



Tratamiento de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia A grave e inhibidor en una Unidad de Coagulopatías congénitas

Jiménez Lozano I¹, Saucedo Figueredo JL¹, Martorell Murtra M^{1,2}, Altisent Roca C², Parra Lopez R², Monterde Junyent J¹

Servicio de Farmacia¹, Unidad de Hemofilia². Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII (FVIII) constituye una grave complicación del tratamiento sustitutivo de la hemofilia A y suele producirse en las primeras 50 dosis de tratamiento [días de exposición (DE)] con FVIII. El tratamiento de inmunotolerancia (TIT) es el indicado para erradicar el inhibidor y restablecer la farmacocinética normal del FVIII.

Registros multicéntricos han demostrado que el título de inhibidor previo al inicio del TIT (<10 UB) y el título máximo histórico de inhibidor (<200 UB) son parámetros predictivos del éxito del TIT. Por el contrario, no existe consenso en cuanto a las dosis de FVIII recomendadas para conseguir la erradicación del inhibidor.

Material y métodos

- Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con hemofilia A grave (FVIII<1%) seguidos en una unidad de coagulopatías congénitas nacidos a partir del año 1990 y que desarrollaron inhibidor frente al FVIII.
- Se recogió la edad en que se detectó el inhibidor, los días de exposición previos a su desarrollo, el tiempo transcurrido desde la detección del inhibidor hasta el inicio del TIT, el título máximo histórico de inhibidor y el título de inhibidor previo al inicio del TIT.
- Se describen las pautas del TIT de cada paciente, la duración y el resultado final del tratamiento de inmunotolerancia.

Resultados

- Diez pacientes de un total de 39 con hemofilia A grave nacidos a partir de 1990 desarrollaron inhibidor frente al FVIII y siguieron TIT.
- El inhibidor se detectó a la edad de 16 (5-36) meses [mediana (rango)], tras 15 (9-50) DE. El título máximo histórico se situó entre 4 y 320 UB.
- El intervalo transcurrido entre la detección del inhibidor y el inicio del TIT fue 7 (3-54) meses. El título de inhibidor pre-TIT fue de 6 (2.2 -16) UB.
- En 8 pacientes (80%) se obtuvo la erradicación del inhibidor con un único TIT, tras 9 (1,5 - 17) meses de tratamiento. Cinco recibieron dosis bajas; 1 dosis intermedias y 2 dosis altas.
- Dos pacientes requirieron pautas de rescate y en la actualidad siguen en TIT.

Cas	Año de nacimiento	Edad de detección inhibidor (meses)	Días de exposición previos al desarrollo de inhibidor	Título máximo de inhibidor (UB)	Tiempo desde detección hasta inicio de TIT (meses)	Título inhibidor pre-TIT (UB)	Factor TIT	Pauta TIT	Duración TIT (meses)	Resultado
1	2006	14	9	24	7	6	FVIII r 3ª gen	50 UI/kg x 3d	8	erradicación
2	2005	20	13	44.8	7	2.2	FVIII r 3ª gen	50 UI/kg x 3d	9	erradicación
3	2004	14	21	14	3	5	FVIII r 3ª gen	50 UI/kg x 3d	17	erradicación
4	2004	28	50	54	7	8	FVIII r 2ª gen	50 UI/kg x 3d 200 UI/kg x 3d 200 UI/kg x día	23 1 en curso	fracaso fracaso
5	2000	7	38	4	3	-	FVIII p con FVW	100 UI/kg x día	1,5	erradicación
6	1997	5	15	320	13	5	FVIII r 1ª gen	200 UI/kg x 3d	10	erradicación
7	1997	9	9	16	8	8	FVIII r 1ª gen	50 UI/kg x 3d	6	erradicación
8	1993	19	30	32	10	8	FVIII r 1ª gen	50 UI x 48h	12	erradicación
9	1990	36	11	16	27	16	FVIII p	100 UI/kg x día	17	erradicación
10	1990	29	-	260	54	4	FVIII r 1ª gen FVIII p con FVW FVIII p con FVW	50 UI/kg x día 150 UI/kg x día 150 UI/kg x 48h	11 24 en curso	supresión por falta de acceso venoso supresión por falta de acceso venoso

Conclusiones

- La incidencia de inhibidor en pacientes con hemofilia A grave (26%) coincide con la literatura publicada (21-33%). La tasa de éxito del TIT (80%) también es comparable con la descrita en la literatura (70%).
- Se requiere un mayor conocimiento de los mecanismos que promueven la tolerancia al FVIII para optimizar el tratamiento de inmunotolerancia.