



INMUNOTOLERANCIA EN PACIENTES CON HEMOFILIA e INHIBIDORES

INTRODUCCION

- Hoy día, la aparición de inhibidores en hemofilia es la complicación más temida en hemofilia.
- Su presencia, aunque no conlleva una mayor incidencia de episodios hemorrágicos, sí que dificulta el tratamiento de los mismos.
- Su aparición repercute negativamente en la calidad de vida de los pacientes hemofílicos e incrementa considerablemente el costo económico de su tratamiento

- Suelen aparecer tras las primeras exposiciones al factor VIII
- Pueden ser permanentes o transitorios
- Los permanentes, según sea su capacidad neutralizante, se clasifican en altos o bajos respondedores.

Bajo respondedor: Presenta leve/nula respuesta anamnésica
<5 BU/ml. tras la administración de factor

Alto respondedor: Presentan intensa respuesta anamnésica
>5 BU/ml tras la administración de factor

- Los transitorios desaparecen espontáneamente y son bajo respondedores

APARICION DEL INHIBIDOR

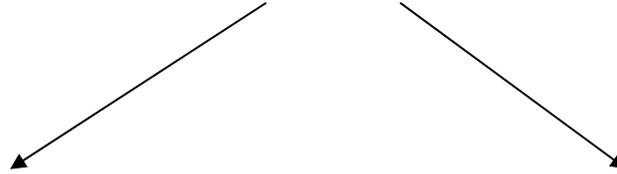
FACTORES ENDOGENOS

- Tipo de mutación
- Raza
- Antecedentes familiares de inhibidores

FACTORES EXOGENOS

- Edad de la primera administración
- Intensidad en dosis y tiempo de las primeras administraciones. → Cirugías
- Coeventos estimulantes del sistema inmune

TRATAMIENTO PACIENTES HEMOFILICOS CON INHIBIDORES



TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS HEMORRAGICOS

- AGENTES By pass (altos respondedores)
- Dosis Atas de factor deficitario (bajos respondedores)

ERRADICACION DE LOS INHIBIDORES **INMUTOLERANCIA**

INMUNOTOLERANCIA

Es el único tratamiento que potencialmente ha erradicado los aloanticuerpos en pacientes hemofílicos
Es la inducción a un nuevo estado de tolerancia inmune a través de la administración de grandes dosis de factor VIII.

Se piensa que el mecanismo de esta tolerancia periférica se debe a una deleción de la célula T clonal seguido a la persistente estimulación antigénica, un proceso llamado "apoptosis inducida por activación"

VARIABLES DE LOS REGISTROS RELACIONADAS CON BUEN PRONÓSTICO DE INMUNOTOLERANCIA

- Título del inhibidor al inicio de la inmunotolerancia
- Título histórico del inhibidor
- Edad al inicio de la inmunotolerancia
- Intervalo entre el diagnóstico y el inicio de inmunotolerancia
- Status inflamatorio durante la inmunotolerancia
- Dosis del FVIII utilizado

ÉXITO DE TRATAMIENTO

Negativización del inhibidor

Recuperación normal del factor transfundido

Normalización de vida media

Ausencia de respuesta anamnésica

¿QUE PRODUCTO DEBEMOS UTILIZAR PARA
ASEGURAR MEJORES RESULTADOS EN
INMUNOTOLERANCIA?

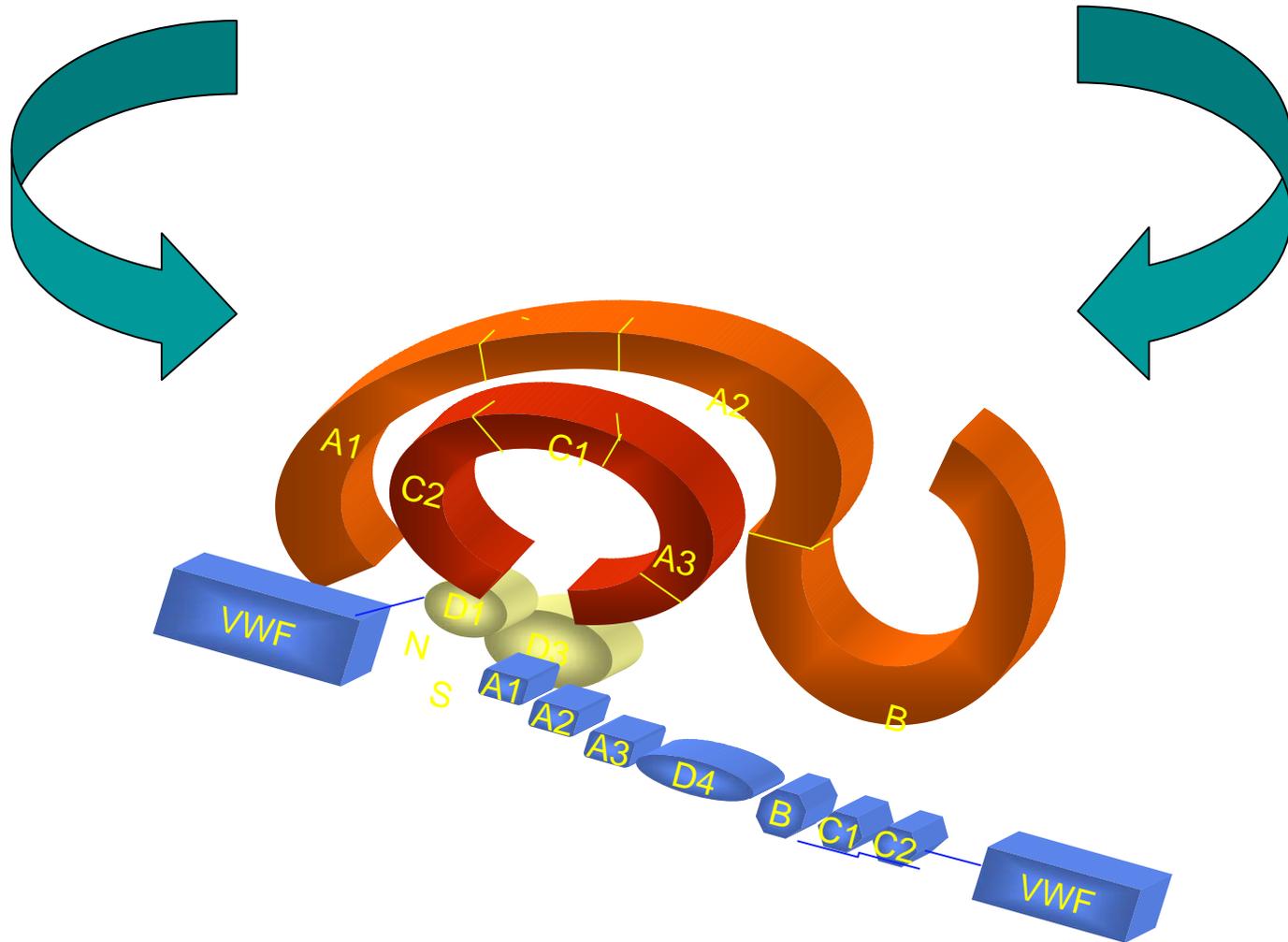
DESDE HACE AÑOS EXISTE MUCHA DISCUSION SOBRE EL TIPO DE PRODUCTO QUE DEBEMOS UTILIZAR PARA TENER MENOS COMPLICACIONES CON APARICION DE INHIBIDORES:

USO DE PRODUCTOS PLASMATICOS VS RECOMBINANTES

EN CONSECUENCIA A LO ANTERIOR EXISTE TAMBIEN MUCHA DISCUSION SOBRE EL PRODUCTO A UTILIZAR PARA GARANTIZAR ÉXITO EN INMUNOSUPRESION:

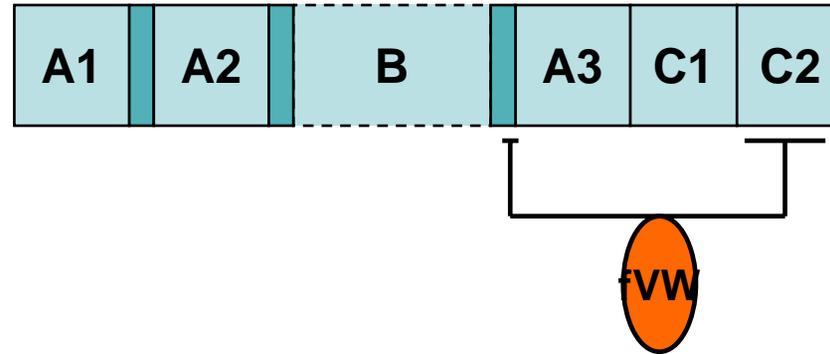
USO DE PRODUCTOS PLASMATICOS VS RECOMBINANTE

¿ QUÉ HACE LA DIFERENCIA EN
AMBAS DISCUSIONES ?



EXISTEN VARIOS PROTOCOLOS PARA LA INDUCCION DE IT QUE HAN UTILIZADO PRODUCTOS CON BAJO , INTERMEDIO Y ALTO CONTENIDO DE VON WILLEBRAND.....LAMENTABLEMENTE NO SON COMPARABLES ENTRE SI, SON ESTUDIOS NO CONTROLADOS Y CON GRUPOS QUE DIFIEREN EN MUCHOS ASPECTOS

ANTECEDENTES



Anticuerpos van dirigidos a los epítopes de la cadena pesada y cadena liviana

En frecuencia: Con uso de pFVIII: A2 y A3,C1,C2

Con uso de rFVIII: A2 Y C2

1. Shima y luego Suzuki. Demostraron que anticuerpos anti C2 inhiben el sitio de enlace del FVIII al von Willebrand (vW) y que estos anticuerpos son menos neutralizantes a los liofilizados que contienen vW.

Br J Haematol 1995; 91:714-21

Thromb Haemost 1996; 76: 749-54

2. Kreutz 1996 informa de cuatro casos de pacientes que fueron resistentes a IT con monoclonal y recombinante de factor VIII y que se hicieron tolerantes después del cambio a productos con contenido de vW. Este trabajo fue el pie para mayores estudios.

3. En 2003 Kreutz publica resultados retrospectivos de éxito de tratamiento entre los años 1979 a 1993 (21 pacientes) con productos FVIII/FvW y 1993 a 2001 (14 pacientes) tratados con monoclonal/recombinante FVIII:

91% de éxito a los 4 meses con los primeros vs 29% los segundos.

Hematologica 2003; 88(Suppl.9): 17-20

Otros ejemplos son Auserwold et al. 91% vs 54%

Hematologica 2003;88:21-5

4. FVIII/FvW en altas dosis mejor respuesta a IT en pacientes con mal pronóstico.

Factores de bajo pronóstico: comienzo retardado de ITI de >2a, edad >6 años, inhibidor pico >200 BU, valoración del inhibidor > 10 BU al comienzo de ITI

JThromb Haemost 2005;3(suppl.1) A207

ESTUDIOS MÁS RECIENTES

Heisel Kurth Study: (Alphanate y otros FVIII/FVW) Heisel et al.

Haemophilia 2008; 14, 50-55

Estudio multicéntrico en EE.UU. En pacientes con bajo pronóstico.

11 pacientes; 7 alcanzaron tolerancia parcial y 3 total

DiMichele Study: (Alphanate) Di Michile et al. *Haemophilia 2008*;

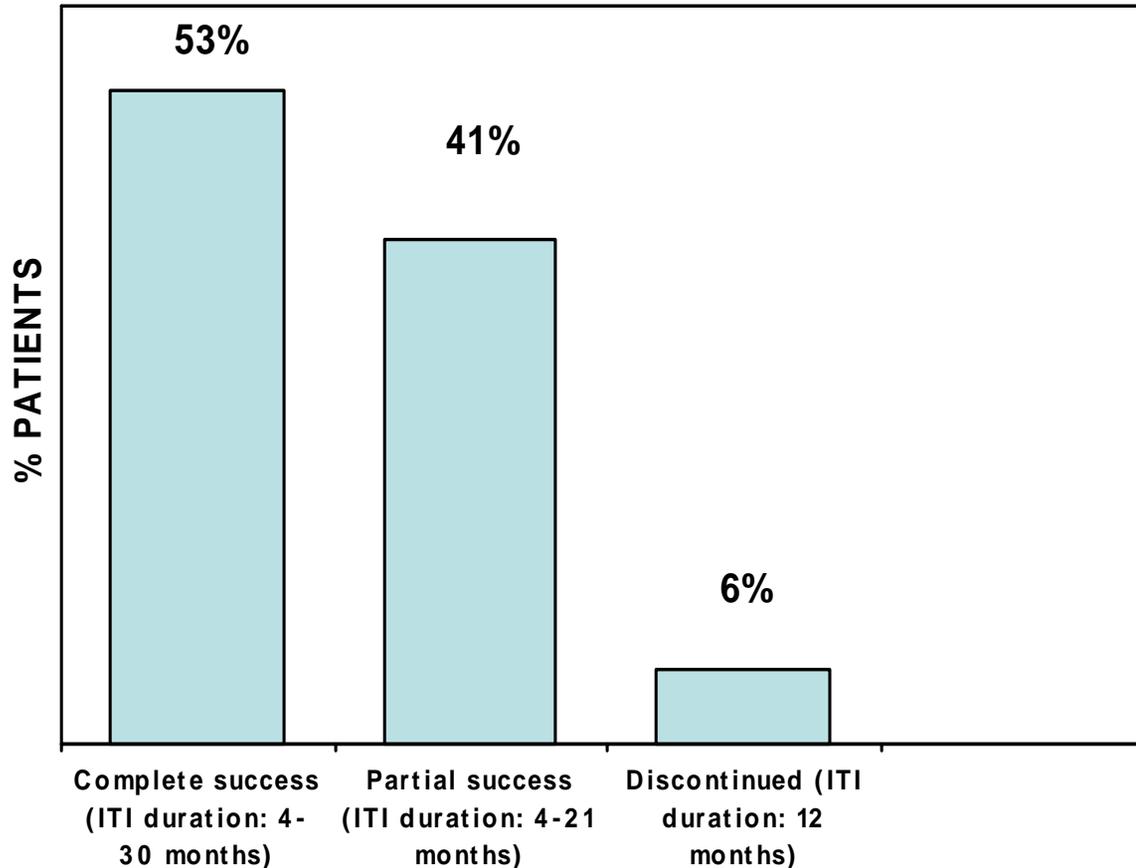
- Exitos en 100% de los casos sin IT previa, 71%

tolerancia completa y 21% parcial

FIThNES/RITS (Fanhdi)

Gringeri et al. *Haemophilia* 2007; 13, 373-379

Experiencia italo-española en ITT naïve y de rescate (Fanhdi demostró altas tasas de éxito)



HIPOTESIS DE ACCION DE FVIII/FvW EN IT

El FvW enlentecería la degradación del FVIII "in vivo" y
aumentaría el tiempo de exposición del Ag (FVIII) a la célula B

Auserwald G. Haematologica 2003; 88 (Suppl 9): 21-

Berntorp E. Haemophilia 2001; 7 :109-13

Federici AB Haematologica 2003;88 (Suppl. 9) :3-12

El FvW bloquearía a los inhibidores dirigidos frente a cadena ligera
y aumentaría el tiempo de exposición del Ag (FVIII) a la célula B

Suzuki T Thromb Haemost 1996;76:749-54

Morichica S Br J Haematol 1997;98:901-6

AUNQUE NO HAY EVIDENCIA CIENTÍFICA
HAY TRABAJOS EXPERIMENTALES
Y CLÍNICOS QUE SUGIEREN QUE SON MÁS
EFICACES LOS CONCENTRADOS DE
FACTOR VIII CON ALTO CONTENIDO EN FVW

GRACIAS