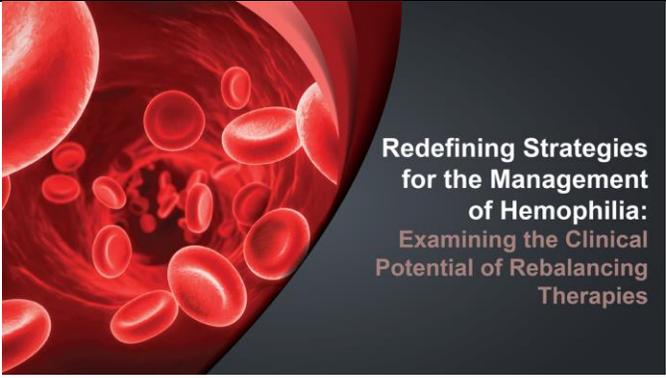
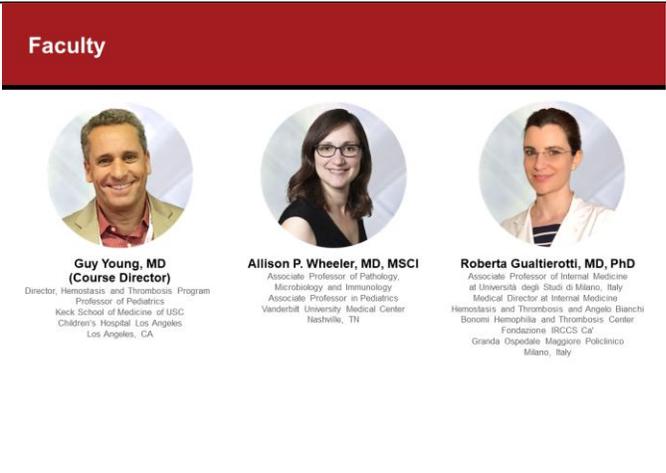
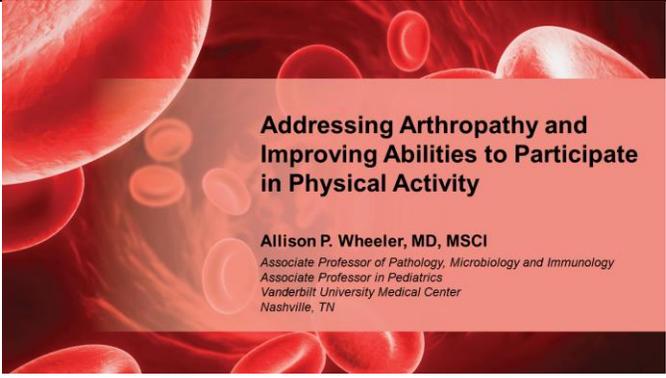


Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

1.	 <p>Redefining Strategies for the Management of Hemophilia: Examining the Clinical Potential of Rebalancing Therapies</p>	<p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Hola, mi nombre es Guy Young y estoy encantado de presentarles este programa llamado "Redefinir las estrategias de gestión de la hemofilia: Análisis del potencial clínico de los agentes de reequilibrado".</p>
2.	 <p>Improving Quality of Life for People Living with Hemophilia: Strategies to Stratify Joint Damage Risk and Allow Increased Participation in Physical Activity</p>	<p>Esta es la segunda de las dos actividades. Se llama "Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física".</p>
3.	 <p>Faculty</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Guy Young, MD (Course Director) <small>Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics Keck School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</small></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Allison P. Wheeler, MD, MSCI <small>Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</small></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Roberta Gualtierotti, MD, PhD <small>Associate Professor of Internal Medicine at Università degli Studi di Milano, Italy Medical Director of Internal Medicine Hemostasis and Thrombosis and Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center Fondazione IRCCS Càr Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano, Italy</small></p> </div> </div>	<p>Así que ya me he presentado. Me acompaña en esta actividad la profesora Allison Wheeler. Allison es profesora asociada de patología, microbiología e inmunología y profesora asociada de pediatría en la Universidad de Vanderbilt. Y también la profesora Roberta Gualtierotti. La Dra. Gualtierotti es profesora asociada de medicina interna en la Universidad de Milán, y también trabaja en el Centro de Hemofilia y Trombosis Angelo Bianchi Bonomi en Milán, Italia.</p>
4.	 <p>Addressing Arthropathy and Improving Abilities to Participate in Physical Activity</p> <p>Allison P. Wheeler, MD, MSCI <small>Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</small></p>	<p>Primero la Dra. Wheeler. Todo suyo. Y nos van a dar la información sobre cómo abordar la artropatía y mejorar las capacidades para participar en la actividad física.</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>Gracias, Dr. Young. Así que vamos a dedicar un tiempo a abordar la artropatía y a la mejora de la capacidad de participar en actividades físicas de nuestros pacientes con hemofilia.</p>

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

<p>5.</p>	<p>Patient Outcomes and Response to Innovation</p> <p>Skinner MW, et al. Hemophilia. 2020;26:17-24. Sinastava A, et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 6):1-158.</p>	<p>Me ha gustado mucho esta imagen (que surgió de un artículo publicado en 2020 de Mark Skinner), que analiza a los pacientes con hemofilia y cómo podemos pensar en su tratamiento, tanto en el contexto de la equidad en salud como de la curación funcional. Así que, a medida que ha mejorado nuestra capacidad de proteger a los pacientes con hemofilia de las hemorragias y proteger sus articulaciones y músculos del daño sostenido, hemos podido pasar de preocuparnos sólo por la supervivencia, por prevenir una muerte prematura o por mejorar la salud articular a que ahora los pacientes hemofílicos son capaces de participar en la vida diaria, tienen una mejor calidad de vida, pueden subir escaleras y seguir con su trabajo, su carrera profesional y su vida familiar con limitaciones mínimas. Pueden realizar diversas actividades físicas en las que, hace años, probablemente nunca hubiéramos pensado y optimizar realmente su salud y bienestar, porque los medicamentos de que disponemos ahora pueden alcanzar el nivel de hemostasia normal o normalizada. Me encanta el optimismo en esta imagen y me encanta lo que representa para nuestros pacientes y las posibilidades. Entonces, con esto en mente, hablemos un poco acerca de dónde hemos estado y qué sabemos y a dónde vamos.</p>
<p>6.</p>	<p>Poor Correlation Between Arthropathy and Bleeding Rates</p> <ul style="list-style-type: none"> Arthropathy is detected even in patients with few or no apparent bleeds¹⁻⁵ In patients with established joint damage, joint deterioration often progresses even if few or no further joint bleeds occur⁶ These findings indicate that patients may have unrecognized bleeding episodes, which could contribute to the development of hemophilic arthropathy <p>MRI: magnetic resonance imaging. ¹ Image reproduced for educational purposes only from Manco-Johnson MJ, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2007;357:535-544. ² Olivei M, et al. <i>Hemophilia</i>. 2012;18:369-374. ³ Kott J, et al. <i>J Thromb Haemost</i>. 2012;12:2484-2492. ⁴ Di Minno MND, et al. <i>Hemophilia</i>. 2013;19:e167-e173. ⁵ Sinastava A, et al. <i>Hemophilia</i>. 2020;26(suppl 6):1-158. ⁶ Rodriguez-Mancha E, et al. <i>Hemophilia</i>. 2011;17(suppl 2):1-2.</p>	<p>Una cosa que sabemos es que existe una muy mala correlación entre las tasas de artropatía o artropatía articular y de hemorragia. Por tanto, la artropatía se detecta incluso en pacientes con pocas hemorragias o ninguna. Y pueden ver en la imagen del lado derecho de esta pantalla los datos del artículo fundamental de Marilyn Manco-Johnson sobre el beneficio de la profilaxis. Y pueden ver en la parte horizontal del gráfico el número de hemorragias</p>

		<p>en articulaciones índice clínicamente evidentes, y que va de 0 a 25. Y luego puede ver en la cara vertical de la gráfica la puntuación de la resonancia magnética (RM). Y aunque la mayoría de los pacientes sin hemorragias articulares clínicamente evidentes también tenían puntuaciones bajas en la RM, se puede ver que hay pacientes sin hemorragias articulares claras con puntuaciones más altas en la RM, lo que indica un mayor daño. Y pueden ver que hay pacientes con 15 a 20 hemorragias articulares con puntuaciones muy bajas en la RM. Por tanto, esta mala correlación es algo que siempre hemos visto y es realmente importante para demostrar nuestra falta de comprensión, o falta de comprensión clara, sobre lo que está sucediendo en las articulaciones de nuestros pacientes. Sabemos que hay pacientes con daño articular establecido y deterioro articular que presentan un empeoramiento de su enfermedad aunque no se produzcan más hemorragias articulares. Y sabemos que hay algo en marcha. Hay algo infradiagnosticado, ya sean episodios hemorrágicos o microhemorragias, que contribuyen a la artropatía hemofílica y que todavía necesitamos conocer mejor.</p>
7.	<p>Joint Health Is a Contributing Factor to QOL</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ QOL scores in people with hemophilia vary based on multiple different factors: Age, severity of hemophilia, history of long hospitalizations, frequent visits to doctors, and joint health ▪ QOL is significantly decreased by <ul style="list-style-type: none"> — ≥2 target joints — Higher frequency of joint pain — History of joint surgery ▪ Moderate-to-vigorous physical activity has been documented as decreased in people with hemophilia compared with controls (34.6 min/d vs 65.2 min/d) <p><small>Carroll L, et al. Patient Prefer Adherence. 2019;13:941-957. Putz P, et al. Hemophilia. 2021;27:e260-e266.</small></p>	<p>También sabemos que la salud articular es un factor que contribuye significativamente a la calidad de vida. Las puntuaciones de calidad de vida de las personas con hemofilia varían en función de varios factores diferentes o de varios componentes: su edad, la gravedad de su enfermedad, sus antecedentes de hospitalizaciones, la frecuencia con la que acuden a sus médicos y cuál es su salud articular en general. Pero también vemos cambios importantes, específicamente disminución de la calidad de vida, cuando los pacientes tienen 2 o más articulaciones diana, tienen más frecuencia</p>

		<p>de dolor articular o tienen antecedentes de cirugía articular. Y lo que sabemos es que, a medida que se produzca este aumento del daño articular y este aumento del dolor articular, se producirá una disminución de la actividad física. Y, específicamente, cuando observamos actividad física moderada a vigorosa, esta actividad disminuye en los pacientes con hemofilia en comparación con los controles. Por tanto, los pacientes con hemofilia realizan 34,6 minutos al día de actividad física moderada o enérgica en comparación con 65,2 minutos en los controles. Así que, de nuevo, influye en la calidad de vida y en lo que nuestros pacientes son capaces de hacer.</p> <p>NOTA: Consecuencias de la disminución de la actividad = aumenta la grasa corporal media, disminuye la masa muscular de las extremidades inferiores.</p> <p>Se supone que la disminución de la actividad se debe al exceso de cautela y al dolor.</p>
8.	<p>Known Variables That Influence Joint Damage</p> <p>Gene mutations</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>F8</i> or <i>F9</i> genes → inversion, deletion, insertion, and nonsense mutations are associated with increased risk for a severe phenotype ▪ Genes encoding for homeostatic iron regulator protein (HFE) → increased number of hemarthrosis and number of affected joints ▪ Inflammatory and immune genes (<i>NOD2</i>, <i>TLR10</i>, <i>HLA B27</i>) → increased risk of range of motion abnormalities or greater risk of synovitis <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"> <p>Non-modifiable genetic changes have influences that can alter phenotype</p> </div> <p><small>Gooding R, et al. J Blood Med. 2021;12:209-220</small></p>	<p>¿Qué variables influyen en el daño articular? Bueno, algunas cosas de las que no podemos hacer nada. Y estas son las mutaciones genéticas. Por lo tanto, los pacientes con mutaciones genéticas del factor VIII o del factor IX más significativas: inversiones, deleciones, inserciones y mutaciones sin sentido que dan lugar a un aumento del fenotipo grave. Estas son cosas que no hemos podido controlar hasta este momento. También sabemos que existen genes que codifican otros componentes hemostáticos, como proteínas reguladoras del hierro y genes inflamatorios e inmunitarios que van a aumentar el número de episodios de hemartrosis que presentan los pacientes, el número de articulaciones afectadas que presentan los pacientes o las anomalías en su rango de</p>

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

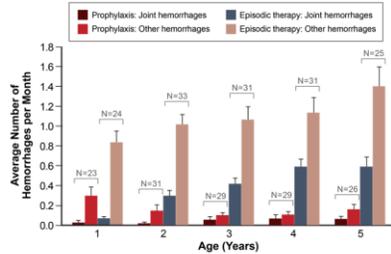
		<p>movimiento y, por tanto, aumentan su riesgo de sinovitis. Por tanto, en general, estos cambios genéticos no modificables pueden alterar los fenotipos de los pacientes. Aunque no podemos hacer nada sobre estas mutaciones genéticas, ¿qué podemos pensar más?</p> <p>NOTA: Aunque no podemos modificar la gravedad de la enfermedad ni la genética de un paciente, podemos intervenir con profilaxis para intentar minimizar la hemorragia y mejorar la actividad (y, por tanto, quizá la densidad mineral ósea). →</p>
9.	<p>Known Variables That Influence Joint Damage (cont)</p> <p>Disease severity/factor trough</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Joint bleeding is the hallmark of severe hemophilia, and repeated joint bleeds lead to inflammation and arthropathy in joint(s) ▪ Approximately 30% of patients with moderate hemophilia experience clinically significant joint bleeds <ul style="list-style-type: none"> – Factor activity of 1%-3% is now considered insufficient to prevent bleeding ▪ Patients with mild hemophilia and those with a single <i>F8</i> gene mutation have a higher rate of arthropathy than the general population <p><small>Gooding R, et al. J Blood Med 2021;12:205-220</small></p>	<p>Bueno, podemos pensar un poco más en la gravedad de la enfermedad en nuestros pacientes y en cuáles son sus niveles de factor y cómo podemos optimizar la reposición de factores para reducir al mínimo la hemorragia articular. Por tanto, la hemorragia articular es el rasgo distintivo de la hemofilia grave; sabemos que las hemorragias articulares repetidas provocan inflamación y artropatía. Y sabemos que los pacientes con hemofilia van a experimentar hemorragias articulares importantes, en torno al 30 % de los pacientes. Solíamos tener el objetivo de un nivel de actividad de factor del 1 % al 3 % como el punto de partida básico que buscamos que ayude a prevenir el daño articular. Pero ahora sabemos que eso probablemente sea insuficiente. Y sabemos que estos pacientes con hemofilia moderada o leve o aquellos con una sola mutación del gen del factor VIII, denominados históricamente portadores, van a tener una tasa más alta de artropatía que la población general.</p>

10.

Known Variables That Influence Joint Damage (cont)

Prophylaxis

- Starting prophylaxis early (aged 2-3 years) reduces the risk of arthropathy
- Continuing prophylaxis throughout life and remaining adherent to prophylaxis have been associated with decreased joint changes



Gooding R, et al. J Blood Med. 2011;12:209-220. Image reproduced for educational purposes only from Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544

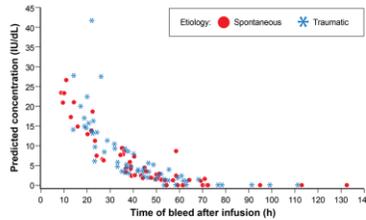
Entonces, ¿cuáles son algunas variables conocidas que influyen en el daño articular y cómo podemos prevenirlo? Se ha demostrado que el tratamiento profiláctico ayuda a reducir al mínimo las hemorragias articulares en pacientes con hemofilia. Y esto mejora si comenzamos la profilaxis a una edad más temprana y continuamos la profilaxis durante toda la vida. Por tanto, en la tabla del lado derecho de esta diapositiva se muestran datos del artículo fundamental de Marilyn Manco-Johnson en 2007. El lado horizontal de la tabla indica la edad de cada paciente en años. Así tenemos, 1, 2, 3, 4 ó 5. Y luego el lado vertical observa el número promedio de hemorragias por mes. Puede ver las hemorragias articulares en los pacientes que reciben profilaxis en rojo oscuro y otras hemorragias en los pacientes que reciben profilaxis en rojo brillante. Y luego, en el azul, las hemorragias articulares de los pacientes en tratamiento episódico frente a otras hemorragias de los pacientes en tratamiento episódico en el tostado. Como observamos horizontalmente en toda esta tabla, puede verse que los pacientes que estaban recibiendo profilaxis empiezan con menos hemorragias y siguen teniendo menos hemorragias en las articulaciones y otras hemorragias que los pacientes que reciben tratamiento episódico. En concreto, las demás hemorragias de los pacientes que reciben tratamiento episódico y las hemorragias articulares están aumentando en todos los grupos de edad de los pacientes de este estudio. Así que, de nuevo, iniciar la profilaxis pronto y continuarla y que los pacientes la cumplan va a ser algo que mejore el daño articular.

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

11.

Protection From Bleeding

- Initial prophylactic goal of >1% factor activity is inadequate for all patients with hemophilia.
- WFH defines prophylaxis as regular hemostatic agent use to prevent bleeding and ensure a QOL similar to non-hemophilic individuals.
- Optimal factor dosing is individual; population PK studies indicate >20% FVIII activity offers greater protection from bleeding.



FVIII factor VIII, PK, pharmacokinetics. Nilsson M, et al. J Intern Med. 1992;232:25-32. Image reproduced for educational purposes only from Valentino LA, et al. Hemophilia. 2016;22:514-520.

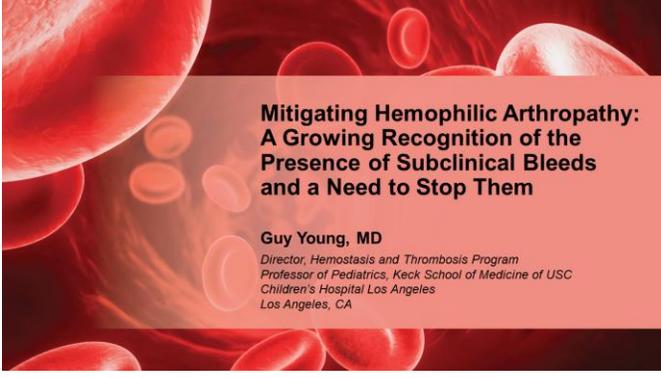
¿Qué ocurre con una protección más general frente a las hemorragias y cómo protegemos a nuestros pacientes frente a las hemorragias? ¿Cómo pensamos en la profilaxis? En la actividad del factor. De nuevo, históricamente más del 1 % era el objetivo del tratamiento profiláctico. Eso era lo que buscábamos. Pero la Federación Mundial de la Hemofilia ha dado esta nueva definición de profilaxis: "La administración regular de un hemostático con la finalidad de prevenir las hemorragias en pacientes con hemofilia, al tiempo que les permite llevar una vida activa y conseguir una calidad de vida comparable a la de las personas no hemofílicas". Esto tiene un impacto. Esto nos está diciendo que realmente queremos que nuestros pacientes con hemofilia vivan vidas similares a las personas sin hemofilia, y podemos hacerlo administrándoles profilaxis. Pero es más difícil de lo que se suponía. La imagen de la derecha de esta diapositiva muestra datos de estudios de farmacocinética poblacional que han indicado que, aunque damos a los pacientes nuestras infusiones y esperamos que se produzcan hemorragias — tanto espontáneas como traumáticas — después de las infusiones, se producen hemorragias en pacientes muy próximos al momento de la infusión, en las 10 horas siguientes a la infusión. Y podemos ver que a medida que los pacientes experimentan actividades de factores que son más altas durante más tiempo, se encuentran mejor, pero seguimos viendo hemorragias en esos puntos temporales más tempranos. Por tanto, el nivel exacto del factor que están los pacientes o el momento exacto en que han estado en niveles más altos, aunque útil y un buen objetivo, es algo sobre lo que debemos pensar más.

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

		<p>NOTA: Como se observa en la figura, los pacientes sufrieron hemorragias articulares espontáneas y traumáticas en varias actividades factoriales, con hemorragias espontáneas en más del 10 %.</p>
<p>12.</p>	<p>Increased Protection From Bleeding Can Lead to Increased Physical Activity</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Providers do make recommendations to increase factor dosing or time factor dosing with higher intensity activities ▪ Case series of patients on Fc-fusion proteins allows for individualization of factor dosing to facilitate various sporting activity ▪ Patients in Explorer7 clinical trial demonstrated 30 minutes of additional moderate-to-vigorous physical activity per day (12 hours awake) on concizumab compared with pre-concizumab prophylaxis <p><small>Negre C, et al. Hemophilia. 2013;19:487-498. Wang M, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27:737-744. Vilanai Martínez L, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):563a-563b.</small></p>	<p>Por tanto, sabemos que el aumento de la protección frente a productos con o sin factores y el aumento de la protección frente a las hemorragias pueden dar lugar a un aumento de la actividad física. Históricamente, los proveedores han estado haciendo recomendaciones para aumentar las dosis de factor o la dosis de factor de tiempo para permitir actividades de mayor intensidad, como la administración de dosis de factor inmediatamente antes de eventos deportivos o la administración posiblemente en días consecutivos debido a la intensidad de los eventos deportivos. Hay series de casos que analizan productos de semivida prolongada. En concreto, un análisis de las proteínas de fusión de Fc que permite una individualización cuidadosa de la dosificación del factor, tanto la cantidad como la frecuencia, para facilitar diversas actividades deportivas en las que quizá no hemos permitido participar a pacientes con hemofilia en el pasado. En cuanto al ensayo clínico explorer7, los pacientes llevaron un monitor de actividad antes del ensayo y durante un período de observación, así como durante el ensayo durante varias semanas, y mostraron un aumento de la actividad física moderada o energética todos los días. En concreto, 30 minutos de aumento de la actividad si las personas estaban despiertas durante, por ejemplo, un día de 12 horas cuando estaban recibiendo profilaxis con concizumab en comparación con cuando estaban recibiendo</p>

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

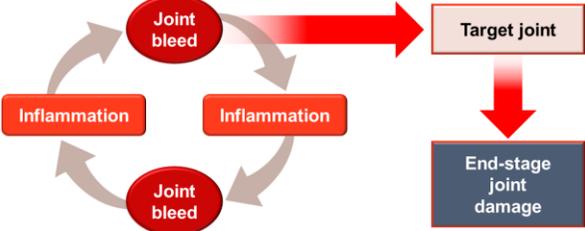
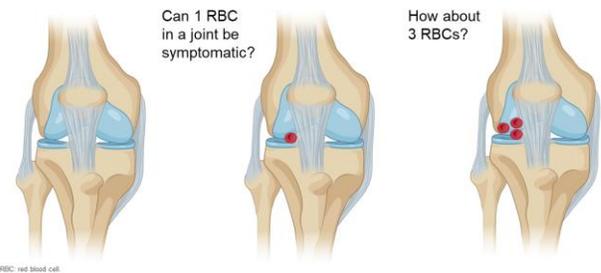
		<p>profilaxis alternativa en la parte de preconizumab del ensayo.</p> <p>NOTA: La sustitución óptima del factor para la actividad física no está bien definida.</p>
13.	<p>Modern Therapy for Patients With Hemophilia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ As prophylactic therapy has been more readily adopted and newer/easier prophylactic options have become available, patients with hemophilia have experienced life-changing benefits <ul style="list-style-type: none"> — Bleeding prevention → protection from joint damage and life-threatening bleeding → decrease in missed school/work, increased physical activity, and QOL improvements → normal life expectancy ▪ Increases in physical activity include ADLs as well as sports/physical activity participation ▪ Complete understanding of optimal prophylaxis is not fully established 	<p>Por tanto, a medida que pensamos en el tratamiento moderno de los pacientes con hemofilia, debemos pensar en la profilaxis como algo que debemos personalizar. El tratamiento profiláctico tiene que poder seguirse con facilidad. Tiene que ser fácil para los pacientes si eso es lo que necesitan para poder participar en las actividades que desean, y tienen que poder elegir su profilaxis en función de las experiencias de vida que tienen. Así que, mientras pensamos primero en prevenir la hemorragia, luego vamos a protegernos del daño articular y de los eventos que ponen en peligro la vida. Vamos a reducir la cantidad de faltas a la escuela o al trabajo. Vamos a permitir mayores mejoras en la actividad física y en la calidad de vida, y luego pasaremos a una esperanza de vida más normal a medida que cada una de nuestras opciones profilácticas mejore e individualice para los pacientes. Los aumentos de la actividad física pueden incluir actividades de la vida diaria, así como deportes o participación en actividades físicas según el paciente, sus objetivos y otros límites que tenga en su vida. Y realmente necesitamos optimizar nuestro conocimiento de cada paciente y esos objetivos para optimizar su profilaxis. Pero todavía no lo hemos conseguido completamente. Y esta profilaxis óptima es algo en lo que todavía estamos trabajando para alcanzar todos estos objetivos.</p>

<p>14.</p>		<p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Muchas gracias, Allison. Ha sido una excelente introducción a nuestro programa. Y ahora entro yo para hablar sobre la hemorragia subclínica. Así pues, Reducir la artropatía hemofílica: Un creciente reconocimiento de la presencia de hemorragias subclínicas y de la necesidad de detenerlas.</p>
<p>15.</p>	<p>What Is the Goal of Hemophilia Treatment?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Is it to prevent bleeding? <ul style="list-style-type: none"> — Studies of new drugs use bleeds/ABR as the primary endpoint ▪ Is it to maintain healthy joints? <ul style="list-style-type: none"> — Sure, this is perhaps more important goal, but... — Not all damaging bleeds are in the joints <p><small>ABR: annualized bleeding rate.</small></p>	<p>¿Cuál es el objetivo del tratamiento de la hemofilia? Puede parecer una pregunta tonta, pero a veces me ayuda a pensar tranquilamente sobre mis pacientes. ¿Es para prevenir las hemorragias? Todos los estudios de nuevos fármacos utilizan hemorragias/tasa anualizada de hemorragias (TAH) como criterio de valoración principal. ¿O es para mantener las articulaciones sanas? Por supuesto, este es un objetivo importante, pero no todas las hemorragias dañinas se producen en las articulaciones.</p>
<p>16.</p>	<p>What Is the Goal of Hemophilia Treatment? (cont)</p> <p>My thoughts:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemophilia treatment should be aimed at preventing the permanent sequelae of bleeding in any part of the body <ul style="list-style-type: none"> — While preventing overt bleeds is a big part of this and is what studies measure, we must be aware that subclinical bleeding can also result in joint damage — We also need to be able to prevent overt and subclinical ICH <ul style="list-style-type: none"> • How often due small brain bleeds occur and are they "damaging"? <p><small>ICH: intracerebral hemorrhage.</small></p>	<p>Por tanto, mi opinión es que el tratamiento de la hemofilia debe estar dirigido a prevenir las secuelas permanentes de la hemorragia en cualquier parte del cuerpo. Así que, por supuesto, el objetivo de la hemofilia es prevenir las hemorragias; yo estaba siendo un poco facetista. "Provocar la reflexión" quizá sea la palabra adecuada para hacerle pensar sobre cuál es realmente el objetivo. Así que, obviamente, queremos que las personas con hemofilia lleven una vida normal, lo más normal posible. Por tanto, mi opinión es que el tratamiento de la hemofilia debe estar dirigido a prevenir las secuelas permanentes de la hemorragia en cualquier parte del cuerpo. Eso podría estar previniendo la hemorragia intracraneal en los bebés con mayor riesgo de padecerla. Prevenir las hemorragias articulares, las hemorragias</p>

		<p>musculares y cualquier tipo de hemorragia. Ahora, aunque la prevención de las hemorragias manifiestas es una parte importante es fundamental lo que miden los estudios ¿verdad? Hemorragias que se pueden ver, hemorragias manifiestas. Debemos ser conscientes de que la hemorragia subclínica también puede causar daño articular. Y mi ponencia va a tratar sobre ello. También quiero decir que necesitamos poder prevenir la hemorragia intracraneal manifiesta y subclínica. ¿Con qué frecuencia se producen pequeñas hemorragias cerebrales en la hemofilia? ¿Son perjudiciales? Creo que hay muy poca evidencia que nos ayude con eso. Cualquier objetivo estratégico en la hemofilia debe tener también eso en nuestra mente.</p>
17.	<p>So Why Is ABR the Outcome of Choice?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ It is relatively easy to measure ▪ It takes months to years to get meaningful results with subclinical bleeding as an outcome measure 	<p>Entonces, ¿por qué es la TAH el resultado de elección? Bueno, es relativamente fácil de medir. Los pacientes pueden decir de manera subjetiva "Tengo una hemorragia" o "No tengo una hemorragia" y pueden sentir cuáles son las hemorragias. Así la TAH se ha convertido en el resultado de facto preferido. Todos nos quejamos de ello: "Ah, es demasiado subjetivo" pero en realidad nadie ha encontrado uno mejor. La hemorragia subclínica como resultado también es importante. Sin embargo, la hemorragia subclínica como criterio de valoración tarda meses o años en obtener resultados significativos, y esta es una de las razones por las que no puede utilizarse en ensayos clínicos en los que queremos obtener resultados en 6 meses, un año o 2 años. Los estudios observacionales a más largo plazo son lo que nos llevará comprender realmente los efectos subclínicos de la hemorragia de cualquier tipo de nueva estrategia terapéutica.</p>

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

18.	<p>Acute Hemarthrosis</p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	<p>Aquí tenemos una hemartrosis aguda. Creo que es bastante obvio para ustedes verlo en este tipo de sangrado.</p>
19.	<p>Synovitis</p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	<p>Y ese tipo de hemorragia articular, en ese caso, fue una articulación diana. Estos son todos mis pacientes y las imágenes que tomé. Si tiene una hemorragia recurrente en una articulación diana, que puede dar lugar a sinovitis. Como ven aquí, no se trata realmente de hemorragias agudas en ninguno de estos pacientes. Los pacientes entraron en este taller con la rodilla hinchada y con sensación esponjosa. Eso es porque tienen sinovitis. Por supuesto, podrían tener una hemorragia aguda además. Y lo hacen. Pero en este caso, lo que estamos viendo es la sinovitis.</p>
20.	<p>End-Stage Arthropathy</p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	<p>Así que pasamos de la hemorragia articular, o hemorragia articular actual, a la articulación diana, y luego eso puede evolucionar a sinovitis, que finalmente evoluciona a artropatía terminal, que creo que es claramente visible aquí en este joven de la rodilla derecha donde no se puede ver ninguna de las referencias típicas. Se observa atrofia por debajo de la rodilla. Este hombre estaba básicamente confinado a una silla de ruedas hasta que se le realizó la artroplastia de rodilla.</p>

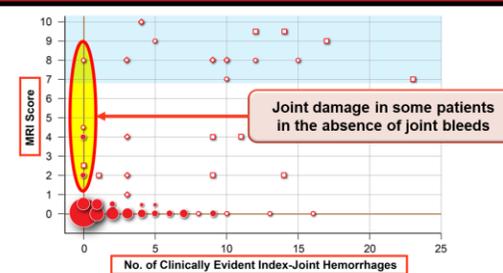
<p>21.</p>	<p>The Classical View of Joint Disease in Hemophilia</p> 	<p>Por tanto, la visión clásica de la enfermedad articular en la hemofilia es que tiene una hemorragia articular que conduce a la inflamación. Hace que la articulación sea más propensa a las hemorragias y más inflamación. Entramos en este círculo vicioso, que finalmente da como resultado las imágenes de antes. Sinovitis de las articulaciones diana, daño articular terminal. Así es.</p>
<p>22.</p>	<p>Are All Bleeds Symptomatic?</p> <p>Let's do a thought experiment</p>	<p>Ahora, ¿son sintomáticas todas las hemorragias? Hagamos un experimento mental para intentar responder a esa pregunta.</p>
<p>23.</p>	<p>Are All Bleeds Symptomatic? (cont)</p> 	<p>Aquí hay un dibujo de una rodilla. Digamos que este es nuestro experimento de pensamiento. Digamos que un glóbulo rojo entra en la articulación. Sé que puede parecer una tontería, pero se llama experimento de pensamiento porque simplemente lo estamos pensando. ¿Podemos creer que un paciente sentiría un glóbulo rojo en su articulación? No, no hay ninguna posibilidad. Son tan pequeños que no hay forma de sentir uno. ¿Y qué pasa con tres glóbulos? ¿Se sentirían tres glóbulos rojos? Podemos llevarlo al siguiente grado. ¿Qué ocurre con 1 μL o 10 μL? ¿Y con 1 mL? Es decir, ¿cuánta sangre se necesita en la articulación para que el paciente tenga alguna sensación? Creo que estarán de acuerdo conmigo en que pueden entrar cantidades minúsculas de sangre en la articulación, lo que constituye una hemorragia articular. Pero no se</p>

		sentiría. Bueno, eso es lo que quiero decir con hemorragia subclínica.
24.	<p>Are All Bleeds Symptomatic? (cont)</p> <p><i>What is the threshold amount of blood that results in a bleed being symptomatic?</i></p>	Entonces, ¿cuál es la cantidad umbral de sangre que hace que una hemorragia sea sintomática? Realmente no sabemos la respuesta.
25.	<p>Symptomatic Bleed Threshold</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Different between patients (different pain threshold) ▪ Different for each patient over time <ul style="list-style-type: none"> – Changes as patient grows from a child to an adult ▪ Different for every joint bleed within each patient ▪ Other reasons 	Y estoy seguro de que es diferente en cada paciente. Los pacientes tienen diferentes umbrales de dolor. Tienen una sensibilidad diferente para saber si sangran en la articulación o no. Podría ser diferente para cada paciente a lo largo del tiempo. Para un niño de 4 años, un niño de 12 años o un niño de 40 años. Pueden notar las cosas de manera diferente y reconocer la hemorragia antes, o quizá después de un daño articular suficiente, reconocer las hemorragias más adelante. Es muy difícil saberlo. Es diferente para cada hemorragia articular de cada paciente. Podría ser que una hemorragia articular no provoque síntomas. Y podría ser que la misma cantidad de sangre entre en la articulación y provoque síntomas. Y puede haber otras razones. Son cosas sobre las que aún estamos aprendiendo y, con suerte, podremos aprender más a lo largo de los años.

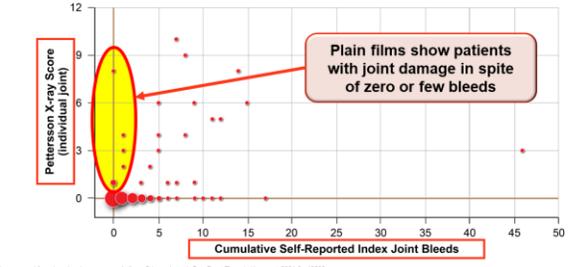
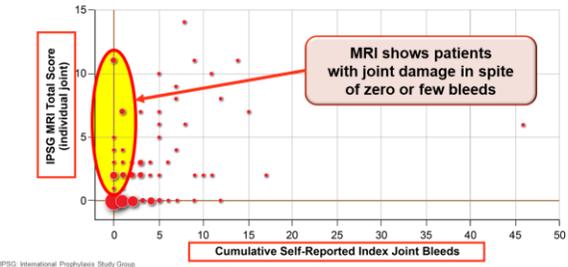
Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

<p>26.</p>	<p>How Much Blood Is Needed to Result in a Bleed?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ We don't know ▪ This has not been, and with our current technology cannot be, studied 	<p>Entonces, ¿cuánta sangre se necesita para provocar una hemorragia? Bueno, no lo sabemos. No se ha estudiado y, con nuestra tecnología actual, no se puede estudiar.</p>
<p>27.</p>	<p>Subclinical Bleeding</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ There is no direct evidence for this, but that would be difficult to prove ▪ We do, however, have indirect evidence for the existence of subclinical bleeding 	<p>Ahora bien, no hay pruebas directas de hemorragia subclínica, pero eso sería difícil de demostrar. Sin embargo, tenemos muchas pruebas indirectas de la existencia de hemorragias subclínicas. Es lo que voy a compartir con ustedes a continuación.</p>
<p>28.</p>	<p>Joint Outcome Study</p>  <p>Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia</p> <p>Marilyn J. Manco-Johnson, M.D., Thomas C. Abshire, M.D., Amy D. Shapiro, M.D., Brenda Riské, M.S., M.B.A., M.P.A., Michele R. Hacker, Sc.D., Ray Kilcoyne, M.D., J. David Ingram, M.D., Michael L. Manco-Johnson, M.D., Sharon Funk, B.Sc., PT., Linda Jacobson, B.S., Leonard A. Valentino, M.D., W. Keith Hoots, M.D., George R. Buchanan, M.D., Donna DiMichele, M.D., Michael Reche, M.D., Ph.D., Deborah Brown, M.D., Cindy Lessinger, M.D., Shirley Bleak, M.S.N., Alan Cohen, M.D., Prasad Mathew, M.D., Alison Matsunaga, M.D., Desiree Medeiros, M.D., Diane Nugent, M.D., Gregory A. Thomas, M.D., Alexis A. Thompson, M.D., Kevin McRedmond, M.D., J. Michael Soucie, Ph.D., Harlan Austin, Ph.D., and Bruce L. Evatt, M.D.</p> <p><small>Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544.</small></p>	<p>Empecemos con este estudio tan famoso. Es el Joint Outcome Study publicado en el <i>New England Journal of Medicine</i>. Es difícil de creer, hace ya 17 años.</p>
<p>29.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients on prophylaxis from ~1 year of age ▪ Joint bleeds collected over time ▪ MRI at start and conclusion of the study at ~6 years of age <p><small>Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544.</small></p>	<p>Y vamos a echar un vistazo a una de las figuras realmente famosas de ese estudio. En el Joint Outcome Study los pacientes recibieron profilaxis a partir de aproximadamente un año de edad. Sufrieron hemorragias articulares durante un tiempo y se les realizó una RM al inicio y al final del estudio, al año y a los seis años de edad.</p>

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

<p>30.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p>  <p>Image used for educational purposes only from Manco-Johnson NU, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2007;357:535-544.</p>	<p>Así pues, ésta es la famosa figura llamada gráfico de burbujas, en la que el número de hemorragias clínicamente evidentes en la articulación índice aparece en el eje X. En otras palabras, hemorragias clínicamente evidentes: hemorragias manifiestas. Y en el eje Y está la valoración de la RM. Cuanto mayor sea la valoración, peor será la hemorragia. Por supuesto, muchos de los pacientes se encuentran en 0-0. No tuvieron hemorragias porque recibían profilaxis y su valoración en la RM era 0. Cuanto mayor sea la burbuja, más pacientes habrá en esa casilla. Pero sí quiero llamar su atención sobre esta casilla [resaltada en amarillo]. Aquí tenemos pacientes que tuvieron cero hemorragias. Observen el eje X, tuvieron cero hemorragias articulares clínicamente evidentes. Pero hay al menos cinco pacientes en este grupo con puntuaciones anormales en la RM. De hecho, algunas son muy anormales. Miremos al que tiene una valoración de 8 en la RM. Es similar a los pacientes que tuvieron 15 hemorragias articulares evidentes, de 10 a 15. Entonces, ¿qué está pasando aquí? ¿Cómo puede alguien tener una valoración tan terrible en la RM y no haber tenido nunca una hemorragia articular? Sé que la Dra. Manco-Johnson, autora de este trabajo y responsable del estudio, opina que se trata de una representación de pruebas indirectas de hemorragia subclínica.</p>
<p>31.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p> <p>Reviewed: 18 December 2020 Revised: 12 May 2021 Accepted: 03 May 2021 DOI: 10.1002/ajh.23565</p> <p>ORIGINAL ARTICLE </p> <p>Magnetic resonance imaging in boys with severe hemophilia A: Serial and end-of-study findings from the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study</p> <p>Jennifer Simeac MD, FRCP¹ Saanya Dover MSc² Eleanor Pullenayegum PhD^{2,3} Victor S. Blanchette MB, BChir(Camb), FRCP^{2,4,5} Andrea S. Doria MD, PhD, MSc, MBA¹ Brian M. Feldman MD, MSc, FRCP^{2,3,4,6} Manuel Carcao MD, MSc, FRCP^{2,4,5} Georges E. Rivard MD⁷ Sara J. Israels MD⁸ Anthony K. Chan MD, FRCP⁹ MacGregor Steele MD, FRCP¹⁰ Stephanie Cloutier MD, FRCP¹¹ Robert J. Klaassen MD, FRCP¹² Victoria E. Price MB, ChB, MMed (Pediatrics), MSc, FRCP¹³ Roona Sikaah MD, FRCP, MHPE¹⁴ Nicole Laferrriere MD, PhD, FRCP¹⁵ Elizabeth Paradis Regn¹⁶ John K. M. Wu MBBS, MSc, FRCP¹⁷ Paul Babyn MDChM¹⁸</p> <p><small>Simeac J, et al. <i>Res Pract Thromb Haemost</i>. 2021;5:e12565.</small></p>	<p>De modo que hay otros estudios que han examinado este aspecto con un enfoque un poco diferente.</p>

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

<p>32.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p>  <p>Image used for educational purposes only from: Stimer, J. et al. <i>Am J Pract Thromb Haemost</i>. 2021;5:e1256.</p>	<p>Sé que esta gráfica parece exactamente igual que la anterior, pero no lo es. En el eje X tenemos las hemorragias articulares de referencia autodeclaradas acumuladas, y el eje Y tenemos la valoración radiológica. Eso no es una RM, es una valoración de rayos X. Y de nuevo, pueden observar la agrupación en 0-0. O las personas que tienen muy pocas hemorragias no tienen radiografías anormales. Pero algunos pacientes tienen una radiografía anormal. Las radiografías simples pueden mostrar daño articular a pesar de cero o muy pocas hemorragias.</p>
<p>33.</p>	<p>Joint Outcome Study (cont)</p>  <p>IPSC: International Prophylaxis Study Group Image used for educational purposes only from: Stimer, J. et al. <i>Am J Pract Thromb Haemost</i>. 2021;5:e1256.</p>	<p>Pero en el mismo estudio también se hicieron RM. De nuevo se parece a la gráfica del Joint Outcome Study, pero en este caso es de un estudio canadiense. Y de nuevo tenemos esta valoración total en la RM. Sucede que es un sistema de valoración un poco diferente, pero eso es realmente irrelevante para nuestro debate. De nuevo, ven la misma idea aquí. Puntuaciones terribles en la RM en algunos de estos pacientes con cero o una hemorragia o incluso dos hemorragias. La mayor parte de la sección amarilla corresponde a 0 o 1 sangrado.</p>
<p>34.</p>	<p>Somewhat More Direct Evidence</p> <p>Haemophilia</p> <p><i>Haemophilia</i> (2012), 18, 369-374 DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02682.x</p> <p>ORIGINAL ARTICLE <i>Musculoskeletal</i></p> <p>Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis</p> <p>M. OLIVIERI,* K. KURNIK,* T. PFLUGER† and C. BIDLINGMAIER*</p> <p>*Department of Pediatric Hemostaseology, Pediatric Hemophilia Center, Dr. von Hauner's Children's Hospital, University of Munich, Munich, Germany; and †Departments of Radiology and Nuclear Medicine, University of Munich, Munich, Germany</p> <p>Olivieri M, et al. <i>Haemophilia</i>. 2011;18:369-374.</p>	<p>Hay más evidencias. Esto es lo que yo llamaría una evidencia un poco más directa. Se trata de observar a largo plazo el daño articular precoz mediante RM en lo que se denomina articulaciones clínicamente asintomáticas. Este estudio se realizó de Alemania.</p>

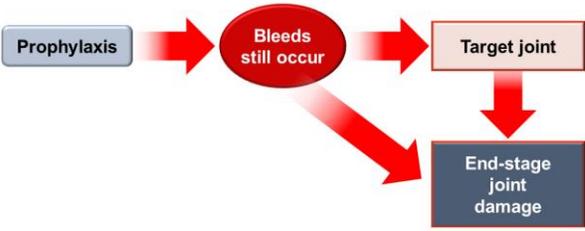
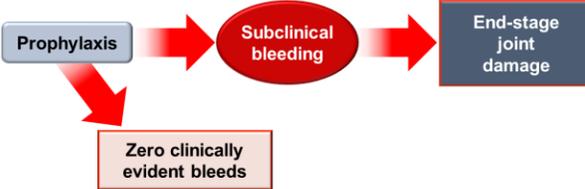
Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

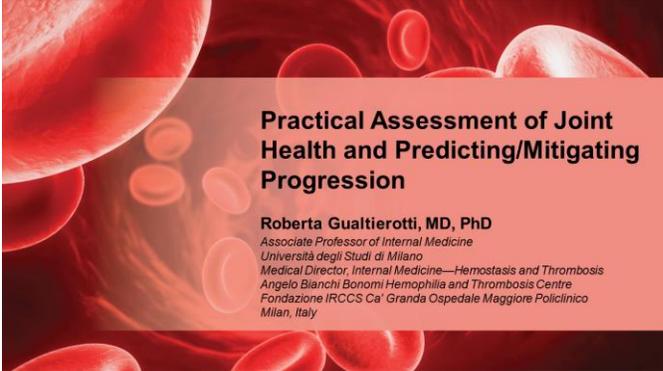
<p>35.</p>	<p>Study Design</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients on prophylaxis who had joint bleed data and serial MRIs performed over a 10-year span <p><small>Olliver M, et al. Haemophilia. 2011;15:305-314</small></p>	<p>En este estudio, los pacientes recibían profilaxis. Reclutaron pacientes en profilaxis que tenían datos conjuntos y RM seriadas durante un período de 10 años. Esto es mucho, mucho más largo que el doble de la duración del Joint Outcome Study.</p>															
<p>36.</p>	<p>Study Results</p> <table border="1"> <caption>Number of clinically asymptomatic ankle joints by MRI score</caption> <thead> <tr> <th>MRI Score</th> <th>Study entry (n=26)</th> <th>Study end</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Score 0</td> <td>11</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Score 1</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Score 2</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Score 3</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Image adapted for educational purposes only from Olliver M, et al. Haemophilia. 2011;15:305-314</small></p>	MRI Score	Study entry (n=26)	Study end	Score 0	11	8	Score 1	12	12	Score 2	2	4	Score 3	0	2	<p>Y aquí están los resultados del estudio. Es un poco confuso, así que permítanme guiarles. Tenemos el número de articulaciones clínicamente asintomáticas que en este caso, resulta ser el tobillo. Solo a título ilustrativo. Aquí tenemos las puntuaciones de la RM. El sistema de valoración de la RM aquí, de nuevo, es diferente. Y pido disculpas porque cada uno de estos estudios utiliza puntuaciones diferentes; realmente necesitamos armonizarlo. Pero básicamente, la valoración cero significa que no hay daño articular. La valoración 3 significa un daño articular importante, y 1 y 2 se sitúa entre medias. El inicio del estudio es de color rojo; el final del estudio es de color negro. Todos estos pacientes recibían profilaxis. Y fueron objeto de seguimiento durante una media de 9 años. Este es el inicio del estudio. Pueden ver que aproximadamente la mitad de los pacientes tienen una puntuación de 0, aproximadamente otra mitad tiene una puntuación de 1 y solo 2 pacientes tienen una puntuación de 2 en este tobillo. Pero al final del estudio, después de 9 años, vemos que menos pacientes tienen una puntuación de 0, ha pasado de 11 a 8. Y menos pacientes tienen una valoración de 1. Y las cosas han cambiado: tenemos más pacientes (el doble), con una valoración de 4 e incluso dos pacientes con una valoración de 3. Así que,</p>
MRI Score	Study entry (n=26)	Study end															
Score 0	11	8															
Score 1	12	12															
Score 2	2	4															
Score 3	0	2															

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

		<p>básicamente, el cambio del rojo al negro o de izquierda a derecha si se quiere, es el empeoramiento de las puntuaciones de la RM en todos los que han estado en profilaxis y no han tenido hemorragias articulares. ¿Verdad? La definición aquí es que estos pacientes no presentaban hemorragias articulares. De nuevo, las puntuaciones de la RM están empeorando a pesar de la ausencia de hemorragias articulares.</p>															
37.	<p>Study Results (cont)</p> <table border="1"> <caption>MRI scores in patients with early prophylaxis (n=9)</caption> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>Study entry</th> <th>Study end</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Score 0</td> <td>5</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Score I</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Score II</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Score III</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>MRI scores in patients with early prophylaxis (n=9) higher score indicates higher abnormality</p> <p>Patients who started prophylaxis before 2 years</p> <p><small>Image adapted for educational purposes only from O'Brien M, et al. Haemophilia. 2011;15:203-214.</small></p>	Score	Study entry	Study end	Score 0	5	2	Score I	4	4	Score II	2	2	Score III	1	1	<p>De nuevo, se observa el mismo número de articulaciones del tobillo clínicamente sintomáticas, una forma ligeramente diferente de observar los datos y las puntuaciones de la RM. Y se trata también de pacientes con profilaxis precoz. Estos pacientes iniciaron la profilaxis antes de los 2 años. Es básicamente la misma cifra, pero para aquellos que empezaron muy pronto en la vida, antes de los 2 años. Este es el inicio del estudio y en negro el final del estudio. Una vez más, vemos que más pacientes se desplazan a la derecha, lo que significa peor puntuación en la RM. A pesar de la ausencia de hemorragias y a pesar de iniciar la profilaxis a una edad temprana.</p>
Score	Study entry	Study end															
Score 0	5	2															
Score I	4	4															
Score II	2	2															
Score III	1	1															
38.	<p>Study Conclusion</p> <p><i>"Using MRI, it is possible to identify early and subtle joint changes in patients with haemophilia A and B. Early arthropathic changes are apparent even in patients with clinically asymptomatic joints that have not yet experienced a clinically evident bleed and who were receiving adequate prophylaxis."</i></p>	<p>¿A qué conclusión llegaron? Dijeron: "Utilizando la RM es posible identificar cambios articulares tempranos y sutiles en pacientes con hemofilia A y B. Los cambios artropáticos tempranos son evidentes incluso en pacientes con articulaciones clínicamente asintomáticas que aún no han experimentado una hemorragia clínicamente evidente y que recibían una profilaxis adecuada". Correcto: las articulaciones empeoran en la RM pero son asintomáticas. No están causando dolor o disminución de la amplitud de movimiento y no se han curvado en pacientes que reciben profilaxis desde una edad temprana.</p>															

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

<p>39.</p>	<p>The Modern View of Joint Disease in Hemophilia</p>  <pre> graph LR A[Prophylaxis] --> B((Bleeds still occur)) B --> C[Target joint] C --> D[End-stage joint damage] B --> D </pre>	<p>Así que en conjunto, esta es mi visión más moderna de la enfermedad articular en la hemofilia. Se puede recibir profilaxis como la mayoría de los pacientes pero se siguen produciendo hemorragia. Y esas hemorragias pueden provocar una articulación diana, lo que dará lugar a un daño articular terminal, como ya he indicado. Sin embargo, también podría omitir las articulaciones diana en las que se producen hemorragias y daño articular terminal.</p>
<p>40.</p>	<p>The Modern View of Joint Disease in Hemophilia (cont)</p>  <pre> graph LR A[Prophylaxis] --> B((Subclinical bleeding)) B --> C[End-stage joint damage] A --> D[Zero clinically evident bleeds] </pre>	<p>Además, hay que añadir que a pesar de la profilaxis se produce una hemorragia subclínica. Y esa hemorragia subclínica podría causar daño articular terminal y la profilaxis, incluso en pacientes con cero hemorragias clínicamente evidentes, puede provocar daño articular terminal.</p>
<p>41.</p>	<p>Data Summary</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Logically, subclinical bleeding must occur ▪ Data from long-term studies of patients on prophylaxis using bleed data and imaging strongly suggest that subclinical bleeding resulting in joint damage occurs ▪ All these studies were on patients using factor for prophylaxis <p><i>Why might this occur?</i></p>	<p>Así que, para resumir lógicamente mi experimento mental de antes, debe producirse una hemorragia subclínica. Es imposible que todos los pacientes sientan cada cantidad de sangre en su articulación. Los datos de los estudios a largo plazo de pacientes en profilaxis que utilizan hemorragias e imágenes sugieren firmemente que se producen hemorragias subclínicas que dan lugar a daños articulares, y todos los estudios se realizaron en pacientes que utilizaban factor para la profilaxis.</p>

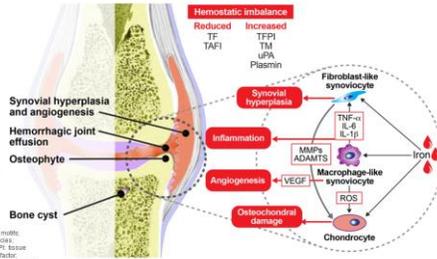
<p>42.</p>	<p>What Can We Do?</p> <p>Aiming for zero bleeds has been a goal of hemophilia treatment, however...</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zero clinical bleeds is not enough to prevent arthropathy ▪ Eliminating subclinical bleeding should be a goal of prophylaxis ▪ Taking data from mild hemophilia, we know that levels >5% or certainly 15% are likely to prevent subclinical bleeding ▪ Future therapies should be aimed at preventing both clinical and subclinical bleeding 	<p>Entonces, ¿por qué puede ocurrir esto? Bueno, el objetivo de tratar cero hemorragias ha sido el tratamiento de la hemofilia. Sin embargo, cero hemorragias clínicas no son suficientes para prevenir la artropatía, por lo que vuelven a la TAH. Una TAH de 0, bueno, es genial. Sin duda queremos una TAH de 0, pero probablemente no sea suficiente para prevenir la artropatía. Realmente necesitamos pensar en eliminar la hemorragia subclínica como objetivo de la profilaxis y obtener datos de la hemofilia leve. Sabemos que es probable que niveles superiores al 5 % y desde luego superiores al 15 %, eviten hemorragias subclínicas. Hay muy pocos pacientes con hemofilia leve superior al 15 % que terminan con daño articular permanente. Entonces, eso probablemente sugiere que hay un umbral en algún lugar donde la hemorragia subclínica no ocurre. Por consiguiente, el futuro tratamiento debe encaminarse a prevenir las hemorragias tanto clínicas como subclínicas.</p>
<p>43.</p>		<p>Y a continuación voy a pasarle el testigo a la profesora Roberta Gualtierotti. Ya la presenté antes. Y llevará la conversación a la evaluación práctica de la salud articular y la predicción/mitigación de la progresión. Entonces, Profesora Gualtierotti, por favor, quítelo.</p> <p><i>[Roberta Gualtierotti, MD, PhD]</i></p> <p>Gracias, Dr. Young.</p>

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

44.

The Etiopathogenesis of Hemophilic Arthropathy

- Even a single joint bleed may lead to irreversible joint damage.
- Patients may experience spontaneous muscle and joint bleeding despite adequate treatment.
- Repeated joint bleeds cause hemophilic arthropathy, leading to chronic pain, reduced motion, decreased function, and lower QOL, increasing disease burden.
- Factors influencing progression: disease severity, gene mutations, age of prophylaxis initiation, prophylaxis adherence/persistence.



ADAMTS: a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs; IL: interleukin; MMP: metalloproteinases; ROS: reactive oxygen species; TAFI: thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TF: tissue factor; TFPI: tissue factor pathway inhibitor; TM: thrombomodulin; TNF: tumor necrosis factor; uPA: urokinase-type plasminogen activator; VEGF: vascular endothelial growth factor. Image reproduced for educational purposes only from Guastorino R, et al. J Thromb Haemost 2002;1:19-21-2121.

Así pues, sabemos que la etiopatogenia de la artropatía hemofílica depende de las hemorragias articulares recurrentes y que incluso una sola hemorragia articular puede provocar daños articulares irreversibles. Y los pacientes con hemofilia experimentan hemorragias espontáneas en los músculos y las articulaciones, incluso a pesar de un tratamiento adecuado. La hemorragia articular repetida da lugar a una artropatía hemofílica, que se caracteriza por dolor crónico, reducción de la amplitud de movimiento, disminución de la función y, finalmente, discapacidad. Existen diferentes factores que pueden influir en la progresión de la artropatía crónica: gravedad de la enfermedad, mutación, edad de inicio de la profilaxis, y adherencia o persistencia en la profilaxis. En los últimos años, la mejora de la disponibilidad del tratamiento y su eficacia y la comprensión de los mecanismos subyacentes que conducen a la artropatía hemofílica crónica nos han permitido comprender la importancia de la profilaxis sobre un régimen a demanda y la importancia del reconocimiento precoz de la sinovitis como sustituto de la hemorragia clínicamente manifiesta o subclínica.

NOTA: En los últimos años, la mejora de la disponibilidad del tratamiento y la comprensión de los mecanismos subyacentes que conducen a la artropatía hemofílica crónica nos han permitido comprender la importancia de 1) la profilaxis sobre un régimen a demanda y 2) el reconocimiento precoz de la sinovitis como sustituto de la hemorragia clínicamente manifiesta o subclínica.

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

<p>45.</p>	<p>Rationale for Joint Health Monitoring</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients treated with FVIII prophylaxis >1% trough levels may still experience subclinical joint damage →3%-5% FVIII trough levels recommended FVIII up to 15% may not be enough to prevent arthropathy (lifestyle, joint status, etc) →Need for personalization <p><small>Image reproduced for educational purposes only from Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544. Peykandi F, et al. Haematologica. 2020;105:2038-2043. den Uijl EJM, et al. Haemophilia. 2011;17:41-44. Soucie JM, et al. Blood Adv. 2018;16:2136-2144.</small></p>	<p>A pesar de estas mejoras y estos reconocimientos, los pacientes tratados con profilaxis con factor VIII, alrededor del 1 % de los niveles mínimos, siguen presentando lesiones articulares subclínicas. Por eso las recomendaciones actuales pretenden conseguir una concentración mínima de factor VIII del 3 % al 5 %, las recomendaciones internacionales. Y aún así, el factor VIII hasta en un 15 % puede no ser suficiente para prevenir la artropatía, como han demostrado recientemente varios grupos. Y por eso realmente necesitamos personalizar la pauta profiláctica.</p> <p>NOTA: Sin embargo, muchos grupos han demostrado la importancia de unos niveles mínimos más elevados, lo que lleva a la necesidad de un enfoque personalizado basado en las características del paciente.</p>
<p>46.</p>	<p>Minimum FVIII Levels to Prevent Joint Bleeding in Mild Hemophilia A</p> <p><small>Agosti P, et al. Blood Adv. 2023;7:7200-7215.</small></p>	<p>Además, nuestro grupo ha confirmado recientemente este hallazgo y ha comprobado que la concentración mínima de factor VIII necesaria para prevenir las hemorragias articulares de por vida y las hemorragias articulares espontáneas ronda el 17 %.</p> <p>NOTA: Nuestro grupo ha confirmado recientemente estos resultados: Se necesita un nivel mínimo de factor VIII de aproximadamente el 17 % para prevenir las hemorragias espontáneas.</p>

<p>47.</p>	<div style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px; text-align: center;">Imaging Modalities to Assess Arthropathy</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: #4682B4; color: white; text-align: center; padding: 5px;">MRI</td> <td style="background-color: #FF4500; color: white; text-align: center; padding: 5px;">Musculoskeletal Ultrasound</td> <td style="background-color: #4682B4; color: white; text-align: center; padding: 5px;">X-ray</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gold standard for early detection of joint changes ▪ High spatial resolution; ability to distinguish between different intra-articular elements ▪ Drawbacks: Limited accessibility, complexity, need for sedation in children, lack of standardized assessment criteria </td> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Economical, readily available, non-invasive, no sedation required ▪ High sensitivity in detecting low intra-articular blood concentrations ▪ Good correlation with MRI for cartilage damage and gradual bone changes </td> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Least sensitive; not recommended for early arthropathy detection ▪ Low correlation with MRI; underestimates the degree of joint pathology in soft tissues ▪ Main utility is in evaluating advanced joint pathology in adult patients with hemophilia </td> </tr> </table> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">Rodríguez-Merchán EC, et al. Hemophilia. 2011;17(suppl 2):1-23. von Drygalski A, et al. J Ultrasound Med. 2016;37:1945-1958. Cuatrecasas R, et al. J Blood Med. 2022;13:589-601</p>	MRI	Musculoskeletal Ultrasound	X-ray	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gold standard for early detection of joint changes ▪ High spatial resolution; ability to distinguish between different intra-articular elements ▪ Drawbacks: Limited accessibility, complexity, need for sedation in children, lack of standardized assessment criteria 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Economical, readily available, non-invasive, no sedation required ▪ High sensitivity in detecting low intra-articular blood concentrations ▪ Good correlation with MRI for cartilage damage and gradual bone changes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Least sensitive; not recommended for early arthropathy detection ▪ Low correlation with MRI; underestimates the degree of joint pathology in soft tissues ▪ Main utility is in evaluating advanced joint pathology in adult patients with hemophilia 	<p>Disponemos de varias técnicas de imagen. En comparación con la RM y la radiografía más tradicionales, la ecografía musculoesquelética tiene varias ventajas. Permite la evaluación de múltiples sitios. Es sensible para detectar lesiones en tejidos blandos. Tiene gran sensibilidad para detectar concentraciones sanguíneas intraarticulares bajas, y no necesita sedación en niños. No es invasiva, es económica y presenta una buena correlación con la RM para el daño del cartílago y las alteraciones óseas graduales.</p>
MRI	Musculoskeletal Ultrasound	X-ray						
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gold standard for early detection of joint changes ▪ High spatial resolution; ability to distinguish between different intra-articular elements ▪ Drawbacks: Limited accessibility, complexity, need for sedation in children, lack of standardized assessment criteria 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Economical, readily available, non-invasive, no sedation required ▪ High sensitivity in detecting low intra-articular blood concentrations ▪ Good correlation with MRI for cartilage damage and gradual bone changes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Least sensitive; not recommended for early arthropathy detection ▪ Low correlation with MRI; underestimates the degree of joint pathology in soft tissues ▪ Main utility is in evaluating advanced joint pathology in adult patients with hemophilia 						
<p>48.</p>	<div style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px; text-align: center;">Musculoskeletal Ultrasound</div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient perception of bleeding and physical examination are inaccurate in >50% of cases in identifying bleeding in painful joints ▪ Musculoskeletal ultrasound is a non-invasive and easily accessible diagnostic tool for joint health assessment ▪ Differently from MRI, it can be performed in multiple joints and in children without sedation; useful for long-term follow-up <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">  </div> <p style="font-size: x-small; margin-top: 10px;">Images courtesy of CETASB. Dr. Gualtierotti's personal experience. Bakker N, et al. Blea Pract Thromb Haemost. 2021;5:e10231. Martenski C, et al. Thromb Haemost. 2013;109:1170-1179. Volland LM, et al. J Ultrasound Med. 2019;38:1569-1581.</p>	<p>¿Por qué es importante realizar una ecografía musculoesquelética en la evaluación de pacientes con hemofilia en nuestro centro? Porque tenemos evidencia de que la percepción de hemorragia por parte del paciente y también la exploración física por parte del médico son inexactas en más del 50 % de los casos en la identificación de eventos hemorrágicos en articulaciones dolorosas. La ecografía musculoesquelética es una técnica de imagen no invasiva y económica que permite evaluar la salud articular. No solo para el seguimiento de los daños crónicos, sino también en un modo de evaluación desde el punto de vista asistencial de los pacientes que acuden al centro y presentan dolor articular.</p> <p>Una ventaja es el hecho de que podemos realizar ecografías musculoesqueléticas en múltiples articulaciones al mismo tiempo, y no hay necesidad de sedación en niños. Y está fácilmente disponible en el centro.</p>						

49.

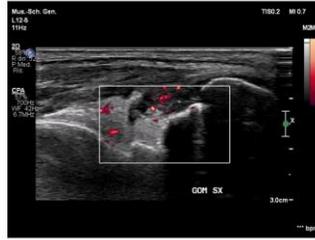
Synovitis

Synovitis

- Presence of a hypoechoic SH, regardless of the presence of effusion or any grade of Doppler signal

SH

- Abnormal hypoechoic synovial tissue within the capsule
- Not displaceable and poorly compressible
- May exhibit Doppler signals



SH: synovial hypertrophy. Images courtesy of CETARR. Dr. Gualtierotti's personal experience. Blythe GA, et al. J Rheumatol. 2019;46:361-368

¿Qué podemos estudiar con la ecografía musculoesquelética? Podemos estudiar la presencia de sinovitis, que es una reacción a un estímulo nocivo como el hierro. Aparece como una hipertrofia sinovial hipoeicoica con o sin derrame o cualquier grado de señal Doppler. Es una definición normalizada en el campo reumatológico. La hipertrofia sinovial es un tejido sinovial hipoeicoico anormal en el interior de la cápsula que no es desplazable, es poco compresible y puede presentar señales Doppler. Y eso es muy importante: necesitamos conocer mejor la importancia clínica de una señal Doppler de potencia siempre que la encontremos en nuestros pacientes con hemofilia.

En el lado derecho de la diapositiva se puede ver un vídeo que muestra esta señal Doppler en la articulación de un paciente con hemofilia grave que experimenta dolor articular, y se debe realizar un importante diagnóstico diferencial frente al sangrado articular, frente a la hemartrosis.

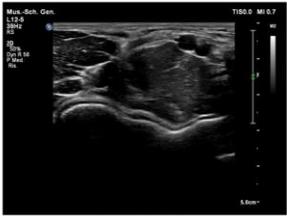
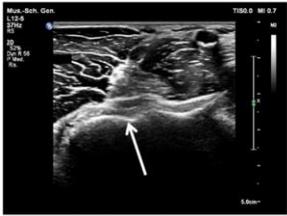
NOTA: Definiciones de las medidas de resultados en reumatología (OMERACT) de lesiones elementales en ecografía para reumatología.

La sinovitis es la reacción de la membrana sinovial a un estímulo nocivo, en este caso una hemorragia repetida y hierro en el interior de la articulación.

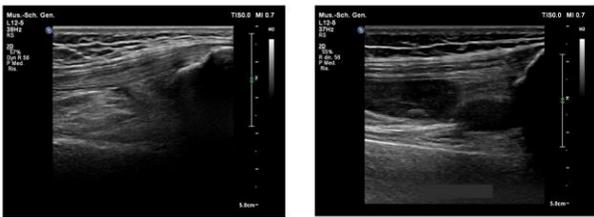
La inflamación conduce a una hiperplasia sinovial con vascularización prominente.

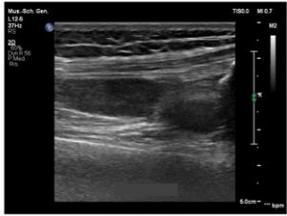
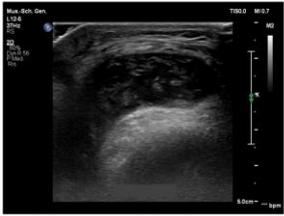
Podemos ir más allá del concepto de que podría haber derrame sanguinolento, pero no debería haber sangre en el interior de las articulaciones.

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

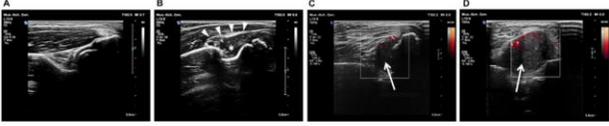
<p>50.</p>	<p style="text-align: center;">Ultrasound Features of Synovitis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Synovitis</th> <th>SH (grayscale)</th> <th>Doppler (PD)</th> <th>Combined Score (grayscale SH + PD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 0 (normal)</td> <td>No SH independently of the presence of effusion</td> <td>No Doppler signal</td> <td>No SH and no PD signal</td> </tr> <tr> <td>Grade 1 (minimal)</td> <td>Minimal hypoechoic SH[†] up to the level of the horizontal line connecting bone surfaces between the metacarpal head and the proximal phalanx</td> <td>Up to 3 single Doppler spots or up to 1 confluent spot and 2 single spots or up to 2 confluent spots</td> <td>Grade 1 hypoechoic SH and sgrade 1 PD signal</td> </tr> <tr> <td>Grade 2 (moderate)</td> <td>Moderate hypoechoic SH[†] extending beyond joint line but with the upper surface concave (curved downward) or hypertrophy extending beyond the joint line but with the upper surface flat</td> <td>>Grade 1 but ≤50% Doppler signals in the total grayscale background</td> <td>Grade 2 hypoechoic SH and sgrade 2 PD signal or grade 1 SH and a grade 2 PD signal</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 (severe)</td> <td>Severe hypoechoic SH[†] with or without effusion extending beyond the joint line but with the upper surface convex (curved upward)</td> <td>>Grade 2 (>50% of the total grayscale background)</td> <td>Grade 3 hypoechoic SH and sgrade 3 PD signal or grade 1 or 2 SH and a grade 3 PD signal</td> </tr> </tbody> </table> <p> • PD signal could be used to identify acute synovitis • PD signal is not sensitive for SH </p> <p><small> †EULAR-OMERACT combined score †independently of the presence of effusion EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; OMERACT, Outcome Measures in Rheumatology; PD, power Doppler Teresi L, et al. RMD Open 2017;3:e00427. © Mores ME, et al. J Clin Med. 2017;6:77. Zhang N, et al. Insights Imaging. 2021;12:132 </small></p>	Synovitis	SH (grayscale)	Doppler (PD)	Combined Score (grayscale SH + PD)	Grade 0 (normal)	No SH independently of the presence of effusion	No Doppler signal	No SH and no PD signal	Grade 1 (minimal)	Minimal hypoechoic SH [†] up to the level of the horizontal line connecting bone surfaces between the metacarpal head and the proximal phalanx	Up to 3 single Doppler spots or up to 1 confluent spot and 2 single spots or up to 2 confluent spots	Grade 1 hypoechoic SH and sgrade 1 PD signal	Grade 2 (moderate)	Moderate hypoechoic SH [†] extending beyond joint line but with the upper surface concave (curved downward) or hypertrophy extending beyond the joint line but with the upper surface flat	>Grade 1 but ≤50% Doppler signals in the total grayscale background	Grade 2 hypoechoic SH and sgrade 2 PD signal or grade 1 SH and a grade 2 PD signal	Grade 3 (severe)	Severe hypoechoic SH [†] with or without effusion extending beyond the joint line but with the upper surface convex (curved upward)	>Grade 2 (>50% of the total grayscale background)	Grade 3 hypoechoic SH and sgrade 3 PD signal or grade 1 or 2 SH and a grade 3 PD signal	<p>La Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) y la OMERACT, que son sociedades científicas reumatológicas, han definido diferentes grados de sinovitis basándose en la escala de grises y en la presencia de la señal Doppler de potencia. Y en hematología, en el estudio de la artropatía hemofílica, todavía tenemos que normalizar estas definiciones y entender el diferente significado de sinovitis con o sin señal de Doppler de potencia. Por tanto, la ausencia de una señal Doppler de potencia no significa necesariamente que no haya sinovitis.</p> <p>NOTA: Valoración EULAR-OMERACT basada en una escala de grises o sistema Doppler de potencia.</p>
Synovitis	SH (grayscale)	Doppler (PD)	Combined Score (grayscale SH + PD)																			
Grade 0 (normal)	No SH independently of the presence of effusion	No Doppler signal	No SH and no PD signal																			
Grade 1 (minimal)	Minimal hypoechoic SH [†] up to the level of the horizontal line connecting bone surfaces between the metacarpal head and the proximal phalanx	Up to 3 single Doppler spots or up to 1 confluent spot and 2 single spots or up to 2 confluent spots	Grade 1 hypoechoic SH and sgrade 1 PD signal																			
Grade 2 (moderate)	Moderate hypoechoic SH [†] extending beyond joint line but with the upper surface concave (curved downward) or hypertrophy extending beyond the joint line but with the upper surface flat	>Grade 1 but ≤50% Doppler signals in the total grayscale background	Grade 2 hypoechoic SH and sgrade 2 PD signal or grade 1 SH and a grade 2 PD signal																			
Grade 3 (severe)	Severe hypoechoic SH [†] with or without effusion extending beyond the joint line but with the upper surface convex (curved upward)	>Grade 2 (>50% of the total grayscale background)	Grade 3 hypoechoic SH and sgrade 3 PD signal or grade 1 or 2 SH and a grade 3 PD signal																			
<p>51.</p>	<p style="text-align: center;">Osteochondral Damage</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <p style="text-align: center;"> Healthy joint Osteochondral damage </p> <p><small>Images courtesy of CETARR, Dr Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>Con la ecografía musculoesquelética también se puede detectar la presencia de daño osteocondral. En el lado izquierdo de la corredera se aprecia una articulación sana con presencia de una banda anecoica de grosor uniforme sobre el hueso subcondral, hiperecoico y liso y regular. En el lado derecho de la diapositiva, pueden ver que este aspecto es diferente. Se pierde el grosor hipoeicoico y hay cierta irregularidad en el hueso subcondral. Por tanto, aunque la ecografía no puede investigar las partes más profundas de la articulación, la posición del hierro es ubicua. Por lo tanto, induce modificaciones en sitios de fácil acceso que pueden ser estudiados y son un indicador aproximado de la situación general de daño en el interior de la articulación.</p> <p>NOTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Los depósitos de hierro, que pueden ser ubicuos en la cavidad articular, inducen 																				

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

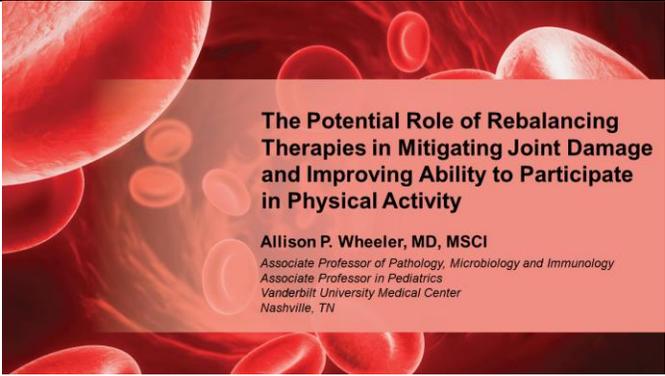
		<p>modificaciones desde el primer episodio hemorrágico</p> <p>➤ Presencia de una banda anecoica de espesor uniforme sobre el hueso subcondral, de aspecto hiperecoico y liso</p>																				
52.	<p>Osteochondral Damage (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Variable degree of loss of thickness of the cartilage Variable degree of irregularity of subchondral bone Anterior aspect of the distal humeral epiphysis, femoral trochlea, and anterior aspect of the talar dome  <p><small>Image for educational purposes only. Hosokani M, et al. Rheumatology (Oxford). 2003;42:784-790. Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544. von Dörygalski A, et al. Haemophilia. 2021;27:e296-e301. Martinoli C, et al. Thromb Haemostasis. 2013;109:1170-1179.</small></p>	<p>Además, en el caso del daño osteocondral, se ha descrito un grado variable de pérdida de grosor del cartílago e irregularidad del hueso subcondral en las puntuaciones ecográficas de artropatía hemofílica utilizadas actualmente. Los lugares en los que se buscan estas alteraciones son la cara anterior de la epífisis humeral distal del codo, la tróclea femoral de la rodilla y la cara anterior de la cúpula del astrágalo en el tobillo.</p>																				
53.	<p>Osteochondral Damage (cont)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Cartilage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0. Normal</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1. Echotexture abnormalities, focal partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving <25% of the target surface*</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving at least ≤50% of the target surface*</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>3. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving >50% of the target surface*</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>4. Complete cartilage destruction or absent visualization of the articular cartilage on the target bony surface</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Bone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0. Normal</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1. Mild irregularities of the subchondral bone with/without initial osteophytes around the joint</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2. Deranged subchondral bone with/without erosions and presence of prominent osteophytes around the joint</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>  <p><small>*Talus: Elbow: anterior aspect of the distal humeral epiphysis. Knee: femoral trochlea. Ankle: anterior aspect of the talar dome. Martinoli C, et al. Thromb Haemostasis. 2013;109:1170-1179. Images courtesy of CETABER. Dr Gualtierotti's personal experience.</small></p>	Cartilage		0. Normal	0	1. Echotexture abnormalities, focal partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving <25% of the target surface*	1	2. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving at least ≤50% of the target surface*	2	3. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving >50% of the target surface*	3	4. Complete cartilage destruction or absent visualization of the articular cartilage on the target bony surface	4	Bone		0. Normal	0	1. Mild irregularities of the subchondral bone with/without initial osteophytes around the joint	1	2. Deranged subchondral bone with/without erosions and presence of prominent osteophytes around the joint	2	<p>A pesar de estos diferentes grados de lesión osteocondral descritos, debemos considerar que este tipo de lesión es irreversible. Por tanto, cuando tratamos de modificar un régimen profiláctico, no debemos esperar diferencias en este tipo de modificación de las lesiones, pero sí podemos en la sinovitis, que es un tipo de daño reversible.</p> <p>NOTA: Sin embargo, el daño es irreversible, por lo que debemos centrarnos en las lesiones reversibles.</p>
Cartilage																						
0. Normal	0																					
1. Echotexture abnormalities, focal partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving <25% of the target surface*	1																					
2. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving at least ≤50% of the target surface*	2																					
3. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving >50% of the target surface*	3																					
4. Complete cartilage destruction or absent visualization of the articular cartilage on the target bony surface	4																					
Bone																						
0. Normal	0																					
1. Mild irregularities of the subchondral bone with/without initial osteophytes around the joint	1																					
2. Deranged subchondral bone with/without erosions and presence of prominent osteophytes around the joint	2																					
54.	<p>Joint Bleeding (Hemarthrosis)</p>  <p><small>Images courtesy of CETABER. Dr Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>Otra aplicación importante de la ecografía musculoesquelética es un estudio de referencia para el diagnóstico diferencial de las articulaciones dolorosas y, en particular, para la detección de hemorragias articulares. Por tanto, con la ecografía podemos describir una hemorragia articular aguda. Y pueden ver en el lado izquierdo de la diapositiva una articulación normal con un espacio virtual dentro de la articulación. No hay distensión capsular. Esto es una rodilla. Y a la</p>																				

		<p>derecha vemos una distensión capsular del receso subcuadrípital de la rodilla de un paciente con hemofilia grave. Esta distensión capsular se debe a una hemorragia articular aguda.</p> <p>NOTA: Con la ecografía podemos describir una hemorragia articular aguda. En el lado derecho, una distensión capsular debida a una hemorragia articular aguda.</p>
<p>55.</p>	<p style="text-align: center;">Joint Bleeding (Hemarthrosis) (cont)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <p style="text-align: center;">Longitudinal SQR Transverse lateral recess</p> <p><small>SQR: subquadrípital recess. Images courtesy of CETARR. Dr. Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>En el lado izquierdo de la diapositiva, pueden ver que con la sonda podemos intentar mover el líquido dentro de la articulación, y la distensión de la cápsula se debe al líquido dislocable. Y, en particular, se trata de un derrame complejo, que resulta aún más evidente en el vídeo situado a la derecha de la diapositiva. Es posible ver un líquido que contiene fibrina, coágulos, células y residuos y que tiene este tipo de movimiento, que es diferente de la sinovitis. La sinovitis se manifiesta como hiperplasia sinovial, un engrosamiento de la cápsula y coágulos, que se adhieren a la cápsula y no se mueven dentro de la articulación con este aspecto tormentoso.</p> <p>NOTA: En el lado izquierdo, la distensión capsular se debe a líquido dislocable y es un derrame complejo, aún más evidente en el lado derecho en una exploración lateral transversal como líquido que contiene fibrina y coágulos.</p> <p>Aquí vemos la cápsula distendida de la rodilla de un paciente con hemofilia que experimenta hemartrosis y el aspecto corpusculado del derrame que corresponde a fibrina y eritrocitos que se mueven dentro de la articulación, en comparación con la sinovitis, que aparece como hiperplasia sinovial y coágulos que se adhieren a la cápsula y no fluyen ni se mueven dentro de la articulación.</p>

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

<p>56.</p>	<p>Standardization of Ultrasound Definitions of Hemophilic Arthropathy Is Still Lacking...</p> <p>The most frequently used scoring systems and protocols for the ultrasound evaluation of hemophilic arthropathy</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>First Author</th> <th>Year</th> <th>Synovial Membrane Hypertrophy</th> <th>PD Signal</th> <th>Hemosiderin Deposition</th> <th>Articular Cartilage Damage (Partial or Full Loss of Thickness, Thinning)</th> <th>Subchondral Bone Damage (Surface Irregularity, Bone Cysts, Erosions, and Osteophytes)</th> <th>Investigated Joints</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kukorska</td> <td>2001</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Zukotynski</td> <td>2007</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Melchiorre</td> <td>2011</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Elbow, knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Muga-Peria</td> <td>2012</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Martini</td> <td>2013</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Elbow, knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Doria</td> <td>2015</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Kandagaddala</td> <td>2019</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Knee, ankle</td> </tr> <tr> <td>Volland</td> <td>2019</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Elbow, knee, ankle</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Guallierotti R, et al. J Thromb Haemost. 2021;19(11):2121-2121</small></p>	First Author	Year	Synovial Membrane Hypertrophy	PD Signal	Hemosiderin Deposition	Articular Cartilage Damage (Partial or Full Loss of Thickness, Thinning)	Subchondral Bone Damage (Surface Irregularity, Bone Cysts, Erosions, and Osteophytes)	Investigated Joints	Kukorska	2001	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle	Zukotynski	2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle	Melchiorre	2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle	Muga-Peria	2012	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle	Martini	2013	Yes	No	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle	Doria	2015	Yes	No	Yes	No	Yes	Knee, ankle	Kandagaddala	2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle	Volland	2019	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle	<p>En esta tabla se muestran las puntuaciones actualmente propuestas para la evaluación ecográfica musculoesquelética de los pacientes con hemofilia. Por tanto, pueden ver que sigue faltando una normalización. Realmente necesitamos estudiar a fondo las diferentes etapas y la relevancia clínica de la sinovitis y del daño osteocondral para encontrar una definición normalizada y compartida de estas lesiones.</p> <p>NOTA: Necesitamos normalizar las puntuaciones articulares actualmente disponibles basadas en la ecografía.</p>
First Author	Year	Synovial Membrane Hypertrophy	PD Signal	Hemosiderin Deposition	Articular Cartilage Damage (Partial or Full Loss of Thickness, Thinning)	Subchondral Bone Damage (Surface Irregularity, Bone Cysts, Erosions, and Osteophytes)	Investigated Joints																																																																			
Kukorska	2001	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Zukotynski	2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Melchiorre	2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle																																																																			
Muga-Peria	2012	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Martini	2013	Yes	No	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle																																																																			
Doria	2015	Yes	No	Yes	No	Yes	Knee, ankle																																																																			
Kandagaddala	2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Knee, ankle																																																																			
Volland	2019	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Elbow, knee, ankle																																																																			
<p>57.</p>	<p>Standardization of Ultrasound Definitions of Hemophilic Arthropathy</p> <p>Received: 16 September 2023 Revised: 25 December 2023 Accepted: 17 December 2023 https://doi.org/10.1111/jth.15924</p> <p>FORUM rpth</p> <p>Ultrasound evaluation of hemophilic arthropathy: a proposal of definitions in a changing landscape</p> <p>→ Call to action for a joint project of standardization in the ISTH SSC Subcommittee on FVIII, FIX and Rare Coagulation Disorders, EAHAD, and OMERACT</p>  <p><small>EAHAD: European Association for Hemophilia and Allied Disorders; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis. Images for educational purposes only from Guallierotti R, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2024;8:1023-14.</small></p>	<p>Por este motivo, nuestro grupo ha propuesto recientemente una llamada a la acción conjunta para alcanzar un consenso sobre las definiciones normalizadas de las lesiones que se encuentran habitualmente en los pacientes con artropatía hemofílica.</p>																																																																								
<p>58.</p>	<p>Ultrasound in the Era of Telemedicine</p>  <p><small>Images courtesy of CETABO, Dr Guallierotti's personal experience.</small></p>	<p>Por último, en la era de la telemedicina, podemos utilizar sistemas de obtención de imágenes ecográficas domiciliarias que pueden ser realizados por los cuidadores, por el médico generalista o por el propio paciente para identificar precozmente el sangrado articular y proporcionar el tratamiento correcto para proteger la salud articular. También tenemos que estudiar en el futuro la limitación de este tipo de técnicas de imagen para la detección de la hemorragia articular subclínica, que ahora es muy, muy frecuente.</p> <p>NOTA: En la era de la telemedicina, podemos utilizar la ecografía a domicilio realizada por los pacientes, cuidadores o médicos de cabecera</p>																																																																								

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

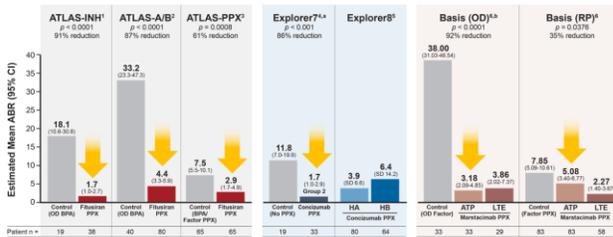
		<p>para la identificación precoz de hemorragias articulares y la protección de la salud articular.</p>
<p>59.</p>	<p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Long-term monitoring of joint health is crucial in an era of availability of novel drugs and improved survival and QOL of patients with hemophilia ▪ Musculoskeletal ultrasound offers a cost-effective, readily available, and non-invasive modality for assessment of arthropathy ▪ Standardization of the currently available biomarkers for joint damage and joint bleeding will further improve the management of patients with hemophilia in the near future 	<p>Así pues, en resumen, el seguimiento a largo plazo de la salud articular es crucial en este mundo de nuevos fármacos disponibles, con más eficacia y mejor supervivencia y calidad de vida de los pacientes con hemofilia. La ecografía musculoesquelética ofrece una modalidad no invasiva, rentable y fácilmente disponible en el centro de atención para evaluar la artropatía, tanto en el seguimiento como en el estudio de la salud articular.</p> <p>Y, por último, la normalización de los biomarcadores disponibles actualmente para el daño articular y la hemorragia articular mejorará aún más el tratamiento de los pacientes con hemofilia en un futuro próximo.</p>
<p>60.</p>		<p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>En esta parte del programa, vamos a hablar del papel potencial de las terapias de reequilibrio para mitigar el daño articular y mejorar la capacidad de realizar actividades físicas.</p>
<p>61.</p>	<p>Subclinical Bleeding and Rebalancing Agents</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Factor levels achieved by conventional prophylaxis are insufficient to address all joint bleeds, particularly subclinical bleeds, supporting treatments that can achieve at least near normal, if not normal, hemostasis^{1,2} ▪ Because non-factor therapies restore hemostasis without elevating FVIII or FIX levels, efforts to understand factor equivalence of each of these therapies is needed³ ▪ A recent model determined that the AT level of 10%-35% (target therapeutic range of fitusiran prophylaxis) corresponds to 10-20% FVIII² <p><small>AT, antithrombin; FIX, factor IX; FVIII, factor VIII 1. Mancuso ME, et al. Hemophilia. 2023;29:619-628. 2. Hahic L, Matino D. Hemophilia. 2023;29:1415-1429. 3. Kadir C, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):5056-5067</small></p>	<p>Pensemos un poco en los agentes subclínicos de sangrado y reequilibrio. Las actividades de factor que se consiguen con la profilaxis convencional son insuficientes para abordar o prevenir todas las hemorragias articulares, especialmente las subclínicas, sobre las que seguimos aprendiendo. Queremos que nuestros tratamientos de apoyo logren una hemostasia casi normal o normal (potencialmente). Y seguimos trabajando en eso cuando se trata de la profilaxis de factores. Dado que los tratamientos sin factor se</p>

están utilizando para restablecer la hemostasia en ausencia de factor VIII o factor IX, queremos conocer y aprender más sobre los equivalentes de factor de cada uno de estos tratamientos, para poder conocer la cantidad o qué nivel de tratamiento se necesita.

Un modelo reciente ha demostrado que una concentración de antitrombina del 10 % al 35 %, un intervalo terapéutico objetivo para la profilaxis con fitusiran, corresponde a una actividad del factor VIII del 10 % al 20 %. Así que, de nuevo, trabajar para conseguir una hemostasia casi normal, no bastante normal.

62.

Fitusiran vs Concizumab vs Marstacimab: Estimated Mean ABR Across Pivotal Clinical Trials



Entonces, ¿qué sabemos de los programas de ensayos clínicos que han estado estudiando reequilibrar tratamientos? Aquí se muestran los datos del programa de ensayos clínicos de fitusiran, o programa ATLAS. Puede ver los ensayos ATLAS-inhibitor y ATLAS-A/B que comparan pacientes en profilaxis con fitusiran con pacientes que reciben tratamiento a demanda y una disminución significativa de la TAH media estimada. En el estudio de profilaxis ATLAS se comparó a pacientes que recibieron profilaxis de puenteo o con factores con la profilaxis con fitusiran y, de nuevo, se demostró una reducción significativa de la TAH media estimada. En los ensayos explorer se examinó la profilaxis con concizumab. En el explorer7 se está evaluando a pacientes con hemofilia A o B con inhibidor. Al comparar pacientes sin profilaxis con los que reciben profilaxis con concizumab, se está demostrando una disminución estadísticamente significativa de la TAH media estimada. En el ensayo explorer8 se está evaluando a pacientes con hemofilia A o hemofilia B que reciben profilaxis con concizumab y se han demostrado TAH similares a las que hemos observado en otros programas

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

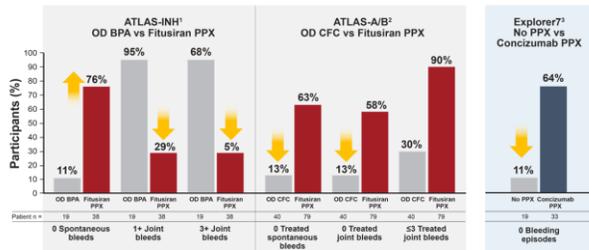
		<p>de ensayos clínicos que se han descrito. Por último, en el programa de ensayos clínicos de marstacimab, denominado ensayo BASIS, se comparó a pacientes que recibieron tratamiento a demanda con los que recibieron profilaxis con marstacimab o tratamiento profiláctico con factores, en comparación con los que recibieron profilaxis con marstacimab. Se observaron reducciones de la TAH en los grupos de marstacimab en ambas comparaciones.</p>																											
63.	<p>Fitusiran vs Concizumab: Estimated Mean AjBR Across Pivotal Clinical Trials</p> <table border="1"> <caption>Estimated Mean AjBR Across Pivotal Clinical Trials</caption> <thead> <tr> <th>Trial</th> <th>Control (n)</th> <th>Fitusiran (n)</th> <th>Estimated Mean AjBR (95% CI)</th> <th>Reduction (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ATLAS-INH¹</td> <td>19</td> <td>38</td> <td>13.8 (8.2, 23.6)</td> <td>91%</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-A/B²</td> <td>40</td> <td>80</td> <td>23.4 (18.4, 28.7)</td> <td>90%</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-PPX³</td> <td>65</td> <td>65</td> <td>5.3 (3.7, 7.7)</td> <td>52%</td> </tr> <tr> <td>Explorer7⁴</td> <td>19</td> <td>33</td> <td>9.1 (5.1, 16.1)</td> <td>80%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Patients received 1.5 mg/kg concizumab loading dose on day 1, followed by an initial 0.2 mg/kg daily dose starting on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 mg/kg based on measured plasma concizumab concentration after week 41. AjBR, annualized joint bleeding rate; CFC, clotting factor concentrate. 1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Srinivasa A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kari G, et al. ISTH 2022 Abstract LB11.1.4. Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774.</small></p>	Trial	Control (n)	Fitusiran (n)	Estimated Mean AjBR (95% CI)	Reduction (%)	ATLAS-INH ¹	19	38	13.8 (8.2, 23.6)	91%	ATLAS-A/B ²	40	80	23.4 (18.4, 28.7)	90%	ATLAS-PPX ³	65	65	5.3 (3.7, 7.7)	52%	Explorer7 ⁴	19	33	9.1 (5.1, 16.1)	80%	<p>Al analizar las tasas anualizadas medias estimadas de hemorragias articulares, disponemos de datos de los programas de ensayos clínicos de fitusirán y concizumab. Como pueden ver aquí, las tres comparaciones revelaron reducciones de la TAH articular cuando los pacientes estaban recibiendo profilaxis con fitusirán. Y puede ver en el ensayo explorer7 realizado en pacientes con inhibidores, una reducción de la tasa anualizada de hemorragias articulares en los pacientes tratados con concizumab, en comparación con los pacientes no tratados con profilaxis.</p>		
Trial	Control (n)	Fitusiran (n)	Estimated Mean AjBR (95% CI)	Reduction (%)																									
ATLAS-INH ¹	19	38	13.8 (8.2, 23.6)	91%																									
ATLAS-A/B ²	40	80	23.4 (18.4, 28.7)	90%																									
ATLAS-PPX ³	65	65	5.3 (3.7, 7.7)	52%																									
Explorer7 ⁴	19	33	9.1 (5.1, 16.1)	80%																									
64.	<p>Fitusiran vs Concizumab: Target Joint Bleeding in Pivotal Clinical Trials</p> <table border="1"> <caption>Spontaneous Joint Bleeds in Patients With Target Joints</caption> <thead> <tr> <th>Trial</th> <th>Control (n)</th> <th>Fitusiran (n)</th> <th>Spontaneous Joint Bleeds (%)</th> <th>Decrease (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ATLAS-INH¹</td> <td>12</td> <td>26</td> <td>100% (12/12)</td> <td>85%</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-A/B²</td> <td>29</td> <td>53</td> <td>83% (24/29)</td> <td>67%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>Resolution of Target Joints at 56 Weeks</caption> <thead> <tr> <th>Trial</th> <th>Control (n)</th> <th>Fitusiran (n)</th> <th>Resolution of Target Joints (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Concizumab PFX Non-Inhibitor Patients</td> <td>45</td> <td>18</td> <td>86.3%</td> </tr> <tr> <td>Concizumab PFX Inhibitor Patients</td> <td>31</td> <td>20</td> <td>91.8%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Srinivasa A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774. 4. Castellan G, et al. ASH 2023 Abstract 284.</small></p>	Trial	Control (n)	Fitusiran (n)	Spontaneous Joint Bleeds (%)	Decrease (%)	ATLAS-INH ¹	12	26	100% (12/12)	85%	ATLAS-A/B ²	29	53	83% (24/29)	67%	Trial	Control (n)	Fitusiran (n)	Resolution of Target Joints (%)	Concizumab PFX Non-Inhibitor Patients	45	18	86.3%	Concizumab PFX Inhibitor Patients	31	20	91.8%	<p>¿De qué otra manera podemos analizar la salud articular y la hemorragia articular cuando examinamos estos programas de ensayos clínicos? Bueno, podemos examinar las articulaciones diana, y podemos examinar específicamente el número de hemorragias espontáneas en los pacientes que tienen articulaciones diana. O podemos ver la resolución de esas articulaciones diana. Y en diferentes programas de ensayos clínicos se están evaluando diferentes criterios de valoración. Debemos tener en cuenta ese cambio al observar los datos. Así pues, en los ensayos ATLAS, en los que también se evaluó el fitusirán, se compararon las hemorragias articulares espontáneas en pacientes con</p>
Trial	Control (n)	Fitusiran (n)	Spontaneous Joint Bleeds (%)	Decrease (%)																									
ATLAS-INH ¹	12	26	100% (12/12)	85%																									
ATLAS-A/B ²	29	53	83% (24/29)	67%																									
Trial	Control (n)	Fitusiran (n)	Resolution of Target Joints (%)																										
Concizumab PFX Non-Inhibitor Patients	45	18	86.3%																										
Concizumab PFX Inhibitor Patients	31	20	91.8%																										

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

articulaciones diana. Como puede ver, en los pacientes con inhibidores se produjo una disminución del 85 % de las hemorragias articulares espontáneas en los que recibieron profilaxis con fitusiran. En los pacientes que no tenían inhibidor y que recibían profilaxis con fitusiranse produjo un descenso del 67 % en las hemorragias articulares espontáneas. En ambos casos, se comparan con pacientes que reciben tratamiento a demanda.

En los ensayos de concizumab se analiza específicamente la resolución de las articulaciones diana a las 56 semanas. Y estos son los pacientes de los estudios explorer7 y explorer8. Así pues, pacientes con y sin inhibidores. Puede ver una resolución del 86,3 % del objetivo articulaciones en pacientes sin inhibidores y una resolución del 91,8 % de las articulaciones diana en pacientes con inhibidores.

65. **Fitusiran: Patients With Bleeding Episodes in Pivotal Clinical Trials**

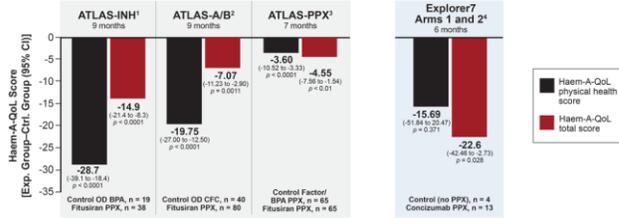


1 Young G, et al Lancet. 2023;401:1427-1437. 2 Srinivasan A, et al Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3 Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:703-704.

En cuanto a los pacientes sin inhibidores del ensayo ATLAS-A/B, los datos se examinaron de forma algo diferente. Se trata de pacientes con 0 hemorragias espontáneas tratadas, 0 hemorragias articulares tratadas o menos de tres hemorragias articulares tratadas. Como puede ver, en cada de estas categorías hubo más pacientes en el grupo de profilaxis con fitusiran que en el grupo de tratamiento a demanda que cumplieron estos criterios de un número menor de hemorragias espontáneas o articulares. Por último, en el programa de ensayos clínicos explorer7 se examinó a pacientes con 0 episodios hemorrágicos en general y se puede observar que hubo un mayor porcentaje de pacientes con 0 hemorragias tratadas en el grupo de profilaxis con concizumab que en el grupo sin profilaxis.

66.

**Fitusiran vs Concizumab:
Haem-A-QoL Scores Across Pivotal Clinical Trials^{a,b}**



^aChange in health-related quality of life in ATLAS-INH, ATLAS-A/B, and ATLAS-PPX was assessed using LQIC change from baseline in physical health score and total score.
^bChange in health-related quality of life in Explorer7 was assessed using estimated treatment difference in physical health score and total score.
 Haem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; LQIC: least squares mean.
 1 Young G, et al. *Lancet*. 2023;401:1427-1437. 2 Shestani A, et al. *Lancet Haematol*. 2023;10:e322-e332. 3 Kenet G, et al. *Blood*. 2022;140(suppl 1):7977-7978.
 4 Wheeler A, et al. *HRIS*. 2023. Abstract HRIS2023 P2.15.

A lo largo de los programas de ensayos clínicos observamos una reducción de los episodios hemorrágicos, y una reducción de los episodios hemorrágicos articulares, en ambos programas de ensayos clínicos. Pero también podemos observar los cambios en la calidad de vida durante los programas de los ensayos clínicos. Por tanto, en este gráfico se analizan las puntuaciones del Cuestionario de calidad de vida en la hemofilia para adultos (Haem-A-QoL) en los programas de ensayos clínicos fundamentales. Haem-A-QoL es un cuestionario de calidad de vida específico de la hemofilia que analiza diversos aspectos de la calidad de vida. Y aquí vemos en las barras azules la puntuación de salud física del cuestionario Haem-A-QoL y en las barras rojas la puntuación total. Estamos demostrando cambios negativos en estas puntuaciones, lo que indica mejoras en la calidad de vida a lo largo de los cuatro ensayos clínicos cuyos datos corresponden a pacientes que reciben tanto fitusiran como concizumab durante todo el programa. E indicando estas mejoras en su calidad de vida, no necesariamente el 100 % nos dice "Esto se debe a la disminución de la hemorragia articular", pero la consecuencia es que la disminución de la hemorragia, la disminución de la hemorragia articular y la disminución de la hemorragia espontánea también se asocian a esa mejora de la calidad de vida.

67.

Fitusiran and Concizumab: Thromboembolic Risks

Both fitusiran and concizumab were safe and well-tolerated in phase 3 clinical trials, but carry a potential risk of thromboembolic events

Agent	Clinical Trial	Thromboembolic Events
Fitusiran	ATLAS-INH ¹	4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (5%) patients: • DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious) • AT actively before onset: 11.9%, 7.8%-11.8%
	ATLAS-A/B ²	No suspected/confirmed thromboembolism
	ATLAS-PPX ³	2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients • Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye) • After treatment restart, no thromboembolic events were reported
Concizumab	Explorer7 ⁴	During "on-treatment" period ⁵ • Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction; non-fatal) During "on-treatment, without data on initial regimen" period ⁶ : 0 events
	Explorer8 ⁵	4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients • DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient, acute myocardial infarction in 1 patient, all non-fatal

¹The period during which patients were exposed to DD treatment with BPFAs or concizumab treatment. ²The period during which patients were exposed to DD treatment with BPFAs or concizumab treatment, with the exclusion of the data on the initial concizumab regimen.
³DVT, deep vein thrombosis; TEAE, treatment-emergent adverse event; VTE, venous thromboembolism.
⁴Young G, et al. *Lancet*. 2023;401:1427-1437. ⁵Shivakoti A, et al. *Lancet Haematol*. 2023;10:e322-e332. ⁶Kenel G, et al. *ISTH 2022 Abstract LB511.4*. Matsushita T, et al. *N Engl J Med*. 2023;369:763-774. ⁷Adelman J, et al. *Blood*. 2023;142(suppl 1):2009.

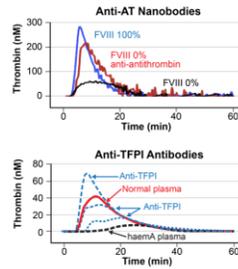
Entonces, ¿qué más tenemos que pensar con estos medicamentos? Tenemos que pensar en los factores de riesgo asociados a ellos y en cómo tenemos que tener en cuenta estos factores de riesgo en nuestras poblaciones de pacientes. Por tanto, los dos programas de ensayos clínicos de fitusiran y concizumab han experimentado episodios tromboembólicos durante todo el programa. En el programa de ensayos clínicos de fitusiran se produjeron cuatro episodios adversos de interés especial relacionados con el tratamiento. En concreto, se sospecharon o confirmaron episodios tromboembólicos venosos en 2 pacientes del ensayo con inhibidores de ATLAS, ninguno en el ensayo ATLAS-A/B, pero 2 se sospecharon o confirmaron episodios tromboembólicos en 2 pacientes del ensayo de profilaxis con ATLAS. Y en el programa de ensayos clínicos explorer vimos 1 episodio tromboembólico en el programa explorer7 y 2 pacientes tromboembólicos con episodios tromboembólicos en el programa explorer8. Ahora, notarán que no hay marstacimab en esta tabla. Y esto se debe a que no se han notificado episodios tromboembólicos en el programa de ensayos clínicos de marstacimab. Estos episodios tromboembólicos llevaron a evaluar por qué ocurrió esto y a adoptar estrategias de mitigación del riesgo para estos programas de ensayos clínicos (y esas estrategias de mitigación del riesgo se han comentado en otras partes de este programa).

68.

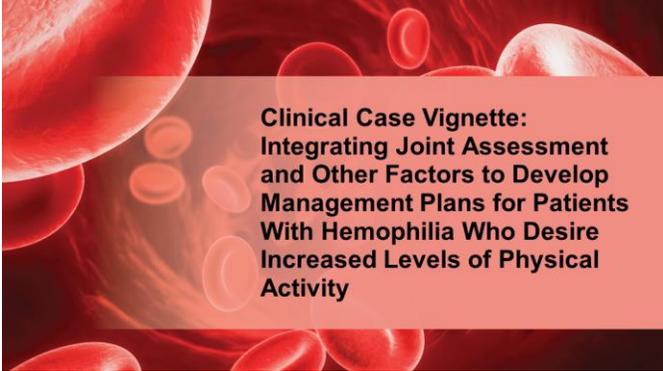
Factor Equivalence of Rebalancing Agents

- Thrombin generation allows for comparison of hemostatic potential of factor compared with rebalancing agents
 - Fitusiran: 20% AT corresponds to 30% FVIII equivalence
 - Anti-TFPI is likely 20% FVIII equivalence
- In theory, these equivalence should provide hemostatic benefit for spontaneous, traumatic and potentially subclinical bleeding

TFPI: tissue factor pathway inhibitor. Letting PJ. Blood Adv. 2020;4:2111-2118.



Entonces, ¿qué ocurre con la equivalencia de factores de los reequilibrantes y cómo podemos pensar en estos medicamentos? Observamos las mejorías de la TAH, en las tasas anualizadas de hemorragia articular. Pero, ¿por qué pensamos que se producen estas mejorías? Por tanto, no disponemos de mediciones claras de hemostasia normalizadas y disponibles para su análisis en varios laboratorios de todo el país. Pero lo que sí tenemos son análisis basados en investigación, concretamente el análisis de generación de trombina que nos permite tener una idea del potencial hemostático de cada uno de estos agentes. Lo que se ha demostrado en estudios de generación de trombina es que, en el caso de fitusiran, alrededor del 20 % de actividad antitrombina corresponde a una equivalencia del 30 % de factor VIII. Y es probable que el inhibidor de la vía del factor tisular, cuando se administra en dosis terapéuticas, sea equivalente a aproximadamente el 20 % de la equivalencia del factor VIII. Puede ver ejemplos de ensayos de generación de trombina en el lado derecho de este gráfico, en los que se utilizaron muestras enriquecidas y se realizaron estudios de generación de trombina para intentar determinar estos equivalentes de factor VIII. Por tanto, en teoría, estos estudios de generación de trombina deberían demostrar la equivalencia hemostática de cada uno de estos agentes, y deberíamos poder determinar a partir de ello cuál es el riesgo o el beneficio potencial en el contexto de la hemorragia espontánea, la hemorragia traumática y potencialmente la hemorragia subclínica. Pero esperemos que lo que sucede en esta discusión sea que todavía estamos aprendiendo mucho sobre eso, y todavía no comprendemos completamente por qué ocurren todas las hemorragias, por qué

		<p>ocurren necesariamente cuando ocurren y cómo podemos prevenirlas. Por tanto, aunque estos datos son realmente útiles y nos pueden ayudar a orientar las consideraciones en cuanto al tratamiento, debemos entender que esos límites siguen existiendo.</p>
<p>69.</p>	 <p>Clinical Case Vignette: Integrating Joint Assessment and Other Factors to Develop Management Plans for Patients With Hemophilia Who Desire Increased Levels of Physical Activity</p>	<p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Muy bien. Bueno, ahora es el momento de comentar la viñeta de casos clínicos después de que ya todos hayamos hablado de la importancia de mantener la medicación para proteger a los pacientes de las hemorragias. Pero también queremos que los pacientes puedan realizar actividades normales. Por tanto, debemos ser capaces de aumentar los niveles de actividad física porque sabemos que es saludable en general, pero también especialmente para los pacientes con hemofilia.</p>
<p>70.</p>	<p>Patient Case: 24-Year-Old Patient With Severe Hemophilia B</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ The patient is a 24-year-old with severe hemophilia B and inhibitors ▪ He has had numerous joint bleeds in his life and has a target joint of his left elbow and left shoulder ▪ He is generally fit but wants to increase his gym activities to incorporate more strength and mobility training for his arms and shoulder ▪ He also wants to play tennis (which he gave up when he was young) ▪ He has mostly been using on-demand rFVIIa, but occasionally would use rFVIIa for prophylaxis <ul style="list-style-type: none"> —The prophylactic rFVIIa was largely ineffective  <p><small>rFVIIa: recombinant activated factor VII</small></p>	<p>Así pues, el paciente que tengo aquí es un paciente de 24 años con hemofilia B grave. Resulta que tiene inhibidores. Ha sufrido numerosas hemorragias articulares a lo largo de su vida, especialmente una articulación diana en el codo izquierdo y el hombro izquierdo. Él está bastante bien. Quiere aumentar sus actividades de gimnasio. Quiere aumentar su fuerza y movilidad porque siente que, aunque está en forma aeróbica, no tiene fuerza suficiente. Así que quiere hacer entrenamiento de fuerza y movilidad porque juega al tenis. Solía jugar cuando era niño. Empezó a tener muchos problemas de hemorragias. Empezó a tener estas articulaciones diana. En cierto modo, se rindió. Pero está muy triste por haberlo dejado y realmente le gustaría volver a ello. A lo largo de su vida, ha utilizado principalmente el factor VIIa a demanda. Ha utilizado ocasionalmente el</p>

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

		<p>factor VIIa profiláctico, aunque no está aprobado para esta indicación. Pero lo intentamos, y fue en gran medida ineficaz porque aún tendría hemorragias a pesar de ello.</p>
<p>71.</p>	<p>Patient Case (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ He had an opportunity to participate in the fitusiran (ATLAS-INH study) and decided to take part, hoping that with fewer bleeds and improved prophylaxis that, he could increase his gym activities and his tennis ▪ He was initially randomized to the on-demand arm that he had to stay on for 6 months, but after that started fitusiran at 80 mg subcutaneously monthly <ul style="list-style-type: none"> — This was before the new dosing strategy—he is currently on 50 mg every other month 	<p>Después tuvo la oportunidad de participar en el ensayo de fitusirán, el estudio del inhibidor de ATLAS, del que ya ha hablado antes. Y decidió que quería participar, con la esperanza de que con estas menos hemorragias y mejor profilaxis pudiera aumentar sus actividades de gimnasia y realmente volver a jugar al tenis. Su aleatorización inicial fue con un grupo a demanda, por lo que tuvo que permanecer en él durante seis meses. Después se trasladó al grupo de fitusirán, donde estaba recibiendo 80 mg por vía subcutánea una vez al mes. Debo señalar aquí que existe una nueva estrategia de dosificación, que consiste en dosis más bajas para tener menos efectos secundarios, como ya ha oído en la presentación anterior. En la actualidad toma 50 mg cada dos meses.</p>
<p>72.</p>	<p>Patient Case (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ He remained on fitusiran at 80 mg monthly for about 1 year and then was switched to the new dosing regimen of 50 mg every other month ▪ He did well without any bleeds during the 80-mg/mo time and continued to increase his gym work and tennis ▪ After switching to 50 mg every other month, he did have 2 bleeds over the first 6 months with activity—1 in the left shoulder and 1 in the left elbow ▪ However, in the subsequent year, he has had no further bleeds 	<p>Permaneció en tratamiento con fitusirán, alrededor de 80 mg al mes, durante un año aproximadamente. A continuación, cambió a la nueva pauta posológica que exigía el protocolo. Ahora, con 80 mg al mes, le va muy bien. Pudo aumentar su trabajo en el gimnasio y sus actividades de tenis. Y realmente no tenía hemorragias. Cuando cambió a 50 mg en meses alternos, tuvo 2 hemorragias en los 6 primeros meses. Uno es el hombro izquierdo objetivo y el otro es el codo izquierdo objetivo. Pero afortunadamente, después de eso, si su cuerpo se ajustó a eso o si sus niveles de antitrombina se redujeron aún más mientras seguía con la misma dosis, en realidad lo hizo muy bien y no tuvo más hemorragias.</p>

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

<p>73.</p>	<p>Patient Case (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fitusiran allowed this patient to resume activities he had enjoyed until he developed his target joints ▪ Now, his target joints have resolved and following a proscriptive exercise regimen to build up his strength and mobility, he has been able to go the gym regularly on his own and to play tennis with his friends 	<p>En este caso, fitusirán permitió a este paciente reanudar las actividades que había disfrutado en el pasado hasta que desarrolló sus articulaciones diana. Y ahora que sus articulaciones objetivo se han resuelto y siguiendo un régimen de ejercicio proscriptivo, realmente queríamos ponerlo en una fuerza y movilidad adecuadas para poder jugar al tenis. Teníamos un programa diseñado específicamente para él, particularmente con el hombro y el codo, que son sus articulaciones problemáticas. También son articulaciones muy importantes en la hemofilia para permitirle volver al gimnasio regularmente y jugar al tenis con sus amigos y no tener que preocuparse por las hemorragias.</p>
<p>74.</p>	<p>Panel Discussion</p> <p>What strategies can be employed to increase activity levels for patients with hemophilia, irrespective of their current treatment?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Collaborate with physical therapists to design individualized strength training or aerobic programs • Emphasize gradual reintroduction to activities and consideration of target joints to prevent injury <p>How can patients be supported to participate in their desired activities or sports while ensuring effective protection against bleeding?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tailor treatments to enable safe engagement in activities, including sports • Telemedicine programs with ultrasound imaging may allow for prompt bleeding detection and management <p>What target FVIII or FIX level is recommended for active patients participating in sports, especially those with a history of joint bleeds?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aim for factor levels of at least 20% during sports activities • Adjust dosage or timing to maximize clinical benefit 	<p>Así que, con esa conversación, me gustaría traer al panel y preguntarle, quizás, primero a la Dra. Wheeler. ¿Ha tenido situaciones con sus pacientes en las que ha trabajado para aumentar sus niveles de actividad? ¿Y qué ha hecho en esas situaciones para intentar aumentar la actividad, independientemente del producto que haya estado recibiendo el paciente?</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>Sí, totalmente. He tenido pacientes similares a este, aunque no específicamente tenistas. Creo que una de las cosas que considero realmente importantes en estas circunstancias, a medida que logramos que los pacientes reciban una pauta profiláctica mejorada, también les está ayudando a retomar lentamente su actividad y a trabajar con nuestros fisioterapeutas en la clínica. Y como señalaron al final, diseñen realmente un programa individual para que puedan mejorar su fuerza y terminar cumpliendo sus objetivos sin dañarse siguiendo un programa de entrenamiento de fuerza más generalizado o</p>

aeróbico generalizado. Y creo que como alguien ha mejorado en su profilaxis, como lo hizo su paciente, y piensa realmente en cómo mejorar su fuerza teniendo en cuenta sus articulaciones objetivo, podemos dar algunos pasos realmente agradables. Y he visto que esto ocurre en algunos de mis pacientes.

[Guy Young, MD]

Gracias por este comentario, Allison. Profesora Gualtierotti, usted es experta en salud articular, que va más allá de la hemofilia. ¿Cómo piensa en los diversos tipos de actividad que las personas con hemofilia pueden realizar? Desde su punto de vista, ¿cuáles son las cosas importantes que permiten que la gente participe en cualquier actividad o deporte y, al mismo tiempo, protegerla de las hemorragias?

[Roberta Gualtierotti, MD, PhD]

Gracias por la pregunta. Creo que ahora se permite a los pacientes con hemofilia alcanzar una mayor protección en comparación con las últimas décadas porque observamos la importantísima evolución en la eficacia y disponibilidad del tratamiento. Por tanto, incluso los datos recientes muestran que probablemente las concentraciones mínimas del 3 % al 5 % no son suficientes para prevenir las hemorragias espontáneas. Y para las hemorragias postraumáticas, tenemos datos que demuestran que unos niveles valle del factor VIII del 15 % podrían no ser suficientes. Creo que realmente necesitamos empezar a personalizar el tratamiento de los pacientes y llevar a cabo las actividades más normales posibles. Por lo tanto, no solo la actividad física, sino también la actividad deportiva, porque ahora podemos lograr este objetivo. Y creo que en el futuro, un programa

		<p>de telemedicina con imágenes ecográficas podría permitir a los pacientes reconocer precozmente la hemorragia articular y tratarlos lo antes posible en caso de que se confirme esta hemorragia.</p> <p>[Guy Young, MD]</p> <p>Gracias por sus comentarios. Dra. Wheeler, cuando se trata de las concentraciones de factor VIII o factor IX, ¿cuál cree que debería ser la concentración mínima? Si hay alguien activo en, digamos, un deporte sin contacto como el tenis y alguien con antecedentes de hemorragias articulares, ¿hay alguna diana a la que apuntes que crees que sería mejor para ellos?</p> <p>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</p> <p>Una pregunta cargada porque creo que hay muchas cosas que no sabemos. Me encantaría que mis pacientes estuvieran cerca o dentro del rango normal cuando participan en deportes. Pero veo que a muchos pacientes les va muy bien con la terapia sin factores o la terapia con factores. Eso me hace saber que probablemente están más cerca, 15 %, 20 %, 25 %. Así que, por lo general, intento maximizar el potencial de la terapia que sigue el paciente y luego responder realmente con mucho cuidado a lo que hace su cuerpo. Si se producen hemorragias con un programa profiláctico específico, tenemos que pensar en aumentar o ajustar la dosis o el momento de la dosis para maximizar realmente el beneficio clínico para ese paciente particular. Pero si realmente me quieren dar un número, probablemente diría que al menos el 20 %.</p> <p>[Guy Young, MD]</p> <p>Muy bien, gracias. Gracias. Creo que una de las otras cosas a tener en cuenta es que con muchos</p>
--	--	---

de los reequilibrantes, no tenemos un parámetro de laboratorio que podamos medir fácilmente. Aunque veremos los datos de generación de trombina que nos proporcionan los ensayos, va a ser mucho más difícil pensar en un nivel, por ejemplo, que haga que sea seguro que los pacientes participen en deportes si deciden tomar un reequilibrio. Así pues, creo que uno de los retos para que avancemos en el futuro, desde las empresas y también desde el punto de vista académico, es averiguar cómo sabemos dónde se encuentra un paciente en cuanto a su perfil hemostático cuando utiliza un fármaco que no tiene realmente algo que medir y que equivale a la eficacia hemostática. En el caso de fitusirán, el nivel de antitrombina podría equipararse al de fitusirán. En el caso de concizumab, será un poco más difícil. En el caso del marstacimab, será un poco más difícil. Creo que nos enfrentaremos a algunos de esos desafíos y preguntas de aquí en adelante. Lo voy a abrir al panel para ver los últimos comentarios sobre el debate en torno a la actividad y la hemofilia.

[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]

Bueno, creo que su paciente, que usted describió, realmente demostró el potencial de algunos de estos tratamientos, especialmente para nuestros pacientes con inhibidores. Tiene razón en que va a ser difícil saber exactamente dónde se encuentra cada paciente, pero también va a ser realmente emocionante para esta mejora de la calidad de vida y las actividades y, con suerte, de la longevidad de nuestros pacientes.

[Guy Young, MD]

Formularé la última pregunta a la profesora Gualtierotti: hablaste sobre el ultrasonido y el

ultrasonido casero, y sé que has hecho un trabajo realmente excelente en esta área. ¿Ve la posibilidad de que al menos, digamos, los pacientes activos — quizás no todos — tengan la capacidad de tener una pequeña ecografía manual en su casa para que cuando terminen las actividades o antes de ir a ellas puedan evaluarse básicamente con esas herramientas para ayudar a determinar si deben ir a practicar un deporte o si tienen una hemorragia después del deporte? ¿Qué piensa de eso en el futuro?

[Roberta Gualtierotti, MD, PhD]

Muchas gracias. Creo que ahora tenemos la tecnología disponible para pensar en ello como una opción de futuro muy próxima. Y no solo la ecografía, sino también la combinación de los datos de los pacientes. Es decir, los resultados comunicados por los pacientes, el dolor comunicado por los pacientes y la calidad de vida. Pueden utilizarse para elaborar un perfil que sea un perfil de riesgo o un perfil de riesgo más bajo para los pacientes antes de iniciar una actividad deportiva o física. Por tanto, creo que en un futuro próximo podremos utilizar todos estos datos procedentes del paciente y de la ecografía remota para personalizar el tratamiento y también para personalizar el objetivo del tratamiento para cada paciente.

[Guy Young, MD]

Muy bien. Muchas gracias. Bueno, creo que este caso pone de manifiesto todo lo que hemos aprendido antes, y es que todo se reduce a los pacientes. Y cada paciente es un individuo, como ya saben, tendrá muchas opciones de tratamiento diferentes que utilizaremos para personalizar nuestra atención a los que quieren ser físicamente activos y han tenido

Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con hemofilia: Estrategias para estratificar el riesgo de daño articular y permitir una mayor participación en la actividad física

		<p>algunos problemas articulares. Así que creo que es un futuro brillante para nosotros, tanto desde el punto de vista diagnóstico, como lo ha oído, como por el tratamiento con ultrasonidos. Creo que un área que tendremos que descubrir un poco mejor es el análisis de laboratorio.</p>
75.		<p>Muy bien, gracias. Con esto concluye esta parte del programa.</p>