

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE INHIBIDORES DE LOS FACTORES VIII Y IX

Discusión introductoria para médicos

Carol K. Kasper

Universidad del Sur de California
Centro de Hemofilia, Hospital Ortopédico
California, Estados Unidos

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia

© World Federation of Hemophilia, 2004

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, **www.wfh.org**. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo o de su personal.

Editor de la serie:
Dr. Sam Schulman

Índice

Introducción	1
Incidencia y prevalencia	1
Aspectos que afectan la incidencia de la hemofilia.....	1
Características de los anticuerpos inhibidores	2
Presentación clínica	2
Diagnóstico de laboratorio	3
Métodos de tratamiento de hemorragias	5
Reducción de los niveles de inhibidores	5
Elevación de los niveles plasmáticos de factor.....	6
Agentes de derivación	6
Inducción de inmunotolerancia.....	10
Protocolo de Bonn y regímenes similares	10
Protocolo de Malmo (régimen intensivo para pacientes hospitalizados)	12
Referencias.....	13

Diagnóstico y tratamiento de inhibidores de los factores VIII y IX

Discusión introductoria para médicos

Carol K. Kasper

Introducción

Los inhibidores son anticuerpos que neutralizan la actividad de un factor de coagulación. Los anticuerpos inhibidores de los factores VIII ó IX pueden surgir como aloanticuerpos en pacientes con hemofilia A ó B que han recibido transfusiones de factores VIII ó IX exógenos, respectivamente. Los anticuerpos inhibidores del factor VIII (FVIII) pueden surgir como autoanticuerpos en personas no hemofílicas, pero este documento no abordará tales anticuerpos.

Incidencia y prevalencia

El número de inhibidores nuevos en una población en un determinado periodo (incidencia) refleja tanto inhibidores transitorios como permanentes. Conforme aumenta la frecuencia de las pruebas, se identifican más inhibidores y la incidencia aparente de los mismos se incrementa. El número de inhibidores en una población en cualquier periodo (prevalencia) refleja los inhibidores persistentes. 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 prevalencia es menor: 10-20%. La prevalencia de inhibidores para la hemofilia B es de cerca de 4%.

Aspectos que afectan la incidencia de la hemofilia

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 severa que en caso de hemofilia leve o moderada. Si el feto se ve expuesto a cierta cantidad del factor relevante, aún cuando éste no sea funcional o esté incompleto, es probable que el factor se reconozca como "propio" y el feto se vuelva tolerante.

Los inhibidores son particularmente frecuentes (30-40%) en pacientes con mutaciones que evitan la formación del factor de coagulación, tales como supresiones de grandes porciones del gen, mutaciones sin sentido que producen codones de terminación, e inversión del gen del FVIII. Con otras mutaciones menos drásticas puede sintetizarse una pequeñísima cantidad o una sección de la molécula relevante. Algunas mutaciones de sentido único que causan la hemofilia leve están relacionadas con una elevada frecuencia de inhibidores. Una de tales mutaciones en el FVIII evita la unión de las células T al FVIII, interfiriendo así con el desarrollo de la tolerancia durante la vida fetal.

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 los que se ha dado estrecho seguimiento a pacientes que no han recibido tratamiento previo (la mayoría de ellos bebés), 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.

La fuerte tendencia hereditaria familiar de los inhibidores se debe, en parte, a la mutación similar pero, también en parte, a otras circunstancias que todavía no han sido bien definidas. En pacientes con inhibidores, algunos fenotipos HLA son ligeramente más comunes que otros. En Estados Unidos, la incidencia de inhibidores en pacientes de ascendencia afro-americana con hemofilia A es dos veces mayor que en pacientes caucásicos.

El papel que desempeña el tipo de concentrado ha sido investigado. La comunidad médica

desconfiaba de la inactivación viral con calor cuando se introdujo como pasteurización (calentamiento en solución) a finales de los años 70 en Alemania, y como calor seco en 1983 en Estados Unidos, porque temía que parte del FVIII pudiera desnaturalizarse ligeramente por el calor y, por ende, ser más antigénico. Estos temores eran infundados: los primeros concentrados viralmente inactivados no provocaron inhibidores en exceso.

No obstante, dos concentrados de FVIII fabricados en Europa a principios de los 90 sí provocaron el desarrollo de nuevos inhibidores en varios pacientes que se creía corrían poco riesgo de formar nuevos inhibidores debido a que ya antes habían recibido extenso tratamiento con concentrados de FVIII. Uno de estos concentrados, fabricado en Holanda mediante el método de fraccionamiento con sílice poroso controlado, no había ocasionado un número de inhibidores excesivo cuando era inactivado con calor seco, pero sí lo hizo cuando se inactivó con pasteurización. El otro concentrado, fabricado en Austria, se volvió más antigénico cuando se agregó la pasteurización al proceso de inactivación viral con solvente-detergente. Un problema adicional con este último concentrado puede haber sido la degeneración parcial del FVIII, probablemente debida al retraso en la separación del plasma de la sangre donada.

Cuando en los años 90 se introdujeron los concentrados recombinantes, pacientes que anteriormente no habían recibido tratamiento fueron objeto de frecuentes pruebas de inhibidores. La incidencia de inhibidores no fue mayor que la reportada anteriormente para pacientes previamente no tratados con concentrados derivados de plasma.

Características de los anticuerpos inhibidores

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. La identificación de estos epítopes fue trascendental para el diseño de propuestas de moléculas recombinantes menos antigénicas, con secuencias de aminoácidos alternas en dichos sitios.

Es poco probable que los anticuerpos de FVIII se fijen, complementen o precipiten. 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. Tales reacciones pueden ocurrir con la primera infusión de FIX exógeno, administrado después de que el inhibidor se desarrolla; es decir, antes de que el mismo haya sido diagnosticado. Los complejos inhibidores del FIX pueden precipitarse y eventualmente causar un síndrome nefrótico.

La reacción del FVIII con su inhibidor depende del tiempo, tanto *in vitro* como *in vivo*, una observación relevante para su medición y su tratamiento clínico. Entre mayor sea el nivel de inhibidor, más rápido inactivará al FVIII. Si el nivel de inhibidor de 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.

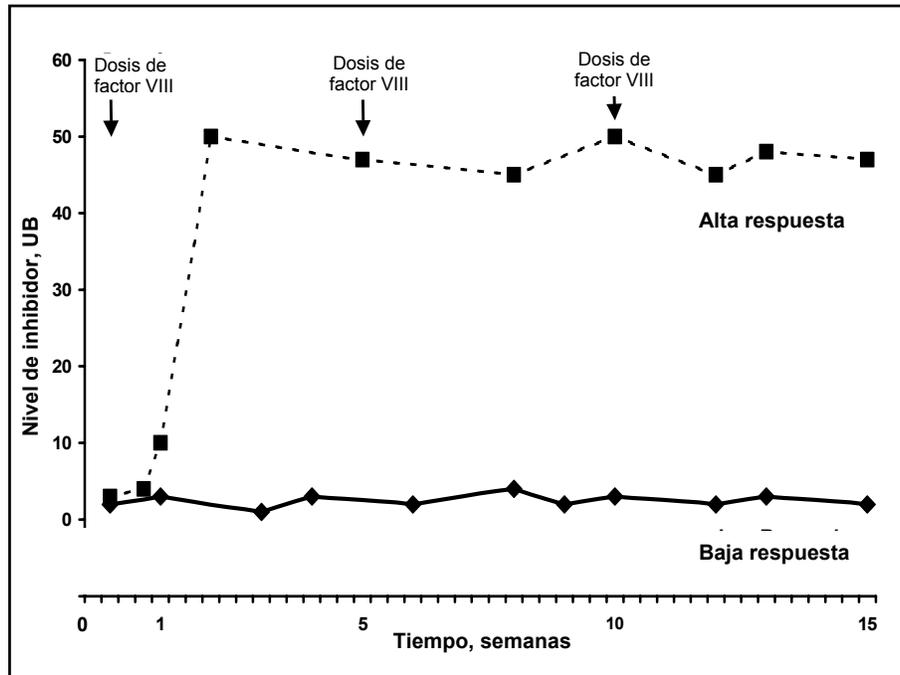
Se observan dos patrones de reacción cinética: Los inhibidores de "tipo 1" o cinética "sencilla" neutralizan completamente al FVIII y se neutralizan a sí mismos en la reacción. La mayoría de los inhibidores en pacientes con hemofilia son del tipo 1. Los inhibidores de "tipo 2" o cinética "compleja" no 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. El motivo de esta desconcertante presentación se desconoce. Las reacciones cinéticas tipo 2 son más comunes en auto-anticuerpos que en aloanticuerpos.

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. La presencia de un inhibidor no cambia el lugar, frecuencia o severidad típicos

Figura 1

Cuando se administran dosis repetidas de factor VIII a un paciente de baja respuesta, como se ilustra con la línea sólida, no se observa anamnesis. La primera dosis de factor VIII administrada a un paciente de alta respuesta (línea punteada) cuando el nivel de inhibidor es bajo sí provoca anamnesis, pero dosis subsiguientes, administradas mientras el nivel de inhibidor todavía es elevado (hasta su propio techo), no provocan una elevación mayor.



de la hemorragia. El inhibidor dificulta más el control de las hemorragias.

La respuesta inmune al FVIII (ó FIX) exógeno puede ser débil o fuerte. En hemofilia, la mayoría de los inhibidores son de "alta respuesta"; es decir, el nivel de inhibidor se eleva 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. Unos pocos inhibidores de bajo nivel en pacientes con hemofilia son de "baja respuesta"; 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. Por lo general, los autoanticuerpos no aumentan después de la exposición al factor de coagulación exógeno.

Diagnóstico de laboratorio

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 37° C. En presencia de un inhibidor, el APTT posterior a la incubación es prolongado en comparación con los controles sin inhibidor, como aparece en el cuadro 1, a continuación.

En una persona con hemofilia, el APTT prolongado en una mezcla de plasma normal y del paciente constituye un fuerte indicio de la presencia de un inhibidor del factor de coagulación relevante. Las pruebas de otros factores de coagulación también pueden verse afectadas por el inhibidor y podrían ser bajas si el plasma del paciente no está muy diluido. En este ejemplo (véase el cuadro 2), se midieron los niveles de cuatro factores de coagulación en plasma que contenía un inhibidor del FVIII.

Tabla 1

MEZCLA PARA INCUBACIÓN	APTT al inicio de la incubación, en segundos	APTT después de dos horas, en segundos
Plasma normal, por sí solo	32	40
Plasma deficiente en FVIII, por sí solo	90	95
Plasma normal más: Plasma deficiente en FVIII, sin inhibidor	37	45
con 1 unidad Bethesda	37	53
con 5 unidades Bethesda	43	64
con 20 unidades Bethesda	54	92

Tabla 2

Plasma del paciente, diluido	Factor VIII	Factor IX	Factor XI	Factor XII
1:5	<1	28	20	38
1:10	<1	36	29	47
1:20	<1	42	38	54
1:50	<1	60	51	72
1:100	<1	74	63	84

Cada factor de coagulación se midió con una prueba en una sola etapa, basada en el APTT. El nivel de FVIII es similarmente bajo, ya sea que el plasma del paciente esté ligeramente o sumamente diluido en "buffer". Los niveles aparentes de factores IX, XI y XII se incrementan conforme se diluye el plasma del paciente. A medida que se "diluye" el inhibidor en el plasma del paciente, disminuye su efecto negativo sobre el FVIII de los plasmas reactivos que carecen de factor IX, XI ó XII.

Si el plasma de este paciente fuera sometido a pruebas con sólo dos diluciones, por ejemplo 1:5 y 1:10, el laboratorio podría reportar que el paciente presenta una severa deficiencia de FVIII y una leve deficiencia de otros factores de coagulación. En general, los laboratorios realizan pruebas de plasma con sólo una o dos diluciones, a no ser que reciban otras instrucciones.

Los inhibidores se cuantifican mediante la prueba "Bethesda", en la que un lote de plasma normal (como fuente de FVIII) con plasma del paciente sin diluir se incuba durante dos horas a 37° C y enseguida se somete a pruebas de FVIII residual. Una unidad de inhibidor (unidad

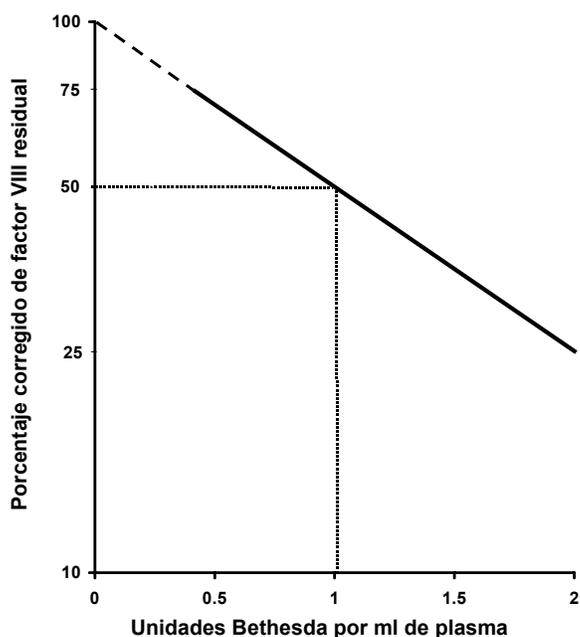
Bethesda ó UB) se define como la cantidad que destruye la mitad del FVIII en esa mezcla, corregida para considerar la deterioración del FVIII con un control consistente en plasma normal incubado con "buffer". La prueba puede modificarse para medir inhibidores del FIX (haciendo la prueba con FIX en lugar de FVIII). Los inhibidores de reacciones cinéticas sencillas son fácilmente cuantificables con la prueba Bethesda, pero los de reacciones complejas sólo pueden cuantificarse de manera aproximada.

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 inmuoabsorbido de factor VIII, en lugar de buffer; y el plasma normal usado en la mezcla para incubación es "buffereado" con imidazol a pH de 7.4

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.

Figura 2

Esta figura presenta la gráfica de referencia para la prueba Bethesda. Si el factor VIII residual, después de la incubación, equivale al 100% del nivel en la mezcla de incubación de control, entonces el nivel de inhibidor es cero. Si el factor VIII residual equivale al 50% del de control, entonces el nivel de inhibidor es una unidad Bethesda. La gráfica se utiliza entre 25 y 75% (línea sólida). Los resultados de más de 75% se ubican dentro del margen de error de la prueba. Si el resultado es menor de 25%, entonces el plasma del paciente es sometido a pruebas con diversos grados de dilución hasta que el resultado pueda leerse en la gráfica. Enseguida, el resultado se multiplica por el grado de dilución para expresarlo en unidades Bethesda. Por ejemplo, si una muestra de plasma se diluye 1:5 antes de incubación y el factor VIII residual es 50%, o una unidad, $1 \times 5 = 5$ unidades Bethesda.



Métodos de tratamiento de hemorragias

Reducción de los niveles de inhibidor

Si el tiempo y las circunstancias lo permiten, el nivel de un inhibidor puede reducirse a fin de posibilitar la administración de factor de coagulación exógeno suficiente para neutralizar el inhibidor circulante remanente y elevar el nivel plasmático del factor. El intercambio por plasmaféresis puede realizarse de manera eficaz con centrifugas para separación celular de flujo continuo que, en un adulto típico, pueden reemplazar un litro de plasma en un lapso de media a una hora. El reemplazo de tres a cuatro litros de plasma en adultos típicos reduce temporalmente los niveles plasmáticos de inhibidor en 40% o más. En caso necesario y si el tiempo lo permite, por ejemplo antes de una cirugía urgente pero no de emergencia, pueden realizarse intercambios durante dos o tres días consecutivos. Es probable que al cabo de unos cuantos días de exposición al plasma normal se provoque anamnesis; por ende, durante

intercambios de varios días, el plasma del paciente debe ser reemplazado con solución salina. El concentrado de factor VIII (ó IX) debe administrarse rápidamente después de la plasmaféresis final a fin de lograr un pico máximo del factor en el plasma del paciente. Cualquier cirugía debe planearse con el fin de coincidir con este pico.

En centros bien equipados, la eficacia de la plasmaféresis puede mejorarse purgando el plasma, mientras se encuentra fuera del cuerpo, a través de columnas que contienen sefaroza de proteína A, que liga a la mayoría de las IgG. Durante un periodo de seis horas o más se pueden procesar de cinco a nueve litros de plasma del paciente, con una reducción en los niveles de inhibidor de dos tercios o más. La infusión intravenosa de gamaglobulina humana normal, en dosis altas, por sí sola o después de la plasmaféresis, puede reducir los niveles de inhibidor inmediatamente, tal vez mediante la acción de los anticuerpos anti-

idiotípicos. También puede observarse cierto grado de inmuno supresión de largo plazo.

Elevación de los niveles plasmáticos de factor

DDAVP (desmopresina, Stimate)

La desmopresina media la liberación de FVIII y factor von Willebrand de los sitios de su almacenamiento celular al plasma. Su uso puede elevar temporalmente los niveles plasmáticos de FVIII en aquellos pacientes con inhibidores que tienen la capacidad de fabricar FVIII; es decir, pacientes no hemofílicos o con hemofilia leve, en presencia de un bajo nivel de inhibidor (por ejemplo, dos unidades Bethesda). En estas circunstancias especiales, la desmopresina puede liberar suficiente FVIII para neutralizar el inhibidor circulante y elevar ligeramente el nivel plasmático de FVIII, lo suficiente para detener la hemorragia o permitir intervenciones quirúrgicas menores.

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, algunas veces más) 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. 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 durante los siguientes días será menor hasta que se produzca respuesta anamnésica.

Algunos médicos administran FVIII en presencia de un inhibidor, sin intentar lograr niveles plasmáticos de FVIII cuantificables, con cierto éxito. Si el nivel del inhibidor no es muy elevado, el FVIII podría tener tiempo para actuar sobre la coagulación antes de ser neutralizado. En un protocolo de este tipo, pacientes con niveles de inhibidor menores a 30 UB recibieron un bolo de 70-140 U/kg de FVIII, seguido de infusión continua de 4-14 U/kg/hora. A menudo se logra la hemostasia, aunque

no siempre se logran niveles plasmáticos de FVIII cuantificables.

Algunos médicos que tienen acceso a excelentes laboratorios especializados verifican la capacidad del inhibidor de un paciente para neutralizar el FVIII de diferentes concentrados de factor de coagulación y seleccionan la marca de concentrado que es menos neutralizada.

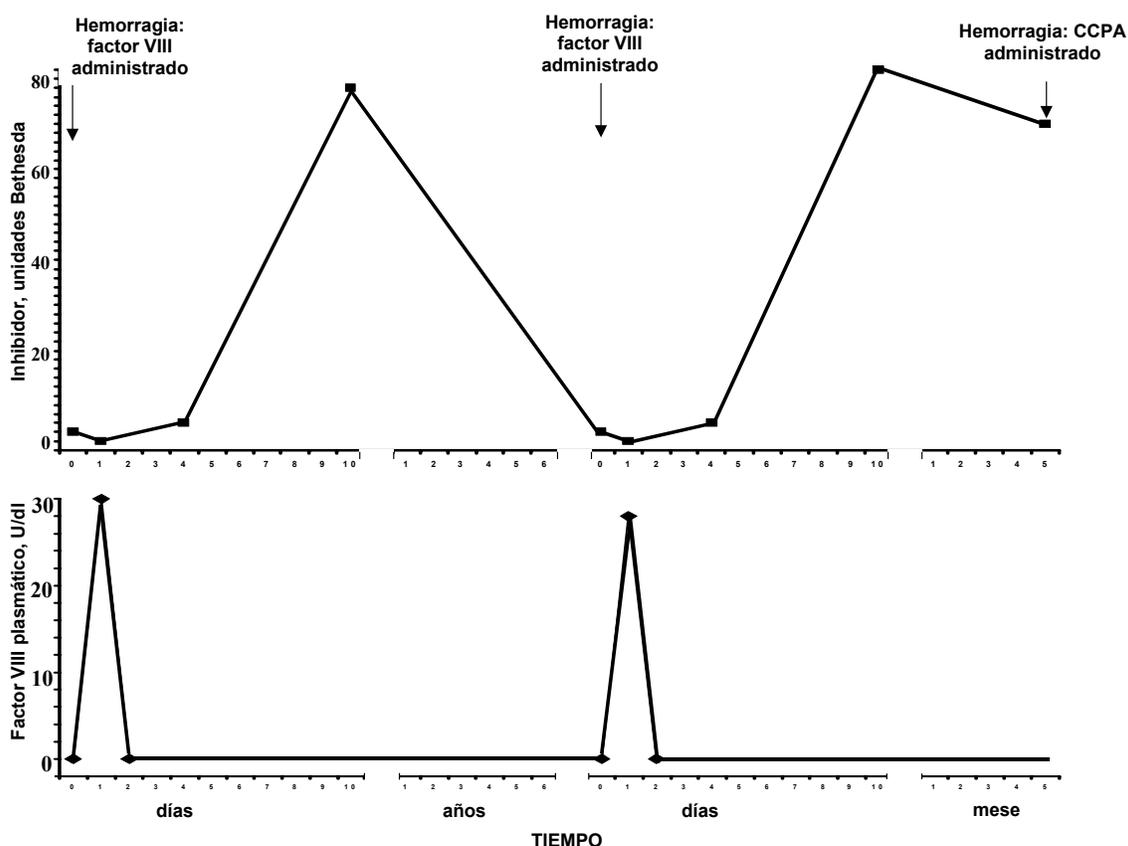
Factor VIII porcino

El FVIII porcino de alta pureza estuvo disponible durante muchos años para el tratamiento de hemorragias en pacientes con inhibidores del FVIII. El FVIII porcino interactúa bien en la secuencia de la coagulación humana, pero no se liga bien a los anticuerpos del FVIII humano. Los inhibidores de pacientes con hemofilia A neutralizan, en promedio, sólo 20-25% del factor VIII porcino en comparación con el factor VIII humano (el rango es amplio, de cero a 75%). La reactividad cruzada de inhibidores auto-anticuerpos tiende a ser menor que la de los alo-anticuerpos hemofílicos. La fabricación del concentrado se discontinuó en 2004 porque resultó demasiado difícil o complicado eliminar o inactivar el parvovirus porcino que es endémico en cerdos (nunca se ha visto que el virus infecte a humanos). En la actualidad, el FVIII porcino recombinante se encuentra en fase de pruebas clínicas.

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, por lo que pueden "bypass" la necesidad de FVIII ó FIX. 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 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.

Figura 3



El paciente de alta respuesta cuyo tratamiento se ilustra arriba recibió concentrado de complejo de protrombina para hemorragias "de rutina" a fin de evitar la estimulación de su nivel de inhibidores. En dos ocasiones, con años de diferencia, hemorragias que ponían en peligro la vida fueron controladas con infusiones de factor VIII. La tercera de tales hemorragias tuvo lugar cuando su nivel de inhibidores todavía era elevado. Se administró un agente de derivación, pero no fue suficientemente eficaz y el paciente se desangró hasta perder la vida.

Es posible separar y activar un sólo factor. En los años 80 se desarrolló y usó con éxito en pruebas animales un concentrado derivado de plasma de factor Xa, con fosfolípido, pero no se realizaron pruebas en humanos. A principios de los 80 se desarrolló y usó con éxito en pacientes con inhibidores un concentrado derivado de plasma de factor VIIa. Posteriormente se preparó un concentrado de 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 imitarse 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

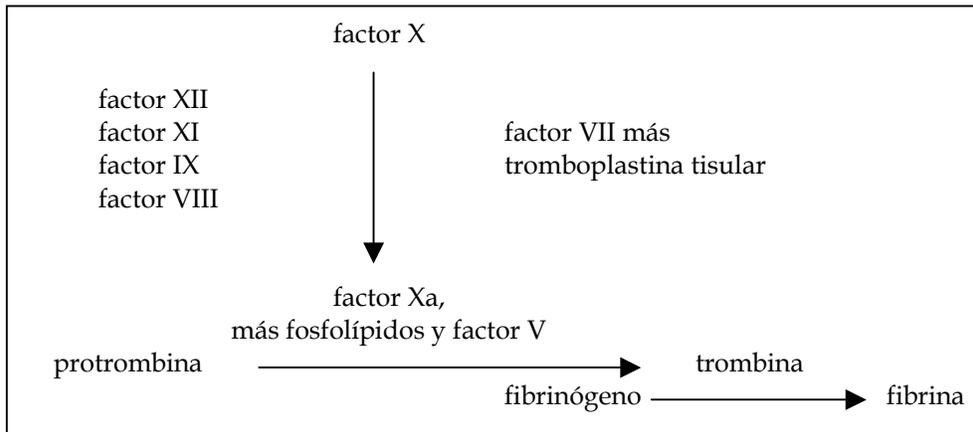
únicas para cada marca. La potencia del FVIIar se expresa en peso en microgramos y en unidades internacionales.

Eficacia

Es difícil saber cuando cesa una hemorragia interna (por ejemplo, en una articulación). La disminución del dolor constituye un primer indicador, aunque es subjetivo. El rango de moción mejora más lentamente. Para finales de los años 70 habían surgido dudas respecto a la eficacia del CCP, por lo que su comparación con un placebo de albúmina estaba justificada. La primera prueba controlada de CCP para hemorragias articulares en personas con hemofilia e inhibidores confirmó que una SOLA dosis de CCP se relacionaba con mejoría sintomática a las pocas horas en cerca de la mitad de los casos. Las pruebas de "Autoplex" (un CCPA) contra "Proplex" (un CCP) en

Figura 4

En este esquema de coagulación simplificado, el factor X puede convertirse a factor X activado, ya sea mediante la secuencia de la izquierda de activación por contacto (“intrínseca”), o por la secuencia de la derecha de factor VII - tromboplastina tisular (“extrínseca”). (Estas secuencias se presentan por separado sólo con fines descriptivos, ya que en realidad interactúan). El factor X activado es uno de los catalizadores esenciales para la conversión de protrombina a trombina.



Estados Unidos, y las de “FEIBA” (un CCPA) contra “Prothrombex” (un CCP) en Europa produjeron resultados similares. Estudios no controlados sobre la eficacia de dosis **repetidas** de CCPA, con evaluación realizada luego de dos o tres días, demostraron un mayor porcentaje de éxito. Todas las pruebas clínicas de “NovoSeven” (rFVIIa) presentaron dosis **repetidas** en intervalos de 2.5 a 3 horas. A grosso modo, una o dos dosis de rFVIIa controlaron con éxito cerca de la mitad de las hemorragias articulares. Actualmente se encuentra en curso una prueba de “NovoSeven” en comparación con otro CCPA. Se incluyen resúmenes de las pruebas de control más comparables.

Algunos médicos administran, como medida profiláctica, una dosis de un CCPA o de rFVIIa diariamente o día por medio a pacientes hemofílicos con inhibidores que padecen hemorragias frecuentes. Hay informes anecdóticos de un éxito razonable. “NovoSeven” se ha usado de manera eficaz, en dosis repetidas con frecuencia, para unas pocas intervenciones quirúrgicas mayores urgentes y electivas. Los CCPAs también se han usado eficazmente para unas pocas operaciones quirúrgicas urgentes.

Un efecto secundario ocasional de los CCPs ó CCPAs, observado sólo en unos cuantos pacientes sensibles con hemofilia A, es un incremento anamnésico en el inhibidor del FVIII. Estos productos derivados de plasma podrían contener FVIII desnaturalizado residual. Otros efectos secundarios adversos de los agentes de derivación, observados predominantemente después de su uso intensivo, pueden incluir coagulación intravascular diseminada (CID), trombosis venosa profunda (TVP) e infarto de miocardio. Se ha informado de esta última complicación en pacientes muy jóvenes. En los casos en los que se realizó una autopsia, se observó infarto miocardio hemorrágico sin trombosis coronaria. Debido a esta misteriosa pero catastrófica complicación, se evitan dosis repetidas y muy cercanas de CCP ó CCPA. Los primeros informes sugieren que el rFVIIa puede estar relacionado con menos instancias de CID, TVP, e infarto de miocardio que otros agentes de derivación. La vigilancia continua es indispensable ya que muchas veces los eventos adversos ni siquiera son reconocidos y mucho menos reportados.

Tabla 3

A continuación se resumen las principales pruebas con agentes de derivación para hemorragias articulares en casos de hemofilia A.

Las dosis de CCP se citan en unidades de factor IX; las de CCPA en factor VIII de derivación del inhibidor o unidades de corrección; y las del factor VII activado recombinante en microgramos. Los resultados del rango de movilidad (RDM) están resumidos para las primeras pruebas.

Lusher et al, 1980, observado seis horas después de una sola infusión	“eficaz” (subjetivo)	Mejoría del RDM 10° ó más
Hemofilia A, sin inhibidor, aleatorio Dosis usual de factor VIII	100%	65%
Hemofilia A, con inhibidor, doble ciego		
Konyne (CCP) 75 U/kg	48%	34%
Proplex (CCP) 75 U/kg	53%	33%
Albúmina (placebo)	29%	18%

Lusher et al, 1983, observado seis horas después de una sola infusión	“eficaz” (subjetivo)	Mejoría del RDM 10° ó más
Hemofilia A, con inhibidor, doble ciego		
Proplex (CCP) 75 U/kg	50%	43%
Autoplex (CCPA) 50 U/kg	56%	48%
Autoplex (CCPA) 75 U/kg	52%	52%

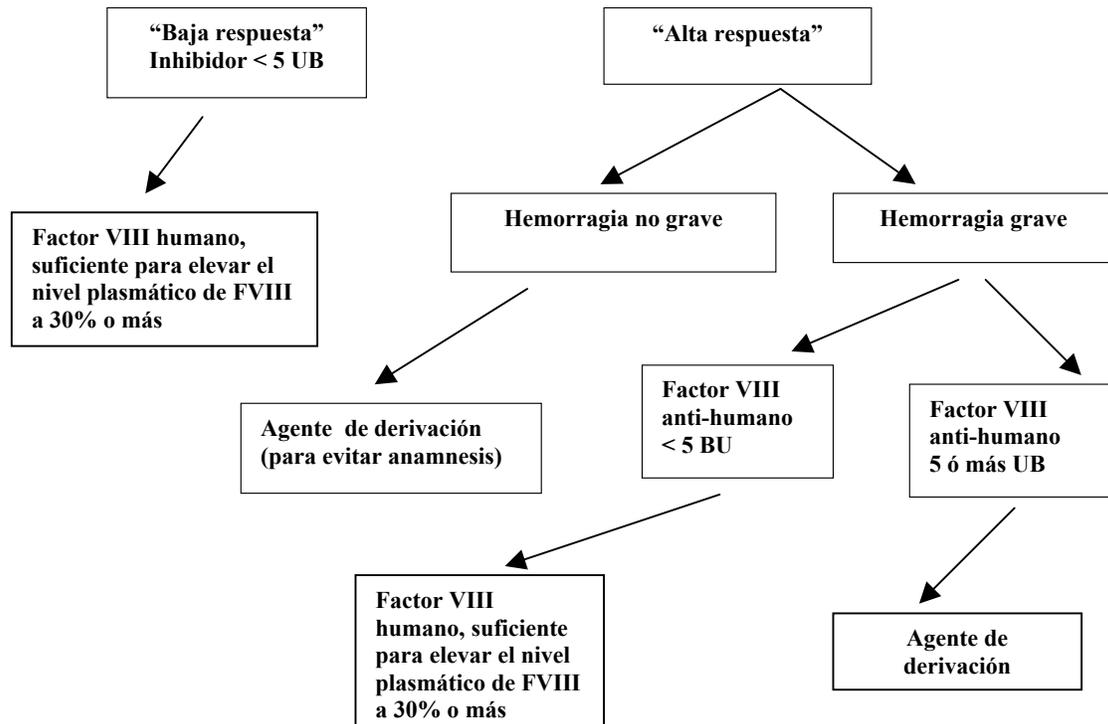
Sjamsodin et al, 1981, observado 24 horas después de una sola infusión	“eficaz” (subjetivo)	Mejoría del RDM 30° ó más
Hemofilia A, con inhibidor, doble ciego		
Prothrombex (CCP) 48 U/kg	46%	7%
FEIBA (CCPA) 88 U/kg	66%	25%

Key et al, 1998, Estados Unidos	Eficacia subjetiva
Hemofilia A, con inhibidor, aleatorio, tratamiento domiciliario	
NovoSeven, 90 ug/kg, cada tres horas hasta lograr eficacia	Media 2.2 dosis necesarias

Santagostino et al, 1999, Italia	Eficacia subjetiva
Hemofilia A, con inhibidor, aleatorio, tratamiento domiciliario	
NovoSeven, 90 ug/kg, cada tres horas hasta lograr eficacia	Media 2 dosis necesarias

Figura 5

Un algoritmo sencillo para el tratamiento de inhibidores aloanticuerpos (hemofílicos)



Inducción de la tolerancia inmune

Protocolo de Bonn y regímenes similares

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.

La tolerancia completa consiste en alcanzar un nivel de inhibidor de cero sostenido y un T1/2 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 habitual ahí 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.

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 día por medio en Holanda. En Estados Unidos se han usado dosis de 50-100 U/kg. Algunos centros agregan pequeños cursos de bajas dosis de prednisona u otro corticoesteroide si el descenso del nivel de inhibidor es lento.

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 del inhibidor en el historial del paciente, 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 (véase la tabla 4), indica que dosis mayores están correlacionadas con una mayor posibilidad de éxito (y también con una menor duración del tratamiento, no señalada en la

tabla). El padrón estadounidense, mantenido por la doctora Donna DiMichele, de Nueva York, no muestra una correlación de la dosis con la posibilidad de éxito. Hay una prueba clínica

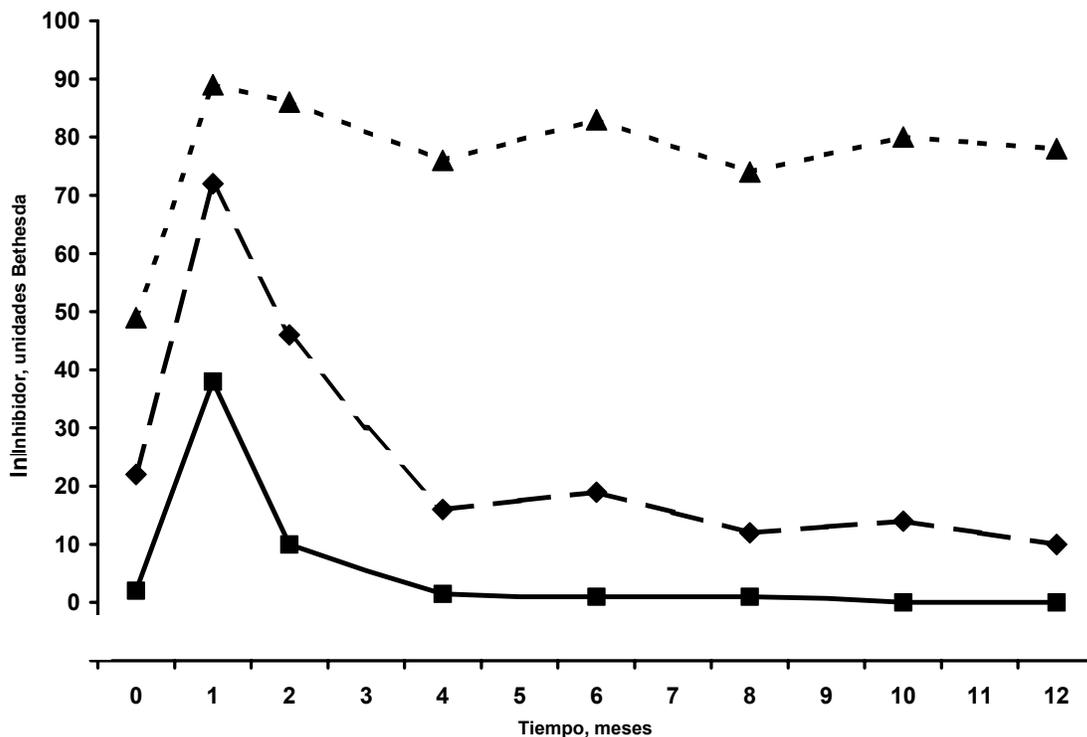
internacional en curso que compara la dosis más baja (holandesa) con la dosis más elevada (alemana).

Tabla 4

Padrón del profesor Guglielmo Mariani a partir de 1993			
Historial del nivel de inhibidor más elevado, en unidades Bethesda:	Proporción de pacientes que logran la tolerancia con una dosis diaria de factor VIII de:		
	Menos de 50 unidades/kg	50 - 200 unidades/kg	Más de 200 unidades/kg
Menos de 50	38.7%	77.8%	88%
50-500	25%	51.9%	83%
Más de 500	Nil	6.3%	56%

Figura 6

Se ilustra el curso de tratamiento con 50 U/kg/día de FVIII en tres pacientes concretos para la inducción de la tolerancia inmune. La línea sólida de abajo representa a un paciente cuyo nivel de inhibidor se elevó drásticamente durante el primer mes, decayó drásticamente en el segundo y posteriormente disminuyó gradualmente hasta cero. La línea punteada del medio representa a un paciente cuyo nivel de inhibidor también se incrementó durante el primer mes y decreció durante el segundo, pero a partir de ese momento disminuyó lentamente, detectándose todavía cierto nivel de inhibidor después de dos años. La línea punteada de arriba representa a un paciente cuyo nivel de inhibidor nunca descendió considerablemente y en quien posteriormente se encontró una importante delección del gen del factor VIII.



Protocolo de Malmo (régimen intensivo para pacientes hospitalizados)

En Malmo, Suecia, se utiliza un protocolo intensivo de dos a cuatro semanas de hospitalización, el cual se describe en la figura 7, a continuación. 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.

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. La supresión de inhibidores del FIX en pacientes con hemofilia B se

logró en 86% de los casos, mientras que con los protocolos para pacientes ambulatorios, al estilo de Bonn de dosis diarias de FIX, el porcentaje de éxito ha sido bajo, cercano al 10%, con alta frecuencia de síndrome nefrótico. Una diferencia trascendental podría ser la eliminación inicial de gran parte del inhibidor del FIX en el sistema de Malmo.

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 anti-idiotipo para los inhibidores.

Figura 7

Protocolo de Malmo (Suecia) para la inducción de la tolerancia inmune:

1. Si el nivel de inhibidor es de más de 10 UB, disminuirlo mediante plasmaféresis y adsorción extracorpórea de anticuerpos;
2. administrar suficiente factor VIII para neutralizar el inhibidor circulante remanente y para mantener los niveles plasmáticos de FVIII (o FIX) en 30-80 U/dl;
3. administrar 12-15 mg/kg de ciclofosfamida por vía intravenosa durante dos días y enseguida 2-3 mg/kg por vía oral durante ocho a 10 días;
4. administrar gamaglobulina por vía intravenosa en una dosis de 2.5-5 gramos con la primera dosis de factor VIII y, en cada uno de los días cuatro y nueve, en una dosis de 0.4 gramos/kg.

Referencias

Incidencia y prevalencia

Briet E, Rosendaal FR, Kreuz W, Vasi V, Peerlinck K, Vermynen J, Ljung R, Rocino A, Addiego J, Lorenzo JI. High titer inhibitors in severe haemophilia A: A meta-analysis based on eight long-term follow-up studies concerning inhibitors associated with crude or intermediate purity factor VIII products. *Thromb Haemost* 1994; 71:162-3.

Se combinan datos no concluyentes de ocho estudios sobre 451 pacientes con hemofilia A severa que recibieron seguimiento desde su nacimiento mediante visitas ambulatorias periódicas. A la edad de tres años, la incidencia acumulada de inhibidores de alta respuesta fue de 10%; a la edad de 18 años fue de 20%.

Ehrenforth S, Kreuz W, Sharrer I, Linde R, Funk M, Gungor T, Krackhardt B, Kornhuber B. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339:594-597.

En Frankfurt, Alemania, de 1976 a la fecha del artículo, se da seguimiento prospectivo a inhibidores desarrollados por 14 de 27 (52%) niños con hemofilia A severa. (Esta incidencia es la mayor jamás reportada y frecuentemente se cita como referencia. En un estudio más grande de una muestra más extensa en Alemania, la proporción fue menor).

Kreuz W, Ettingshausen CE, Zyschka A, Oldenburg J, Saguer IM, Ehrenforth S, Klingebiel T. Inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: a prospective long-term follow-up comparing plasma-derived and recombinant products. *Semin Thromb Haemost* 2002; 285-290.

Pacientes alemanes de diversos centros fueron evaluados de manera prospectiva durante un periodo de 23 años. Se desarrolló un inhibidor en 22 de los 72 (32%) pacientes con hemofilia A después de una media de 15 días/exposición. Entre 46 pacientes con hemofilia A severa, 43% desarrolló inhibidores. No se observó diferencia entre los que recibieron tratamiento con concentrados derivados de plasma y los que recibieron concentrados recombinantes.

Scharrer I, Bray GI, Neutzing O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients: A review of recent studies of recombinant and plasma-derived concentrates. *Haemophilia* 1999; 5:145-154.

Se analizan todos los aspectos que influyen en la incidencia, incluyendo características del paciente e historial de tratamiento.

Hay CRM, Ludlam CA, Volcin BT, Hill FHG, Preston FE, Wasseem N, Bagnall R, Peake IR, Berntorp E, Mauser Bunschoten EP, Fijnvandraat K, Kasper CK, White G, Santagostino E. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Thromb Haemost* 1998; 79:762-766.

Se informa del desarrollo de inhibidores en 26 pacientes con hemofilia A, de leve a moderada. Los inhibidores generalmente aparecieron en adultos jóvenes y por lo general después de una terapia intensiva. El análisis de las mutaciones causantes de la hemofilia demostró que ciertas mutaciones de sentido único predisponen a la formación de inhibidores.

Jacquemin M, Lavend'homme R, Vantomme V, Burny W, Chaux P, Lacroix-Desmazes S, Gilles JG, Peerlinck K, Vermynen J, van der Bruggen P, Saint-Remy JM. Mutations scattered in the C1 domain destroy T cell epitopes: A molecular mechanism responsible for the higher incidence of inhibitor in mild/moderate haemophilia A patients with mutations in the C1 domain. *Thromb Haemost* 2001; suppl , abstracto # OC1003, de la XVIII reunión de la ISTH, del 6 al 12 de julio en París.

Mutaciones de sentido único en la terminal carboxil del dominio C1 predisponen al desarrollo de anticuerpos inhibidores en pacientes con hemofilia A, de leve a moderada. Al menos tres de dichas mutaciones alteran los epítipes de las células T y pueden evitar que dichas células T desarrollen tolerancia hacia el epítipe correspondiente del factor VIII normal.

Tinlin S, Webster S, Giles AR. The development of homologous (canine/anti-canine) antibodies in dogs with haemophilia A (factor VIII deficiency): A ten-year longitudinal study. *Thromb Haemost* 1993; 69: 21-24.

Un Schnauzer miniatura de raza pura con hemofilia A severa fue cruzado para procrear descendientes hemofílicos. Las hemorragias recibieron tratamiento con crioprecipitado canino. El perro hemofílico se cruzó con una Spaniel británica normal; seis de sus nueve descendientes hemofílicos desarrollaron inhibidores significativos después del tratamiento con crioprecipitado canino. El perro también fue cruzado con su hermana y sólo uno de sus 16 descendientes hemofílicos que recibieron tratamiento desarrolló un inhibidor, a niveles apenas detectables y presente sólo de manera transitoria. El estudio sugiere una influencia genética diferente de la mutación hemofílica.

Gill JC. The role of genetics in inhibitor formation. *Thromb Haemost* 1999; 82:500-504.

El autor analiza la incidencia familiar de inhibidores y su relación con el tipo de mutación.

Tuddenham EGD, McVey JH. The genetic basis of inhibitor development in haemophilia A. *Haemophilia* 1998; 4:543-545.

La incidencia de inhibidores está relacionada con el tipo de mutación. La mayor frecuencia ocurre con inversiones del gen del factor VIII (40% desarrollan inhibidores), supresiones de grandes partes del gen (32% con inhibidores) y codones de terminación dentro del marco (37% con inhibidores), especialmente si esa mutación se encuentra en uno de seis exones particulares (60% con inhibidores), en comparación con otros exones (8% de inhibidores). El ARN puede saltarse un exón que contiene un codón de terminación o una mutación en el sitio de empalme, por lo cual todavía puede producir algo de factor VIII, cuya presencia permite el desarrollo de la tolerancia durante la vida fetal.

Katz J. Prevalence of factor IX inhibitors among patients with haemophilia B: results of a large-scale North American study. *Haemophilia* 1996; 2:28-31.

Al momento de un sondeo entre pacientes con hemofilia B, presentaban inhibidores 28 de 735 con hemofilia severa; uno de 644 con hemofilia moderada, y ninguno de 588 con hemofilia leve. La prevalencia general fue de 1.5%, o de 3.8% para la hemofilia B severa.

Warrier I. Management of haemophilia B patients with inhibitors and anaphylaxis. *Haemophilia* 1998; 4:574-576.

Treinta pacientes con hemofilia B presentaron inhibidores y anafilaxis de manera precoz (media de 11 días/exposición). En la mayoría de ellos se encontraron supresiones totales del gen y alteraciones considerables del mismo. El mejor tratamiento para las hemorragias es con factor VII activado recombinante (rFVIIa). Los intentos de inducción de la tolerancia inmune en tales pacientes rara vez tuvieron éxito y algunas veces estuvieron acompañados de síndrome nefrótico.

Concentrados de factor VIII con mayor antigenicidad ~~realizada~~

Rosendaal FR, Nieuwenhuis HK, van den Berg HM, Heijboer H, Mauser-Bunschoten EP, van der Meer J, Smit C, Strengers PFW, Briet E. A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused hemophilia A patients in The Netherlands. *Blood* 1993; 81:2180-2186.

La Cruz Roja holandesa produjo concentrado de factor VIII mediante un método de fraccionamiento con sílice poroso controlado. En 1990, el proceso de inactivación viral fue cambiado de calor seco a pasteurización. La supervisión de pacientes holandeses demostró que, en los 27 meses durante los que se utilizó concentrado tratado con calor seco, solamente se desarrollaron cuatro inhibidores, todos en pacientes vírgenes de exposición; es decir, los más vulnerables. Durante los 18 meses en los que se utilizó concentrado pasteurizado se informó de inhibidores en 11 pacientes, de los cuales todos excepto dos habían sido pacientes altamente expuestos previamente; es decir, los que se creía tenían baja vulnerabilidad.

Peerlinck K, Arnout J, Gilles JG, Saint-Remy J-M, Vermynen J. A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1993; 69:115-118.

El concentrado pasteurizado holandés antes mencionado también se utilizó en Bélgica a partir de 1990. Cinco de 50 pacientes con hemofilia A severa, todos sujetos a múltiples transfusiones anteriormente, desarrollaron inhibidores nuevos de alto título. Una excelente supervisión de los pacientes permitió la rápida identificación del problema. Entonces, Bélgica cambió totalmente al concentrado tratado con solvente-detergente (SD).

Peerlinck K, Arnout J, DiGiambattista M, Gilles JG, Laub R, Jacquemin M, Saint-Remy JMR, Vermynen J. Factor VIII inhibitors in previously treated haemophilia A patients with a double virus-inactivated plasma derived factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1997; 77:80-86.

En 1995, Bélgica reemplazó el concentrado SD antes mencionado por un concentrado con doble inactivación viral mediante SD y pasteurización. Ocho de 140 pacientes con hemofilia A severa, sujetos a múltiples transfusiones previas, desarrollaron inhibidores poco después del cambio de productos.

Raut S, DiGiambattista M, Bevan SA, Hubbard AR, Barrowcliffe TW, Laub R. Modification of factor VIII in therapeutic concentrates after virus inactivation by solvent-detergent and pasteurization. *Thromb Haemost* 1998; 80:624-31.

Al investigar el brote de inhibidores arriba citado, los investigadores descubrieron que la combinación de SD y pasteurización inducía en el factor VIII cambios que no se habían encontrado después de otros procesos de inactivación viral únicos o dobles.

Josic D, Buchacher A, Kannicht C, Lim YP, Loester K, Pock K, Robinson S, Schwinn H, Stadler M. Degradation products of factor VIII which can lead to increased immunogenicity. *Vox Sang* 1999; 77 (suppl 1):90-99.

Al investigar el brote de inhibidores arriba citado, los investigadores descubrieron que el plasma obtenido de ciertos bancos de sangre ya contenía productos derivados del factor VIII (el plasma podría no haber sido separado de los eritrocitos con prontitud). El concentrado producido a partir de estas fuentes se asoció con la formación de inhibidores.

Características de los anticuerpos inhibidores

Gilles GG, Jacquemin MG, Saint Remy JMR. Factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost* 1997; 78: 641-646.

Los autores analizan estudios de los epítopes involucrados, así como cinéticas de tipo 1 y 2.

Lacroix-Desmazes S, Misra N, Bayry J, Artaud C, Drayton B, Kaveri V, Kazatchkine MD. Pathophysiology of inhibitors to factor VIII in patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2002; 8:273-279.

Los autores analizan la génesis de inhibidores y describen los epítopes que participan en ella, en las cadenas ligeras y pesadas de factor VIII, y la relación entre inhibidores y anticuerpos anti-idiotípicos.

Gawryl MS, Hoyer LW. Inactivation of factor VIII coagulant activity by two different types of human antibodies. *Blood* 1982; 60:1103-1109.

Los anticuerpos tipo I destruyen completamente al factor VIII cuando el anticuerpo se encuentra en altas concentraciones y podría reaccionar con determinantes antigénicos cerca de los sitios de actividad procoagulante. Los anticuerpos tipo II no inactivan completamente al factor VIII, tal vez debido a la inhibición estérica del FvW. Estos anticuerpos reaccionan con sitios más distantes.

Allain J-P, Frommel D. Antibodies to factor VIII. V. Patterns of immune response to factor VIII in hemophilia A. *Blood* 1976; 47:973-981.

En este clásico artículo, los autores definieron a los pacientes de "alta respuesta" como aquéllos en los que "los títulos del anticuerpo se incrementaron después de cada estimulación antigénica o persistieron durante años en ausencia de transfusiones", mientras que los pacientes de "baja respuesta" fueron definidos como aquéllos en los que los títulos del anticuerpo permanecieron bajos y en los que no hubo una diferencia considerable en los títulos individuales antes y de ocho a 10 días después de una transfusión.

Diagnóstico de laboratorio

Kasper CK, Aledort LM, Counts RB, Edson JR, Fratantoni J, Green D, Hampton JW, Hilgartner MW, Lazerson J, Levine PH, McMillan CW, Pool JG, Shapiro SS, Shulman NR, van Eys J. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diathes Haemorrh (Thromb Hemost)* 1975; 34:869-872.

Se describen y definen la prueba Bethesda y las unidades "Bethesda" (UB).

Lossing TS, Kasper CK, Feinstein DI. Detection of factor VIII inhibitors with the partial thromboplastin time. *Blood* 1977; 49:793-797.

Se describen la dependencia del tiempo de la reacción de los inhibidores del factor VIII con el factor VIII, y su efecto en las pruebas de APTT.

Kasper CK. Laboratory tests for factor VIII inhibitors, their variation, significance and interpretation. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1991; 2:7-10.

Analiza el efecto de inhibidores de diversas potencias en las pruebas de detección de inhibidores, y el efecto de los inhibidores del factor VIII y del "inhibidor lúpico" en las pruebas de factor de coagulación. Se dan ejemplos del cálculo de UB para inhibidores con cinéticas de reacción simple y compleja.

Verbruggen B, Novadova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995; 73: 247-251.

Se encontraron falsos-positivos de pruebas Bethesda que se atribuyeron a un incremento en el pH y a la activación de factor VIII durante la incubación. Los autores introdujeron dos modificaciones a la prueba (que desde entonces se han vuelto comunes), incluyendo neutralización del plasma normal en mezclas de incubación con "buffer" de imidazol y el uso, como control, de plasma carente de factor VIII e inactivado, en lugar de "buffer".

Kasper CK. In vivo recovery and early half-life of infused factor VIII in haemophilia A. *Haemophilia* 1995; 1:14-16.

En 149 estudios en 95 adultos diferentes con hemofilia A severa, quienes no habían recibido transfusiones durante algunos días previos, la fase precoz del T_{1/2} del factor VIII infundido, como concentrado, se definió en cerca de 3.25 horas. La fase precoz del T_{1/2} se utilizó como detector de inhibidores, sensible y rutinario test preoperatorio y preoperatorio.

Plasmaféresis

Cobcroft R, Tamagnini G, Dormandy KM. Serial plasmapheresis in a hemophiliac with antibodies to FVIII. *J Clin Path* 1977; 30:763-765.

Los autores describen la reducción de niveles de inhibidores exclusivamente mediante plasmaféresis, usando equipo anticuado.

Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg BM, Nilsson IM. Immunoabsorption for removal of inhibitors: Update on treatments in Malmo-Lund between 1980 and 1995. *Haemophilia* 1998; 4:16-20.

Los autores describen la reducción de niveles de inhibidores en 10 pacientes, en 19 ocasiones, con plasmaféresis junto con adsorción extracorpórea de anticuerpos administrados durante un periodo de tratamiento de uno a seis días. En todos los casos fue posible ya sea eliminar el inhibidor totalmente o reducirlo a niveles bajos en los que el inhibidor remanente fue fácilmente neutralizado con infusiones de concentrado.

Jansen M, Schmaldienst S, Banyal S, Quehenberger P, Pabinger I, Derfler K, Hoerl WH, Knoebl P. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoabsorption (Ig-Therasorb). *Br J Haematol* 2001; 112:91-97.

Brinda una excelente descripción del uso de plasmaféresis con adsorción extracorpórea de anticuerpos en 13 pacientes con inhibidores del factor VIII en rangos de 18 a 540 unidades Bethesda, tratados en un total de 89 ocasiones. Durante cada sesión, que duró cerca de 3.8 horas, se procesaron alrededor de siete litros de plasma con una media de reducción del nivel de inhibidores cercana al 72% por sesión.

De la Fuente B, Panek S, Hoyer LW. The effect of 1-deamino 8 D-arginine vasopressin (DDAVP) in a nonhaemophilic patient with an acquired type II factor VIII inhibitor. *Brit J Haematol* 1985; 59:127-131.

Un paciente con un autoanticuerpo del factor VIII de 1.8 unidades Bethesda recibió desmopresina en dos ocasiones y tuvo un incremento de siete a nueve veces en el nivel plasmático de factor VIII (hasta más de 50 U/dl de FVIII). Los niveles plasmáticos de factor VIII permanecieron en el rango hemostático durante tres horas después de cada infusión, permitiendo la realización de intervenciones odontológicas.

Mudad R, Kane WH. DDAVP in acquired hemophilia A: Case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1993; 43: 295-299.

Los autores presentan un excelente resumen del uso de desmopresina en 22 pacientes con autoanticuerpos del factor VIII. La hemostasia exitosa fue correlacionada con bajos niveles de inhibidores.

Factor VIII humano

Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Nilsson IM. Variation in factor VIII inhibitory reactivity with different commercial factor VIII preparations. *Haemophilia* 1996; 2:95-99.

Estimulados por observaciones in vivo, los autores incubaron in vitro siete marcas de concentrado de factor VIII con siete diferentes inhibidores del factor VIII. Varios inhibidores causaron una neutralización del factor VIII notablemente menor cuando éste se encontraba presente con FvW (en los concentrados "Humate-P" y "Koate HP") que cuando se encontraba como factor VIII únicamente, en concentrados derivados de plasma o recombinantes. Los autores sugieren que algunos pacientes con inhibidores pueden responder mejor a concentrados que contienen factor VIII con FvW.

Factor VIII porcino

Kernoff PBA, Lilley TPA, Matthews KB, Goldman E, Tuddenham EGD. Clinical experience with polyelectrolyte-fractionated porcine factor VIII concentrate in the treatment of hemophiliacs with antibodies to factor VIII. *Blood* 1984; 63:31-41.

Un concentrado de factor VIII porcino fraccionado con polietilenglicol se utilizó por primera vez en Londres en 1980. La posibilidad de hemostasia después de la infusión estaba relacionada con la capacidad para incrementar la cantidad de factor VIII plasmático a niveles mesurables, y que la respuesta estuviera relacionada con un bajo nivel de inhibidores del factor VIII porcino. Un paciente presentó trombocitopenia. Algunos pacientes no presentaron reacción inmune (sin anamnesis) después de las infusiones del concentrado de factor VIII porcino.

Gatti L, Mannucci PM. Use of porcine factor VIII in the management of seventeen patients with factor VIII antibodies. *Thromb Haemost* 1984; 51:379-384.

La reactividad cruzada media en estos pacientes fue de 32%. Hubo anamnesis después de nueve de 22 (41%) tratamientos. Se observaron dos episodios de trombocitopenia severa.

Ciavarella N, Antoncetti S, Ranieri P. Efficacy of porcine factor VIII in the management of haemophiliacs with inhibitors. *Brit J Haematol* 1984; 58: 641-648.

Cinco pacientes recibieron un total de 60 infusiones. Excelentes gráficas demuestran que, unos cuantos días después de la infusión, hubo un incremento de cero a ligero del inhibidor de factor VIII porcino, pero cierto incremento en el inhibidor del factor VIII humano.

Hay CRM, Lozier JN, Lee CA, Laffan M, Tradati F, Santagostino E, Ciavarella N, Schiavoni M, Fukui H, Yoshioka A, Teitel J, Mannucci PM, Kasper CK. Safety profile of porcine factor VIII and its use as hospital and home-therapy for patients with haemophilia-A and inhibitors: The results of an international survey. *Thromb Haemost* 1996; 75:25-9.

Una búsqueda internacional retrospectiva demostró que la reactividad cruzada media en 137 pacientes fue de 15%. No se observó incremento en los anticuerpos del factor VIII porcino después de la infusión en 29% de los receptores; se observó una respuesta intermedia en 40% y una respuesta rápida en 31%. Siete pacientes "no respondedores" recibieron tratamiento a demanda en el domicilio, durante lapsos de 1.5 a 13 años (media de 6.2 años) y otros 23 pacientes recibieron tratamiento periódico con factor VIII porcino en el hospital, durante lapsos de dos a siete años (media de tres años). Estos pacientes "no respondedores" usaron factor VIII porcino para 2,000 episodios hemorrágicos. El riesgo de reacción a la transfusión estuvo relacionado con la dosis. Tales reacciones fueron raras en el hogar, donde las dosis fueron bajas. Una caída en el conteo plaquetario post-infusión fue común, pero generalmente transitoria y clínicamente insignificante. Se observaron ocasionales caídas severas en el conteo plaquetario, por lo general con terapia de reemplazo intensa.

Barrow RT, Healey JF, Gailani D, Scandella D, Lollar P. Reduction of the antigenicity of factor VIII toward complex inhibitory plasmas using multiply-substituted hybrid human/porcine factor VIII molecules. *Blood* 2000; 95:564-568.

Se sustituyeron secuencias porcinas por epítopes altamente antigénicos de factor VIII humano a fin de fabricar agentes terapéuticos potenciales, como por ejemplo moléculas híbridas de factor VIII recombinante.

Agentes de derivación

Lusher JM, Shapiro SS, Palascak JE, Rao AV, Levine PH, Blatt PM. Efficacy of prothrombin-complex concentrates in hemophiliacs with antibodies to factor VIII: A multicenter therapeutic trial. *New Engl J Med* 1980; 303:421-425.

Este primer estudio controlado sobre agentes de derivación constituye el "gold standard" de dichos estudios. Todos los pacientes tenían hemofilia A severa y recibieron tratamiento para hemorragias articulares agudas. Como control no ciego, 20 pacientes que no tenían inhibidores recibieron tratamiento con una sola dosis de factor VIII y fueron observados al igual que los pacientes con inhibidores; luego de seis horas, todos presentaban mejoría sintomática y 65% tenían un rango de movilidad (RDM) articular mejorado de por lo menos 10 grados. Ninguno presentaba cambios en la circunferencia articular. En el grupo controlado doble ciego, 51 pacientes con inhibidores recibieron tratamiento para 157 hemorragias articulares con un sola dosis de ya sea Konyne (un concentrado de complejo de protrombina ó CCP) 75 U/kg de factor IX, Proplex (un CCP) 75 U/kg de factor IX, o un placebo intravenoso de albúmina. Seis horas después de la infusión los pacientes juzgaron al tratamiento eficaz en 29% de las hemorragias tratadas con albúmina, 48% de las tratadas con Konyne, y 53% de las tratadas con Proplex. El RDM mejoró en 18% de los casos tratados con placebo, 34% de los tratados con Konyne, y 33% de los tratados con Proplex. Los resultados con los dos CCP fueron considerablemente mejores que con la albúmina.

Lusher JM, Blatt PM, Penner JA, Aledort LM, Levine PH, White GC, Warriar AI, Whitehurst DA. Autoplex versus Proplex: A controlled, double-blind study of effectiveness in acute hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Blood* 1983; 62:1153-1138.

En una prueba de diseño similar a la anterior, hemorragias articulares agudas recibieron tratamiento con dosis únicas ya sea de Proplex (75 U/kg de factor IX) o Autoplex (ya sea 50 ó 75 "unidades correctoras de factor VIII" por kg). Seis horas después de la infusión, los pacientes juzgaron el tratamiento eficaz en 50% de las hemorragias tratadas con Proplex, 56% de las tratadas con la dosis menor de Autoplex, y 52% con la dosis mayor de Autoplex. Las diferencias no fueron significativas.

Sjamsodin LJM, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, van Geijswijk JL, van Houwelingen H, van Asten P, Sixma JJ. The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII: A double blind clinical trial. *New Engl J Med* 1981; 305:717-721.

Una gran mayoría de las hemorragias fueron articulares. Éstas recibieron tratamiento con dosis únicas de ya sea Prothrombex (un CCP, 48 U/kg de factor IX) o FEIBA (88 U/kg de factor VIII de derivación). La evaluación subjetiva a las 24 horas mostró eficacia o eficacia parcial con Prothrombex en 46% de los casos y con FEIBA en 66% de los episodios. Una mejoría de 30 a 80% en el rango de movilidad se observó en 7% de las hemorragias tratadas con Prothrombex y en 25% de las tratadas con FEIBA.

Giles AR, Mann KG, Nesheim ME. A combination of factor Xa and phosphatidylcholine-phosphatidylserine vesicles bypassed factor VIII *in vivo*. *Br J Haematol* 1988; 69:491-497.

Se administraron varias dosis de infusiones de factor X activado y fosfolípidos a perros normales y hemofílicos a fin de determinar la dosis terapéutica (disminución del tiempo de sangría) y la dosis tóxica (CID).

Hedner U, Bjoern S, Bernvil SS, Tengborn L, Stigendahl L. Clinical experience with human plasma-derived factor VIIa in patients with hemophilia A and high titer inhibitors. *Haemostasis* 1989; 19:335-343.

Se administró factor VIIa purificado de plasma humano, activado espontáneamente durante el proceso de purificación, en dosis de 9 a 20 ug/kg (equivalentes a 700-1000 U/kg). Quince minutos después de la infusión, los niveles plasmáticos de factor VII fueron de 330% a 610%. Con la dosis más baja, fue claramente necesario una segunda dosis para lograr la hemostasia. Conforme los niveles de las dosis se elevaron, no siempre fue clara la necesidad de una segunda dosis.

Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, Joist JH, Smith H, Shapiro A, Laurian Y, Kasper CK, Mannucci PM. A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A or B, with and without inhibitors. *Haemophilia* 1998; 4:790-798.

Se administraron dosis de 35 ó 70 ug de rFVIIa/kg a intervalos de 2.5 horas, hasta un máximo de seis dosis, para el tratamiento de 119 hemorragias articulares en pacientes con hemofilia A (de los cuales 27 de 33 tenían un inhibidor) o hemofilia B (de los cuales la mitad tenía un inhibidor). La respuesta se juzgó mediante la valoración subjetiva del dolor y la medición de la reducción en el tamaño de la hemorragia a las 8-14 horas después de iniciado el tratamiento. En 144 hemartrosis (20 en pacientes sin inhibidores), el tratamiento fue considerado eficaz o excelente en 71% de los pacientes que recibieron 35 ug/kg y en 71% de los que recibieron 70 ug/kg. El número medio de dosis administrado a quienes tuvieron respuestas eficaces o excelentes fue de dos.

Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM, Gilchrist GS, Gill JC, Glader B, Hoots WK, Kisker CT, Lusher JM, Rosenfield CG, Shapiro AD, Smith H, Taft E. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in hemophiliacs with inhibitors. *Thromb. Haemost.* 1998; 80:912-918.

Se administraron 90 ug/kg de NovoSeven (rFVIIa) cada tres horas y por un máximo de cuatro dosis. Una vez que el paciente lo juzgó eficaz, se administró una dosis más de "mantenimiento" y entonces se detuvo el tratamiento. En cerca de 47-48% de los cursos de tratamiento juzgados eficaces se había administrado una media de 2.2 dosis antes de la dosis de mantenimiento.

Santagostino E, Gringeri A, Mannucci PM. Home treatment with recombinant activated factor VII in patients with factor VIII inhibitors: the advantages of early intervention. *Brit J Haematol* 1999; 104:22-26.

Se administraron 90 ug/kg de NovoSeven cada tres horas y por un máximo de cuatro dosis para hemorragias tratadas dentro de la hora siguiente a su inicio. Los autores declaran que "dos infusiones fueron suficientes para lograr un resultado exitoso en más de la mitad de los episodios hemorrágicos".

Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomized trial of two doses of rVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80:773-778.

Se usó NovoSeven en dosis de 35 ug/kg ó 70 ug/kg (doble ciego), administrado de manera pre-operatoria, intra-operatoria y durante 48 horas de manera post-operatoria, cada dos horas, conforme se requería. Si la hemostasia era inadecuada a juicio de los investigadores, podía suministrarse una dosis abierta "de escape" de hasta 180 ug/kg. Después de las primeras 48 horas post-operatorias se administró NovoSeven en la misma dosis, a intervalos de dos a seis horas, según lo determinara el investigador, durante otros tres días. Después del día cinco post-operatorio se administró una dosis de 90 ug/kg, abierta, con tanta frecuencia como lo determinara el investigador. La dosis más alta (70ug/kg) resultó adecuada para ocho cirugías menores y seis cirugías mayores hasta el día post-operatorio cuatro. La dosis de 35 ug/kg fue menos satisfactoria. Seis pacientes abandonaron el estudio, cinco de ellos como tratamiento fallido y a quienes subsecuentemente se administró tratamiento con factor VIII o FEIBA, y el sexto debido a una trombosis de la yugular interna durante la colocación del catéter venoso central.

Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, Varon D, Martinowitz U. Comparison of different treatment regimens with rFVIIa: A single center experience. (Abstracto P2548, presentado durante la reunión de la ISTH en Paris, del 6 al 12 de julio del 2001).

En un estudio no ciego, los autores compararon la eficacia de tres regímenes de NovoSeven. En un estudio de 58 episodios hemorrágicos se administró un bolo de 90 ug/kg, seguido por infusión continua de 15 ug/kg/hora; se logró hemostasia satisfactoria en 70% de los pacientes. En otro estudio de 72 episodios hemorrágicos se administró un bolo de 180 ug/kg, seguido por infusión continua de 30 ug/kg/hora; la hemostasia fue satisfactoria en 72% de los casos. En un tercer estudio de 84 episodios hemorrágicos se administró una sola dosis de 300 ug/kg sin infusión continua subsiguiente; la dosis se repitió en 23% de los episodios. La dosis mayor (administrada una o dos veces) resultó eficaz en 77% de las instancias. Los autores prefieren usar la dosis mayor sin la infusión continua.

Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Thromb Haemost* 1997; 77:1113-1119.

Los autores describen su experiencia entre 1978 y 1993 en Francia, usando FEIBA en 433 episodios hemorrágicos en 60 pacientes. En caso de hemorragia articular, el sangrado se controló con una dosis en 50.7% de los casos, dos dosis en 31.2 %, tres dosis en 7.4 % y más de tres dosis en 10.7% de las instancias. En cinco de seis cirugías mayores, FEIBA brindó una hemostasia eficaz; el sexto paciente tuvo hemorragia excesiva, pero resultados favorables. Los efectos adversos incluyeron anamnesis (incremento de más de 50% en el nivel de inhibidores) después de 31.5% de los tratamientos evaluables; tres casos de CID y un infarto de miocardio. Los autores no alientan el uso de FEIBA en cirugías electivas ortopédicas.

White GC. Seventeen years' experience with Autoplex/ Autoplex T: Evaluation of inpatients with severe hemophilia A and factor VIII inhibitors at a major haemophilia centre. *Haemophilia* 2000; 6:508-512.

La primera dosis controló eficazmente la hemorragia en 10% de 51 episodios hemorrágicos en los cuales el número de dosis fue registrado. Dos o tres dosis controlaron otros 29% más de las hemorragias. Entre todos los 54 episodios hemorrágicos se logró hemostasia eficaz en 85% y hemostasia parcial en otro 9%, en un lapso de 72 horas. Se presentó anamnesis en un paciente y no hubo eventos trombóticos.

Complicaciones de los agentes de derivación

Green, D. Complications associated with the treatment of haemophiliacs with inhibitors. *Haemophilia* 1999; 5(suppl 3):11-17.

El doctor Green analiza informes de anamnesis, CID y trombosis posteriores a la administración de agentes de derivación, así como de trombocitopenia y reacciones alérgicas severas luego de la administración de factor VIII porcino.

Kasper CK. Effect of prothrombin complex concentrate on factor VIII inhibitor levels. *Blood* 1979; 54:1358-1368.

En un estudio a escala nacional en Estados Unidos se midieron los niveles de inhibidores del factor VIII antes y después del tratamiento con CCP para 261 episodios hemorrágicos en 75 pacientes con inhibidores del factor VIII. En 13.5% de los episodios, en 27 pacientes, se observó un incremento de hasta dos veces o mayor en el nivel basal de inhibidores.

Yoshioka A, Kamisue S, Tanaka I, Kato M, Kohmura I, Shima M, Fukui H. Anamnestic response following infusion of prothrombin complex concentrates (PCC) and activated prothrombin complex concentrates (APCC) in haemophilia A patients with inhibitors. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1991; 2 (suppl 1):51-58.

Seis de 20 pacientes con inhibidores de alta respuesta al factor VIII ocasionalmente presentaron respuestas anamnésicas luego del tratamiento con CCP ó CCPA. El antígeno de factor VIII, medido en ampollitas de un CCP y de dos CCPA, fue 11.7, 14.1 y 117 unidades/ampolleta, respectivamente. El factor VIII se encontraba presente principalmente como cadena ligera. Sólo se encontraron pequeñas cantidades de factor von Willebrand y solamente en un CCPA. Por ende, el factor VIII presente en estos concentrados es modificado, degradado y disociado del FvW.

Chavin SI, Siegel DM, Rocco TA, Olson JP. Acute myocardial infarction during treatment with an activated prothrombin complex concentrate in a patient with factor VIII deficiency and a factor VIII inhibitor. *Amer J Med* 1988; 85:245-249.

Los autores analizan los primeros nueve casos reportados de tales pacientes, de los cuales seis eran menores de 30 años y cuatro menores de 20 años. Se contó con resultados patológicos de cinco pacientes. Se observaron hemorragias del miocardio, pero no hubo evidencia de aterosclerosis o trombosis. Algunos pacientes también presentaban infartos antiguos. El infarto de miocardio tendió a estar relacionado con el uso de altas dosis de concentrado durante varios días.

Hough RE, Hampton KK, Preston FE, Channer KS, West J, Makris M. Recombinant VIIa concentrate in the management of bleeding following prothrombin complex concentrate-related myocardial infarction in patients with haemophilia and inhibitors. *Brit J Haematol* 2000; 111:974-979.

Se incluye un análisis de 16 casos publicados de infarto de miocardio después del uso de CCP ó CCPA.

Peerlinck K, Vermynen J. Acute myocardial infarction following administration of recombinant activated factor VII (NovoSeven) in a patient with haemophilia A and inhibitor. *Thromb Haemost* 1999; 82:1775-6.

Un paciente de 72 años recibió un bolo de 102 ug/kg y luego un total de 1 mg mediante infusión continua, así como ácido tranexámico, antes de una extracción dental. Inmediatamente después de la extracción tuvo un infarto de miocardio. El paciente sobrevivió por lo cual no hay informe patológico. Los autores se preguntan si el factor tisular, expuesto en placas ateroscleróticas, atrae al factor VII activado y esto causa el infarto de miocardio.

Diness V, Bregengaard C, Erhardtson E, Hedner U. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in a rabbit stasis model. *Thromb Res* 1992; 67:233-241.

Se infundieron dosis típicas de rFVIIa o de FEIBA a conejos en segmentos venosos aislados. Ambos medicamentos se relacionaron con la formación de trombos menores después de 10 minutos y con la formación definitiva de trombos a los 30 minutos. FEIBA se relacionó con una disminución considerable del conteo plaquetario y los niveles de fibrinógeno a las tres horas, pero no así el rFVIIa.

Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002; 8:83-90.

Para el periodo más reciente de 10 años de vigilancia post-comercialización se documentaron 16 eventos trombóticos adversos, una incidencia de 4.05 por 10⁵ infusiones. Estos eventos incluyeron siete casos de CID y cinco de infarto de miocardio. Había factores de riesgo conocidos en 13 de las 16 instancias, incluyendo sobredosis en la mitad de los casos.

Inducción de inmunotolerancia.

Protocolo de Bonn y programas domiciliarios similares

Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor VIII infusion in haemophilia with factor VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977; 2:933.

Se describe la primera experiencia en inducción de tolerancia en Bonn.

Sultan Y, White GC, Aronstam A, Bosser C, Brackmann HH, Brochier G, Gormsen J, Mariani G, Roberts HR, Scarabin Y, Scharrer I, Scheibel E. Hemophilic patients with an inhibitor to factor VIII treated with high dose factor VIII concentrate: Results of a collaborative study for the evaluation of factor VIII inhibitor titre, recovery and half life of infused factor VIII. *Nouv Rev Fr Hematol* 1986; 28:85-59.

En este excelente estudio, realizado debido a las dudas expresadas respecto al éxito de la tolerancia inmune, los autores evaluaron a 18 pacientes, la mayoría de ellos del centro de Bonn, quienes habían completado la inducción de la tolerancia inmune. Doce pacientes ya no tenían inhibidor detectable y seis presentaban inhibidores cuestionables o muy bajos (máximo 2.4 UB), comportándose como de baja respuesta. Ahora todos pueden recibir tratamiento con factor VIII.

Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann HH. Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the 'Bonn protocol': Predictive parameters for therapy duration and outcome. *Vox Sang* 1999; 77 (suppl 1): 49-54.

En los primeros años de la tolerancia inmune, el protocolo de Bonn tenía dos fases. En la primera fase se administraban 100 U/kg de FVIII y 50 U/kg de FEIBA, dos veces al día hasta que el nivel del inhibidor bajaba a menos de una UB y era posible medir el factor VIII plasmático luego de una infusión. En la segunda fase se administraban 150 U/kg de FVIII diariamente, sin FEIBA, hasta que el inhibidor desaparecía completamente y el T_{1/2} del factor VIII infundido era normal. En años recientes, los pacientes bajo el protocolo de Bonn reciben la dosis de la segunda fase inmediatamente y no se les administra FEIBA.

Los autores analizan las respuestas de 60 pacientes (36 de alta respuesta y 24 de baja respuesta) en quienes la inducción de la tolerancia inmune se completó (52) o se suspendió (8). La tolerancia se logró en 52 pacientes (86.7%). En 41 pacientes cuyo tratamiento fue continuo, la media de tiempo hasta que el inhibidor fue menor a una UB fue de tres meses, y la media para lograr un T_{1/2} normal fue de 11.6 meses. En 11 pacientes cuyos programas de tolerancia fueron interrumpidos, la media de tiempo hasta que el inhibidor fue menor a una UB fue de 18.8 meses, y la media para un T_{1/2} normal fue de 39.9 meses. Se logró la tolerancia completa en cinco pacientes cuyos niveles iniciales eran mayores a 100 UB. Se usaron vías centrales en cinco pacientes y todas las vías se infectaron.

Ewing NP, Sanders NL, Dietrich SL, Kasper CK. Induction of immune tolerance to factor VIII in hemophiliacs with inhibitors. *JAMA* 1988; 259:65-68.

En esta primera serie norteamericana, nueve de 12 pacientes lograron tolerancia completa en menos de 11 meses con una dosis diaria de 50 U/kg de factor VIII. Los tres pacientes que no tuvieron éxito incluyeron uno con una gran delección del gen (diagnosticada en fecha posterior), quien no respondió en absoluto, y dos que habían concluido un tratamiento intensivo con factor VIII dos meses antes de iniciar el régimen de tolerancia. Dichos dos pacientes sí respondieron, pero lentamente, al pasar de los años.

Van Leeuwen EF, Mauser-Bunschoten EP, van Dijken PJ, Kok AJ, Sjamsoedin-Visser EJM, Sixma JJ. Disappearance of factor VIII:C antibodies in patients with haemophilia A upon frequent administration of factor VIII in intermediate or low dose. *Br J Haematol* 1986; 64:291-297.

Estos investigadores holandeses administraron 25 U/kg de factor VIII día por medio a 18 pacientes con hemofilia A e inhibidores por debajo de 9 UB. Detuvieron la inducción de la tolerancia si el nivel de inhibidor llegaba a más de 80 UB. Al momento de la publicación, 12 pacientes habían logrado la tolerancia.

Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, van den Berg HM. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995; 86:983-988.

Los autores actualizaron los resultados que obtuvieron durante 13 años de bajas dosis para la inducción de la tolerancia inmune con 25 U/kg de factor VIII día por medio. La tolerancia se logró en 87% de 24 pacientes con hemofilia A severa e inhibidores. Se presentan excelentes cuadros y gráficas.

Mariani G, Scheibel E, Nogao T, Kasper CK, Ewing NP, Mauser-Bunschoten E, Ghirardini A, Bellocco R, Brackmann HH. Immunotolerance as treatment of alloantibodies to factor VIII in hemophilia. *Seminars in Hematology* 1994; 31 (suppl 4):62-64.

Este registro internacional incluyó 204 pacientes que se sometieron a la tolerancia inmune. De éstos, 82.3% eran de alta respuesta con historia de nivel de inhibidor mayor a 10 UB. Se observaron mayores tasas de éxito en pacientes con niveles de inhibidor más bajos al inicio, así como en pacientes en quienes se utilizaron dosis más elevadas de factor VIII; se utilizaron más de 100 U/kg/día.

DiMichele DM, Kroner BL. Analysis of the North American immune tolerance registry (NAITR) 1993-1997: Current practice information. *Vox Sang* 1999; 77 (suppl 1):31-32.

La exitosa inducción de la tolerancia inmune se correlacionó con niveles más bajos de inhibidor al inicio. No se encontró correlación con el rango de dosis estudiado que fue de <50 a 199 U/kg/día de factor VIII (pero principalmente 50-100 U/kg/día).

Protocolo de Malmo, tratamiento intensivo para pacientes hospitalizados

Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide and factor VIII. *New Eng J Med* 1988; 318:947-950.

En nueve de 11 pacientes con hemofilia A e inhibidor, el inhibidor desapareció después de dos a tres semanas de un régimen de tratamiento hospitalario intensivo y la tolerancia pareció ser estable durante el seguimiento. Uno de tales cursos de tratamiento fue suficiente en siete casos y dos pacientes requirieron dos de dichos cursos de tratamiento. Dos presentaron respuestas inadecuadas. El protocolo se definió como sigue:

1. *inhibidores de más de 10 UB se redujeron por plasmaféresis con adsorción extracorpórea de anticuerpos;*
2. *se administró suficiente factor VIII para neutralizar el inhibidor restante circulante, elevar el nivel plasmático de factor VIII a 40-100 U/dl y mantenerlo durante los días subsiguientes en 30-80 U/dl;*

3. *se administró ciclofosfamida justo antes de la primera dosis de factor VIII, en dosis de 12-15 mg/kg por vía intravenosa, durante dos días, seguida de 2-3 mg/kg orales durante ocho a 10 días.*
4. *Se administraron 2.5-5 gramos de IgG por vía intravenosa, inmediatamente después de la primera dosis de factor VIII y después, empezando el día cuatro, en dosis de 0.4 gramos/kg durante cinco días. Luego del intenso curso de tratamiento se continuó el factor VIII en forma profiláctica a fin de mantener la supresión. Los autores señalan que la cantidad total de factor VIII usada fue equivalente a la utilizada en un mes o menos con el protocolo de Bonn.*

Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg BM, Nilsson IM. Tolerance induction using the Malmo treatment model 1982-1995. *Haemophilia* 1999; 5:32-39.

Con excelente detalle, los autores analizan resultados de inducción de la tolerancia con el protocolo de Malmo. La tolerancia se logró en 10 de 16 pacientes con hemofilia A e inhibidores del factor VIII, y en seis de siete pacientes con hemofilia B e inhibidores del factor IX. (Uno de los pacientes con hemofilia B recayó a los seis meses y otro curso de tratamiento no logró reinducir la tolerancia). En general, 12 pacientes lograron la tolerancia después de un solo curso del protocolo y cuatro más lo hicieron luego de dos o más cursos. La posibilidad de éxito fue mejor en aquéllos con bajos niveles de inhibidor al inicio, historia de bajos niveles de inhibidor y un largo intervalo desde la última terapia de reemplazo. La duración real del tratamiento en los pacientes exitosos fue de 13 a 39 días. El uso promedio de factor VIII durante una media de 20 días fue de 162 mil unidades. El uso promedio de factor IX durante una media de 23 días fue de 219 mil unidades. (Nótese que el porcentaje de éxito en la inducción de la tolerancia para la hemofilia B fue bueno, en riguroso contraste con los regímenes ambulatorios).

Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O. Induction of split tolerance and clinical cure in high-responding hemophiliacs with factor IX antibodies. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83:9169-9173.

De seis a 19 días después de iniciada la inducción de la tolerancia en cuatro pacientes con hemofilia B e inhibidores, apareció un nuevo anticuerpo IgG4 no neutralizante, que formó inmunocomplejos con el factor IX infundido.

Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O, Dahlback B. Noncoagulation inhibitory factor VIII antibodies after induction of tolerance to factor VIII in hemophilia A patients. *Blood* 1990; 75:378-383.

Los autores demostraron la presencia de un nuevo anticuerpo IgG4 no neutralizante en seis pacientes con hemofilia A que habían sido sometidos a inducción de la tolerancia. El anticuerpo se combina con el factor VIII, pero no lo neutraliza o reduce su T_{1/2}.

Gilles JG, Desqueper B, Lenk H, Vermylen J, Saint-Remy JM. Neutralizing anti-idiotypic antibodies to factor VIII inhibitors after desensitization in patients with hemophilia A. *J Clin Invest* 1996; 97:1382-1388.

Los autores dieron seguimiento a dos pacientes con hemofilia A severa e inhibidores durante la inducción de la tolerancia inmune. Se descubrieron anticuerpos anti-idiotípicos que neutralizan la capacidad inhibidora de los anticuerpos contra el factor VIII. Los autores argumentan que los inhibidores del factor VIII no desaparecen después de la inducción de la tolerancia, sino que son desarmados por los anticuerpos anti-idiotípicos.