



Estrategias en la Prevención de Inhibidores en Pacientes con Hemofilia

Nino Haya

Unidad de Hemostasia y Trombosis

Servicio de Hematología

Hospital Universitari y Politècnic La Fe. Valencia

Guion

- Introducción, hemofilia e inhibidores
- Prevención de la aparición de inhibidores
 - ✓ Asesoramiento genético
 - ✓ Conocimiento de los factores genéticos
 - ✓ Actuación sobre los factores ambientales
 - ✓ Estrategia que hemos seguido
 - ✓ Líneas de investigación para aumentar tolerancia inmune
 - ✓ Nuevos productos

Inhibidores en Hemofilia

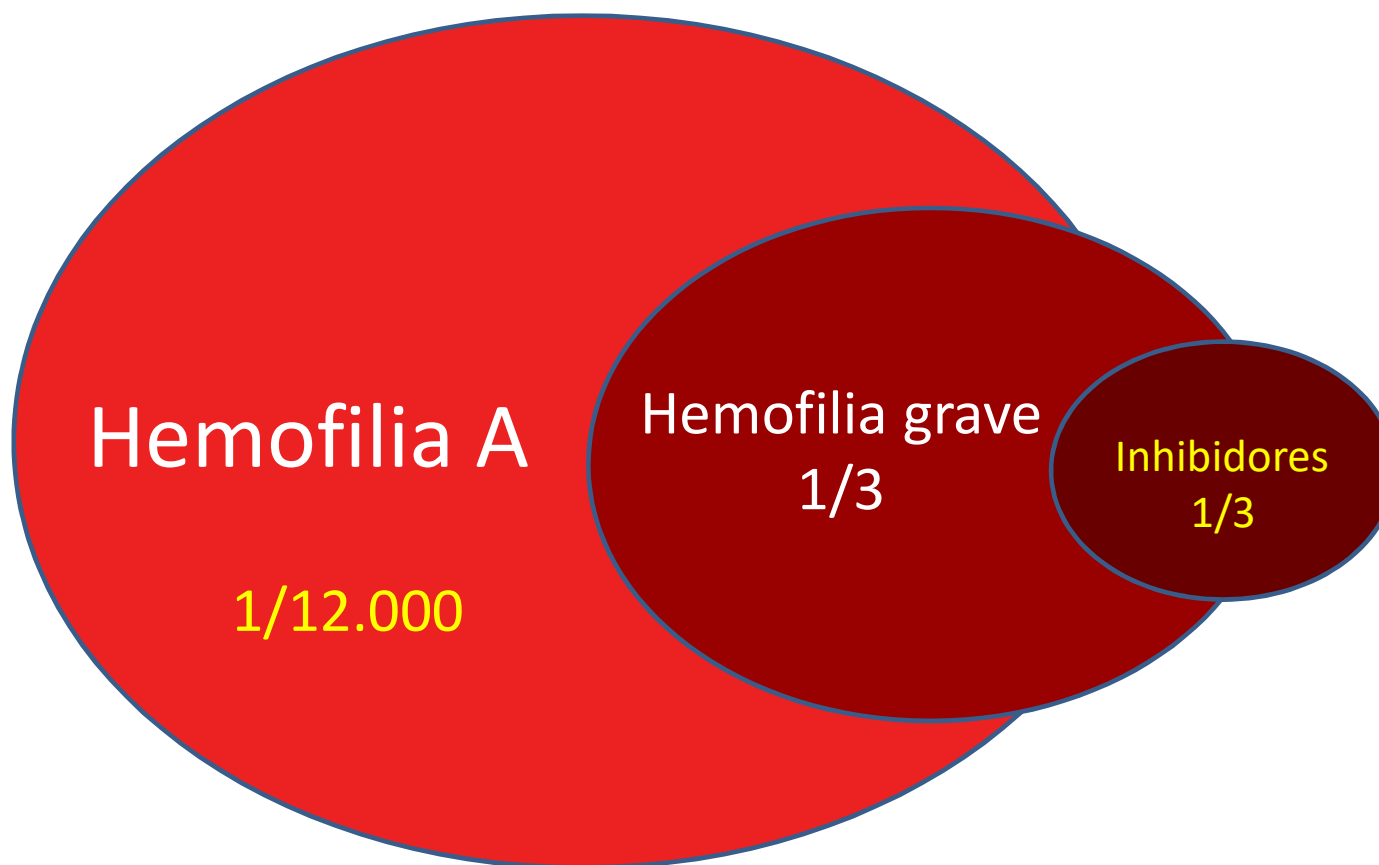
Aloanticuerpos



Inhibidores en Hemofilia



Epidemiología



Cronograma en la Detección

- Más frecuente al inicio del tratamiento
- Cada 5 exposiciones
 - ✓ Antes de los 20 DE
- Cada 3-4 meses hasta la 100 DE
- Una vez al año después de 100 DE
- Antes de toda cirugía
- Ante la sospecha de falta de eficacia del tto

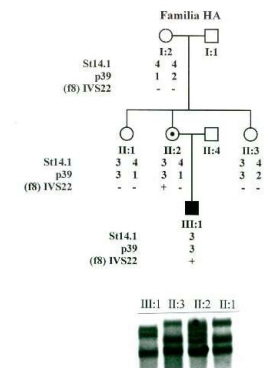
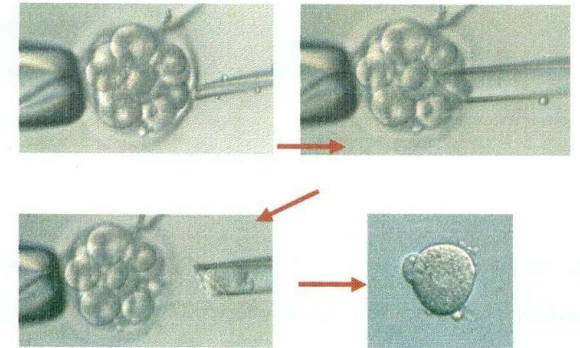
Prevención en la Aparición de Inhibidores

Prevención en la Aparición de Inhibidores

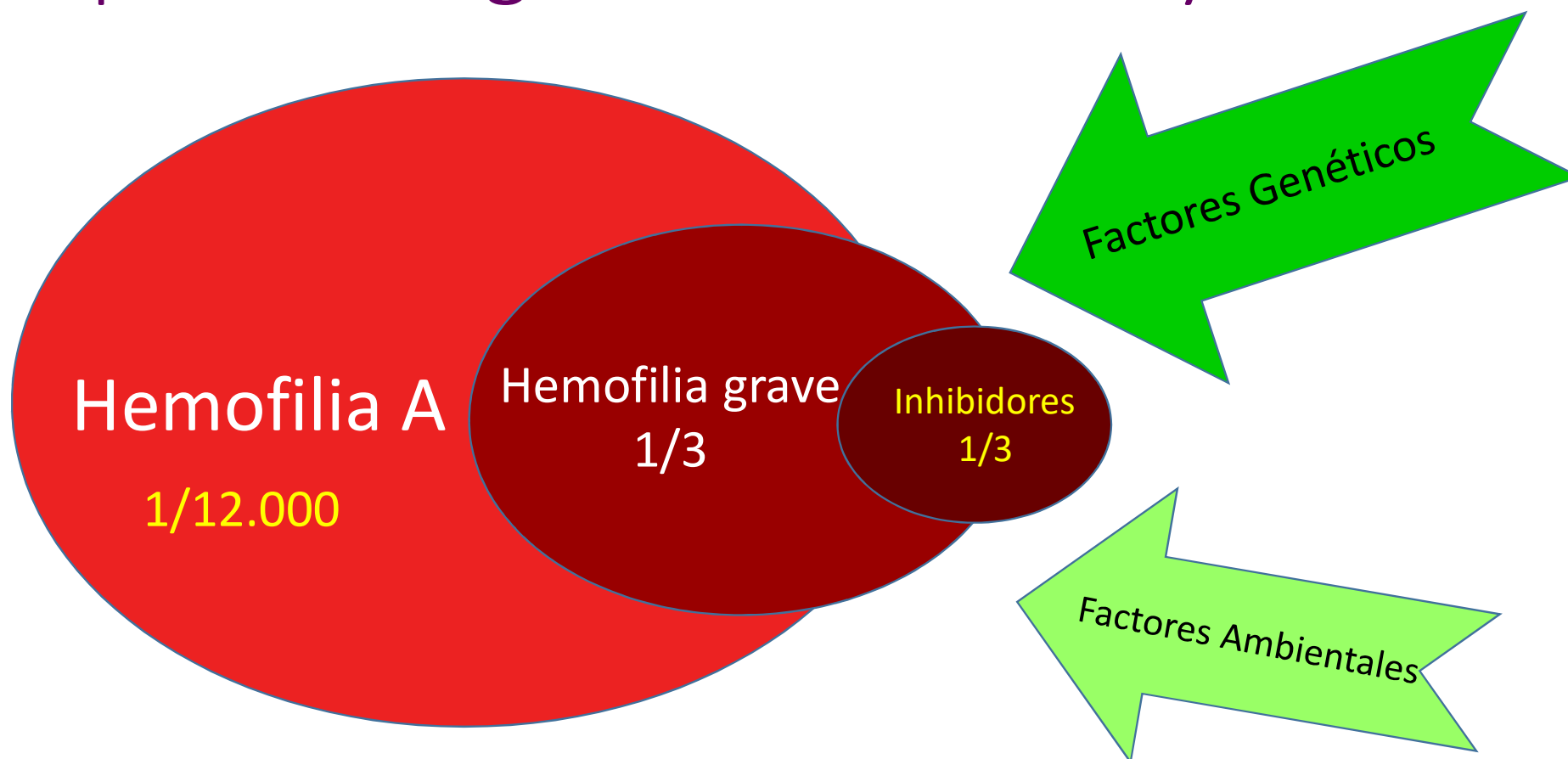
- Asesoramiento genético
- Conocimiento de los factores genéticos
- Actuación sobre los factores ambientales

Asesoramiento Genético

- Actuación previa a la gestación
 - ✓ Diagnóstico preimplantacional de sexo
 - ✓ Diagnóstico preimplantacional de enfermedad
- Actuación una vez hay embarazo
 - ✓ Diagnóstico de sexo fetal en sangre materna
 - ✓ Diagnóstico prenatal



Epidemiología: Factores Influyentes



Factores Genéticos

Agregación Familiar

- > 50% si hay hermano con inhibidor

Raza

- Afroamericanos

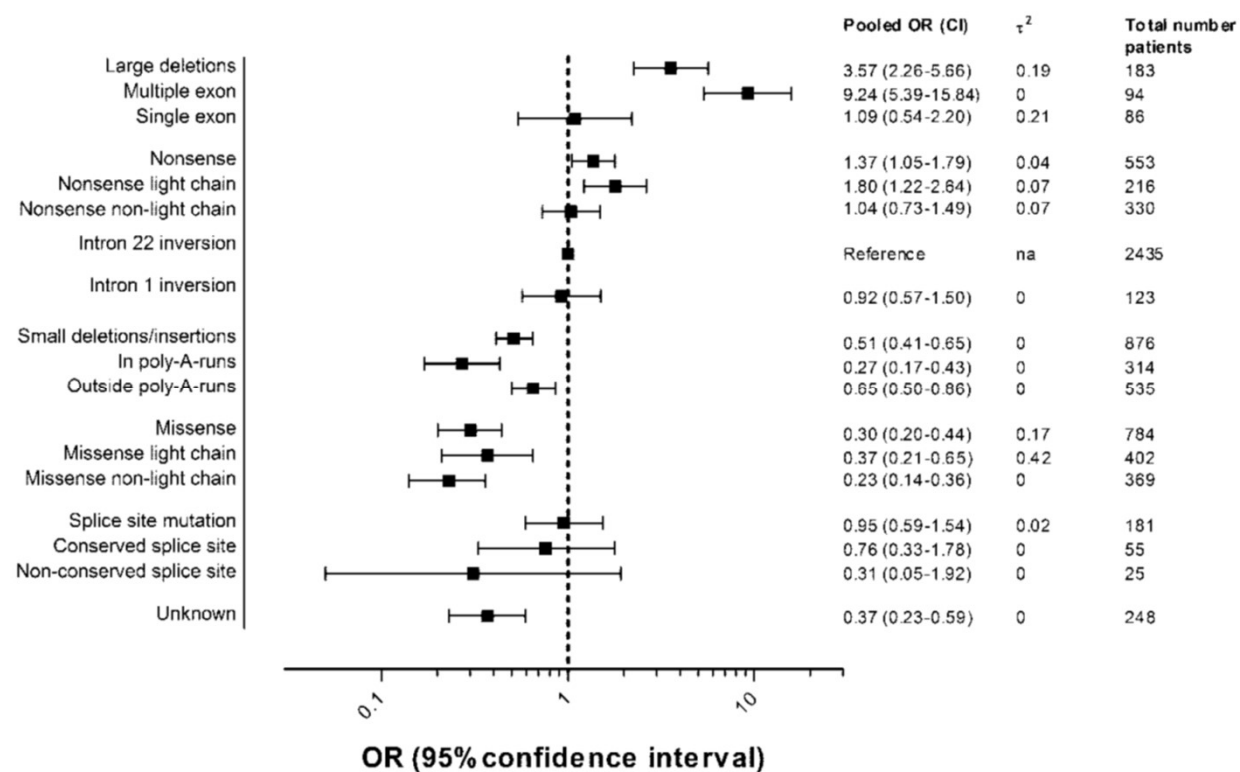
Otros factores endógenos

- HLA
- Polimorfismos IL 10
- Polimorfismos FNTA

Mutación Causal

- Mutaciones nulas
- Mutaciones puntuales

Riesgo de Inhibidor: Mutación



Gouw SC, et al. Blood 2012 Mar 22;119(12):2922-34.

Estrategia en Últimos Años

- Inicio de la profilaxis a edades más tempranas
- Habitualmente al terminar la vacunación del 1^{er} año
 - ✓ Disminuir la probabilidad de eventos hemorrágicos
- Evitar la exposición intensiva
- Demorar cirugía electiva
- Elegir el factor

Factores Ambientales

- Infecciones y vacunación
- Extravasación del factor
- Infusión continua
- Administración del factor de forma intensiva
- Cirugías coincidiendo en las primeras administraciones
- Profilaxis
- Tipo de concentrado

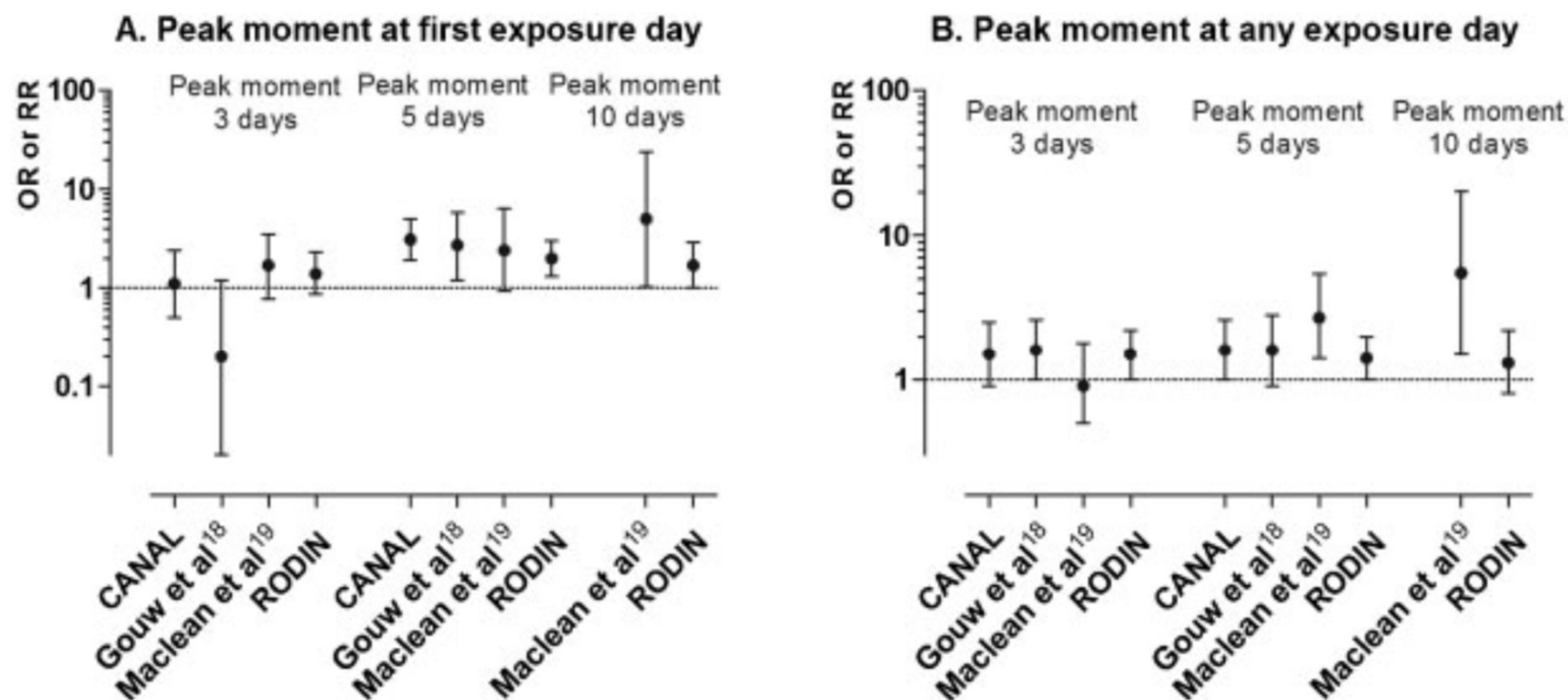
Intensidad del Tratamiento con FVIII

Estudio Canal

- En la **primera exposición** al FVIII hay + riesgo de inh
 - ✓ Si es **intensa** (≥ 5 días) RR 3.1 (95% CI, 1.9-5)
 - ✓ Si es **cirugía** RR 2.6 (95% CI, 1.3-5.1)
- Durante las **primeras 50 exposiciones**
 - ✓ Tratamiento intensivo de 3-5 días no es significativo
 - ❖ RR 1.5 (95% CI, 0.9-2.5)
 - ✓ **Dosis de factor >50UI/kg** RR 2.3 (95% CI, 1.2-4.7)
 - ✓ **La profilaxis efecto protector** RR 0.5 (95% CI, 0.2-0.9)

Gouw SC, et al. Blood 2007

Tratamiento Intensivo



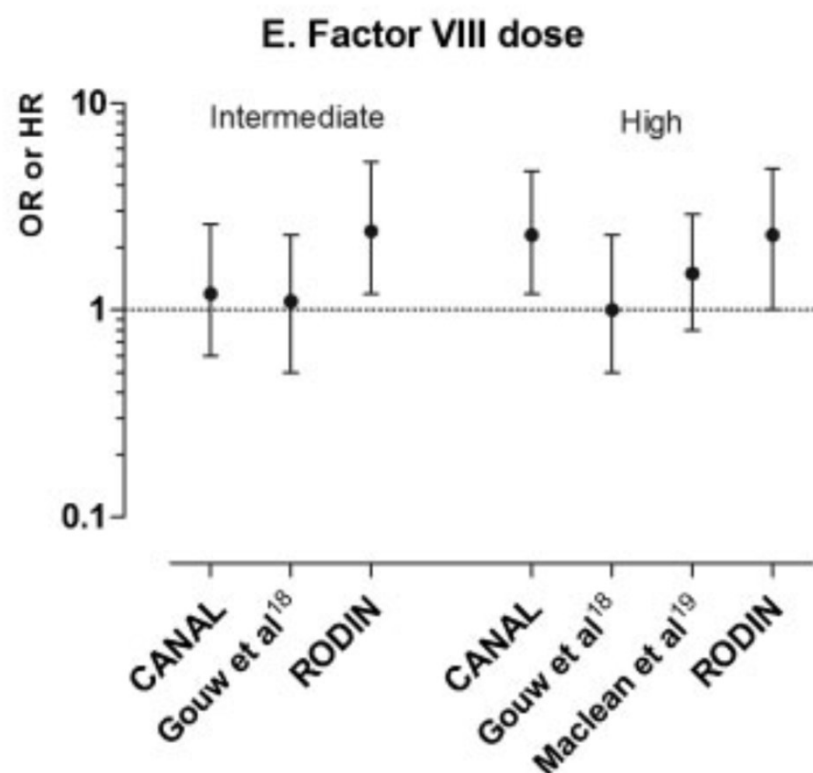
Gouw SC, et al. Blood 2007

Gouw SC, et al. J Thromb Haemost 2007 Jun 1;109(11):4648-54.

Maclean PS, et al.. Haemophilia 2011 Mar;17(2):282-7.

Gouw SC, et al. Blood 2013 May 16;121(20):4046-55.

Dosis de FVIII



➤ Estudio Canal

- ✓ >50 UI/kg RR 2.3 (95% CI, 1.2-4.7)

Gouw SC, et al. Blood 2007

➤ Estudio Rodin

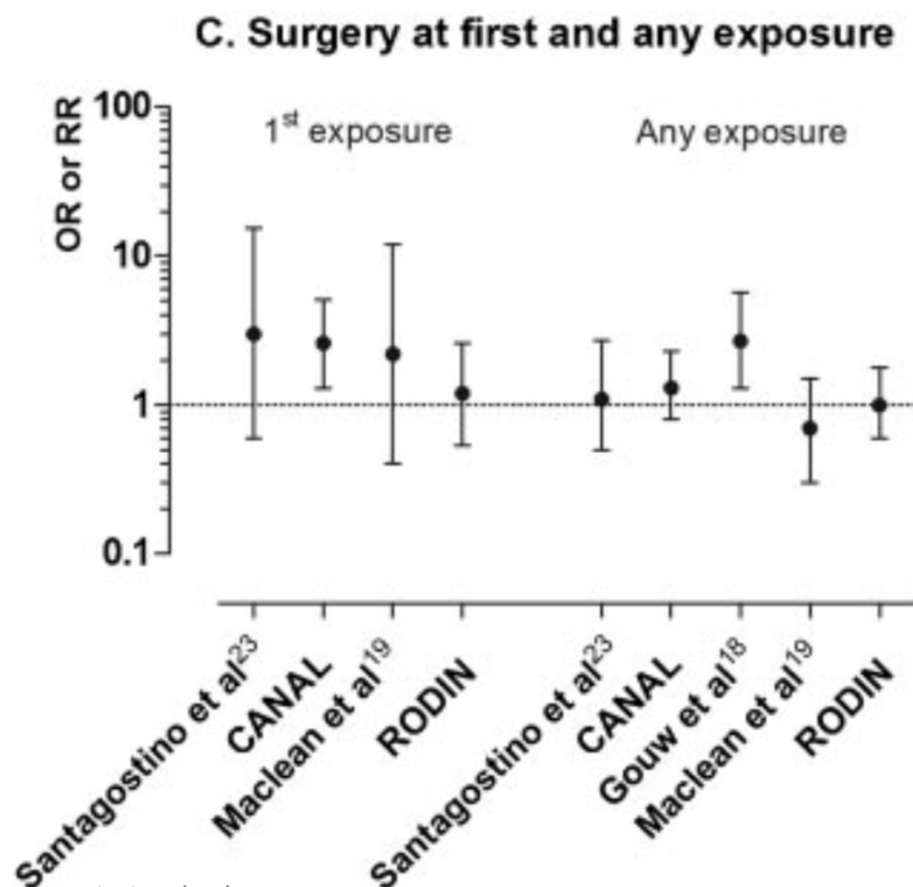
- ✓ La dosis, asociación clara
- ✓ 35-50 UI/kg: RR 2.4 (95% CI, 1.2-5.2)
- ✓ >50UI/kg: RR 2.3 (95% CI, 1-4.8)

Gouw SC, et al. Blood 2013 May 16;121(20):4046-55.

Gouw SC, et al. J Thromb Haemost 2007 Jun 1;109(11):4648-54.

Macleane PS, et al.. Haemophilia 2011 Mar;17(2):282-7.

Cirugía

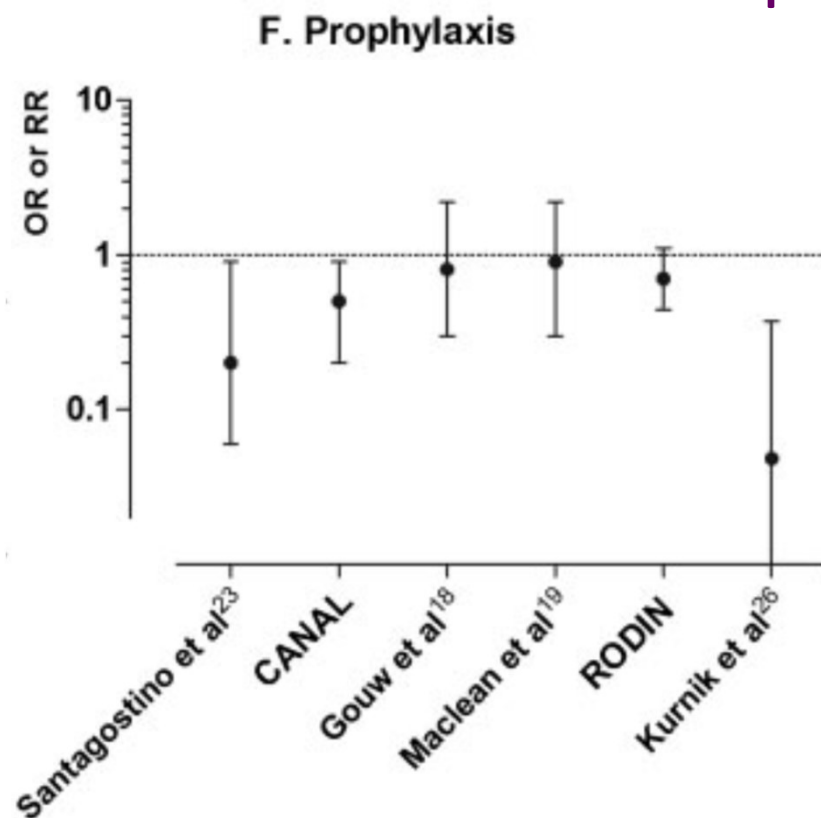


Importante variabilidad

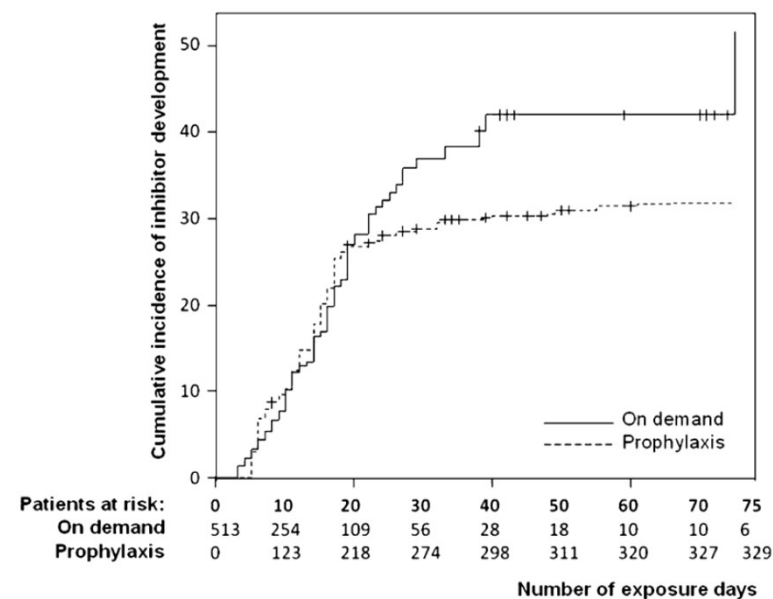
- Heterogeneidad en el tipo de cirugía
- Diferente grado de daño tisular
- Dosis de FVIII y duración del tto

Santagostino E, et al. Br J Haematol 2005 Aug;130(3):422-7.
 Gouw SC, et al. Blood 2007
 Gouw SC, et al. J Thromb Haemost 2007 Jun 1;109(11):4648-54.
 Maclean PS, et al. Haemophilia 2011 Mar;17(2):282-7.
 Gouw SC, et al. Blood 2013 May 16;121(20):4046-55.

Profilaxis



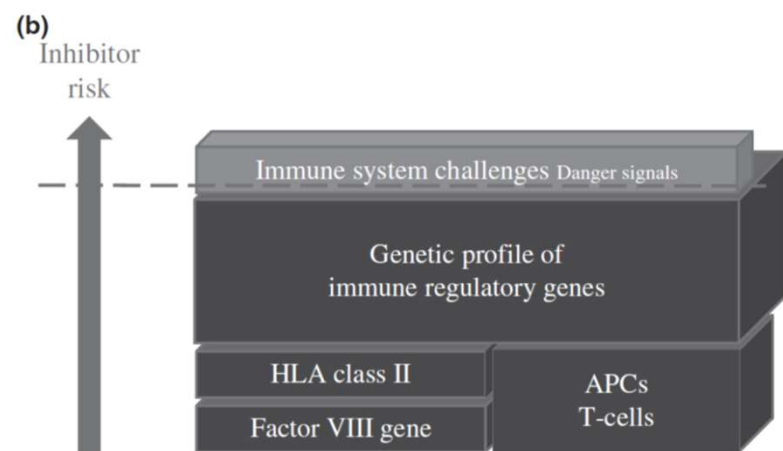
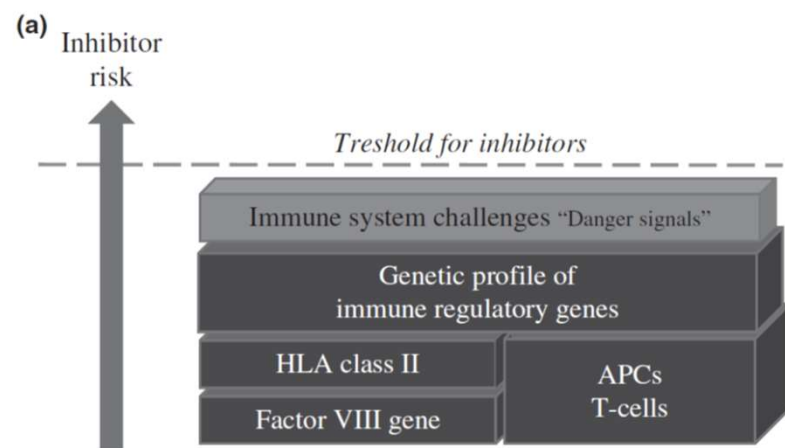
Santagostino E, et al. Br J Haematol 2005 Aug;130(3):422-7.
 Gouw SC, et al. Blood 2007
 Gouw SC, et al. J Thromb Haemost 2007 Jun 1;109(11):4648-54.
 Maclean PS, et al. Haemophilia 2011 Mar;17(2):282-7.
 Gouw SC, et al. Blood 2013 May 16;121(20):4046-55.



Estudio RODIN:

- Diferencia en los inh. de alto título
- La diferencia en la profilaxis se da después de los 20 DE

Modelo en Situación de Peligro



- Tratamiento intensivo, relacionado con **hemorragia grave o cirugía**
- Presencia de **inflamación y lesión tisular**
- Las células lesionadas liberarían **señales de alarma** que activarían a la célula presentadora de antígeno (CPA)
- CPA presentaría los Ag del FVIII a los linfocitos T en situación de mayor estímulo.

➡ **Mayor riesgo de inhibidores**

Astermark J, et al. Haemophilia 2010 May;16(102):66-70.

Estrategia a Seguir

- Inicio de la profilaxis a edades más tempranas
- Habitualmente al terminar la vacunación del 1^{er} año
 - ✓ Disminuir la probabilidad de eventos hemorrágicos
- Evitar la extravasación
- Demorar cirugía electiva
 - ¿Qué concentrado de factor elijo?

Tipo de Concentrado pdFVIII/rFVIII

- Revisión sistemática del año 2003
 - ✓ Estudios prospectivos, el empleo de **un único producto plasmático** menor incidencia.

Wight J, Paisley S. Haemophilia 2003 Jul;9(4):418-35.
- Metaanálisis de 6 estudios de cohorte con 1259 HAG
 - ✓ Mayor incidencia con rFVIII. RR 2(95% IC, 1.5-2.6)

Iorio A, et al. J Thromb Haemost 2010 Mar 16.
- Revisión sistemática de 25 estudios prospectivos
 - ✓ 800 HA (<2 UI/dL)
 - ✓ No diferencias significativas entre pdFVIII vs rFVIII
 - ✓ 21%, (95% CI, 14-30) vs 27%, (95% CI, 21-33)

Franchini M, et al. Crit Rev Oncol Hematol 2012 Jan;81(1):82-93.

Tipo de Concentrado pdFVIII/rFVIII

➤ Menor incidencia con pdFVIII

Goudemand J, et al, Blood 2006 Jan 1;107(1):46-51.

➤ Similar incidencia pdFVIII/rFIII

- ✓ Estudio Canal
- ✓ Estudio Rodin

Gouw SC, et al, Blood 2007 Jun 1;109(11):4648-54.

Gouw SC, et al. Blood 2013 May 16;121(20):4046-55



- Estudio **prospectivo multicéntrico aleatorizado**, < 6 años
- HAG previamente no tratados (o <5 DE otros)
- Seguimiento: 50 ED o aparición de inhibidor
- Pacientes incluidos 303
- Pacientes analizables: 251
 - ✓ Mediana de días de exposición 22 (1-50)
 - ✓ Pacientes sin inhibidores 70% con >20 DE
 - ✓ **76 pacientes desarrollan inhibidor, 50 de alto título**
 - ✓ **Incidencia acumulada: 35.4% (95% CI, 28.9-41.9)**

Peyvandi F et al. N.Engl.J.Med. 2016;374:2054-64.



- Incidencia acumulada: 35,4% (95% CI, 28.9-41.9)
- pdFVIII: 125, 29 inh+, 20 HR
 - ✓ Incidencia acumulada: 26.8% (95% CI, 18.4-35.2)
 - ❖ HR: Incidencia acumulada: 18,6% (95% CI, 11.2-26)
- rFVIII: 126, 47 inh+, 30 HR
 - ✓ Incidencia acumulada: 44.5% (95% CI, 34.7-54.3%)
 - ❖ HR: Incidencia acumulada: 28.4% (95% CI, 19.6-37.2)

Peyvandi F et al. N.Engl.J.Med. 2016;374:2054-64.

THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Genetic risk stratification to reduce inhibitor development in the early treatment of hemophilia A: a SIPPET analysis

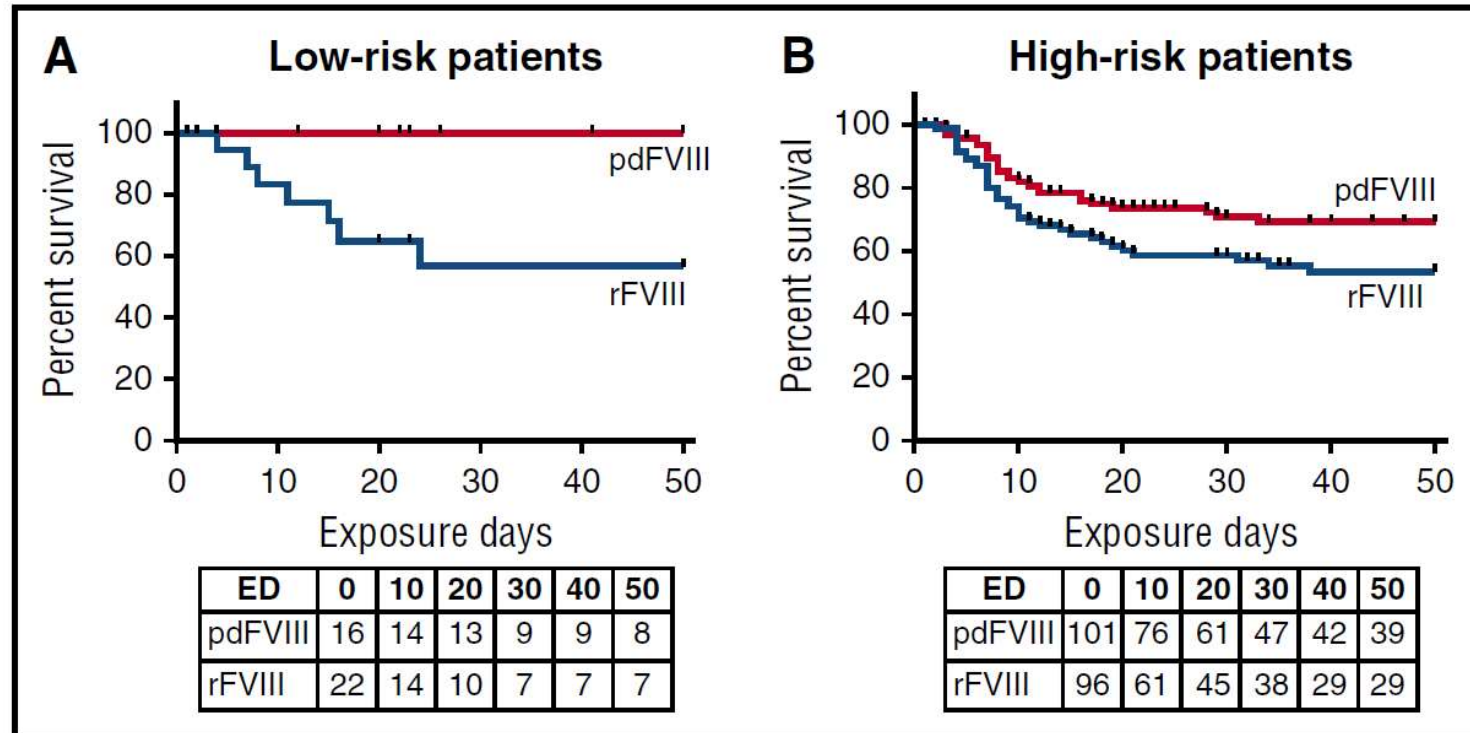
Frits R. Rosendaal,^{1,2} Roberta Palla,^{2,3} Isabella Garagiola,^{2,3} Pier M. Mannucci,^{2,3} and Flora Peyvandi,^{2,4} for the SIPPET Study Group

¹Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ²Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Foundation, Milan, Italy; ³Luigi Villa Foundation, Milan, Italy; and ⁴Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

Key Points

- It has been suggested that rFVIII, which is more immunogenic than plasma-derived FVIII (pdFVIII), can be safely used in low-risk patients.
- Among 235 participants in a randomized trial, genetic risk stratification did not identify a low-risk group for treatment with rFVIII.

A recent randomized trial, the Survey of Inhibitors in Plasma Treated Patients (SIPPET), showed a higher risk of inhibiting plasma-derived concentrates (pdF8 mutation identifies patients who do not respond to plasma-derived concentrates in randomized patients with severe hemophilia A. Patients with null mutations were classified as low risk. With pdFVIII, no high-risk patients had a cumulative incidence of inhibitors (1.1% vs. 1.1% respectively). This implies that patients with pdFVIII (risk increment with rFVIII, which was 6.3 for genetically high-risk patients did not differ much from low-risk patients (1.1% vs. 1.1% respectively). Risk stratification by F8 mutation does not seem to be sufficient. rFVIII, as relates to immunogenicity. This Database (EudraCT) as #2009-01186-1 (Blood. 2017;130(15):1757-1759)



Diferente Incidencia en Concentrados de Origen Recombinantes

Estudio Rodin

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A

Samantha C. Gouw, M.D., Ph.D., Johanna G. van der Bom, M.D., Ph.D., Rolf Ljung, M.D., Ph.D., Carmen Escuriola, M.D., Ana R. Cid, M.D., Ségolène Claeysens-Donadel, M.D., Christel van Geet, M.D., Ph.D., Gili Kenet, M.D., Anne Mäkipernaa, M.D., Ph.D., Angelo Claudio Molinari, M.D., Wolfgang Muntean, M.D., Rainer Kobelt, M.D., George Rivard, M.D., Elena Santagostino, M.D., Ph.D., Angela Thomas, M.D., Ph.D., and H. Marijke van den Berg, M.D., Ph.D., for the PedNet and RODIN Study Group*

- 574 pacientes nacidos entre 2000 y 2010
 - Recopilación información hasta 75 DE
 - Incidencia aculada 32.4% 177/574
 - Altos respondedores 22.4%
 - No diferencias entre pdFVIII y rFVIII
 - Mayor incidencia en rFVIII de 2ª generación de molécula completa
 - ✓ Razón de Riesgo 1,6 (95% IC, 1,08-2,77)
- Gouw SC, et al. N Engl J Med 2013 Jan17;368(3):231-9.

ORIGINAL ARTICLE

Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A

Estudio Rodin

Table 2. Risk of Inhibitor Development, According to the Type of Factor VIII Product.*

Product	Any Inhibitor Development					High-Titer Inhibitor Development				
	No. of Exposure Days	Unadjusted Hazard Ratio	P Value	Adjusted Hazard Ratio†	P Value	No. of Exposure Days	Unadjusted Hazard Ratio	P Value	Adjusted Hazard Ratio†	P Value
All recombinant vs. all plasma-derived products										
Recombinant	25,661	1.00	NA	1.00	NA	25,661	1.00	NA	1.00	NA
Plasma-derived	4,018	1.14 (0.75–1.72)	0.54	0.96 (0.62–1.49)	0.87	4,018	1.24 (0.75–2.03)	0.40	0.95 (0.56–1.61)	0.85
Specific products										
Recombinant‡										
Third-generation full-length	9,297	1.00	NA	1.00	NA	9,297	1.00	NA	1.00	NA
Second-generation full-length§	9,143	1.37 (0.93–2.01)	0.11	1.60 (1.08–2.37)	0.02	9,143	1.47 (0.91–2.38)	0.12	1.79 (1.09–2.94)	0.02
First-generation full-length¶	2,464	1.12 (0.61–2.04)	0.72	0.99 (0.53–1.83)	0.96	2,464	1.44 (0.71–2.90)	0.31	1.26 (0.61–2.61)	0.53
Second-generation B-domain–deleted	4,491	1.00 (0.60–1.65)	0.99	1.01 (0.60–1.70)	0.97	4,491	0.93 (0.48–1.79)	0.82	0.97 (0.49–1.91)	0.92
Plasma-derived	4,018	1.31 (0.81–2.11)	0.27	1.16 (0.70–1.92)	0.56	4,018	1.51 (0.84–2.71)	0.17	1.23 (0.67–2.28)	0.51

Gouw SC, et al. N Engl J Med 2013 Jan17;368(3):231-9.

Diferente Incidencia en Concentrados de Origen Recombinantes

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011

Peter W. Collins,¹ Benedict P. Palmer,² Elizabeth A. Chalmers,³ Daniel P. Hart,⁴ Ri Liesner,⁵ Savita Rangarajan,⁶ Katherine Talks,⁷ Michael Williams,⁸ and Charles R. M. Hay,⁹ on behalf of the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization

¹Department of Haematology, University Hospital of Wales, School of Medicine, Cardiff, United Kingdom; ²The UK National Haemophilia Database, Manchester, United Kingdom; ³Department of Haematology, Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, United Kingdom; ⁴The Haemophilia Centre, The Royal London Hospital, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, United Kingdom; ⁵The Haemophilia Centre, Great Ormond Street Hospital for Children National Health Service Foundation Trust, London, United Kingdom; ⁶The Centre for Haemophilia, Thrombosis, Guys and St. Thomas's Hospital, London and the Haemophilia, Haemostasis and Thrombosis Centre, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust, Basingstoke, United Kingdom; ⁷Department of Haematology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK; ⁸Department of Haematology, Birmingham Children's Hospital National Health Service Foundation Trust, Birmingham, United Kingdom; and ⁹Haematology, Manchester University, Manchester Royal Infirmary, Manchester, United Kingdom

Registros Británico y Francés

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

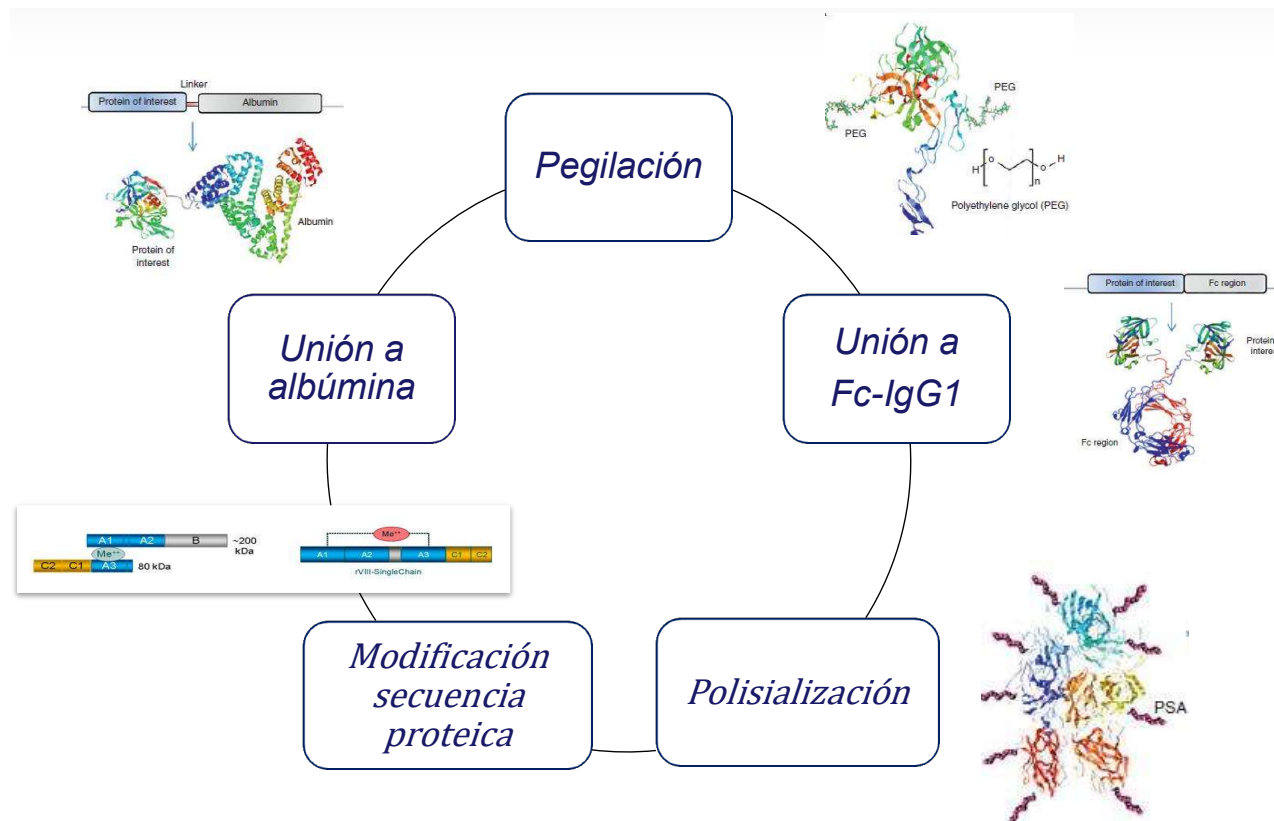
Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A

Thierry Calvez,^{1,2} Hervé Chambost,^{3,4} Ségolène Claeysens-Donadel,⁵ Roseline d'Oiron,⁶ Véronique Goulet,⁷ Benoît Guillet,⁸ Virginie Héritier,⁷ Vanessa Milien,³ Chantal Rothschild,⁹ Valérie Roussel-Robert,¹⁰ Christine Vinciguerra,¹¹ and Jenny Goudemand,¹² for the FranceCoag Network

¹Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie Paris 06, Unité Mixte de Recherche en Santé 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris, France; ²INSERM, Unité Mixte de Recherche en Santé 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris, France; ³Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique, La Timone, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France; ⁴INSERM, Unité Mixte de Recherche 1062, Faculté de Médecine, Aix-Marseille Université, Marseille, France; ⁵Centre Régional d'Hémophilie, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France; ⁶Centre Régional d'Hémophilie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, France; ⁷French Institute for Public Health Surveillance, Saint-Maurice, France; ⁸Centre Régional de Traitement des Maladies Hémorragiques de Rennes-Bretagne, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes et Rennes 1 Université, Faculté de Médecine, Rennes, France; ⁹Centre Régional d'Hémophilie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Centre Hospitalier Universitaire de Necker, Paris, France; ¹⁰Centre Régional d'Hémophilie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Centre Hospitalier Universitaire de Cochin, Paris, France; ¹¹Service d'Hématologie Biologique, Hospices Civils de Lyon, Equipe d'Accueil Mixte 4174, Université de Lyon, Lyon, France; ¹²Service d'Hématologie et de Transfusion, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Université Lille 2, Equipe d'Accueil 2693, Faculté de Médecine, Lille, France

Collins PW, et al. Blood 2014 Nov 27;124(23):3389-97.
Calvez T, et al. Blood 2014 Nov 27;124(23):3398-408.

Estrategias para Prolongar la v/m





Contents lists available at ScienceDirect

Cellular Immunology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ycimm



Research paper

Recombinant factor VIII Fc (rFVIII Fc) fusion protein reduces immunogenicity and induces tolerance in hemophilia A mice



Sriram Krishnamoorthy^{a,*}, Tongyao Liu^a, Douglas Drager^a, Susannah Patarroyo-White^a, Ekta Seth Chhabra^a, Robert Peters^a, Neil Josephson^b, David Lillicrap^c, Richard S. Blumberg^d, Glenn F. Pierce^a, Haiyan Jiang^{a,*}

^a Hematology Research, Biogen, 115 Broadway, Cambridge, MA 02142, United States

^b Division of Hematology, University of Washington School of Medicine, Puget Sound Blood Center, Seattle, WA 98104, United States

^c Department of Pathology and Molecular Medicine, Queen's University, Kingston, Canada

^d Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States

Factores de vida media larga

- rFVIII-Fc. Estudios experimentales con ratones
- Menor inmunogenicidad
 - ✓ Propiedades inmunomoduladoras de proteínas de fusión que contienen Fc
 - ✓ Mayor porcentaje de células T reguladoras (CD4 + CD25 + Foxp3 +)
 - ❖ Epítopos de la Fc de IgG1
 - ✓ Menor porcentaje de células T esplénicas proinflamatorias
 - ✓ Regulación positiva de citocinas tolerogénicas

Factores de vida media larga

Table I. Studies of factor VIII molecules.

Product	Company	Technology	Cell line	Subjects	Mean $t_{1/2}$ (h)	References
ELOCTATE	Biogen Idec	Fusion with Fc fragment of IgG1	HEK293H	Mice, dogs Human, $n = 19$ Human, $n = 28$	13·7 18·8 19	Dumont <i>et al</i> (2012) Powell <i>et al</i> (2012b) Mahlangu <i>et al</i> (2014)
Bay 94-9027	Bayer Healthcare	Site-specific pegylation	BHK	Mice, rabbits	18·2	Mei <i>et al</i> (2010)
Bax 85						
N8-GP		40 kDa PEG-modified sialic acid		Dogs Human, $n = 26$	16 19	Agersø <i>et al</i> (2012) Tiede <i>et al</i> (2013)
Bay 79-4980	Bayer Healthcare	PEG liposome with standard rFVIII	BHK	Mice Human, $n = 26$	8·8 10·8	Pan <i>et al</i> (2009) Powell <i>et al</i> (2008)

BHK, baby hamster kidney; CHO, Chinese hamster ovary; HEK293H, human embryonic kidney 293 cells.

*http://www.baxter.com/press_room/press_releases/2014/08_21_14_bax855.html.

Table II. Studies of factor IX molecules.

Product	Company	Technology	Cell line	Subjects	Mean $t_{1/2}$ (h)	References
rIX-FP	CSL Behring	Fusion to recombinant albumin	CHO	Dogs, monkeys Human, $n = 25$ Human, $n = 17$	42·2 (monkeys) ~92 95	Nolte <i>et al</i> (2012) Shapiro <i>et al</i> (2012) Lissitchkov <i>et al</i> (2013)
Alprolix	Biogen Idec	Fusion with Fc fragment of IgG1	HEK293H	Mice, dogs, monkey Human, $n = 14$ Human, $n = 22$	47 (monkeys) 56·7 82·1	Peters <i>et al</i> (2010) Shapiro <i>et al</i> (2012) Powell <i>et al</i> (2013)
N9-GP	Novo-Nordisk	Site-specific pegylation 40 kDa-PEG	CHO	Mice, dogs, mini-pig Human, $n = 15$	76 (mini-pig) 93	Østergaard <i>et al</i> (2011) Negrier <i>et al</i> (2011)

CHO, Chinese hamster ovary; HEK293H, human embryonic kidney 293 cells.

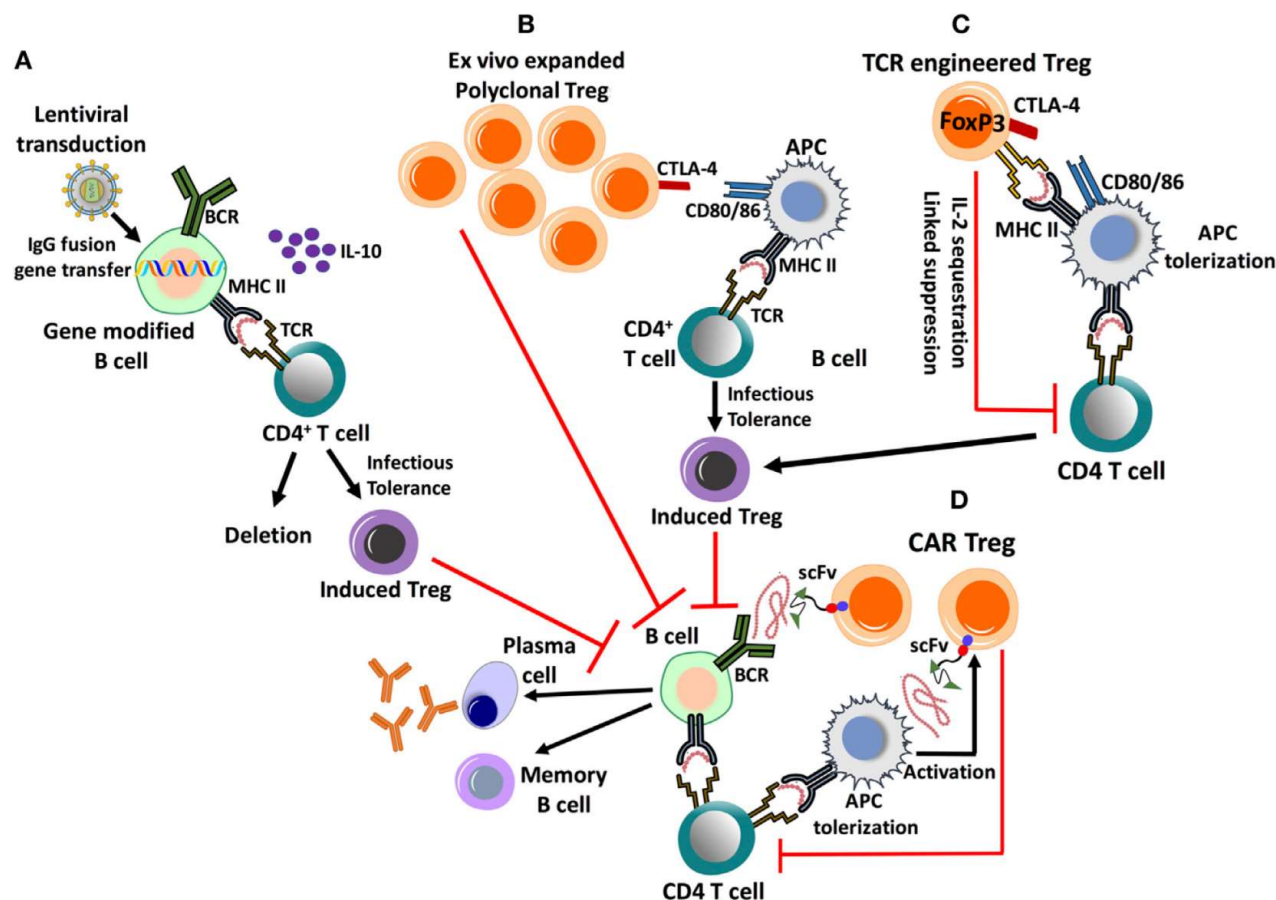
No disponemos de datos en PUPs

Líneas de investigación

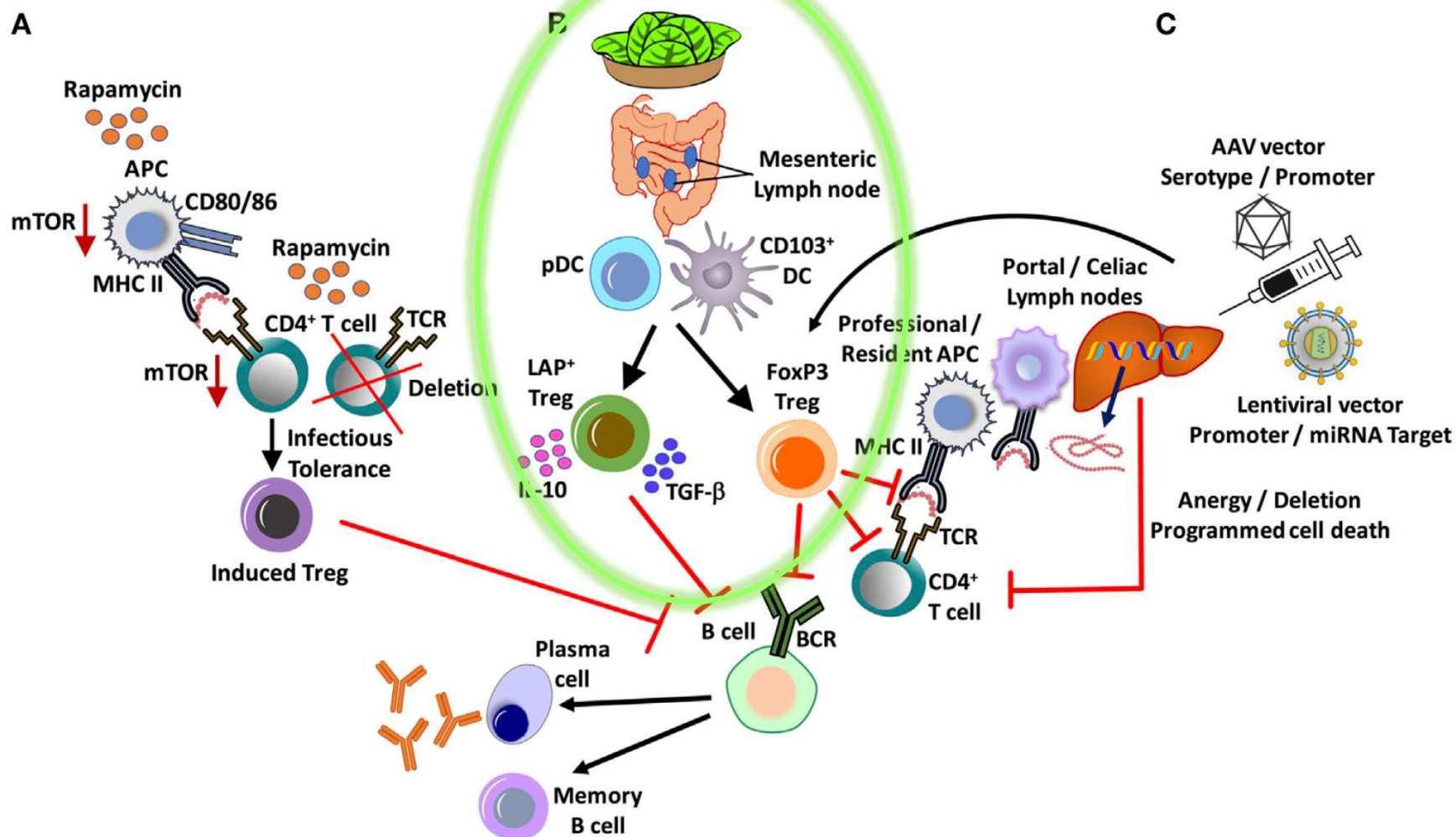
- Inducción de tolerancia por paso transplacentario de proteínas de fusión Fc
 - ✓ Experimentos con ratones
 - ✓ Fragmentos con los dominios A2 y C2
 - ✓ **Altas cantidades de proteínas**



Líneas de investigación



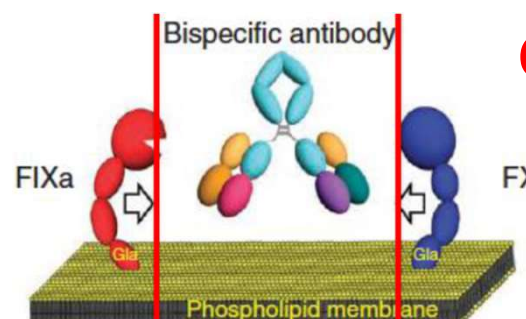
Líneas de investigación



Tratamiento no Sustitutivo

➤ Mimetismo del FVIII

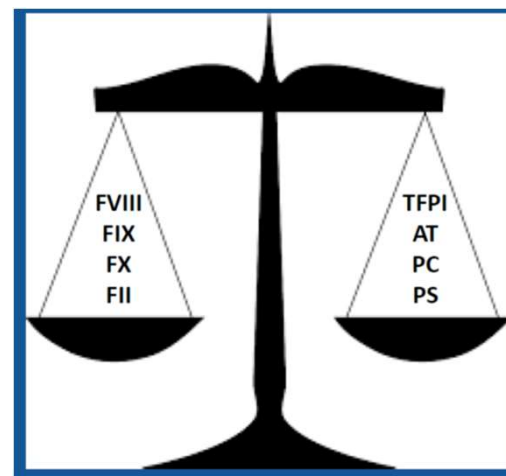
- ✓ Emicizumab: fase III



Comercializado

➤ Rebanlanceo del sistema de la coagulación

- ✓ Concizumab: fase II/III
- ✓ Fitusiran: fase III



Tratamiento no Sustitutivo

ORIGINAL ARTICLE [FREE PREVIEW](#)

Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors

Johnny Mahlangu, M.B., B.Ch., M.Med., Johannes Oldenburg, M.D., Ph.D., Ido Paz-Priel, M.D., Claude Negrier, M.D., Ph.D., Markus Niggli, Ph.D., M. Elisa Mancuso, M.D., Ph.D., Christophe Schmitt, Pharm.D., Victor Jiménez-Yuste, M.D., Ph.D., Christine Kempton, M.D., Christophe Dhalluin, Ph.D., Michael U. Callaghan, M.D., Willem Bujan, M.D., et al.

August 30, 2018

N Engl J Med 2018; 379:811-822

Resumen

- Importancia de los inhibidores
- Factores Genéticos: Asesoramiento genético
- Factores ambientales
 - ✓ En el periodo de las primeras 50 DE
 - ❖ Intentar evitar la exposición intensiva
 - ❖ PROFILAXIS TEMPRANA
 - ❖ Evitar la exposición en momentos de alerta del sistema inmune
 - ❖ Retrasar cirugías electivas
 - ❖ Selección del producto recombinante?
 - ❖ Elección de pdFVIII/VW en la primeras 50-100 ED
- Líneas de investigación para aumentar tolerancia inmune
- Llegada de nuevos productos

