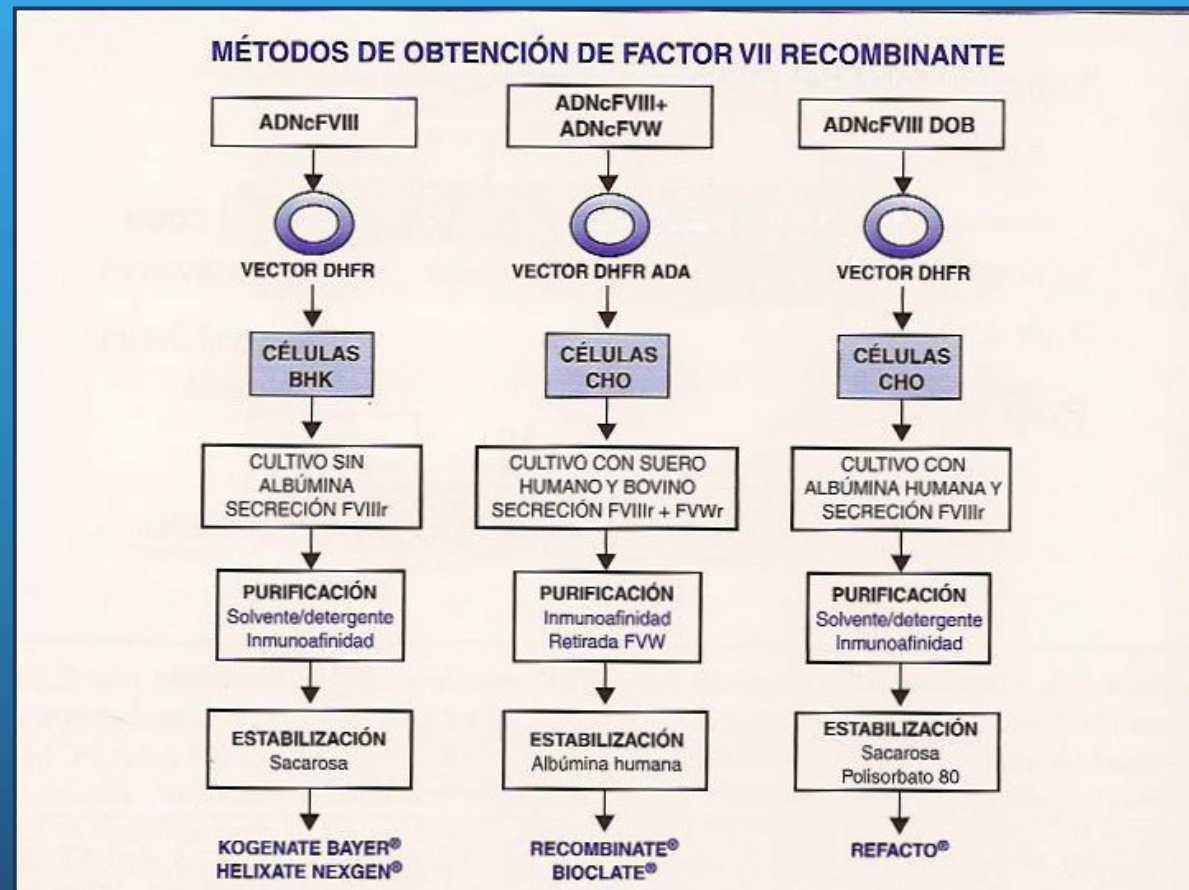
PRESENTE Y FUTURO



PRESENTE Y FUTURO



OBTENCIÓN DE FVIII RECOMBINANTES





Factores recombinantes para el tratamiento en la Hemofilia

Products	Cell line	Gene	Protein in culture medium	Murine mAbs	Human albumin as stabilizer	Viral inactivation removal	Generation
Recombinate	CHO	VIII VWF	Bovine albumin, insulin, aprotinin	Yes	Yes	No	1
Helixate NexGen Kogenate-Bayer	BHK	VIII	Human albumin	Yes	No	SD and high salt concentration hold step	2
Refacto	CHO	B domain deleted VIII	Human albumin, insulin, aprotinin	Yes	No	SD	2
Advate NovoSeven	CHO	VIII VWF	No	Yes	No	SD	3
	BHK	VII	Foetal calf serum (Bovine)	Yes	No	SD	2
Benefix	CHO	IX	No	No	No	NF	3
BDDrFVIII AF	CHO	VIII	No	No	No	SD & NF	

BHK, baby hamster kidney; CHO, Chinese hamster ovary; SD, solvent detergent; NF, nanofiltration; mAbs, monoclonal antibodies.

A pesar de las mejoras de seguridad conseguidas con los productos recombinantes, hay algunos 'gaps' de seguridad que todavía mantienen por causa del uso de proteínas de origen animal o humano en sus procesos de producción y formulación final.

Keeling D, et al. UKHCDO guideline. Haemophilia 2008; UKHCDO guideline. Haemophilia 2003; Batlle J, et al. Consensus opinion. Blood Coag. And Fibrin. 2008; Jakubik JJ, et al. Haemophilia 2004

Guías y Consensos frente a la selección de productos para el tratamiento de la hemofilia

- **UKHCDO guidelines, 2008**

- Los pacientes con hemofilia deberían ser tratados con productos recombinantes
- Aquellos recombinantes cuyo proceso de producción y formulación tenga menos adición de proteínas humanas o animales reducirán el riesgo de exposición a agentes patógenos

- **Spanish consensus opinion, 2008**

- Un cambio desde productos plasmáticos a recombinantes debería ser gradualmente realizado en cada centro (por ejemplo, un periodo de 3 años podría ser considerado como estándar).

FUTURO DE LA HEMOFILIA



EPÍLOGO (I)

- Hay otras historias sobre la Hemofilia:
 - La de la Federación Mundial de Hemofilia fundada por Frank Snabel.
 - La de las Asociaciones Nacionales (100 países miembros).
 - La de la Federación Española de Hemofilia cuyo máximo representante fue José Alonso, impulsor y primer patrón de la Real Fundación Victoria Eugenia, que patrocina este evento.
 - Las de la Asociaciones Provinciales y Regionales, con personas anónimas que siguen trabajando por la mejor calidad de vida de los hemofílicos y sus familias.

EPÍLOGO (II)

- La de médicos y profesionales de la salud que trabajaron por y para la Hemofilia en mi país (ya ausentes): Dres. Villar, Magallón, Martín, entre otros.
- La de pacientes que nos dejaron huella: Diego Manzano, Juanito, Manu, Javi, Quique y tantos otros.
- La de pacientes que resumen la historia: De países en vías desarrollo, con secuelas articulares, y que no disponen hoy día de tratamiento eficaz que mejore su calidad.
- La de portadoras y familiares que confían en los avances de la Medicina.
- La de tantos otros que conocemos entre todos y que nunca veremos escrita en los anales de la Hemofilia.

MUCHAS GRACIAS

