

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

“FACTORES DE RIESGO Y SU ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE INHIBIDORES EN PACIENTES CON HEMOFILIA A DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE HEMATOLOGA PEDIATRA

PRESENTA

DRA. MICHELLE MORALES SOTO

RESIDENTE DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA

TUTORES DE TESIS

DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA

DRA. NORMA LOPEZ SANTIAGO

**MEXICO D.F
2013**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



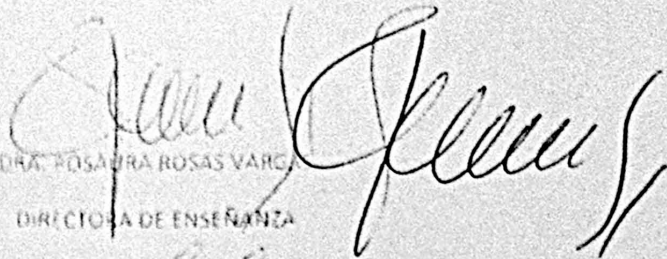
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

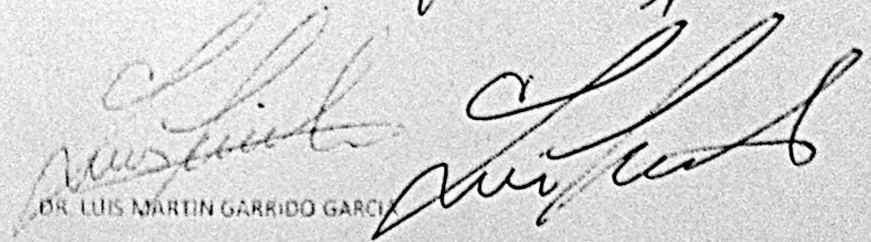
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

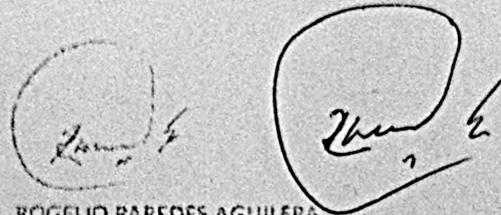
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



TITULO
FACTORES DE RIESGO Y SU ASOCIACION CON EL
DESARROLLO DE INHIBIDORES EN PACIENTES CON HEMOFILIA A
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA


DRA. NORMA LOPEZ SANTIAGO
TUTOR DE TESIS

DRA. NORMA LOPEZ SANTIAGO
COORDINADORA DE ENSEÑANZA PEDAGOGICA



INDICE

	PAG.
I. RESUMEN	1
II. ANTECEDENTES	2
1. DEFINICION DE ANTICUERPOS INHIBIDORES PARA FACTOR VIII.	2
2. EPIDEMIOLOGIA	3
3. FISIOPATOLOGIA	4
3.1 ¿POR QUÉ APARECEN INHIBIDORES EN PACIENTES CON HEMOFILIA A?	4
3.1.1 FACTORES NO MODIFICABLES	4
a) ALTERACIONES EN EL GEN F VIII:	
b) HISTORIA FAMILIAR c) GRUPO ÉTNICO:	
c) GRUPO ÉTNICO	
d) INMUNOBIOLOGÍA DE LOS INHIBIDORES	
3.1.2 FACTORES MODIFICABLES	6
a) EDAD DEL PRIMER TRATAMIENTO CON FVIII EXÓGNO	
b) TIPO DE CONCENTRADO DE FVIII UTILIZADO	
c) INTENSIDAD DEL TRATAMIENTO CON FVIII	
d) CAUSA DE LA PRIMERA EXPOSICIÓN A FVIII	
4. DETERMINACION DE LOS ANTICUERPOS INHIBIDORES DEL FVIII	9
A) ANÁLISIS DE INHIBIDORES	
B) ANÁLISIS DE NIJMEGEN	
C) ANÁLISIS ALTERNATIVOS PARA MONITORIZAR LA TERAPIA DE REEMPLAZO EN PACIENTES CON HEMOFILIA A	
5. TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HEMOFILIA A E INHIBIDORES CONTRA EL FACTOR VIII	11
5.1 TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA AGUDA:	
5.2 TRATAMIENTO PREOPERATORIO	
6. INDUCCION DE INMUNOTOLERANCIA EN PACIENTES CON HEMOFILIA A E INHIBIDORES.	13

6.1 FACTORES QUE PUEDEN INFLUENCIAR LA RESPUESTA A LA TERAPIA INMUNOMODULADORA:	13
6.1.1 TÍTULO DE LOS INHIBIDORES AL INICIAR TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR	13
6.1.2 TÍTULO MÁXIMO DE INHIBIDORES	14
6.1.3 DOSIS DE FVIII DURANTE LA TERAPIA DE INMUNOTOLERANCIA	14
6.1.4 ¿CUÁNDO INICIAR LA TERAPIA INMUNOMODULADORA?:	14
6.1.5 INMUNOSUPRESORES	14
6.1.6 ANTICUERPOS MONOCLONALES	15
7. COMPLICACIONES	15
III. JUSTIFICACION	16
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
V. OBJETIVOS	18
1. GERENALES	18
2. ESPECÍFICOS	18
VI. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION	19
VII. MATERIAL Y METODOS	20
1. CRITERIOS DE INCLUSION	20
2. CRITERIOS DE EXCLUSION	20
3. CRITERIOS DE ELIMINACION	20
4. UBICACIÓN DEL ESTUDIO	20
7. ANALISIS ESTADISTICO E INTERPRETACION DE DATOS	21
VIII. ETICA	22
IX. RESULTADOS	23
X. CONCLUSIONES	36
XI. BIBLIOGRAFIA	39

TESIS: FACTORES DE RIESGO Y SU ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE INHIBIDORES EN PACIENTES CON HEMOFILIA A DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

I. RESUMEN

ANTECEDENTES: La Hemofilia A, es una coagulopatía hereditaria, caracterizada por la deficiencia de Factor (F) VIII, manifestada por sangrado, cuyo tratamiento es la terapia de reemplazo con F VIII. El 25% de los niños con Hemofilia A severa, desarrollan anticuerpos inhibidores contra el F VIII exógeno. Existen Factores de Riesgo hipotéticos, para la formación de inhibidores en Hemofilia A, establecidos por la Sociedad Americana de Hematología: Relacionados al paciente: a) grupo étnico, b) historia familiar, c) mutación del FVIII, d) Polimorfismos de los genes de inmunorrespuesta (IL-10, FNT, HLA clase I), y los factores relacionados al Tratamiento: a) Número de días expuestos al F VIII, b) edad de la primera exposición, c) tipo de F VIII utilizado, d) estado inflamatorio, e) exposición intensiva a F VIII.

OBJETIVO GENERAL: Determinar la fuerza de asociación y Prevalencia, entre los factores de riesgo asociados al paciente y al tratamiento, en el desarrollo de inhibidores en los niños con Hemofilia A del Instituto Nacional de Pediatría

MATERIAL Y METODOS: Estudio de Casos y Controles: Retrospectivo, Observacional, Transversal. En donde se considerará la población total de pacientes con Hemofilia A del Instituto Nacional de Pediatría del Servicio de Hematología. Se recabaron los datos relevantes a cerca del paciente y su tratamiento. Se realizó un análisis univariado, con cálculo de Frecuencias y sus respectivos Intervalos de Confianza, posteriormente un análisis bivariado, por medio de Tablas de Contingencia para cálculo de OR y por último, se realizará análisis multivariado, con regresión logística para las variables de mayor interés ajustando por variables modificadoras.

RESULTADOS: Se analizaron 51 pacientes con Hemofilia A, de los cuales 41 contaban con determinación para inhibidores contra FVIII y de estos, 27.5%(14 pacientes), con inhibidores positivos. El 57% (8 pacientes) tienen Hemofilia A severa. De los pacientes con determinación cuantitativa: 3 tienen inhibidores de baja respuesta y 3 de alta respuesta. La edad más frecuente de aparición de inhibidores es a los 96 y 168 meses, con un promedio de 78 aplicaciones.

CONCLUSIONES: Los hallazgos en este estudio de Prevalencia Casos –Controles confirma que la severidad de la Hemofilia es un factor de alto riesgo para el desarrollo de inhibidores contra el factor VIII, además provee información sobre las complicaciones que esto tienen, como el sangrado prolongado, que en uno de los pacientes causo la muerte (sangrado en Sistema Nervioso Central). La información anterior es equiparable con la que muestra la literatura.

PALABRAS CLAVE: Hemofilia A, Factor VIII (FVIII), Inhibidores

II. ANTECEDENTES

El desarrollo de aloanticuerpos inhibidores hacia un factor deficiente de la coagulación, es sin duda la complicación más severa e importante, secundaria a la exposición de factores de coagulación en Hemofilia y en otras alteraciones de la coagulación. Aunque el desarrollo de inhibidores no cambia la severidad de la hemofilia o de la presentación de los episodios de sangrado, sí compromete la habilidad para manejar la hemorragia en los individuos afectados, resultando en un mayor índice de complicaciones, costo e invalidez.

1,2.

1. DEFINICION DE ANTICUERPOS INHIBIDORES PARA FACTOR VIII

Un inhibidor es una inmunoglobulina tipo IgG de alta afinidad, que específicamente neutraliza la actividad procoagulante de un factor de la coagulación, en este caso de Factor VIII. Los inhibidores son comúnmente definidos como “alta respuesta y baja respuesta”. El Subcomité del F VIII/IX del sub-Comité Científico de la Sociedad Internacional de la Trombosis y Hemostasia (ISTH), define como:

- Inhibidores de alta respuesta a aquellos con un pico de actividad > 5 Unidades Bethesda (UB/ml).
- Inhibidores de baja respuesta a aquellos con actividad < 5 Unidades Bethesda.

En muchos de los pacientes, pero no en todos los “respondedores altos”, el nivel de los títulos de los inhibidores pueden descender o bien desaparecer después de suspender el uso de F VIII. Puede inferirse que la actividad de un inhibidor puede cuantificarse in vitro.

3,4,5,6,7,8,9,10.

2. EPIDEMIOLOGIA

Los estudios más recientes, han demostrado que la prevalencia de los inhibidores en la población con Hemofilia A, es de 5 a 7%, siendo en hemofilia severa substancialmente más significativa de 12 a 13%.

El riesgo acumulado de desarrollo de inhibidores en diferentes estudios varía de 0 a 39%, tomando en cuenta, que los pacientes con enfermedad severa tienen mayor incidencia de desarrollo de inhibidores que los pacientes con enfermedad moderada o leve.

La incidencia de inhibidores en hemofilia A, depende de la asociación de factores de riesgo:

- a) Relacionados al paciente: grupo étnico, historia familiar, mutaciones en el F VIII, genotipo HLA de clase I, polimorfismos en los genes de inmunorespuesta.
- b) Relacionados al tratamiento: edad de la primera exposición, razón de la primera exposición, régimen de tratamiento, tipo de F VIII utilizado, estado inflamatorio o cirugía concomitante, número de dosis (día 50 de exposición).

Los análisis realizados para cada uno de los factores de riesgo, han otorgado un valor cambiante durante los años, adquiriendo actualmente un valor preciso. Cada uno de ellos se analizará simultáneamente con la fisiopatología y de esta manera se establecerá un valor pronóstico adecuado con las revisiones actuales.

11,12,13

3. FISIOPATOLOGÍA

3.1 ¿POR QUÉ APARECEN INHIBIDORES EN PACIENTES CON HEMOFILIA A?

3.1.1. Factores No Modificables:

a) Alteraciones en el gen F VIII: la Hemofilia A es una enfermedad clínicamente heterogénea, que deriva de un gran número de defectos en el gen del factor VIII, lo que resulta en las diferentes categorías de Hemofilia A:

- Hemofilia A severa, en donde el Factor VIII no es detectable en el plasma (<1%).
- Hemofilia A moderada, con actividad de Factor VIII de 1 a 4%
- Hemofilia A leve, con actividad de Factor VIII de 5 a 25%

La incidencia de inhibidores en las diferentes categorías depende de la severidad del defecto molecular, siendo así, que en Hemofilia A severa la existencia de inhibidores es del 20 al 35% y en Hemofilia A moderada y leve de 3 a 13%, respectivamente.

Varias mutaciones resultan en la ausencia de las proteínas del F VIII, asociado con un alto riesgo de aparición de anticuerpos inhibidores. Lo anterior indica que la ausencia completa de F VIII hace posible que el sistema inmunológico del paciente trate a la molécula de F VIII de reemplazo, como un “antígeno no propio”. El 35% de los pacientes con defectos moleculares severos se deben a inversiones en el intrón 22, deleciones largas o mutaciones de parada. 5

El factor VIII, es una proteína de 205 kDa, esencial para la coagulación, está formada por una cadena pesada constituida por los dominios A1, A2 y B; y la cadena ligera, formada por los dominios A3, C1 y C2. Los inhibidores se han reportado comúnmente en pacientes con mutaciones en las cadenas ligeras, más que en cadenas pesadas, debido a que los sitios antigénicos se encuentran sobre los epítopes de A2 y C2. Las mutaciones sin sentido, causan Hemofilia A moderada o leve, generando inhibidores entre 3 y 13% de la población y se ha sugerido, que causan alteraciones conformacionales en la estructura de la molécula de FVIII, exponiendo sitios antigénicos, distintos al FVIII exógeno.

1,2

b) Historia Familiar: posiblemente la historia familiar asociada a la presencia inhibidores sea un factor de riesgo importante, ya que se han encontrado factores genéticos relacionados en gemelos o hermanos no gemelos, correspondientes a las mutaciones F8 y F9.

c) Grupo Étnico: se ha encontrado un riesgo particularmente alto en las personas de origen Africo-Americano y la influencia de otros grupos étnicos no se ha resuelto, lo que requiere futuros estudios.

d) Inmunobiología de los inhibidores: la síntesis de anticuerpos inhibidores, depende de la activación de linfocitos T CD4+ (cooperadores) específicos para FVIII. Cuando una molécula de FVIII endocitada y degradada en el interior de una Célula Presentadora de Antígenos (CPA), se generan péptidos que funcionan como epítopes para los linfocitos T y, este a su vez interactúa con moléculas HLA localizadas sobre la CPA, se lleva a cabo una activación eficiente de los linfocitos T. Siendo así, grandes cantidades de FVIII exógeno, sobrepasan la tolerancia pasiva de las CPA, al presentar grandes cantidades de antígenos a las células de alta afinidad como los Linfocitos T, en un sistema inmunitario previamente activado, en la mayoría de los casos por trauma, inflamación o cirugía.

1,2,5,6

- HLA y el riesgo de inhibidores: los haplotipos HLA varían de acuerdo al genotipo de FVIII relacionado. El HLA –DRB1*1501/DQB1+0602/DQA1*0102, se asoció a los pacientes con inversiones en el intrón 22 del gen del FVIII positivas, mientras que el HLA –DRB1*01/DQA1*0101/DRB1*0501 se asoció a pacientes con inversión en intrón 22 negativa.

1,2,5,6.

3.1.2. Factores Modificables:

Identificar los factores ambientales que incrementan la probabilidad de aparición de inhibidores, es con el afán de potencializar la intervención y modificar la evolución de la enfermedad.

a) Edad del primer tratamiento con FVIII exógeno:

Como parte de la influencia ambiental sobre el desarrollo de inhibidores, la edad de la primera administración del tratamiento ha sido ampliamente discutida. La información obtenida de diversos estudios sostiene que una edad temprana de primera aplicación de FVIII (menos de 6 meses de edad), es un factor de riesgo importante para el desarrollo de inhibidores. Lorenzo et al, en la publicación en Br J Hematol 2001, reportó que la incidencia acumulada a 3 años fue significativamente mayor en los pacientes a quien se les administro terapia antes de los 6 meses de edad, comparado con los pacientes a quienes se les administró entre los 6 y 12 meses de edad (41% y 29%, respectivamente). Otros estudios similares (Bom et al, Santagostino, et al), reportaron resultados similares, al utilizar FVIII recombinante únicamente.

Recientemente, en contraste, se ha reportado que la edad de la primera administración de FVIII no interviene directamente en el desarrollo de inhibidores.

4,5,6,8,9,14

Primero, el estudio CANAL (Actividad Concentrada sobre los Inhibidores Neutralizantes en Hemofilia A), un estudio multicéntrico de cohorte retrospectivo, investigó la relación entre la aparición de los inhibidores, el tratamiento y las características de los pacientes con hemofilia A sin tratamiento previo; en donde se reportó inicialmente que la edad temprana de la primera administración de FVIII, se asociaba con un riesgo alto para el desarrollo de inhibidores. Sin embargo, posteriormente en un análisis se demostró que al ajustar la intensidad del tratamiento, por traumatismos, cirugías o estado inflamatorio asociado, es el pico máximo de administración y las dosis elevadas de FVIII, las que se relacionan con alto riesgo de el desarrollo de inhibidores. 4,5,6,8,9,14

b) Tipo de Concentrado de FVIII utilizado:

Probablemente el factor de riesgo mas controversial para el desarrollo de inhibidores es el tipo de FVIII utilizado. En particular la presencia o ausencia de Factor de von Willebrand (FVW). El papel de la molécula de FVW es como una molécula chaperona o acompañante del FVIII y lo protege de la proteólisis, estabilizando la estructura, modulando la actividad por la trombina y regula su eliminación. La molécula de FVIII derivada del plasma, contiene cantidades variables de FVW, dependiendo de la purificación, en contraste con el FVIII recombinante, que carece totalmente de FVW. Las revisiones sistemáticas demuestran que los concentrados de FVIIIr, están asociados con mayor incidencia de desarrollo de inhibidores, que el FVIII derivado del plasma (dp). Sin embargo en estudios de recientes paralelos de cohorte, demuestran que debido a la frecuencia de pruebas para detectar inhibidores en los pacientes que reciben FVIIIr y el tiempo en el que se les ha dado seguimiento, explican la diferencia entre FVIII dp y FVIIIr, porque la diferencia en la incidencia en el desarrollo de inhibidores disminuye al momento de eliminar los inhibidores transitorios, lo cuales resultan ser clínicamente menos significativos, al comparados con la menor incidencia de inhibidores que se originan con FVIII dp, siendo clínicamente relevantes. 5,6,7,10.

c) Intensidad del tratamiento con FVIII:

Los datos obtenidos del estudio CANAL, se ha implicado a la intensidad del tratamiento, como factor responsable del incremento de desarrollo de inhibidores. En otro estudio multicéntrico (Gouw et al), se relacionó a los “picos máximos de tratamiento” y a los procedimientos quirúrgicos, como factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores. Así mismo se asoció la reducción de los días de exposición a FVIII (DE), con incremento en el desarrollo de inhibidores, con un riesgo relativo de 1 (>100 días de exposición) vs. 2.5 y 2.7 para 10-100 días y < 10 días, respectivamente, con una P de 0.01. lo anterior se demostró especialmente en casos de Hemofilia severa. (Sharathkumar et al).

5,6,9,13

Se encontró también que la incidencia de inhibidores fue cuatro veces más alta en pacientes con terapia intensiva con FVIII (infusión continua), comparada con los pacientes que recibían cualquier otro tratamiento con FVIII (57% vs 14% respectivamente).

4,5,6,8,9,14

d) Causa de la primera exposición a FVIII:

Se ha descrito la posibilidad de un estado coexistente “inflamatorio”, que incrementa la probabilidad de desarrollo de inhibidores en la presencia de infecciones, estrés posquirúrgico. El “Modelo del Peligro” de Matzinger, propone en este caso al FVIII como un inmunógeno potencial, que es presentado al sistema inmunológico como un antígeno, que se percibe como propio o externo, según el grado de deficiencia de este factor, montando así una respuesta inmunológica. En el estudio de cohorte CANAL, se reportó que los pacientes que son sometidos a algún procedimiento quirúrgico, tienen riesgo de desarrollar inhibidores en un 65% más que los pacientes tratados por sangrado (hematrosis, hematomas, sangrado de vías urinarias, sangrado de tubo digestivo) o profilaxis (23 % y 22% respectivamente). Después de la primera exposición a FVIII, se ha determinado el riesgo de desarrollar inhibidores en promedio antes de el día 15 de exposición (25%) y el resto antes del día 50 de exposición al FVIII.

4,5,6,8,9,14

4. DETERMINACION DE LOS ANTICUERPOS INHIBIDORES DEL FVIII

Como se comentó previamente, los inhibidores, son anticuerpos neutralizantes dirigidos contra los epítopes localizados sobre los dominios antigénicos del FVIII (C2). La unión de los anticuerpos al FVIII limita su función, resultando alta tendencia al sangrado, con alta morbilidad y mortalidad.

La determinación de los inhibidores en los pacientes con Hemofilia A, se realizan como parte de la vigilancia rutinaria o bien, cuando se sospecha clínicamente al aparecer episodios de hemorragia anormal o pobre respuesta al tratamiento de reemplazo con FVIII.

La detección temprana de los inhibidores contra el FVIII, permite intervenir en etapas tempranas y ofrecer la oportunidad de proporcionar los mejores tratamientos hemostáticos para los episodios de sangrado y cirugías.

Los inhibidores deben ser determinados en los pacientes con terapia inmunomoduladora, con el objetivo de monitorizar la eficacia del tratamiento. Las determinaciones de los inhibidores de FVIII, también se realizan para conocer la inmunogenicidad de un nuevo producto recombinante de FVIII.

Cuando se sospecha de la existencia de inhibidores, se utiliza una prueba rápida con Tiempo de Tromboplastina parcial activada y plasma normal. un tiempo prolongado de coagulación, indica la presencia de inhibidores, sin embargo debe de excluirse la presencia de heparina o lupus.

Análisis de Inhibidores: la primera descripción del desarrollo de inhibidores en un paciente con Hemofilia A, fue hecha en 1941. La actividad anticoagulante de los inhibidores, fue detectada por su capacidad de prolongar el tiempo de coagulación en una mezcla con plasma de un paciente sano. El Método de Oxford, fue el primero en reportar cuantitativamente los inhibidores, posteriormente descrito por Biggs y Bidwell. ^{5,6,7,10.}

4.1 Este método, se basó inicialmente en el índice de inactivación de FVIII por una cantidad excesiva de anticuerpo inhibidor. Más tarde, Kasper et al., describió el método de Bethesda, un análisis estandarizado que utiliza un “pool” de plasma de pacientes sanos, como fuente de FVIII en una mezcla 1:1 (v:v), con plasma del paciente e imidazol como amortiguador. Una unidad Bethesda (UB), se define como la cantidad de inhibidor que resulta de la reducción del 50% de la actividad del FVIII en esta mezcla. El valor de corte para esta prueba es de 0.6 UB/ml, lo que indica que la sensibilidad y especificidad es muy baja. En el análisis de Malmö, el “pool” de plasma normal es reemplazado por concentrado de FVIII, como substrato para el plasma del paciente; así, una unidad Malmö, corresponde a la inactivación de 1 U por mililitro de FVIII del plasma del pacientes y es equivalente a 3.3 UB.

4.2 Análisis de Nijmegen: es también una modificación de la prueba de Bethesda, amortiguando el “pool” de plasma con 0.1 M de imidazol a un pH de 7.4, para prevenir los cambios en el pH durante la incubación, y reemplazando el amortiguador como control, con plasma hemofílico o repletado en FVIII, lo que previene la dilución de proteínas en la mezcla con plasma normal. El análisis de Nijmegen es la prueba estándar recomendada por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia para FVIII / IX. El FVIII residual de la prueba, se define como el porcentaje de FVIII de la mezcla comparado con el control y es convertido a unidades Nijmegen Bethesda (UNB), por medio de una curva con representación logarítmica, que correlaciona las actividad de FVIII con la actividad del mismo. Se define entonces 1 UNB/ml, como la cantidad de inhibidor que resulta en 100% y 50% de actividad residual respectivamente.

5.6.7.10.

4.3 Análisis alternativos para monitorizar la terapia de reemplazo en pacientes con Hemofilia A: en los pacientes con Hemofilia A e inhibidores, tratados con agentes de esquivaje (bypass), es importante mantener un estado de equilibrio hemostático, por lo que se sugiere se utilice el método de Nijmegen, así mismo se ha empleado la Tromboelastografía y el análisis de generación de trombina.

5.6.7.10.

5. TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HEMOFILIA A E INHIBIDORES CONTRA EL FACTOR VIII.

El objetivo del tratamiento en la Hemofilia, es favorecer la curación rápida de los sitios lesionados y evitar las complicaciones, lo que se logra con el reemplazo del factor deficiente. Sin embargo, la Hemofilia se ha convertido en una de las enfermedades más caras de tratar hasta el día de hoy. Desde el punto de vista científico y económico, es importante señalar que la terapia de reemplazo ocupa el 90% del costo total del tratamiento.

15.

5.1 Tratamiento de la hemorragia aguda: cuando se detecta un inhibidor por primera ocasión, si es de bajo título, es posible que el paciente responda al tratamiento con FVIII, con cambios mínimos en la dosis. En algunos casos los inhibidores pueden desaparecer espontáneamente. Si el título de inhibidores es >5 UB/ml, la terapia de reemplazo con FVIII será inefectiva, por lo que el tratamiento requerirá agentes de "esquivaje" (llamados en la literatura como "bypassing agents"). Actualmente se dispone de agentes como: FVII activado recombinante (ar), derivado de riñón cría de hámster clonado con el gen de FVII humano, actuando directamente sobre el FX activándolo sobre la superficie de las plaquetas, esquivando el complejo activador del factor X; el FEIBA VH (vaporizado), es un concentrado vaporizado de plasma de factores vitamina K

dependientes (factores II, VII, IX y X y otros), en forma de zimógeno y activa, su mecanismo de acción es multifactorial. Ambos componentes son similares en eficacia y en riesgo de trombosis, en ambos se recomienda el uso de la tromboelastografía y el potencial endógeno de trombina para monitorizar su efecto. Debido a que el FEIBA contiene pequeñas cantidades de FVIII, existe el riesgo de producir el fenómeno de anamnesis, por lo que es preferible utilizar FVIIar, en estos pacientes. Las dosis de FVII van desde 90 a 120mcg/kg, redondeados a la cantidad del vial utilizado, cada 2 a 3 horas por 3 dosis, se ha demostrado la misma eficacia al utilizar una sola dosis de 270mcg/kg que tres dosis, esto es de especial utilidad en pacientes con acceso venoso difícil. Cuando los pacientes no responden al tratamiento con FVIIar, puede utilizarse FEIBA a dosis de 50 a 100 U/kg dosis, sin exceder 200 U/kg/día. Dosis pequeñas de 50 a 75 U/kg pueden utilizarse para lesiones articulares menores.

5.2 Tratamiento preoperatorio: la cirugía en pacientes con Hemofilia A complicados con inhibidores deberá ser realizada con precaución, ya que hasta la fecha no existen estudios comparativos entre FVIIr y FEIBA para el manejo de la hemostasia en el paciente quirúrgico, sin embargo, se ha optado por el tratamiento en bolos de cualquiera de los dos productos, eligiendo entre ellos el que mejor respuesta individual tenga sobre la hemostasia del paciente. Las dosis utilizadas serán de 90 a 120 mcg/kg de FVIIar cada 2 horas durante 48 horas, si se elige FEIBA, la dosis será de 200 U/kg/día por 2 a 4 días.

16,17,18,19,20

6. INDUCCION DE INMUNOTOLERANCIA EN PACIENTES CON HEMOFILIA A E INHIBIDORES.

La erradicación de los inhibidores es uno de los objetivos principales dentro del tratamiento de la Hemofilia A, ya que cuando se alcanza la tolerancia, el factor deficiente puede ser utilizado nuevamente para el manejo de los episodios de hemorragia, lo que mejora la calidad de vida en estos pacientes. Para lograr la erradicación de los inhibidores, se utilizó el mismo régimen que en Hemofilia A adquirida, pero el éxito fue substancialmente bajo y diverso, es por eso que existen diferentes reportes sobre el uso de ciclofosfamida aunado al FVIII para disminuir la respuesta anamnésica, aunque esto obtuvo pobres resultados. En la mayoría de los estudios la respuesta anamnésica no puede evitarse, pero si puede disminuir y ser de menor intensidad. Posteriormente (Brackmann y Gormsen) se reportó un caso de erradicación de inhibidores utilizando altas dosis de FVIII y Complejo Protrombínico Activado (CPPA); esto dio lugar al Protocolo propuesto por Bonn que utiliza de 100 a 150 UI/kg/cada 12 horas de FVIII, más 50 UI/kg/ cada 12 horas de CPPA, en donde el tiempo de administración dependió del patrón de sangrado del paciente, que después fue modificado por Aznar, quien administró diariamente 50 UI/kg/día de FVIII y esteroide; Ewin et al, que utilizó las mismas dosis de FVIII, pero sin esteroide y, Mauser-Bunschoten et al, con dosis aún más bajas de FVIII (25 UI/kg/ cada 48 a 72 horas), obteniendo buenos resultados.

6.1 Factores que pueden influenciar la respuesta a la terapia inmunomoduladora:

6.1.1 Título de los inhibidores al iniciar tratamiento inmunomodulador: en una compilación de datos de los Registros Internacionales de Norteamérica, los pacientes que iniciaron Tratamiento inmunomodulador, con títulos de inhibidores <10 UB/ml, tuvieron respuesta en 85% de los casos en una media de 11 meses, comparado con 33% de respuesta a 15 meses en aquellos que tenían >10 UB/ml. Y aun en los pacientes con <10 UB/ml, en quienes se retrasó el tratamiento, hubo buena respuesta. Por lo tanto, es recomendable esperar o retrasar el tratamiento hasta que los inhibidores estén por debajo de 10 UB/ml y evitar productos que contengan FVIII durante este tiempo. ^{16,19,20,21}

6.1.2 Título máximo de inhibidores: se ha descrito que la mayoría de los pacientes con inhibidores >500 UB/ml, usualmente fallan a la terapia de inmunotolerancia, lo que conlleva a un peor pronóstico.

6.1.3 Dosis de FVIII durante la Terapia de Inmunotolerancia: uno de los puntos más controversiales es la dosis de factor VIII utilizado al iniciar la inmunotolerancia; en diversos estudios se ha propuesto dosis > a 100 U/kg/día. En pacientes con un perfil de buen pronóstico, es decir, <200 UB/ml en su historial y <10UB/ml al iniciar la terapia, la tasa de éxito no depende de la dosis de FVIII administrada, en cambio, en pacientes con >200 UB/ml, solo dosis >200 U/kg/día de FVIII podrán tener alguna probabilidad de éxito.

16,17,18,19,20,21

6.1.4 ¿Cuándo iniciar la terapia inmunomoduladora?: se recomienda iniciarla al detectarse por primera ocasión los inhibidores contra FVIII, especialmente cuando son menores a 10 UB/ml, evitando durante este tiempo FVIII (dosis bajas), durante los episodios de sangrado, por lo que se prefiere el uso de FVIIar o FEIBA.

6.1.5 Inmunosupresores: la terapia inmunosupresora, no ha tenido tanto éxito en la erradicación de inhibidores, como en la Hemofilia adquirida, debido a esto no forma parte del tratamiento de primera línea para erradicar inhibidores, especialmente en niños menores de 6 años, en quienes la terapia inmunosupresora es controversial. La terapia inmunosupresora se puede considerar como parte del tratamiento, cuando la terapia inmunomoduladora no ha sido efectiva o bien en adultos con mal pronóstico. El esquema de Malmö para la erradicación de inhibidores propone el uso de ciclofosfamida o inmunoglobulinas, mas Factor VIII a altas dosis.

22,23,24

6.1.6 Anticuerpos monoclonales (Rituximab: anti CD20): recientemente se ha utilizado el Rituximab como tratamiento de rescate en los pacientes con falla al tratamiento de inmunotolerancia. No se han obtenido los resultados esperados en la erradicación de inhibidores, ya que el 50% de los pacientes no responde al tratamiento y en el resto, los inhibidores permanecen presentes por 40 semanas, sin embargo, estos disminuyen considerablemente con el tiempo, permitiendo la nueva administración de terapia de inmunotolerancia con FVIII. Los estudios con Rituximab aún no son concluyentes, debido a que no se ha definido por completo un protocolo de tratamiento

23,24,25

7. COMPLICACIONES

El riesgo de desarrollar inhibidores incrementa con la edad. De acuerdo con los registros de vigilancia UK, el riesgo acumulado para desarrollar inhibidores en Hemofilia A es a los 15 años es de 20%, a 50 años 330% y a los 75 años de 36%. Los adultos con Hemofilia A moderada, incrementan el riesgo de desarrollar inhibidores, cuando son sometidos a tratamiento intensivo, con un riesgo acumulado de 6, 10 y 12% a los 15, 50 y 75 años respectivamente. Esta asociación es especialmente importante significativa, cuando se encuentran presentes las mutaciones en Arg531Cys. El manejo de los inhibidores en niños y pacientes adultos, posee retos importantes, no solo por el riesgo incrementado de sangrado, sino también por el riesgo de trombosis, debido al uso de agentes de esquivaje. El papel de la inducción de la inmunotolerancia, para la erradicación de los inhibidores aun es desconocido.

23.24.25,26

III. JUSTIFICACION

La prevalencia de inhibidores en los pacientes con hemofilia del INP, se había mantenido muy baja, alrededor de 2%, lo cual se había considerado estaba asociado a la utilización de crioprecipitados entre otros factores. Actualmente y desde 2006 en el INP se han utilizado factores de coagulación liofilizados cada vez en mayor número de pacientes, hasta el momento actual en que se utilizan en el 100% de los pacientes, y que son obtenidos en forma industrial a partir de múltiples donadores o sintetizados en forma recombinante mediante técnicas de ingeniería genética. Esta práctica se ha relacionado con una mayor incidencia y prevalencia de pacientes que desarrollan inhibidores, sin embargo la utilización de factores derivados plasmáticos o recombinantes no son la única causa relacionada, parece haber otros factores que influyen como la edad de la primera exposición, el número de exposiciones, reacciones inflamatorias asociadas al sangrado, factores genéticos propios del paciente, etc., por lo que el presente trabajo pretende identificar el impacto de la utilización de concentrados de FVIII plasmático y/o recombinante sobre el desarrollo de inhibidores en pacientes con hemofilia y los factores asociados a su desarrollo.

Por medio de la revisión de los antecedentes de los pacientes con Hemofilia A, del Instituto Nacional de Pediatría, se identificarán los factores de riesgo asociados al paciente (no modificables) y al tratamiento (modificables), de manera individual y acumulado, para el desarrollo de inhibidores e individualizar el tratamiento de Hemofilia A.

Con lo anterior se planea disminuir costos de tratamiento a demanda en los pacientes con inhibidores, ya que las opciones terapéuticas son más costosas para ellos, además de la disminución en la calidad de vida.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe una asociación entre los factores modificables o relacionados al tratamiento y los factores no modificables o genéticos con el desarrollo de inhibidores en los pacientes con Hemofilia A? Los análisis realizados para cada uno de los factores de riesgo, han otorgado un valor cambiante durante los años, adquiriendo actualmente un valor preciso, por lo anterior es importante determinar el valor que confiere cada uno de los factores de riesgo en los pacientes con Hemofilia A para desarrollar inhibidores.

La determinación de inhibidores en los pacientes con Hemofilia A se realiza de forma rutinaria como parte de la vigilancia clínica, no así el análisis de todos los factores de riesgo, sin embargo, dicha estrategia pretende modificar o individualizar el tratamiento de los pacientes que ya han desarrollado inhibidores, así como en aquellos que aun no presentan este problema, disminuyendo el costo del tratamiento específico y las complicaciones que esto acarrea (sangrado incoercible, trombosis y muerte). Consideramos por lo tanto que es necesario analizar si los factores de riesgo genéticos y los relacionados al tratamiento son estadísticamente significativos para el desarrollo de inhibidores.

V. OBJETIVOS

GENERAL:

- Determinar factores de riesgo asociados al paciente y al tratamiento, en el desarrollo de inhibidores en los niños con Hemofilia A del Instituto Nacional de Pediatría Determinar la fuerza de asociación entre el grado de severidad de Hemofilia A y el desarrollo de inhibidores en los niños con hemofilia A del Instituto Nacional de Pediatría .
- Establecer la prevalencia de inhibidores en la población de pacientes con Hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

ESPECÍFICOS:

- Determinar la fuerza de asociación entre la existencia de hermanos con inhibidores y el desarrollo de inhibidores en los niños con hemofilia A del Instituto Nacional de Pediatría.
- Determinar la fuerza de asociación entre la edad (en meses) de la primera administración de FVIIIr y el desarrollo de inhibidores en los niños con hemofilia A del Instituto Nacional de Pediatría
- Determinar la fuerza de asociación entre la primera causa de administración de FVIIIr y el desarrollo de inhibidores en los niños con Hemofilia A del Instituto Nacional de Pediatría.
- Determinar la fuerza de asociación entre el número de aplicaciones de FVIIIr al aparecer los inhibidores, en los niños con hemofilia A del Instituto Nacional de Pediatría
- Determinar la fuerza de asociación entre el tipo de FVIII utilizado (crioprecipitados/ FVIIIr) y el desarrollo de inhibidores en los niños con Hemofilia A del Instituto Nacional de Pediatría

VI. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Estudio de Casos y Controles, con las siguientes características: Retrospectivo, Observacional, *Comparativo*, Transversal.

En base al registro de pacientes con diagnóstico de Hemofilia del Servicio de Hematología, se revisaron los expedientes de pacientes con Hemofilia A y se recabo la información de acuerdo al formato de recolección de datos, los cuales se vaciaron a un documento de Excel, donde se analizaron, posteriormente se utilizó un paquete estadístico (SPSS v.15.0) para el cálculo de OR y la regresión logística, se construyeron gráficas para la presentación y comprensión de los resultados y se procedió al análisis de los mismos.

La población total de pacientes con diagnóstico de Hemofilia A atendidos en el Servicio de Hematología del INP es de 51. Debido a lo reducido de la población y a que un interés es establecer prevalencia de inhibidores en esta población se incluyó en su totalidad para los propósitos de este estudio

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

GRUPOS DE ESTUDIO:

1. CRITERIOS DE INCLUSION:

- Casos: todos los expedientes de los pacientes con Hemofilia A, que cuenten con determinación de inhibidores POSITIVOS contra FVIII (cualitativos y/ o cuantitativos) en cualquier momento del tratamiento, de 0 a 18 años de edad, del Instituto Nacional de Pediatría.
- Controles: todos los expedientes de los pacientes con Hemofilia A, que cuenten con determinación de inhibidores NEGATIVOS contra FVIII (cualitativos y/ o cuantitativos) en cualquier momento del tratamiento, de 0 a 18 años de edad, del Instituto Nacional de Pediatría.

2. CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes que no tengan determinación de inhibidores para F VIII

3. CRITERIOS DE ELIMINACION:

- información mínima necesaria: edad de primera administración de FVIII y de aparición de inhibidores; causa de la 1era administración de FVIII, número total de administraciones de FVIII y tipo de FVIII. Determinación de inhibidores ya sean cualitativos o cuantitativos.
- los expedientes que no cuenten con información como: título de inhibidores (determinación cuantitativa), administración de profilaxis, referencia de las complicaciones o de la presencia de hermanos con inhibidores, podrán incluirse en el estudio.

4. UBICACIÓN DEL ESTUDIO:

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

Domicilio: Insurgentes Sur 3700, Letra C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P 04530, México D.F.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis de prevalencia

Se llevará a cabo un análisis univariado, con cálculo de Frecuencias y sus respectivos Intervalos de Confianza.

Posteriormente un análisis bivariado, por medio de Tablas de Contingencia para cálculo de OR.

Y por último, se realizará análisis multivariado, con Regresión Logística para las variables de mayor interés ajustando por variables modificadoras.

VIII. ETICA

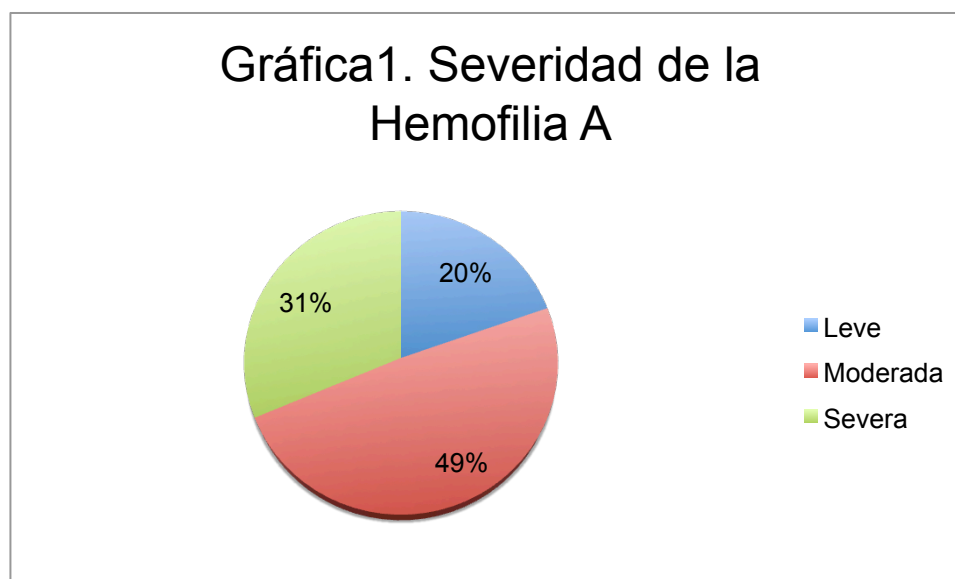
De acuerdo a lo descrito en el Título Quinto de la Ley General de Salud, que habla sobre la Investigación en Salud, así como en el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-012-SSA3-2007, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, este estudio se encontrará dentro de la normatividad en investigación en el país, debido a que se trata de un estudio retrospectivo en el que se analizarán resultados de laboratorio de estudios previamente realizados y que no se comprometerá la integridad física de los pacientes ya que se procederá exclusivamente a la revisión de los expedientes clínicos, por lo tanto no requiere consentimiento informado del paciente o sus padres o tutores. Por otra parte se mantendrá la confidencialidad de toda la información obtenida.

IX. RESULTADOS:

Historia Clínica, Exposición al Factor VIII y Formación de Inhibidores

En este estudio se analizaron 51 pacientes pediátricos con Hemofilia A, del Instituto Nacional de Pediatría, correspondientes al Servicio de Hematología. De los 51 pacientes, 19.6% (10 pacientes) tienen Hemofilia A leve, 40% (25 pacientes) Hemofilia A moderada y 31.4% (16 pacientes). Tabla y Gráfica 1

Tabla 1. Severidad de la Hemofilia A		
	Número de pacientes	%
Leve	10	19.6
Moderada	25	49
Severa	16	31.4
Total:	51	100



Fuente: Tabla 1

Una proporción significativa de la población estudiada proviene del Estado de México 41.2% (21 pacientes) y del Distrito Federal 35.3% (18 pacientes), el resto corresponde a los estados de Guerrero, Michoacán, Morelos, Chiapas y Guanajuato.

La edad de la primera administración de factor VIII mas frecuente fue a los 36 meses (5 pacientes), con un rango de 3 a 120 meses.

Tabla 2. Edad mas frecuente de Primera Administración de Factor VIII		
Edad *	Pacientes	%
3	1	2
7	1	2
8	2	3.9
9	1	2
10	2	3.9
11	2	3.9
12	4	7.8
13	3	5.9
14	2	3.9
15	3	5.9
16	2	3.9
17	2	3.9
24	2	3.9
25	1	2
26	1	2
27	2	3.9
28	1	2
29	2	3.9
36	5	9.8
38	1	2
40	1	2
48	1	2
48	1	2
60	3	5.9
78	1	2
82	1	2
96	1	2
120	2	3.9
	Total: 51	100%

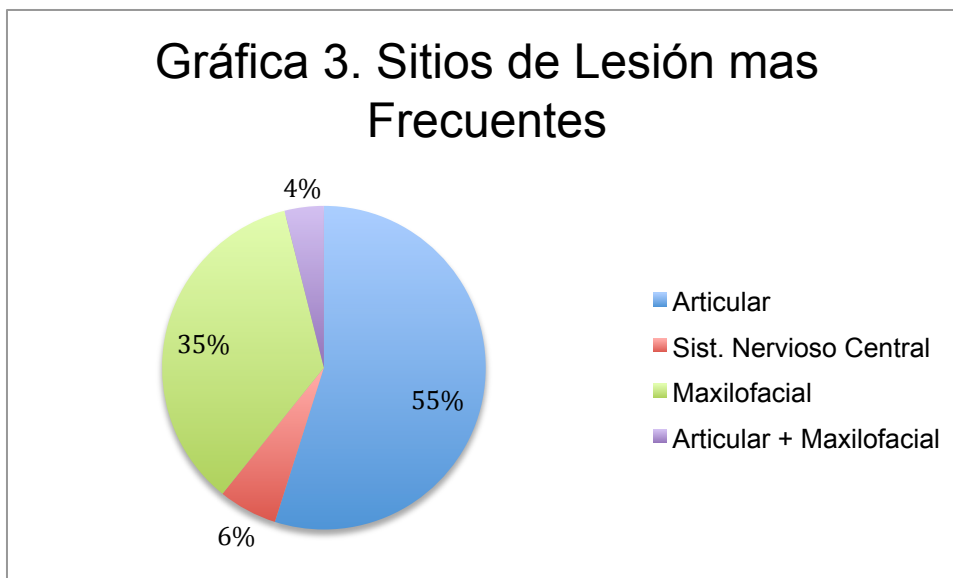
La causa más frecuente que ameritó la primera administración de factor VIII fue por lesiones Articulares en 54.9% de los casos (28 pacientes). El resto de las lesiones fueron: maxilofaciales y Sistema Nervioso central en 35.3% y 5.9% respectivamente.

Tabla 2

Tabla 3. Causas de sangrado Mas Frecuentes

Sitio de lesión	Frecuencia	%
Articular	28	54.9
Sist. Nervioso Central	3	5.9
Maxilofacial	18	35.3
Articular + Maxilofacial	2	3.9
Total:	51	100

Gráfica 3. Sitios de Lesión mas Frecuentes



Fuente: Gráfica 3.

En la mayoría de los pacientes el tipo de Factor VIII utilizado en la primera administración fue Factor VIII recombinante en 54.9% de los casos, consecutivamente Crioprecipitado en 41.2% (21 pacientes) y finalmente Plasma Fresco Congelado en 3.9% de los casos (2 pacientes).

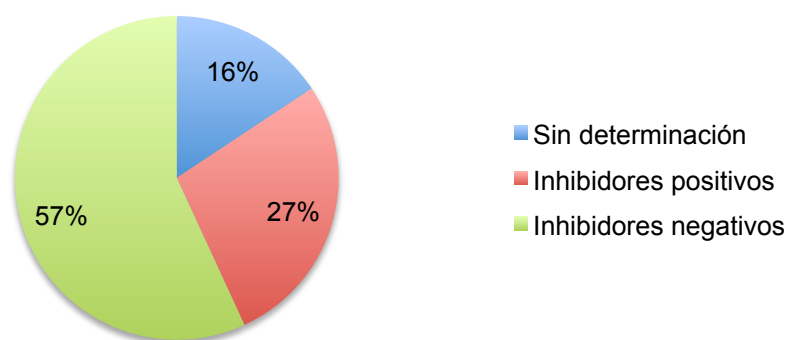
El número de aplicaciones de Factor VIII mas frecuente fue de 10 ocasiones en 4 pacientes y 45 ocasiones en 4 pacientes. El mínimo de aplicaciones en los pacientes analizados fue de 1 y el máximo de 320 ocasiones.

De los 51 pacientes con Hemofilia A, solo 43 contaban con determinación para inhibidores contra Factor VIII, en donde el 27.5% (14 pacientes) resultaron positivos y 56.9% (29 pacientes) negativos. Los 8 pacientes restantes no contaban con determinación de inhibidores al momento de la recolección de los datos. Tabla 3

Tabla 4. Determinación de Inhibidores contra Factor VIII

Determinación de inhibidores	Pacientes	%
Sin determinación	8	15.7
Inhibidores positivos	14	27.5
Inhibidores negativos	29	56.9
TOTAL	51	100

Gráfica 4. Determinación de Inhibidores contra factor VIII



Fuente: Tabla 3

Los pacientes con inhibidores positivos para factor VIII fueron 14 y tuvieron las siguientes características: Tabla 4

Paciente 1: con Hemofilia A moderada, recibió la primera administración de factor VIII a los 15 meses de edad, con un total de 45 aplicaciones y 22 aplicaciones al desarrollar inhibidores a la edad de 96 meses. No tiene ninguna determinación cuantitativa de inhibidores.

Paciente 2: con Hemofilia A severa, recibió la primera administración de factor VIII a los 15 meses de edad, con un total de 165 aplicaciones y 165 aplicaciones al desarrollar inhibidores a la edad de 192 meses. Determinación cuantitativa de inhibidores al diagnóstico en 3.4 UB y titulación máxima en 3.4 UB.

Paciente 3: Con Hemofilia A moderada, recibió la primera administración de factor VIII a los 14 meses de edad, con un total de 67 aplicaciones y 18 aplicaciones al desarrollar inhibidores a la edad de 26 meses. No tiene ninguna determinación cuantitativa de inhibidores.

Paciente 4: Con Hemofilia A moderada, recibió la primera administración de factor VIII a los 13 meses de edad, con un total de 40 aplicaciones y 19 aplicaciones al desarrollar inhibidores a la edad de 48 meses. No tiene ninguna determinación de inhibidores cuantitativa.

Paciente 5: Con Hemofilia A severa, recibió la primera administración de factor VIII a los 8 meses de edad, con un total de 78 aplicaciones y 16 aplicaciones al desarrollar inhibidores a la edad de 15 meses. Determinación cuantitativa de inhibidores al diagnóstico en 14 UB y titulación máxima en 4.2 UB.

Paciente 6: Con Hemofilia A moderada, recibió la primera administración de factor VIII a los 3 meses de edad, con un total de 320 aplicaciones y 14 aplicaciones al desarrollar inhibidores a la edad de 24 meses. No tiene ninguna determinación de inhibidores cuantitativa.

Paciente 7: Con Hemofilia A severa, recibió la primera administración de factor VIII a los 96 meses de edad, con un total de 45 aplicaciones y 45 aplicaciones al desarrollar inhibidores a la edad de 168 meses. Determinación cuantitativa de inhibidores al diagnóstico en 11 UB y titulación máxima en 82.5 UB.

Paciente 8: Con Hemofilia A severa, recibió la primera administración de factor VIII a los 10 meses de edad, con un total de 50 aplicaciones y 37 aplicaciones al desarrollar inhibidores a la edad de 15 meses. No tiene determinación de inhibidores cuantitativa al diagnóstico; titulación máxima de inhibidores en 7.75 UB.

Paciente 9: Con Hemofilia A severa, recibió la primera administración de factor VIII a los 13 meses de edad, con un total de 65 aplicaciones y 20 aplicaciones al desarrollar inhibidores a la edad de 168 meses. No tiene determinación de inhibidores cuantitativa al momento de diagnóstico; titulación máxima de inhibidores en 15 UB.

Paciente 10: Con Hemofilia A leve, recibió la primera administración de factor VIII a los 36 meses de edad, con un total de 178 aplicaciones y 94 aplicaciones al desarrollar inhibidores a la edad de 144 meses. Determinación de inhibidores cuantitativa al diagnóstico en 1.2 UB y titulación máxima en 7.5 UB.

Paciente 11: Con Hemofilia A severa, recibió la primera administración de factor VIII a los 16 meses de edad, con un total de 117 aplicaciones y 34 aplicaciones al desarrollar inhibidores a la edad de 84 meses. No tiene determinación de inhibidores cuantitativa al diagnóstico; titulación máxima 15.4 UB.

Paciente 12: Con Hemofilia A severa, recibió la primera administración de factor VIII a los 15 meses de edad, con un total de 87 aplicaciones y 12 aplicaciones al desarrollar inhibidores a la edad de 35 meses. No tiene ninguna determinación de inhibidores cuantitativa.

Paciente 13: Con Hemofilia A moderada, recibió la primera administración de factor VIII a los 7 meses de edad, con un total de 6 aplicaciones y 6 aplicaciones al desarrollar inhibidores a la edad de 27 meses. Determinación cuantitativa de inhibidores al diagnóstico en 115 UB; titulación máxima en 358 UB.

Paciente 14: Con Hemofilia A severa, recibió la primera administración de factor VIII a los 24 meses de edad, con un total de 108 aplicaciones y 108 aplicaciones al desarrollar inhibidores a la edad de 96 meses. Determinación cuantitativa de inhibidores al diagnóstico en 1.5 UB; titulación máxima en 11.2 UB.

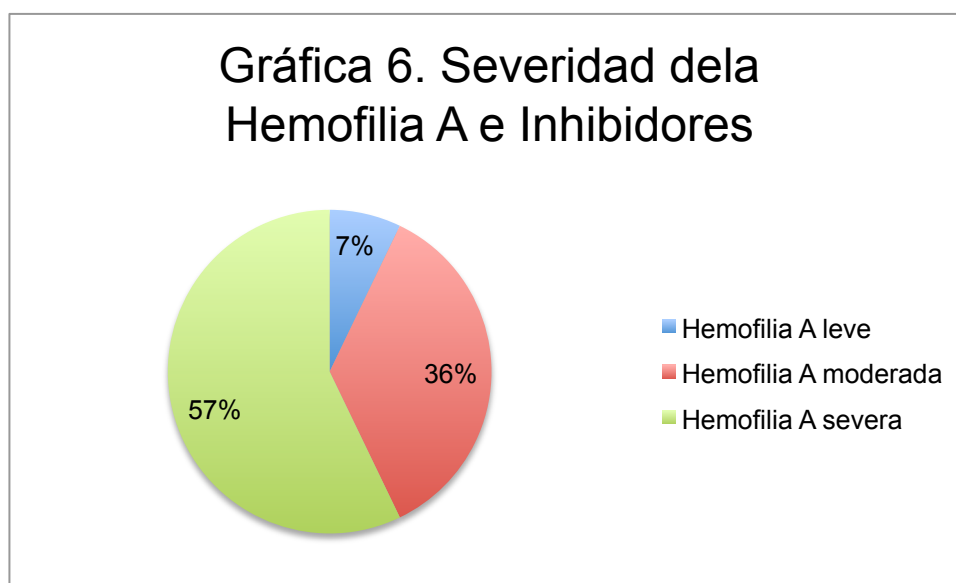
Tabla 5. Características de los Pacientes con Hemofilia A e inhibidores para Factor VIII positivos.

<i>Paciente</i>	<i>Edad*</i>	<i>Total de dosis de FVIII</i>	<i>Dosis FVIII Inhib +</i>	<i>Edad* inhib +</i>	<i>Inhib.+ Cuantitativo Diagnóstico</i>	<i>Inhib.+ Cuantitativo máximo</i>	<i>Severidad De hemofilia=</i>
1	15	45	22	96	-	-	M
2	12	165	165	192	3.4	3.4	S
3	14	67	18	26	-	-	M
4	13	40	19	48	-	-	M
5	8	78	16	15	14	42	S
6	3	320	14	24	-	-	M
7	96	45	45	168	11	82.5	S
8	10	50	37	15	-	7.75	S
9	13	65	20	168	-	15	S
10	36	178	94	144	1.2	7.5	L
11	16	117	34	84	-	15.4	S
12	15	87	12	35	-	-	S
13	7	6	6	27	115	358	M
14	24	108	108	96	1.5	11.2	S

* Edad en Meses, + Inhibidores en Unidades Bethesda, = L: leve, M:moderada, S: severa. TODOS LOS PACIENTES TIENEN INHIBIDORES CUALITATIVOS POSITIVOS.

Se observó, que de los 14 pacientes con inhibidores positivos para Factor VIII, 8 presentaron Hemofilia A severa, 5 hemofilia A moderada y 1 hemofilia A leve. Tabla 6.

Hemofilia A leve	1
Hemofilia A moderada	5
Hemofilia A severa	8



Fuente: Tabla 6

En lo que respecta la presencia de inhibidores en los hermanos de los pacientes antes mencionados, se encontró que únicamente 2 de ellos tienen este antecedente.

Cuando se realizó la determinación cuantitativa de los inhibidores al diagnóstico, se encontró que 3 pacientes (2, 10 y 14), eran de baja respuesta (<5 Unidades Bethesda) : 3.4, 1.2 y 1.5 UB respectivamente, sin embargo, durante su evolución, dos de ellos (pacientes 10 y 14), presentaron titulación máxima de 7.5 y 11.2 UB, respectivamente.

Tabla 5

Los pacientes 5,7 y 13 presentaron inhibidores contra FVIII de alta respuesta (>5 Unidades Bethesda) desde su diagnóstico con valores de 14, 11 y 115 respectivamente, conservándose elevados durante su evolución hasta 42, 82.5, 358 UB, respectivamente.

Tabla 7

Hubo 3 pacientes mas (pacientes 8, 9 y 11) en quienes se comprobó cuantitativamente la presencia de inhibidores contra Factor VIII de alta respuesta durante su evolución con 7.75,15 y 15.5 UB respectivamente (no se realizó determinación cuantitativa al diagnóstico). Tabla 7

<i>Tabla 7. Pacientes con Inhibidores al Diagnóstico y Título máximo</i>			
Baja respuesta (<5 UB)		Alta respuesta (>5UB)	
DIAGNOSTICO	MAXIMO	DIAGNOSTICO	MAXIMO
Paciente 2 = 3.4	3.4	Paciente 5 = 14	42
Paciente 10 = 1.2	7.5*	Paciente 7 = 11	82.5
Paciente 14 = 1.5	11.2*	Paciente 13 = 115	358

- pacientes con evolución a inhibidores de alta respuesta.

Se encontró que entre los 14 pacientes con inhibidores positivos para Hemofilia A, la edad mas frecuente de aparición fue a los 96 meses (2 pacientes) y 168 meses (2 pacientes), con promedio de edad de aparición de inhibidores de 80.6 +/- 64.5, con un rango de 14 a 192 meses.

Tabla 8. Edad mas frecuente de aparición de los inhibidores contra FVIII.

Edad en meses	pacientes
14	1
15	1
16	1
26	1
27	1
35	1
48	1
84	1
96	2
144	1
168	2
192	1
	Total :14

Las complicaciones asociadas a la presencia de inhibidores fueron las siguientes: incremento en la magnitud del sangrado 11.8% (6 pacientes). Uno de los pacientes con inhibidores de alta respuesta, murió a causa de Sangrado en sistema nervioso central, que no respondió al tratamiento (factor VII recombinante ni a Complejo Protrombínico Activado).

La fuerza de asociación entre el grado de severidad de Hemofilia A y el desarrollo de inhibidores en los niños con hemofilia A del Instituto Nacional de Pediatría, se considera estadísticamente SIGNIFICATIVO con un OR: 8.33 (1.87 – 37.04) $p < 0.05$, puesto que los intervalos de confianza (IC) no incluyen el 0; aunque estos mismos IC son amplios, esto pudiera deberse al tamaño de muestra relativamente pequeño que se incluyó. Conforme más severa es la hemofilia, el riesgo de desarrollar inhibidores se incrementa 8.33 veces.

Al determinar la fuerza de asociación entre la existencia de hermanos con inhibidores y el desarrollo de inhibidores en los niños con hemofilia A del Instituto Nacional de Pediatría resultó NO estadísticamente significativa, con un OR: 0.96 (0.08 – 11.58) $p > 0.05$.

La fuerza de asociación entre la primera causa de administración de FVIIIr y el desarrollo de inhibidores en los niños con Hemofilia A del Instituto Nacional de Pediatría es estadísticamente SIGNIFICATIVA, con OR: 12.5 (1.39 – 111.83) $p > 0.05$, de igual manera, el riesgo de desarrollar inhibidores se incrementa en 12.5 cuando la causa de la primera administración de FVIIIr es articular o máxilofacial, ya que es un evento lesivo que requiere un elevado número de aplicaciones de factor VIII.

La asociación entre el tipo de FVIII utilizado (crioprecipitados/ FVIIIr) y el desarrollo de inhibidores en los niños con Hemofilia A del Instituto Nacional de Pediatría NO es estadísticamente significativo, con OR: 0.81 (0.22 – 2.98) $p > 0.05$, el riesgo a desarrollar inhibidores no se incrementa dependiendo del tipo de FVIII utilizado.

La relación entre la edad (en meses) de la primera administración de FVIIIr y el desarrollo de inhibidores en los niños con hemofilia A del Instituto Nacional de Pediatría, NO es estadísticamente significativo.

R= X^2 de Pearson: 7.843, p=0.897, p>0.05

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.843 ^a	14	.897
Razón de verosimilitudes	10.558	14	.720
Asociación lineal por lineal	.526	1	.468
N de casos válidos	42		

a. 30 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .31.

Relación entre el número de aplicaciones de FVIIIr y el desarrollo de inhibidores en los niños con hemofilia A del Instituto Nacional de Pediatría.

R= X^2 de Pearson: 32.374, p=0.498, p>0.05 → NO SIGNIFICATIVO

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	32.374 ^a	33	.498
Razón de verosimilitudes	41.083	33	.158
Asociación lineal por lineal	12.750	1	.000
N de casos válidos	43		

a. 68 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .33.

X. CONCLUSIONES:

Los hallazgos en este estudio de Prevalencia Casos –Controles confirma que la severidad de la Hemofilia es un factor de alto riesgo para el desarrollo de inhibidores contra el factor VIII, además provee información sobre las complicaciones que esto tienen, como el sangrado prolongado, que en uno de los pacientes causo la muerte (sangrado en Sistema Nervioso Central). La información anterior es equiparable con la que muestra la literatura.

Así mismo, la prevalencia de los inhibidores contra Factor VIII, es similar a la reportada anteriormente en otras series de casos, siendo de 27.5% en este estudio (27 a 30%).

La asociación que existe para el desarrollo de inhibidores en pacientes con hermanos que ya hayan tendido inhibidores, no es estadísticamente significativo, posiblemente el tamaño de la muestra en este estudio no es suficiente para que pueda ser analizado este factor de riesgo; sin embargo dos de los pacientes contaban con este antecedente.

Cuando se analizó sobre la primera causa de administración de factor VIII, se encontró que las lesiones articulares son un factor de riesgo significativo para el desarrollo de inhibidores, posiblemente por el efecto inflamatorio/inmunológico que ocasiona, aunado a la gran cantidad de exposiciones que esto requiere como tratamiento/ cronicidad de las lesiones; en la literatura se menciona que las lesiones inflamatorias extensas (Sistema Nervioso Central), que requieren altas y repetidas cantidades de factor VIII pueden ser un factor de riesgo importante si son la causa de primera administración.

Al valorar el tipo de factor VIII utilizado (recombinante, plasma o crioprecipitado), no se encontró alguna asociación significativa para el desarrollo de inhibidores, hallazgo similar a los estudios CANAL.

Relacionado a la edad de exposición, en este estudio no se encontró relación estadísticamente significativa; en investigaciones anteriores se mencionaba que menor edad de exposición (entre 6 y 12 meses de edad), el desarrollo de inhibidores era mayor, sin embargo, en este estudio de casos y controles así como en el estudio CANAL, la edad de la primera administración no es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de inhibidores. Únicamente 3 pacientes recibieron Factor VIII antes del años de edad, y los 3 pacientes desarrollaron inhibidores después de los 12 meses. La edad mas frecuente de desarrollo de inhibidores fue de 96 y 168 meses (4 pacientes en total). El mas joven los desarrollo a los 14 meses y el mas grande a los 192 meses de edad.

Llama la atención que en este estudio el número de aplicaciones de factor VIII no es un factor estadísticamente significativo. Existen pacientes que desarrollaron inhibidores con un mínimo de administraciones de factor VIII (paciente 13, con 6 administraciones desarrollo inhibidores de alta respuesta), el resto de los pacientes desarrollaron inhibidores con un promedio de 15 a 20 aplicaciones.

Entre los 6 pacientes valorados se encontró que solo 1 persistió con inhibidores de baja respuesta y 5 de ellos fueron de alta respuesta.

El estudio realizado cuenta con algunas limitaciones ya que la serie de pacientes analizada es pequeña, por lo que puede diferir con los resultados obtenidos en estudios anteriores, además de que los datos obtenidos en algunos pacientes solo son de su estancia en el Instituto Nacional de Pediatría y no de los otros centros en donde han sido tratados.

En el Instituto Nacional de Pediatría no se cuenta aun con la infraestructura para realizar la búsqueda de mutaciones relacionadas a la severidad de la hemofilia, lo que sería de gran ayuda para proponer un tratamiento dirigido a cada paciente, conociendo ya que aquellos que padezcan hemofilia severa tiene 8 veces mas riesgo de desarrollar inhibidores que el resto.

Dada la mortalidad temprana que se presenta en los pacientes con inhibidores positivos y el alto potencial que proporciona la profilaxis para disminuir la formación de los mismos al reducir el tiempo y los episodios de sangrado en cualquier sitio, pero especialmente en

Sistema Nervioso central, es de vital importancia dirigir lo esfuerzos para la prevención temprana e instaurar la profilaxis temprana. Uno de los problemas que aun existen es ¿Cuándo comenzar la profilaxis, con la finalidad de producir la menor cantidad de inhibidores posibles?

BIBLIOGRAFIA

1. Hay. D.C.R., Why do inhibitors arise in a patient with hemophilia?. Review. British Journal of Haematology, 1999, 105, 584 – 590.
2. Nigel S. Key. Inhibitors in congenital coagulation disorders. British Journal of Haematology. 2004. 127, 379–391.
3. Chalmers E. Haemophilia and the newborn. Blood Reviews. 2004. 18, 85–92.
4. Chambost H., Assessing risk factors: prevention of inhibitors in haemophilia. Haemophilia. 2010, 16 (Supl. 2), 10–15.
5. Dasgupta S., Navarrete A.M. Immune response against therapeutic factor VIII in hemophilia A patients—A survey of probable risk factors. Immunology Letters 110 (2007) 23–28.
6. Gouw S., Van der Bom J. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. BLOOD, 1 junio 2007 Volumen 109, Número. 1. 4693-4697.
7. Gouw S., Van der Bom. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. BLOOD, 1 Junio 2007 VOLUMEN 109, Numero 11 .4648-4654.
8. Gouw, SC., VanDen Verg, HM., Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. Journal of thrombosis and Hemostasis. 2007.5. 1383-1390.
9. Iorio A., Halimer S. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review . Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010 8: 1256–1265.
10. Wight J., Paisley S. The epidemiology of inhibitors in hemophilia A: a systematic review. Hemophilia. 2003, 9 418-435.

11. Peerhnick K., Rosendaal FR. Incidence of Inhibitor Development in a Group of Young Hemophilia A Patients Treated Exclusively With Lyophilized Cryoprecipitate. *Blood*, Vol 81, Numero 12 Junio 15, 1993 pp 3332-3335.
12. Teravest P.C., Fischer K., 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.
13. Srivastava A., Dose and response in haemophilia – optimization of factor replacement therapy. *British Journal of Haematology*. 2004 127, 12–25.
14. Rocino A., Santagostino E. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding Inhibitors. *haematologica/the hematologyjournal* | 2006; 91(4).
15. Jimenez-Yuste V., Alvarez M.T. Prophylaxis in Patients with Severe Hemophilia and Inhibitor. *Journal of Coagulation Disorders*. 2009; 3, 1-7.
16. Kempton Ch. L., White G.C., How I treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *BLOOD*, 1 Febrero 2009, Volumen 113. Numero 1. 11-17.
17. Elmahmoudi H., Belhedi N. Factor VIII haplotypes frequencies in Tunisian hemophiliacs A. *Diagnostic Pathology*. 2011, 6:54. 2-4.
18. Fijnvandraat K., Wendy S. Bril. Immunobiology of inhibitor development in haemophilia A. *minars in Thrombosis and Haemostasis*, 2003;29:61-68.
19. Van Geffen, M Dardikh. Factor VIII Inhibitor Assays: Methodology, Shortcomings, and Challenges. *Journal of Coagulations Disorders*. 2009; 3, 1-9
20. Gringeri A., Lorenzo G. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group *BLOOD*, 1 Octubre 2003 Volumen 102, Numero 7. 2358-2363.
21. Keeling D., C.Lee. Immunological Aspects of Inhibitor Development in Haemophilia. *Coagulation Disorders Haemophilia*. 2009. 28-33.
22. Rajiv K. Pruthi, MBBS. Hemophilia: A Practical Approach to Genetic Testing *GENETICS IN CLINICAL PRACTICE Mayo Clin Proc*. 2005;80(11):1485-1499.

23. Steencarsson K., Hojgard S. Costs of on-demand and prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden. *Haemophilia* (2004), 10, 515–526.
24. Evatt E. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia* (2006), 12, (Suppl. 3), 13–21 .
25. P . W . Collins P.W., Mathias M. Rituximab and immune tolerance in severe hemophilia A: a consecutive national cohorte. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009. 7: 787–794.
26. Chuansumrit A., Husapadol S. Rituximab as an adjuvant therapy to immune tolerance in a haemophilia A boy with high inhibitor titre. *Haemophilia* (2007), 13, 108–110.
27. Carcao M., Stoluis M. Rituximab for congenital haemophiliacs with inhibitors: a Canadian experience. *Haemophilia* (2006), 12, 7–18.
28. Stasi R., Brunetti M. with acquired hemophilia Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients . *BLOOD*, 15 Junio 2004 Volumen 103, Numero 12. 4424-4428.