



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA "

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DELEGACIÓN 2 NORTE DEL D.F.

**TOLERANCIA INMUNE INDUCIDA CON DOSIS BAJAS DE FACTOR VIII EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA A CON PRESENCIA DE INHIBIDORES
DE ALTA RESPUESTA**

TESIS

DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN

PEDIATRIA MÉDICA

PRESENTA

DRA. ELIZABETH ARACELI ESTRADA GÓMEZ

ASESOR DE TESIS: DRA. ADOLFINA BERGES GARCÍA.



MÉXICO, DF.

AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 25/07/2012

DRA. ADOLFINA BERGES GARCÍA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

TOLERANCIA INMUNE INDUCIDA CON DOSIS BAJAS DE FACTOR VIII EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA A CON PRESENCIA DE INHIBIDORES DE ALTA RESPUESTA

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A_U_T_O_R_I_Z_A_D_O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3502-81

ATENTAMENTE

DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de salud
Coordinación de Investigación en Salud

AUTORIZACIÓN

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

DR. JESUS LAGUNAS MUÑOZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE PEDIATRÍA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

DRA. LUZ ELENA BRAVO RÍOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

DRA. ADOLFINA BERGES GARCÍA
ASESOR DE TESIS
HEMATÓLOGA PEDIATRA
U.M.A.E., HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

DRA. ELIZABETH ARACEI ESTRADA GÓMEZ
RESIDENTE DE 4 TO AÑO DE PEDIATRÍA MÉDICA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
DELEGACION 2 NORTE DEL D.F.

INVESTIGADOR
ELIZABETH ARACELI ESTRADA GÓMEZ

TITULO
**TOLERANCIA INMUNE INDUCIDA CON DOSIS BAJAS DE FACTOR VIII EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA A CON PRESENCIA DE INHIBIDORES DE ALTA RESPUESTA**

ASESOR:

DRA. ADOLFINA BERGES GARCÍA
ASESOR DE TESIS
HEMATÓLOGA PEDIATRA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Nombre: Adolfina Berges García

Categoría: Medico Hematólogo Pediatra

Adscripción: UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Medico Nacional "La Raza" Instituto Mexicano Del Seguro Social.

Correo electrónico: adolfina_berges@hotmail.com

Dirección: Jacarandas esquina Vallejo, sin número, Col. La Raza, Del. Azcapotzalco, México, Distrito Federal.

Telefono: (01)5527536954

Matricula: 10258809

Cédula profesional: 1618075

TESISTA

Nombre: Elizabeth Araceli Estrada Gómez

Categoría: Médico Residente de Cuarto Año de la Especialidad de Pediatría Médica

Correo electrónico: eliesgo@hotmail.com

Dirección: Jacarandas esquina Vallejo, sin número, Col. La Raza, Del. Azcapotzalco, México, Distrito Federal.

Telefono: (045) 7223968672

Matricula: 99166597

Cédula profesional: 5844271

AGRADECIMIENTOS

A mi padre, por su gran ejemplo, por darme las bases en la educación y el impulso para crecer día a día, por ser el ángel siempre a mi lado, porque aun en su ausencia lo encuentro siempre presente.

A mi madre, en gratitud ilimitada, por ser ejemplo de fortaleza, valor y amor, por impulsarme en la conquista de esta meta profesional, hoy el merito también es tuyo.

A mi hermano, Alberto, por caminar siempre a mi lado, por su comprensión y apoyo.

A mis familiares y amigos, por su apoyo constante, por tocar mi vida de forma tan importante e impulsarme a ser mejor, de manera especial a aquellos que han recorrido conmigo este camino, mi gratitud por sus enseñanzas y por su amistad incondicional.

A ti, Emmanuel, por iluminar mis días, por ser mi inspiración para crecer, por acompañarme en este sueño y convertirte en parte de él.

A mis maestros, esos que marcan tu vida con sus enseñanzas y su ejemplo.

A los niños, que nos permiten aprender de ellos y nos enseñan más que de medicina de la vida misma.

A la Dra. Adolfina Berges García, por su gran ejemplo profesional y ser parte fundamental de este proyecto.

A todos ustedes, gracias.

TOLERANCIA INMUNE INDUCIDA CON DOSIS BAJAS DE FACTOR

VIII EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA A CON

PRESENCIA DE INHIBIDORES DE ALTA RESPUESTA

ÍNDICE

Resumen	8
Antecedentes	10
Justificación	17
Planteamiento del problema	18
Hipótesis	19
Objetivos	19
Material y Métodos	20
Especificación de las Variables.	21
Aspectos Éticos	22
Resultados	23
Análisis y Discusión	30
Conclusión	32
Bibliografía	33
Anexos.	35

RESUMEN

TOLERANCIA INMUNE INDUCIDA CON DOSIS BAJAS DE FACTOR VIII EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA A CON PRESENCIA DE INHIBIDORES DE ALTA RESPUESTA

Introducción: El principal efecto adverso en el tratamiento de la hemofilia A es el desarrollo de inhibidores contra el factor VIII, los cuales se desarrollan en aproximadamente 25% de todos los pacientes con hemofilia A grave no tratados previamente. ⁽¹⁾ Esto representa una complicación seria en el tratamiento de estos pacientes, sobre todo en aquellos con inhibidores de alta respuesta (>5 UB) en los cuales el tratamiento con dosis altas de factor VIII en episodios agudos resulta inefectivo teniendo que utilizarse agentes terapéuticos aun más costosos como agentes de derivación. El manejo de hemorragias y la erradicación de inhibidores en estos pacientes son complicados, costosos y no siempre efectivos. La inducción a la tolerancia inmune es actualmente una opción de tratamiento a largo plazo que puede eliminar los inhibidores en la mayoría de los pacientes, sin embargo existen controversias relacionadas con la administración de esta terapia ya que aun no existe un consenso sobre la dosis y frecuencia de aplicación de factor VIII necesarios para producir tolerancia inmune. Por otro lado, se han realizado algunos estudios con empleo de dosis altas de factor VIII mostrando resultados favorables, sin embargo la terapia resulta en extremo costosa y no siempre disponible en todos los medios hospitalarios en países en vías de desarrollo como el nuestro.

Objetivo: Evaluar la respuesta a la tolerancia inmune inducida mediante la administración de dosis bajas (50 UI/kg) de Factor VIII aplicadas tres veces a la semana en pacientes pediátricos con Hemofilia A con inhibidores de alta respuesta.

Metodología: Se realizó un estudio prospectivo, cuasi experimental, incluyendo a pacientes con hemofilia A grave complicados con inhibidores de alta respuesta induciendo tolerancia inmune mediante la administración de dosis bajas de Factor VIII (50UI/kg) 3 veces a la semana en días alternos, durante un periodo de tiempo de un año. La respuesta se valoró mediante la cuantificación de Inhibidores por método de Kasper antes del inicio de la inducción a la tolerancia inmune (ITI) y posteriormente a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses. Se analizaron los resultados mediante pruebas estadísticas paramétricas (T de Student para datos relacionados) y se comparó los resultados con lo reportado en la literatura.

Resultados: Se incluyó dentro del estudio 6 pacientes, todos ellos masculinos, con una edad promedio al inicio de la tolerancia inmune de 4.4 años, DE ± 2.37 . La edad media de diagnóstico de Hemofilia en los pacientes analizados fue de 1.2 años, DE ± 0.91 . El diagnóstico de inhibidores de alta respuesta se llevó a cabo a una edad promedio de 3.8 DE ± 2.17 . De los pacientes incluidos, 4 de ellos (67%) presentaron antecedentes heredofamiliares de Hemofilia y solo 1 de ellos antecedentes heredofamiliares de inhibidores (17%). El pico máximo histórico de inhibidores en los pacientes incluidos en el

estudio fue de 11.5 hasta 110 UB con un promedio de 45.08UB, DE \pm 43.02. El tiempo entre el diagnóstico de inhibidores de alta respuesta y el inicio de la inducción a la tolerancia inmune fue de una media de 7.7 meses, DE \pm 8.1. El nivel medio de inhibidores determinados por el método de Kasper al inicio de la inducción a la tolerancia inmune fue de 42.21UB, DE \pm 45.30. Posterior al tratamiento administrado durante 12 meses 3 pacientes (50%) lograron erradicación total de los inhibidores, 1 paciente (16.6%) erradicación parcial y 2 pacientes (33.3%) no lograron erradicación de los inhibidores (P=0.037). El tiempo promedio de erradicación parcial o total de los inhibidores se logró entre 1 y 12 meses después de iniciado el tratamiento, con un promedio de 5.5 meses, DE \pm 4.7. El porcentaje de reducción de inhibidores al cabo de los 12 meses de tratamiento fue en promedio de 93.68%, DE \pm 8.96. Durante la ITI se presentaron eventos hemorrágicos en 4 pacientes (67%), la localización más frecuente fue muscular de miembros pélvicos (55.5%), articular de miembros pélvicos (22.2%) y articular de miembros torácicos (22.2%), ningún paciente presentó hemorragia mayor. Todos los eventos hemorrágicos fueron de tipo traumático y no se presentaron hemorragias espontáneas durante el tratamiento.

Análisis y discusión de resultados: Según los resultados obtenidos en este estudio podemos observar que tras el tratamiento de ITI administrado durante 12 meses el 50% de los pacientes logró erradicación total de los inhibidores (<1 UB) y el 16.6% lograron erradicación parcial de los mismos (1-5 UB). En total encontrando que el esquema de terapia de inducción a la tolerancia inmune administrado fue efectivo en 66.6% de los pacientes (P=0.037). Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos con otros protocolos utilizados previamente con dosis altas de inhibidores en donde se reporta éxito en aproximadamente 63-83% de los casos.⁽²⁾ El porcentaje de reducción de inhibidores a los 12 meses de tratamiento fue de 93.6% como promedio. Corroborándose además de forma estadística un decremento en el nivel de inhibidores a través del tiempo durante la inducción a la tolerancia inmune (P=0.0087). El tiempo promedio de erradicación parcial o total de los inhibidores se logró entre 1 y 12 meses después de iniciado el tratamiento, con un promedio de 5.5 meses, DE \pm 4.7. Se encontraron como factores desfavorables para una adecuada respuesta al tratamiento el mayor tiempo entre el diagnóstico de los inhibidores y el inicio de la ITI, así como picos históricos máximos de inhibidores altos y niveles de inhibidores al inicio del tratamiento más elevados. Durante la administración del esquema de ITI el 67% de los pacientes presentaron algún evento hemorrágico, la localización más frecuente fue muscular de miembros pélvicos (56%), sin embargo ninguno de ellos presentó hemorragia mayor, todos los eventos hemorrágicos fueron secundarios a traumatismo y no se presentaron hemorragias espontáneas durante la inducción a la tolerancia inmune.

Conclusiones: La ITI con dosis bajas de Factor VIII puede ser una opción de tratamiento en pacientes con Hemofilia A con inhibidores de alta respuesta, sobre todo en aquellos con factores favorables de buena respuesta al tratamiento, logrando la erradicación parcial o total de inhibidores en 66.6% de los pacientes. Es necesario continuar el seguimiento de los pacientes incluidos en este estudio, además de la necesidad de realizar estudios similares multicéntricos que incluyan un mayor número de pacientes.

ANTECEDENTES

La hemofilia A (deficiencia de factor VIII) es el trastorno de coagulación heredado más común. La terapia de reemplazo con concentrados de factor VIII, recombinantes o derivados del plasma, es utilizada de forma exitosa en el tratamiento y prevención de episodios de sangrado en estos pacientes.

Una de las complicaciones más serias asociadas con este tratamiento es el desarrollo de inhibidores de factor VIII. Esta complicación se ha estimado que ocurre en el 22-52% de los pacientes y frecuentemente resulta en falta de respuesta al tratamiento convencional con concentrados de factor VIII. ^(1, 2) La presencia de inhibidores en pacientes con hemofilia A complica el tratamiento incrementando el riesgo de hemorragias severas y elevando de forma importante el costo de la terapia.

Concepto y características de los anticuerpos inhibidores

Los inhibidores son anticuerpos que neutralizan la actividad de un factor de coagulación. Los anticuerpos contra los factores VIII ó IX pueden surgir como autoanticuerpos en pacientes con hemofilia A ó B que han recibido aplicaciones de factores VIII ó IX exógenos, respectivamente. ⁽³⁾

La formación de anticuerpos inhibidores de factor VIII en pacientes con hemofilia A es un evento dependiente de células T ayudadoras que envuelve además células presentadoras de antígeno y linfocitos B. ⁽⁴⁾

Los inhibidores son anticuerpos IgG. Los anticuerpos anti-FVIII reaccionan con sitios activos de la molécula de FVIII, principalmente con los epítopes de los dominios A2, A3, C1 y C2. ⁽³⁾

La unión del FVIII con su inhibidor no está relacionada con reacciones alérgicas. No obstante, la unión del factor IX (FIX) con su inhibidor puede ocasionar serias reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis. Los complejos inhibidores del FIX pueden precipitarse y eventualmente causar un síndrome nefrótico. ⁽³⁾

La reacción del FVIII con su inhibidor depende del tiempo. Entre mayor sea el nivel de inhibidor, más rápido inactivará al FVIII. Si el nivel del inhibidor en un paciente es de leve a moderado, una elevada dosis terapéutica de FVIII podría ser capaz de interactuar en la coagulación antes de ser neutralizada. ⁽³⁾

Se observan dos patrones de reacción cinética: Los inhibidores de “tipo 1” o cinética “sencilla” neutralizan completamente al FVIII y se neutralizan a sí mismos en la reacción. La mayoría de los inhibidores en pacientes con hemofilia son del tipo 1. Los inhibidores de “tipo 2” o cinética “compleja” no neutralizan totalmente al FVIII y después de la reacción conservan alguna capacidad para neutralizar más FVIII. Aunque cierta cantidad de FVIII puede permanecer cuantificable en presencia de inhibidores tipo 2, el paciente podría sangrar tan profusamente como si careciera completamente de FVIII. Las reacciones cinéticas tipo 2 son más comunes en autoanticuerpos que en aloanticuerpos. ⁽³⁾

Incidencia y prevalencia

En varias series se ha informado que la incidencia de inhibidores del FVIII en pacientes con hemofilia A severa en el transcurso de los primeros años de vida es de 10-50% (típicamente 20-30%), la incidencia refleja tanto inhibidores transitorios como permanentes. La prevalencia es menor: 10-20%.⁽³⁾

En Latinoamérica, de acuerdo con la Encuesta Global de la Federación Mundial de la Hemofilia, en el año 2004 había 17,009 pacientes con hemofilia registrados. Se estima que entre 1,000 y 3,000 pacientes hemofílicos en Latinoamérica tienen inhibidores. Esta estimación se basa en la prevalencia de inhibidores reportada por diferentes países de Latinoamérica que va del 11 al 19%, la prevalencia reportada es similar a la descrita en otras poblaciones.⁽⁵⁾

Según la Federación de Hemofilia de la República Mexicana, al terminar el 2009 el Registro Nacional de Personas con Hemofilia sumaba 4,533 personas con deficiencias congénitas de coagulación en México.⁽⁶⁾

En el mes de febrero a julio de 2008 se llevó a cabo en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, un estudio retrospectivo, analítico, transversal para identificar pacientes con hemofilia y presencia de inhibidores encontrándose 66 pacientes con hemofilia A grave, de los cuales con inhibidores de alta respuesta se encontraron 10 pacientes (6.6%), de baja respuesta 9 (5.9%), de hemofilia A moderada se encontraron 36 pacientes con 3 (10.8%) casos con inhibidores todos de alta respuesta, hemofilia A leve 24 pacientes ninguno con inhibidores.⁽⁷⁾

Aspectos inmunológicos en la formación de inhibidores

La síntesis de inhibidores en pacientes con hemofilia A congénita es una respuesta aloinmune a las proteínas extrañas administradas para prevenir o tratar los episodios de sangrado. Su desarrollo está determinado por una interacción compleja entre múltiples variables. Características propias del paciente como la severidad de la enfermedad, el defecto genético del factor VIII y tipo de HLA combinado con variables en el tratamiento como el número y patrón de exposición al factor VIII y el tipo de productos de factor VIII utilizados los cuales tienen un papel importante en el desarrollo de inhibidores.⁽⁸⁾

No todas las respuestas inmunes al factor VIII son patogénicas. Anticuerpos no inhibidores anti-factor VIII pueden ser encontrados en pacientes con hemofilia A sin inhibidores y en 15% de los donadores de sangre sanos.

La distinción entre una respuesta inmune patogénica o no patogénica al factor VIII se puede explicar por la “teoría del peligro” de la tolerancia. En este modelo el sistema inmune no solo discrimina entre los antígenos propios y los no propios sino además si estos son percibidos como peligrosos o no. Las células presentadoras de antígenos de alguna manera reconocen los tejidos en daño o estrés y pueden presentar antígenos al sistema inmune en este contexto. El factor VIII puede percibirse como peligroso al encontrarse en sitios de daño tisular o inflamación o cuando este es administrado durante estrés.⁽⁸⁾

La síntesis de anticuerpos anti-factor VIII requiere células T CD4+ específicas para el factor VIII así como la interacción entre sus diferentes subtipos (Th1, Th2 y Th3). Una vez que se ha unido a la célula presentadora de antígeno el factor VIII sufre proteólisis en fragmentos peptídicos, estos son presentados en conjunto con el complejo mayor de histocompatibilidad clase II para desencadenar la respuesta inmune. Este complejo es reconocido por un receptor de las células T CD4+ específicas para el factor VIII causando posteriormente la síntesis de anticuerpos por las células B. ⁽⁸⁾

Factores de riesgo

El desarrollo de anticuerpos inhibidores es un proceso complejo que envuelve factores genéticos y no genéticos.

Los factores genéticos tienen una considerable influencia en la probabilidad de formación de inhibidores. Los inhibidores surgen con mucha más frecuencia en casos de hemofilia A grave que en casos de hemofilia leve o moderada. ⁽³⁾ La mayor incidencia (20-30%) ocurre en paciente con enfermedad severa (actividad de factor VIII <1%). ⁽⁴⁾

Los inhibidores son particularmente frecuentes (30-40%) en pacientes con mutaciones que evitan la formación del factor de coagulación. ⁽³⁾ Una historia familiar positiva de inhibidores ha sido asociada con una alta incidencia de los mismos. ⁽¹⁾

El factor de riesgo más estudiado para el desarrollo de inhibidores es el tipo de mutaciones en el Factor VIII, los pacientes con deleciones de grandes porciones del gen, mutaciones sin sentido y aberraciones intracromosómicas que producen codones de terminación e inversión del gen del FVIII tienen un riesgo relativamente alto. Con otras mutaciones menos drásticas puede sintetizarse una pequeña cantidad o una sección de la molécula relevante. ⁽⁴⁾ Sin embargo, en el estudio "Malmo Internacional Brother Study (MIBS)" la concordancia entre gemelos con el mismo tipo de mutación fue solo del 40%, sugiriendo la influencia de otros factores de riesgo genéticos. ⁽⁹⁾

Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II juegan un rol central en la determinación de los péptidos que serán unidos y presentados a las células T. Se ha sugerido la influencia de varios alelos de clase II en el desarrollo de inhibidores pero su impacto aun no ha sido completamente establecido. ⁽⁴⁾ Se han sugerido, además, factores de riesgo genéticos adicionales incluyendo polimorfismos en los genes que codifican para interleucina 10, factor de necrosis tumoral alfa y la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos. ⁽⁴⁾

La observación de que por lo general los anticuerpos inhibidores muy fuertes se desarrollan en una etapa temprana de la vida, luego del tratamiento exógeno con factores de coagulación en sólo unas cuantas ocasiones, también apunta a la predisposición genética. En estudios prospectivos en pacientes que no han recibido tratamiento previo, los inhibidores surgieron después de una media de ocho a nueve días de exposición. Unos pocos inhibidores, predominantemente los débiles, pueden surgir en una etapa posterior de la vida, principalmente después de periodos de tratamiento intenso con concentrados de factor. ⁽³⁾

La incidencia de inhibidores en pacientes de ascendencia afro-americana con hemofilia A es dos veces mayor que en pacientes caucásicos. ⁽³⁾

El tratamiento intensivo en la primera exposición a factor VIII es el predictor más fuerte en el desarrollo de inhibidores. ⁽¹⁾ Estudios clínicos muestran que el inicio temprano de profilaxis y evitar el tratamiento intensivo periódico podría proteger a los pacientes para el desarrollo de inhibidores. ⁽¹⁰⁾

El papel que desempeña el tipo de concentrado ha sido investigado, sin embargo aun no es claro si el uso de algunos tipos específicos de productos de factor VIII tienen un impacto en el desarrollo de inhibidores. Algunos estudios comparativos demuestran una menor incidencia de inhibidores en aquellos pacientes con hemofilia A tratados con productos de factor VIII derivados de plasma, sobre todo aquellos con altas concentraciones de factor de Von Willebrand. ⁽¹¹⁾

Presentación clínica

En casos de hemofilia, se sospecha la presencia de un inhibidor cuando la hemorragia de un paciente no es controlada rápidamente con su dosis usual de concentrado de factor de coagulación. ⁽³⁾

La respuesta inmune al FVIII exógeno puede ser débil o fuerte. En hemofilia, la mayoría de los inhibidores son de “alta respuesta” (niveles ≥ 5 UB) y se elevan rápidamente unos cuantos días después de la exposición al concentrado de factor exógeno, llegando a su punto álgido dentro del primer mes. Si no hay mayor exposición, el nivel de inhibidor disminuye gradualmente en la mayoría de los pacientes y, después de algunos años, puede llegar a ser indetectable. ⁽³⁾

Unos pocos inhibidores de bajo nivel en pacientes con hemofilia son de “baja respuesta” (<5UB) es decir, sus niveles no se elevan considerablemente después de la exposición al concentrado de factor exógeno. Por ende, tales pacientes pueden continuar el tratamiento con el factor en una dosis suficientemente grande. ⁽³⁾

Diagnóstico

La prueba de detección de inhibidores más común es la del tiempo parcial de tromboplastina activado (APTT por sus siglas en inglés) en una mezcla de plasma normal y del paciente, incubados juntos de una a dos horas, a una temperatura de 37o C. En presencia de un inhibidor, el APTT posterior a la incubación es prolongado en comparación con los controles sin inhibidor. ⁽³⁾

Los inhibidores se cuantifican mediante la prueba “Bethesda” o método de “Kasper”, en la que un lote de plasma normal (como fuente de FVIII) junto con plasma del paciente sin diluir se incuba durante dos horas a 37o C y posteriormente se somete a pruebas de FVIII residual. Una unidad de inhibidor (unidad Bethesda ó UB) se define como la cantidad de inhibidor que destruye la mitad del FVIII en esa mezcla, corregida para considerar el consumo del FVIII con un control consistente en plasma normal incubado con “buffer”. La prueba puede modificarse para medir inhibidores del FIX. Los inhibidores de reacciones cinéticas sencillas son fácilmente cuantificables con la prueba Bethesda, pero los de reacciones complejas sólo pueden cuantificarse de manera aproximada. ⁽³⁾

En la modificación “Nijmegen” a la prueba Bethesda (introducida en 1995 y de amplio uso en la actualidad), el control consiste en plasma normal incubado con plasma inmunoabsorbido de factor VIII, en lugar de buffer; y el plasma normal usado en la mezcla para incubación es “bufferado” con imidazol a pH de 7.4. ⁽³⁾

La medición *in vivo* y de la vida media de un bolo de FVIII infundido al paciente es más sensible a rastros de inhibidor que las pruebas de detección antes citadas. ⁽³⁾

Tratamiento

Factores humanos exógenos

Puede administrarse directamente un bolo grande de FVIII humano (para hemofilia A) o de concentrado de FIX humano purificado (para hemofilia B), si el nivel del inhibidor no es muy elevado (debajo de 5 UB) para tratar de lograr un nivel plasmático de 30 U/dl o más. La cantidad de concentrado necesaria se relaciona sólo de manera aproximada con el nivel de inhibidor. Una dosis inicial de FVIII sugerida es de 20-40 U/kg más 20 U/kg por UB de inhibidores.

El nivel de factor debe medirse inmediatamente después de la infusión a fin de poder suministrar más concentrado, en caso necesario.

Una vez que un inhibidor se ha neutralizado con bolos de concentrado, la dosis necesaria para infusiones subsecuentes ese día y los siguientes días será menor hasta que se produzca respuesta anamnésica. ⁽³⁾

Agentes de derivación

Los factores de coagulación activados, como el Xa ó VIIa pueden activar cierto grado de coagulación en ausencia de factor VIII ó IX ó en presencia de un inhibidor de uno de éstos. El concentrado de complejo de protrombina (CCP) contiene factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X, que no se separan durante el fraccionamiento del plasma. Una porción de cada uno de estos factores se activa espontáneamente durante su procesamiento. La activación puede mejorarse deliberadamente para crear un complejo de protrombina “activado” (CCPA), también conocido como complejo coagulante anti-inhibidor (CCAI). El CCP y el CCPA han sido usados desde principios de los años 70 para tratar hemorragias en pacientes con inhibidores. Hoy en día, el CCP se usa raramente para este fin, pero el CCPA es muy usado. ⁽³⁾

Es posible separar y activar un sólo factor. Es más usado es el factor VIIa recombinante (rFVIIa “NovoSeven”). El FVIIa necesita trompoblastina tisular para iniciar la activación del factor X. La trompoblastina tisular está presente en los lugares de lesiones, pero no es abundante en otros sitios; por ende, el efecto coagulante del FVIIa exógeno puede limitarse a los lugares de lesiones, una posible ventaja de seguridad. La potencia del CCP se expresa en unidades de FIX. La potencia de los dos CCPAs (“Autoplex” y “FEIBA”) se expresa en términos de FVIII correccional o unidades de derivación, que son únicas para cada marca. La potencia del rFVIIa se expresa en peso en microgramos y en unidades internacionales. ⁽³⁾

Inducción de la tolerancia inmune

En una amplia mayoría de pacientes con aloanticuerpos al factor VIII, la tolerancia al factor de coagulación deficiente puede lograrse a través de la administración frecuente (por lo general diariamente) de dosis de FVIII durante un periodo prolongado de tiempo. Durante el primer mes de tratamiento usualmente hay anamnesis, pero en el segundo mes los niveles por lo general descienden rápidamente; después pueden disminuir más lentamente.⁽³⁾

La tolerancia completa consiste en alcanzar un nivel de inhibidor de cero sostenido y una vida media normal del FVIII infundido. La duración del tratamiento hasta que se logra la hemostasia completa varía de unas cuantas semanas hasta más de un año. En Alemania, la tolerancia es entonces mantenida con la profilaxis a bajos niveles para todos los pacientes con hemofilia severa. Sin profilaxis, puede haber recurrencia de inhibidores a bajos títulos. Algunos pacientes logran y mantienen una tolerancia parcial; es decir, su inhibidor no desaparece completamente, pero permanece en un nivel bajo, comportándose como un inhibidor de baja respuesta.⁽³⁾

La dosis ideal es objeto de mucho debate. Las dosis varían desde 300 U/kg de FVIII diarias en Bonn, Alemania, donde la tolerancia fue pionera, hasta 25 U/kg de FVIII al día en Holanda. En Estados Unidos se han usado dosis de 50-100 U/kg. Algunos centros agregan pequeños ciclos de bajas dosis de prednisona u otro corticoesteroide si el descenso del nivel de inhibidor es lento.⁽³⁾

Informes de extensos padrones de pacientes sometidos a inducción de la tolerancia inmune coinciden en que entre menor sea el nivel del inhibidor al inicio de la inducción de la tolerancia y entre menor haya sido el nivel histórico del inhibidor es más probable que éste logre la tolerancia. La dosis, por otro lado, es discutible. El padrón mantenido por el profesor Guglielmo Mariani, de Italia, indica que dosis mayores están correlacionadas con una mayor posibilidad de éxito y también con una menor duración del tratamiento. El padrón estadounidense, mantenido por la doctora Donna DiMichele, de Nueva York, no muestra una correlación de la dosis con la posibilidad de éxito.⁽³⁾

En Malmo, Suecia, se utiliza un protocolo intensivo de dos a cuatro semanas de hospitalización. Con este protocolo se logró la tolerancia en más de la mitad de los pacientes al cabo del primer tratamiento, y en 70% de ellos con uno o más tratamientos adicionales.⁽³⁾

Con el protocolo de Malmo, el éxito se logra usando una dosis total de FVIII menor que la utilizada con los protocolos para pacientes ambulatorios, al estilo de Bonn.⁽³⁾ En este protocolo generalmente se inicia disminuyendo el nivel de inhibidor, si este es mayor de 10UB, mediante plasmaféresis y absorción extracorpórea de anticuerpos, posteriormente se administran dosis suficientes de factor VIII para neutralizar el inhibidor circulante remanente y mantener los niveles plasmáticos de factor VIII en 30-80U/dl, además de la administración concomitante de ciclofosfamida y gamaglobulina por vía intravenosa.⁽³⁾

Luego de haberse inducido la tolerancia inmune, los pacientes pueden desarrollar nuevos anticuerpos circulantes que forman complejos protectores con los factores de coagulación transfundidos o actúan como anticuerpos antiidiotipo para los inhibidores.⁽³⁾

Registros grandes sobre pacientes con inhibidores han sugerido que los siguientes factores pueden influir en la respuesta a la terapia de tolerancia inmune:

1. Edad de diagnóstico del inhibidor.
2. Edad de inicio de la terapia de tolerancia inmune.
3. Títulos de inhibidores al inicio de la terapia de tolerancia inmune
4. Pico histórico máximo de inhibidores.
5. Intervalo entre el desarrollo de inhibidores y el inicio de la terapia de tolerancia inmune.
6. Dosis de factor VIII utilizada en la terapia de tolerancia inmune.
7. Intento previo de tolerancia inmune o interrupción de la terapia de tolerancia inmune.
8. Estado inflamatorio del paciente.
9. Tipo de producto de factor VIII utilizado para la ITI. ⁽¹²⁾

Algunos investigadores han planteado la posibilidad de que el uso de factor VIII combinado con concentrados de factor de von Willebrand pueda mejorar la tasa de éxito de la tolerancia inmune y puede acortar la duración de la terapia para obtener tolerancia inmune. ⁽²⁾

Un estudio reciente sugiere los siguientes como factores de buen pronóstico para una respuesta adecuada a la ITI.

1. Pico histórico máximo de inhibidores <200UB
2. Nivel de inhibidores al inicio de ITI <10UB
3. Edad temprana de inicio de ITI
4. Intervalo menor a 5 años entre el diagnóstico de inhibidores y el inicio de ITI
5. Interrupción de la ITI < 2 semanas

⁽¹³⁾

JUSTIFICACIÓN

El desarrollo de inhibidores de Factor VIII es una complicación seria en el tratamiento de pacientes con hemofilia A, su formación constituye un proceso complejo que envuelve factores genéticos y no-genéticos. Los pacientes con hemofilia complicados con inhibidores tienen alto riesgo de hemorragias graves con potencial decremento en la calidad de vida y alto riesgo de mortalidad. Desde una perspectiva social el tratamiento y manejo de estos pacientes es extremadamente costoso.

En el intento de eliminar estos inhibidores se ha utilizado la terapia de tolerancia inmune (ITI) la cual resulta efectiva en aproximadamente 63-83%.⁽²⁾

Múltiples regímenes de tratamiento se han propuesto en el intento de reducir los títulos de inhibidores en pacientes con hemofilia A complicados, sin embargo aun no se ha logrado estandarizar su uso, por otro lado, existen algunas controversias sobre la terapia de tolerancia inmune, principalmente incluyendo aquellas relacionadas con el costo y la disponibilidad del concentrado de factor VIII, esto resulta particularmente cierto en nuestro medio en donde la disponibilidad de los concentrados de factor VIII se encuentra limitada por el alto costo de los mismos.

Por este motivo se ha planteado la posibilidad de que la utilización de dosis bajas de factor VIII resulten igualmente efectivas que el empleo de dosis altas del mismo como se ha sugerido en estudios previos. Esto podría resultar en la utilización de menor cantidad de concentrado de factor VIII y por lo tanto en la disminución del costo de la terapia de tolerancia inmune, disminuyendo además la morbilidad y mortalidad asociada con títulos altos de inhibidores en pacientes con Hemofilia A y mejorando su calidad de vida al permitir el regreso a la terapia estándar con concentrado de factor VIII.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El desarrollo de inhibidores de factor VIII es una de las principales complicaciones del tratamiento en pacientes con hemofilia A. Se estima que del 22 al 52% de pacientes con hemofilia A desarrollaran inhibidores.⁽²⁾

Los inhibidores de factor VIII complican significativamente el tratamiento de pacientes con hemofilia A incrementando los costos del mismo y resultando en una mayor morbilidad y mortalidad, ya que el mantenimiento de la hemostasia en estos pacientes es significativamente más difícil y sustancialmente más caro.

Para los pacientes que desarrollan inhibidores se han utilizado los agentes de derivación para el tratamiento de hemorragias agudas, sin embargo, el resultado hasta ahora no ha sido óptimo y la mayoría de los pacientes desarrollan a largo plazo artropatía relacionada a hemorragias repetidas, sin mencionar el elevado costo que estas implican.

La terapia de tolerancia inmune es un método de tratamiento en pacientes con hemofilia A y presencia de inhibidores, estas implican diversos protocolos de administración de altas y bajas dosis de factor VIII por periodos prolongados de tiempo. El éxito de estos protocolos varía entre 63 y 83% y el tiempo de inducción de tolerancia varía de 1.3 meses a 2 años.⁽²⁾

El protocolo y la dosis ideal para la inducción de la tolerancia inmune aun es objeto de debate. Algunos estudios han propuesto que dosis mayores están correlacionadas con una mayor posibilidad de éxito y también con una menor duración del tratamiento.⁽³⁾ Si embargo, en nuestro medio, el costo y disponibilidad del tratamiento representan la mayor limitante en la terapia de tolerancia inmune. Es por eso que surge la siguiente pregunta:

¿Resulta eficaz el tratamiento de tolerancia inmune con dosis bajas de FVIII en pacientes pediátricos con Hemofilia A complicada con inhibidores de alta respuesta?

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

La inducción a la tolerancia inmune mediante la administración de dosis bajas de factor VIII (50UI/kg) administrada 3 veces a la semana en días alternos puede lograr la erradicación parcial o total de inhibidores en pacientes pediátricos con Hemofilia A complicada con inhibidores de alta respuesta.

Hipótesis nula

La inducción a la tolerancia inmune mediante la administración de dosis bajas de factor VIII (50UI/kg) administrada 3 veces a la semana en días alternos no tiene efecto en la erradicación parcial o total de inhibidores en pacientes pediátricos con Hemofilia A complicada con inhibidores de alta respuesta.

OBJETIVOS

General:

Evaluar la eficacia del tratamiento con tolerancia inmune mediante la administración de dosis bajas repetidas de factor VIII en pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A complicada con inhibidores.

Específicos:

1. Establecer las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.
2. Determinar el pico máximo histórico de inhibidores por método de Kasper en los pacientes incluidos en el estudio.
3. Determinar niveles de inhibidores por método de Kasper antes del inicio de la terapia de tolerancia inmune.
4. Determinar niveles de inhibidores al 1, 3, 6, 9 y 12 meses del inicio de la terapia de tolerancia inmune.
5. Comparar resultados con literatura.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Estudio prospectivo, cuasi experimental.

Universo:

Pacientes pediátricos de 0-16 años con el diagnóstico de Hemofilia A grave, en quienes se detectó inhibidores de alta repuesta contra el Factor VIII de la coagulación pertenecientes a la adscripción de la UMAE Hospital General "Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza".

Criterios de inclusión:

Pacientes con un rango de edad entre 0-16 años con diagnóstico de hemofilia A grave que pertenezcan a la clínica de hemofilia de la UMAE Hospital General "Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza", con presencia de inhibidores de alta repuesta confirmada por método de Kasper, con una evolución \leq a 2 años independiente de los niveles del inhibidores.

Criterios de exclusión:

Pacientes que no acepten ser incluidos en el estudio mediante la firma de consentimiento bajo información.

Criterios de eliminación:

Pacientes que abandonen tratamiento antes de concluido el estudio.

Tamaño de la muestra:

Todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Factibilidad del estudio:

De acuerdo al tipo de pacientes atendido en esta unidad por ser un hospital de tercer nivel concentrando pacientes con diagnóstico establecido de hemofilia A grave complicada, además de contar con la infraestructura técnica en los laboratorios del propio hospital para la determinación de inhibidores en estos pacientes el estudio resulta factible.

ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	NATURALEZA
UNIVERSALES				
Hemofilia A grave	Trastorno heredado de la coagulación derivado de deficiencia GRAVE del factor de coagulación VIII	Determinación de porcentaje de factor de coagulación VIII en plasma menor de 1%	Nominal	Cualitativa
Inhibidor	Anticuerpos de tipo IgG que neutralizan la actividad de un factor de coagulación	Identificación de anticuerpos en plasma que neutralizan la actividad de factor VIII mediante la prueba de Bethesda	Nominal	Cualitativa
Inhibidor de alta respuesta	Anticuerpos de tipo IgG que neutralizan la actividad de un factor VIII, cuyo nivel se eleva rápidamente unos cuantos días después de la exposición al concentrado de factor exógeno, llegando a su punto álgido dentro del primer mes	Cuantificación de inhibidores en plasma, mediante la prueba de Bethesda, mayor de 5UB	Nominal	Cualitativa
INDEPENDIENTE				
Tolerancia inmune	Erradicación de inhibidores mediante la administración de dosis repetidas de Factor VIII	Erradicación de inhibidores mediante la aplicación de dosis bajas de concentrado de factor VIII (50UI/Kg) en días alternos	Nominal	Cualitativa
DEPENDIENTE				
Erradicación total	Erradicación completa de inhibidores mediante la administración de dosis repetidas de Factor VIII	Título de inhibidores de factor VIII menor de 1 UB al momento de su determinación después de por lo menos 12 meses iniciado el tratamiento	Nominal	Cualitativa
Erradicación parcial	Erradicación de inhibidores de forma parcial mediante la administración de dosis repetidas de Factor VIII	Título de inhibidores de factor VIII entre 1 y 5 UB al momento de su determinación después de por lo menos 12 meses iniciado el tratamiento	Nominal	Cualitativa
No respuesta a tratamiento	Persistencia de inhibidores a pesar de la administración de dosis repetidas de factor VIII	Título de inhibidores mayor de 5 UB al momento de su determinación después de por lo menos 12 meses iniciado el tratamiento	Nominal	Cualitativa
DEMOGRAFICAS				
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha.	Años	Continua	Cuantitativa

IMPLICACIONES ÉTICAS Y LEGALES

El presente proyecto de investigación se basa en los principios éticos asentados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones médicas en seres humanos, teniendo como base fundamental el deber de proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

Teniendo en cuenta además, que siempre debe respetarse el derecho de los pacientes a la autonomía, solo serán incluidos en el estudio aquellos pacientes que firmen el consentimiento informado para tal efecto. En el caso de este estudio por considerarse que los pacientes son todos menores de edad se deberá obtener el consentimiento del representante legal.

Finalmente con el propósito de garantizar su confidencialidad solo los investigadores del proyecto de investigación tendrán acceso a los datos derivados del mismo.

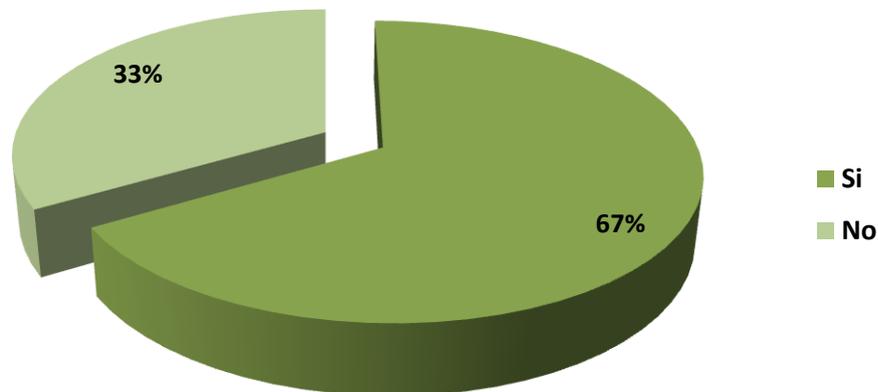
RESULTADOS

Se realizó un estudio prospectivo, cuasi experimental, en donde se incluyeron 10 pacientes masculinos con diagnóstico de Hemofilia A complicada con inhibidores de alta respuesta los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, 3 de ellos fueron eliminados del estudio por abandono del tratamiento y 1 por difícil acceso venoso, quedando una muestra de 6 pacientes todos ellos masculinos, con una edad promedio al inicio de la tolerancia inmune de 4.4 años, con una desviación estándar de ± 2.37 . El grupo control se conformo por el mismo grupo de estudio antes del inicio del tratamiento.

Dentro de las características demográficas se encontraron: la edad media de diagnóstico de Hemofilia en los pacientes analizados fue de 1.2 años, con una desviación estándar de ± 0.91 . El diagnóstico de inhibidores de alta respuesta se llevo a cabo a una edad promedio de 3.8 años con una desviación estándar de ± 2.17 .

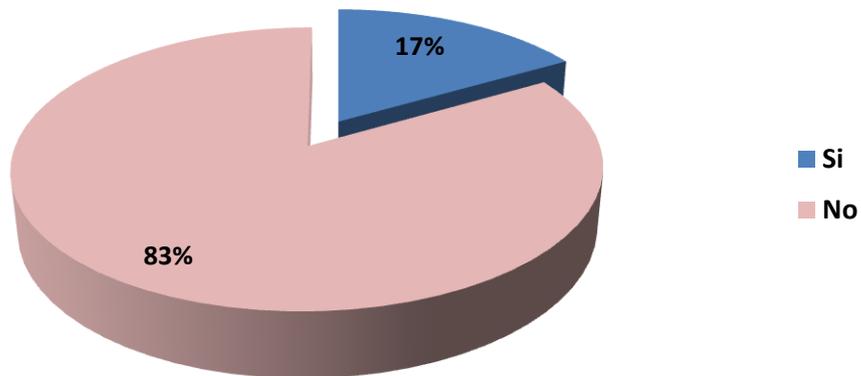
De los pacientes analizados 4 de ellos (67%) presentaron antecedentes heredofamiliares de Hemofilia (GRAFICA 1) y solo 1 de ellos antecedentes heredofamiliares de inhibidores (17%) (GRAFICA 2).

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES DE HEMOFILIA



Gráfica 1. Antecedentes heredofamiliares de Hemofilia

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES DE INHIBIDORES

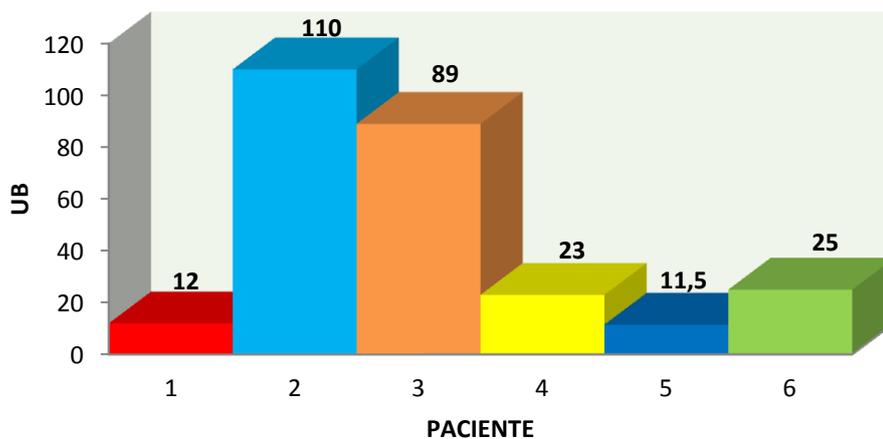


Grafica 2. Antecedentes heredofamiliares de inhibidores

Se realizó en todos los pacientes determinación basal del nivel de inhibidores al inicio de la inducción a la tolerancia inmune por método de Kasper y posteriormente se administró Factor VIII a dosis de 50UI/kg de peso, 3 veces a la semana en días alternos, llevándose a cabo la cuantificación del nivel de inhibidores por método de Kasper a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 de tratamiento.

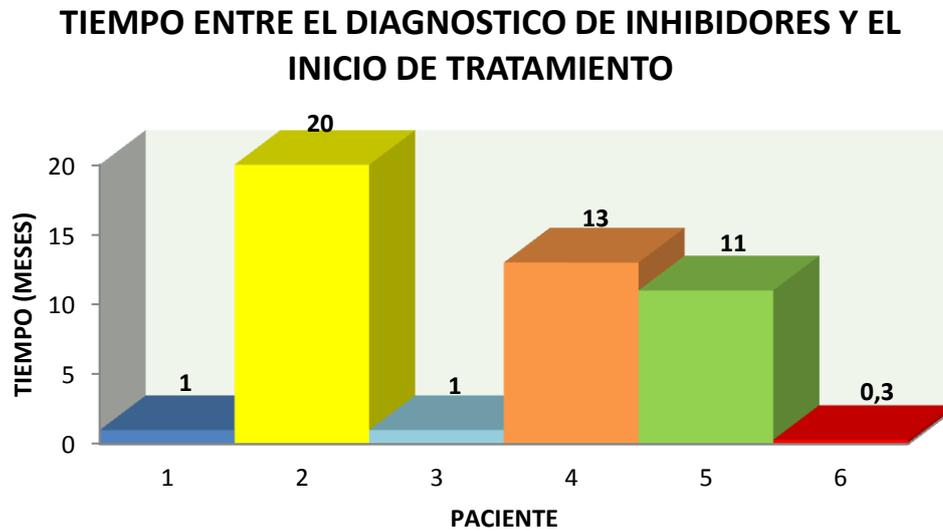
El pico máximo histórico de inhibidores en los pacientes incluidos en el estudio fue de 11.5 hasta 110 UB con un promedio de 45.08UB y una desviación estándar de ± 43.02 . (GRAFICA 3)

PICO MÁXIMO HISTÓRICO DE INHIBIDORES



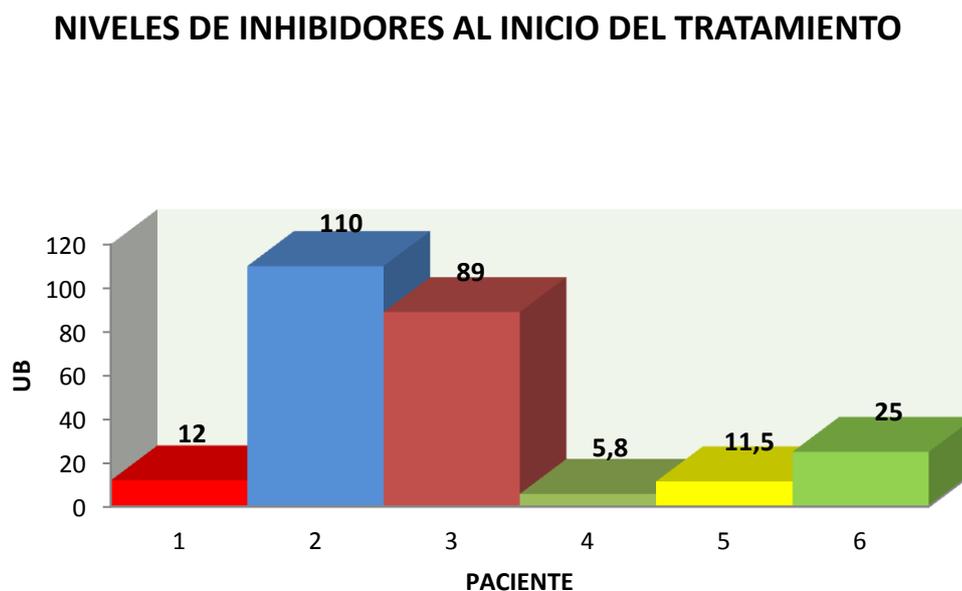
Grafica 3. Pico histórico máximo de inhibidores

El tiempo entre el diagnóstico de inhibidores de alta respuesta y el inicio de la inducción a la tolerancia inmune fue de una media de 7.7 meses, con una desviación estándar de ± 8.1 . (GRAFICA 4)



Grafica 4. Tiempo entre el diagnóstico de inhibidores de alta respuesta y el inicio de ITI

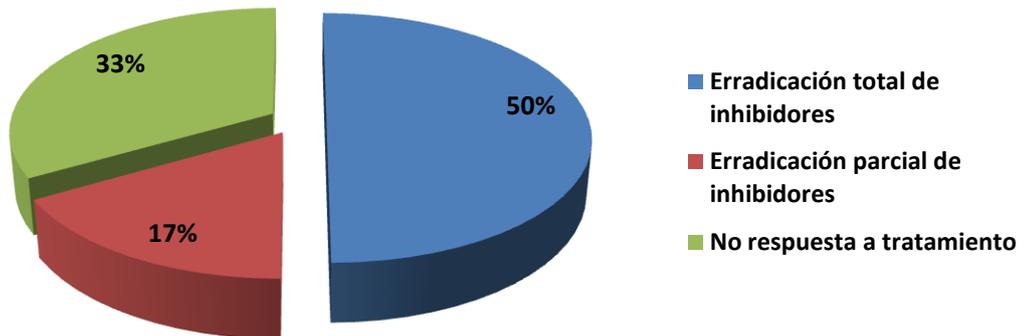
El nivel medio de inhibidores determinados por el método de Kasper al inicio de la inducción a la tolerancia inmune fue de 42.21UB, con una desviación estándar de ± 45.30 . (GRAFICA 5)



Grafica 5. Niveles de inhibidores al inicio de ITI

Posterior al tratamiento administrado durante 12 meses se obtienen los siguientes resultados: 3 pacientes (50%) lograron erradicación total de los inhibidores, 1 paciente (16.6%) erradicación parcial y 2 pacientes (33.3%) no lograron erradicación de los inhibidores. (GRAFICA 6)

RESPUESTA A LA INDUCCIÓN A LA TOLERANCIA INMUNE



Grafica 6. Respuesta a la ITI

El tiempo promedio de erradicación parcial o total de los inhibidores se logró entre 1 y 12 meses después de iniciado el tratamiento, con un promedio de 5.5 meses y una desviación estándar de ± 4.7 .

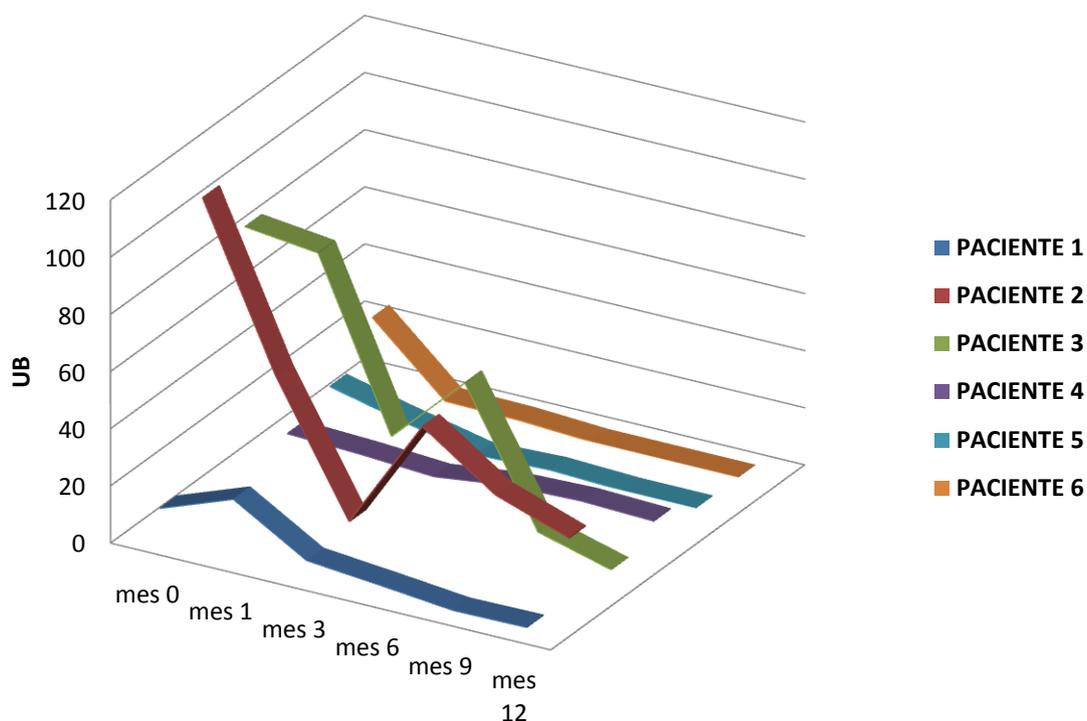
El porcentaje de reducción de inhibidores al cabo de los 12 meses de tratamiento fue en promedio de 93.68% con una desviación estándar de ± 8.96 , solo en un paciente (16.6%) se mostró incremento en el nivel de inhibidores de 8.6%.

En la tabla 1 y grafica 7 se muestran las determinaciones de los niveles de inhibidores por el método de Kasper en las mediciones de los meses 1, 3, 6, 9 y 12 posterior al inicio de la inducción a la tolerancia inmune. (TABLA 1 Y GRAFICA 7)

PACIENTE	UB					
	MES 0	MES 1	MES 3	MES 6	MES 9	MES 12
PACIENTE 1	12	21,4	6,2	3,8	1,2	1,5
PACIENTE 2	110	53,7	9	48,5	30,7	21,7
PACIENTE 3	89	86	28	53	7	0
PACIENTE 4	5,8	4,8	3,2	6,4	7,2	6,3
PACIENTE 5	11,5	5,5	0	1	0	0
PACIENTE 6	25	1,8	1,4	0	0	0

Tabla 1. Niveles de inhibidores (UB) durante ITI

NIVELES DE INHIBIDORES DURANTE LA INDUCCIÓN A LA TOLERANCIA INMUNE



Gráfica 7. Niveles de inhibidores (UB) durante la ITI

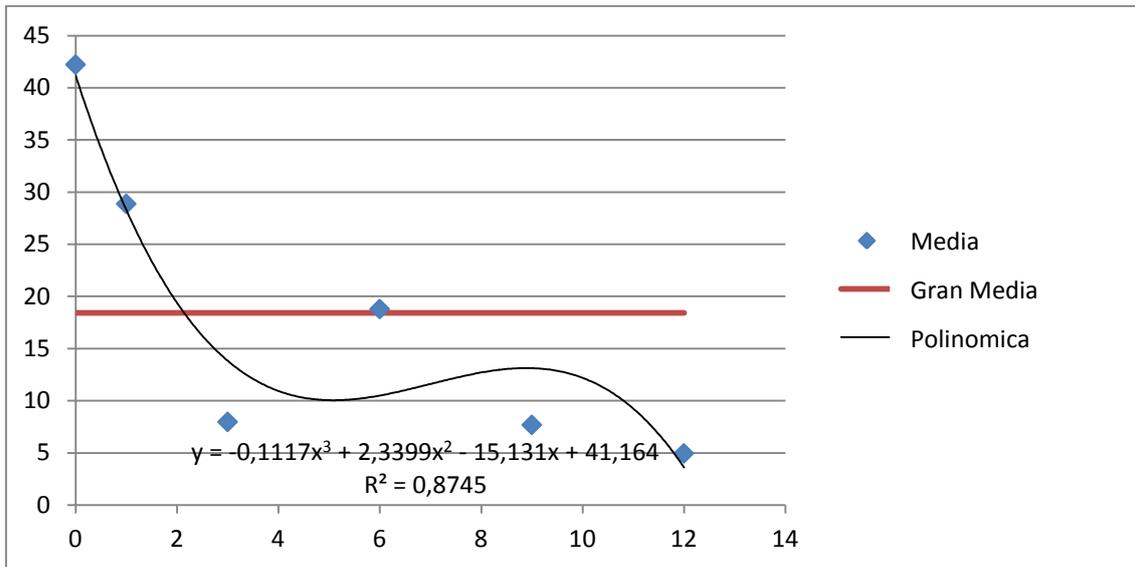
Se analizaron los resultados obtenidos de los niveles basales de inhibidores antes del inicio del tratamiento y los obtenidos después de 12 meses de tratamiento mediante la prueba estadística de tipo paramétrico T de Student para datos relacionados (muestras dependientes) de una cola obteniéndose una P de 0.037 lo cual demuestra que los datos obtenidos son estadísticamente significativos. (TABLA 2)

Prueba T para medias de dos muestras emparejadas

	ANTES	DESPUES
Media	42,21666667	4,916666667
Varianza	2052,481667	73,55766667
Observaciones	6	6
Coefficiente de correlación de Pearson	0,615689036	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	2,250925915	
P(T<=t) una cola	0,037095368	
Valor crítico de t (una cola)	2,015048372	

Tabla 2. T de Student para datos relacionados (muestras dependientes)

De acuerdo al análisis estadístico se muestra un decremento en el nivel de inhibidores a través del tiempo durante la inducción a la tolerancia inmune (P=0.00887) (GRAFICA 8)



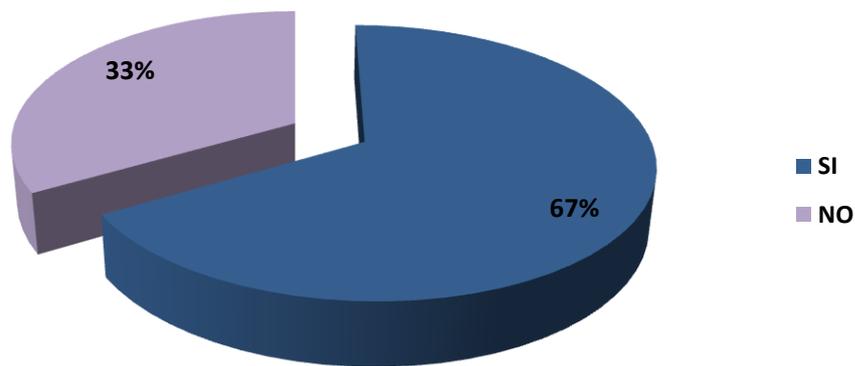
Grafica 8. Grafica que muestra modelo de regresión para predecir descenso de niveles de inhibidores futuros. Se muestra coeficiente de determinación múltiple (R^2)=0.8745 interpretándose como el porcentaje de variabilidad del inhibidor de acuerdo a curva de regresión.

En cuanto al tiempo entre el diagnóstico de de inhibidores de alta respuesta y el inicio de ITI se dividió a los pacientes en 2 grupos, aquellos con tiempo >12 meses (n=2) y aquellos con tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento <12 meses (n=4), se aplicaron pruebas estadísticas paramétricas (T de Student) observándose que aquellos incluidos en el primer grupo no tuvieron respuesta al tratamiento y el descenso de inhibidores no fue significativo (P=0.276), mientras que en el segundo grupo la totalidad de los pacientes logro erradicación parcial o total de inhibidores y el descenso de inhibidores fue mayor (P=0.081).

De igual forma se tomo en cuenta el pico histórico máximo de inhibidores y el nivel de inhibidores al inicio de tratamiento dividiéndose a los pacientes en 2 grupos y aplicando en ellos pruebas estadísticas paramétricas (T de Student), el primer grupo incluyendo pacientes con picos históricos máximos <50UB (n=4) en los cuales se observo una disminución muy significativa en el nivel de inhibidores después del tratamiento (P=0.007), mientras que en el grupo con picos históricos máximos >50UB la respuesta fue menor (p=0.013). En el grupo de pacientes que incluyo aquellos con niveles de inhibidores al inicio de tratamiento >50UB (n=2) se observo respuesta a ITI en 50% de los pacientes, mientras que de los pacientes incluidos en el grupo con niveles de inhibidores al inicio de ITI <50UB (n=6) el 75% mostro erradicación parcial o total de inhibidores, sin embargo no se demostró diferencia significativa entre ellos (P=0.013 y P=0.028 respectivamente).

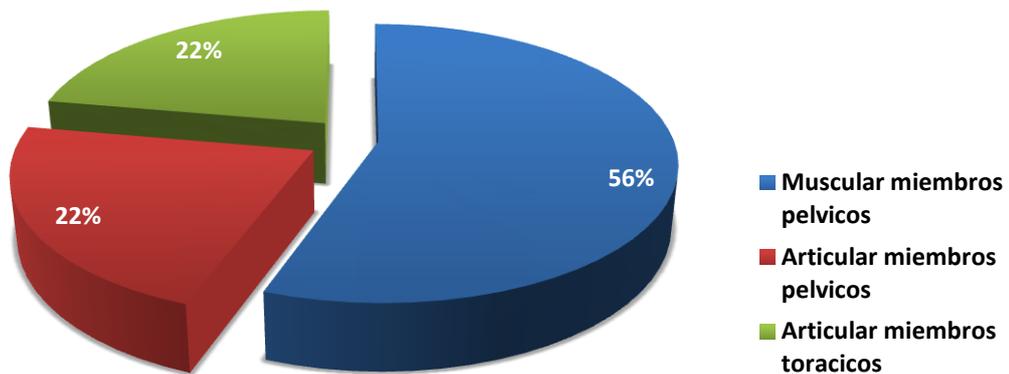
Durante la inducción a la tolerancia inmune se presentaron eventos hemorrágicos en 4 pacientes (67%) (GRAFICA 8), la localización más frecuente fue muscular de miembros pélvicos con 5 eventos (55.5%), articular de miembros pélvicos con 2 eventos (22.2%) y articular de miembros torácicos con 2 eventos registrados (22.2%) ningún paciente presentó hemorragia mayor. (GRAFICA 9) Todos los eventos hemorrágicos fueron de tipo traumático y no se presentaron hemorragias espontáneas durante el tratamiento.

HEMORRAGIAS DURANTE EL TRATAMIENTO



Grafica 9. Presencia de hemorragias durante el tratamiento

LOCALIZACIÓN DE LA HEMORRAGIA



Grafica 10. Localización de la hemorragia

Solo uno de los pacientes incluidos en el estudio amerito colocación de catéter venoso central, sin presentar complicaciones durante el tratamiento de inducción a la tolerancia inmune.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El desarrollo de inhibidores de Factor VIII es una complicación seria en el tratamiento de pacientes con Hemofilia A, sobre todo aquellos con inhibidores de alta respuesta, en los cuales el tratamiento convencional con factor VIII resulta inefectivo y el uso de terapias alternativas como agentes de derivación es extremadamente costoso y la respuesta a los mismos no siempre es adecuada.

La terapia de tolerancia inmune constituye una opción terapéutica en el tratamiento de estos pacientes, sin embargo aun no se ha logrado estandarizar su uso en cuanto a dosis y frecuencia de aplicación de factor VIII para lograr la erradicación del anticuerpo. Es por eso que se ha propuesto que el uso de un esquema con dosis bajas de Factor VIII (50UI/kg) administradas 3 veces a la semana en días alternos si puede lograr la erradicación parcial o total de inhibidores en forma equiparable a regímenes con dosis altas de factor VIII utilizados previamente y en especial en países desarrollados.

En este estudio el 67% de los pacientes incluidos presentaron antecedentes heredofamiliares de Hemofilia, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura mundial en donde se refiere que un 30% de los casos de Hemofilia son esporádicos. El 17% de los pacientes presentaron antecedentes heredofamiliares de inhibidores.

La edad promedio al inicio de la tolerancia inmune fue de 4.4 años, con una desviación estándar de ± 2.37

Dentro de los resultados obtenidos cabe destacar el tiempo entre el diagnóstico de inhibidores de alta respuesta y el inicio de la inducción a la tolerancia inmune el cual fue desde 0.3 hasta 20 meses, con una media de 7.7 meses y una desviación estándar de ± 8.1 , en el cual se observa que aquellos pacientes con tiempo más prolongado entre el diagnóstico de inhibidores de alta respuesta y el inicio de ITI (>12 meses) fueron aquellos que no tuvieron respuesta al tratamiento y el descenso de inhibidores no fue significativo ($P=0.276$), en cambio los pacientes con tiempo menor entre el diagnóstico y el inicio de la terapia de tolerancia inmune (<12 meses) todos tuvieron erradicación parcial o total de los inhibidores aunque el descenso del nivel de inhibidores tuvo baja significancia ($P=0.081$) probablemente debido al tamaño de la muestra en este estudio. Esto concuerda con lo reportado en la literatura en donde se refiere como factor favorable de buena respuesta al tratamiento un menor tiempo entre el diagnóstico de inhibidores y el inicio de ITI. ⁽¹³⁾

El pico histórico máximo de inhibidores (11.5 a 110UB con media 45.08UB, DE ± 43.02) así como el nivel de inhibidores al inicio de la inducción a la tolerancia inmune (media 42.21UB, de ± 45.30), ambos bien identificados como factores que pueden influir en la respuesta a la terapia de tolerancia inmune, ⁽¹²⁾ fueron los factores más variables dentro del estudio. Los pacientes con picos históricos máximos de inhibidores menores (<50UB) tuvieron mejor respuesta al tratamiento logrando disminución de los mismos muy significativa ($P=0.007$) en comparación con aquellos que tuvieron pico histórico máximo más elevados (>50UB) en los cuales a pesar de que se muestra disminución en los niveles

de inhibidores esta fue menos significativa ($P=0.013$). En el caso de los niveles de inhibidores al inicio del tratamiento esta reportado en la literatura un comportamiento similar, ya que la respuesta a la ITI es menor en niveles elevados de inhibidores al inicio del tratamiento, en este estudio se observa que de los pacientes con niveles de inhibidores al inicio de la ITI $>50\text{UB}$ solo 1 de ellos (50%) presento erradicación de los inhibidores, mientras que en el grupo $<50\text{UB}$ al inicio del tratamiento 3 de ellos (75%) tuvieron erradicación de los mismos aunque al realizar el análisis estadístico no se puede corroborar diferencia ya que tanto los pacientes con niveles de inhibidores al inicio de la ITI $>50\text{UB}$ como los del grupo $<50\text{UB}$ tuvieron descenso en el nivel de inhibidores de forma significativa ($P=0.013$ y $P=0.028$ respectivamente).

Posterior al tratamiento administrado durante 12 meses se observa que 50% de los pacientes logro erradicación total de los inhibidores ($<1\text{ UB}$) y el 16.6% lograron erradicación parcial de los mismos (1-5 UB). En total encontrando que el esquema de terapia de inducción a la tolerancia inmune administrado fue efectivo en 66.6% de los pacientes, lo cual de acuerdo al análisis estadístico con T de Student para datos relacionados de una cola, por tratarse de hipótesis alterna en una sola dirección, es estadísticamente significativo ($P=0.037$). Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos con otros protocolos utilizados previamente en donde se reporta éxito en aproximadamente 63-83% de los casos.⁽²⁾ El porcentaje de reducción de inhibidores a los 12 meses de tratamiento fue de 93.6% como promedio. Corroborándose de forma estadística un decremento en el nivel de inhibidores a través del tiempo durante la inducción a la tolerancia inmune ($P=0.0087$).

Durante la administración del esquema de inducción a la tolerancia inmune el 67% de los pacientes presentaron algún evento hemorrágico, la localización más frecuente fue muscular de miembros pélvicos (56%), seguida de la hemorragia articular de miembros torácicos y pélvicos, sin embargo ninguno de ellos presento hemorragia mayor, todos los eventos hemorrágicos fueron secundarios a traumatismo y no se presentaron hemorragias espontaneas durante la inducción a la tolerancia inmune, por lo que consideramos no se presentaron efectos adversos importantes durante el tratamiento. Sin embargo en un estudio reciente "The Internacional Immune Tolerance Study" realizado por los doctores Charles R. M. Hay and Donna M. DiMichele, se ha demostrado que los pacientes tratados con dosis bajas de Factor VIII sangran más frecuentemente que aquellos tratados con dosis altas de Factor VIII ($P=0.0019$).⁽¹³⁾

Posterior al término de la inducción a la tolerancia inmune se ha continuado el manejo de los pacientes con profilaxis secundaria con administración de factor VIII 30UI/kg administradas 3 veces por semana, ninguno de ellos hasta el momento ha presentado reaparición de los inhibidores.

CONCLUSIÓN

La inducción a la tolerancia inmune constituye una opción terapéutica útil en el tratamiento de pacientes con Hemofilia A con presencia de inhibidores de alta respuesta. En este estudio mostramos que la ITI con dosis bajas de Factor VIII puede ser una opción de tratamiento logrando la erradicación parcial o total de inhibidores en 66.6% de los pacientes lo cual resulta similar al éxito reportado con otros protocolos que incluyen dosis altas de Factor VIII. Esto resulta de gran utilidad en medios como el nuestro en los que los recursos económicos son limitados.

La ITI con dosis bajas de Factor VIII puede ser la opción de tratamiento más adecuada en nuestro medio para el tratamiento de pacientes con Hemofilia A severa con inhibidores de alta respuesta en la mayoría de los pacientes, sobre todo en aquellos que presentan factores favorables de buena respuesta a la terapia de tolerancia inmune, por lo que es importante la detección temprana de la presencia de inhibidores así como iniciar el tratamiento de erradicación de forma oportuna, ya que de no ser así se recomienda dosis altas de factor VIII lo que implica un incremento en el costo del tratamiento

Los resultados aquí presentados son preliminares ya que se requiere el seguimiento de dichos pacientes hasta 24-33 meses para poder emitir conclusiones al respecto así como la necesidad de estudios multicentricos que permitan incluir una muestra con un mayor número de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ter Avest P.C, Fisher K, Mancuso M.E, Santagostino E, Yuste V.J, Van Den Berg H.M, et al. Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: a tool for clinical practice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2008; (6): 2048–2054.
2. Kurth M.A.H, Dimichele D, Sexauer J.M, Sanders J.M, Torres M, Zappa S.C, et al. Immune tolerance therapy utilizing factor VIII/von Willebrand factor concentrate in haemophilia A patients with high titre factor VIII inhibitors. *Haemophilia*, 2008; (14): 50–55.
3. Kasper C. Diagnóstico y tratamiento de inhibidores de los factores VIII y IX. *World Federation of Hemophilia*, 2004 Sep; (34).
1. Astermark J. Inhibitor development: patient-determined risk factors. *Haemophilia*, 2010; (16): 66–70.
2. World Hemophilia Federation Report on Global Survey 2004. *World Federation of Hemophilia*, 2005.
3. Martínez M.C. La hemofilia en México. Situación actual y perspectivas. *Revista de hemostasia y trombosis*, 2008; 2 (1): 97-98.
4. Serrano Osuna R. Desarrollo de inhibidores en pacientes pediátricos con Hemofilia A y B y su asociación con aplicación del factor deficiente en edad temprana. (Tesis de Postgrado). México, Distrito Federal: Instituto Mexicano del Seguro Social unidad médica de alta especialidad centro médico nacional “La Raza” Dr. Gaudencio González Garza, 2008.
5. Reding M.T, Immunological aspects of inhibitor development. *Haemophilia* (2006), 12 (Suppl. 6), 30–36.
6. Astermark J, Oldenburg J, Escobar M, White GC II, Berntorp E. The Malmo International Brother Study (MIBS). Genetic defects and inhibitor development in siblings with severe hemophilia A. *Haematologica*, 2005; 90: 924–31.
7. Mancuso M.E, Graca L, Auerswald G, Santagostino E. Haemophilia care in children – benefits of early prophylaxis for inhibitor prevention. *Haemophilia*, 2009; 15 (Suppl. 1): 8–14.

8. Escuriola C, Kreuz W. Recombinant vs. plasma-derived products, especially those with intact VWF, regarding inhibitor development. *Haemophilia*, 2006; 12 (Suppl. 6): 102–106
9. Maclean A.P.S, Richards M, Williams M, Collins P, Liesner R, Keeling D.M, et al. Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia. *Haemophilia*, 2011; (17):282–287
10. Mancuso M.E, Graca L, Auerswald G, Santagostino E. Haemophilia care in children – benefits of early prophylaxis for inhibitor prevention. *Haemophilia*, 2009; 15 (Suppl. 1): 8–14.
11. Escuriola C, Kreuz W. Recombinant vs. plasma-derived products, especially those with intact VWF, regarding inhibitor development. *Haemophilia*, 2006; 12 (Suppl. 6): 102–106
12. Maclean A.P.S, Richards M, Williams M, Collins P, Liesner R, Keeling D.M, et al. Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia. *Haemophilia*, 2011; (17):282–287
13. Hay C. R. M, DiMichele D. M. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*, 2012; 119 (6):1335-1344

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CMN LA RAZA
SERVICIO: HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

Edad del paciente: _____

Antecedentes heredofamiliares de hemofilia

si	no
----	----

Antecedentes heredofamiliares de inhibidores

si	no
----	----

Tiempo de aparición de inhibidores a partir del diagnóstico de hemofilia

Número de aplicaciones previas de factor VIII antes de la aparición de inhibidores

Tiempo entre detección de inhibidores e inicio de tolerancia inmune

Niveles de inhibidores al inicio del tratamiento de tolerancia inmune

Pico máximo histórico de inhibidores

	MES 1	MES 3	MES 6	MES 9	MES 12
NIVELES DE INHIBIDORES					

Hemorragias durante el tratamiento

Si	No
----	----

Localización: _____

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CMN LA RAZA
SERVICIO: HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

Nombre del paciente _____
Número de seguridad social _____
Edad: _____
México, D.F., a _____

Yo _____
Nombre del paciente o tutor

Expreso mi libre voluntad para autorizar que mi hijo (a) se incluya en el proyecto de investigación con título "Tolerancia inmune inducida con dosis bajas de factor VIII en pacientes pediátricos con Hemofilia A con presencia de inhibidores de alta respuesta" después de que se me ha proporcionado la información completa sobre la enfermedad de mi hijo (a) y estado actual, así como las posibilidades de tratamiento y el procedimiento que se llevara a cabo en mi hijo (a) con fines de investigación, el cual consiste en la administración vía intravenosa de 50UI/Kg de peso de Factor VIII, 3 veces a la semana, durante 12 meses y determinación de nivel de inhibidores a los meses 1,3,6,9 y 12 de tratamiento para lo cual se otorgara una muestra sanguínea obtenida por veno punción.

La información fue otorgada de forma amplia, precisa y suficiente en un lenguaje claro y sencillo, informándome sobre los posibles riesgos, complicaciones y secuelas las cuales incluyen principalmente eventos de sangrado durante el tratamiento, de igual forma los posibles beneficios que consisten en el descenso o erradicación del anticuerpo.

El médico me informó el derecho a cambiar mi decisión en cualquier momento y manifestarla antes de la aplicación del tratamiento. Otorgo mi autorización al personal de salud para la atención de contingencias y urgencias derivadas del acto médico descrito, atendiendo al principio de libertad prescriptiva.

Nombre y firma del paciente familiar o tutor _____
Nombre y firma del testigo _____