

2010

Recomendaciones sobre Inmunotolerancia en Hemofilia

Villar A, Alonso C, Altisent C, Aznar JA, Batlle J, Bermejo N, Blázquez A, Galmes B, García-Frade LJ, Haya S, Iruín G, López-Cabarcos C, Lucía JF, Mingot ME, Moreno M, Rodríguez-Martorell FJ, Sedano C, Simón MA, Soriano V, Tizzano EF, Turnés J, Liras A.



**Real Fundación
VICTORIA EUGENIA**

COMISIÓN CIENTÍFICA DE LA REAL FUNDACIÓN VICTORIA EUGENIA

Reservados todos los derechos. De conformidad con lo dispuesto en el art. 534-bis del Código Penal vigente. Prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin previo consentimiento de la editorial.

Ediciones de la Real Fundación Victoria Eugenia y
Federación Española de Hemofilia
Servicio de Publicaciones
Sinesio Delgado, 4 - Teléfs.: 91 314 65 08 / 91 314 78 09
28029 MADRID
ISBN: 978-84-693-1566-8
Depósito Legal: M-18.617-2010
Impresión: EFCA, S.A.

RECOMENDACIONES SOBRE INMUNOTOLERANCIA EN HEMOFILIA

RECOMENDACIONES SOBRE INMUNOTOLERANCIA EN HEMOFILIA

Villar A, Alonso C, Altisent C, Aznar JA, Batlle J, Bermejo N, Blázquez A, Galmes B, García-Frade LJ, Haya S, Iruín G, López-Cabarcos C, Lucía JF, Mingot ME, Moreno M, Rodríguez-Martorell FJ, Sedano C, Simón MA, Soriano V, Tizzano EF, Turnés J, Liras A.

INTRODUCCIÓN

La Hemofilia es un trastorno hemorrágico que se caracteriza por frecuentes episodios de sangrado, que afectan particularmente a articulaciones y músculos. Su tratamiento actual con factores de la coagulación es tan solo paliativo ya que controla las hemorragias, previniendo la artropatía hemofílica crónica y la muerte prematura. Aún siendo este tratamiento muy eficaz presenta la importante complicación de generar inhibidores (anticuerpos) contra los factores exógenos perfundidos (73).

Los inhibidores son anticuerpos (anti-factor) neutralizantes que interfieren con la función del factor FVIII (FVIII) o del factor IX (FIX) en la cascada de la coagulación (**Figura 1**). Constituye la complicación más importante asociada al tratamiento de la Hemofilia. Esto ocurre en un 25-35% en la Hemofilia A grave (1, 71), en un 7-10% en la Hemofilia moderada y leve (2, 71) y en <5% en la Hemofilia B (71).

Mientras que la detección y cuantificación de inhibidores están perfectamente establecidas (54), las causas que desencadenan esta respuesta, aunque se basan en mecanismos puramente inmunológicos, no se han esclarecido todavía exactamente, ya que se dan interacciones muy complejas entre componentes genéticos y circunstancias no genéticas, lo que hace que se produzcan inhibidores en unos pacientes y en otros no.

La presencia de un inhibidor no incrementa la mortalidad, pero sí la morbilidad y el coste del tratamiento (55) ya que los pacientes no responden al tratamiento convencional y hay que utilizar agentes de corto-circuito (agentes baipaseantes) como son los concentrados del complejo protrombínico activado (CCPA) FEIBA® (compuesto fundamentalmente por FII y FXa) (**Figura 1**) o el FVII activado. Ambos productos son efectivos y controlan el 80% de los episodios hemorrágicos en los pacientes con un alto título de inhibidor, incluyendo los sangrados peri operatorios (3-10). Además, las técnicas actuales disponibles de laboratorio no permiten establecer una correlación directa entre las dosis y la eficacia de estos compuestos, ni predecir sus complicaciones (11). Por esta razón, en particular los pacientes con un alto título de inhibidor, sufren sangrados articulares con la consecuente artropatía y discapacidad.

Hace más de 30 años que se inició la inmunotolerancia con el objeto de eliminar el inhibidor y restablecer los parámetros farmacocinéticos normales del FVIII/IX en los pacientes, con el fin de reducir riesgos hemorrágicos y mejorar su calidad de vida.

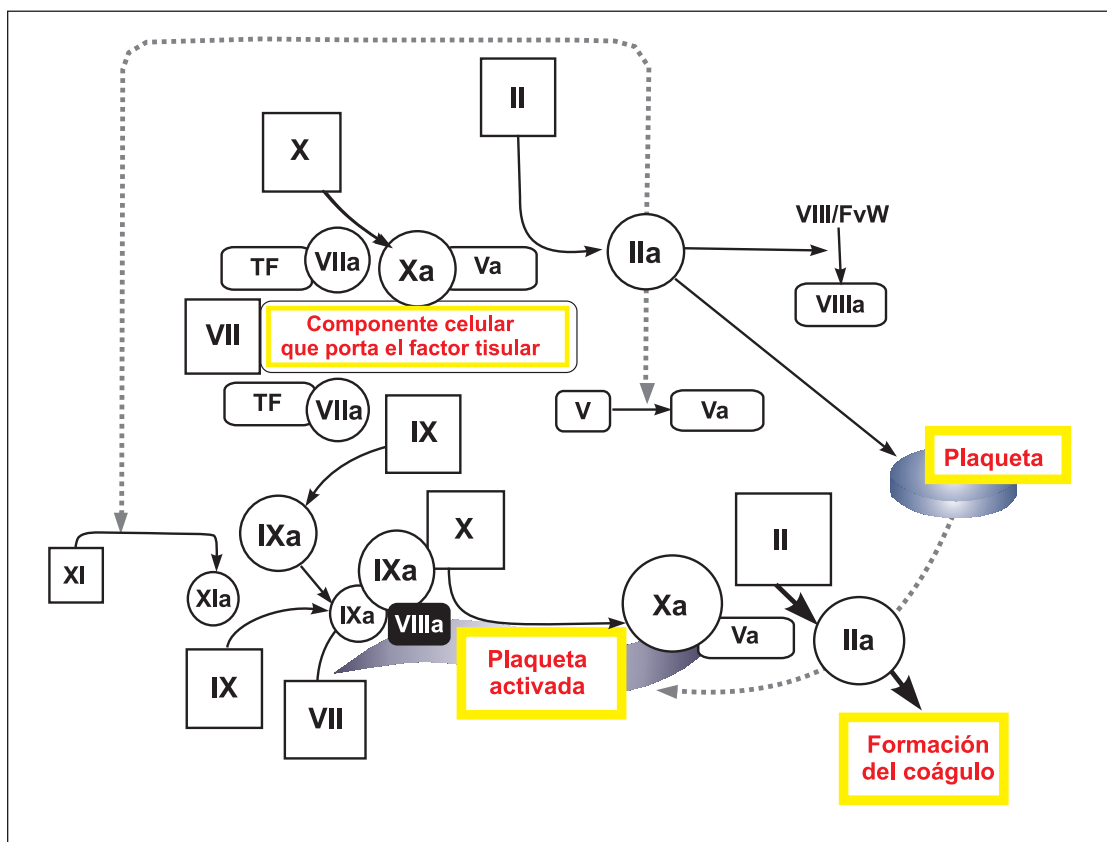


Figura 1. Cascada de la coagulación sanguínea en la que intervienen los distintos factores de la coagulación, extrínsecos e intrínsecos, así como los componentes celulares (Tomado de Ref. nº 36).

El protocolo de Bonn de inmunotolerancia fue descrito, por primera vez, en 1977 (12). En general, los distintos regímenes de inmunotolerancia utilizan ininterrumpidamente la exposición a FVIII/IX en periodos que pueden ir desde los pocos meses hasta más de 2 años, todo con el fin de inducir la tolerancia al antígeno. A lo largo de estas tres décadas las experiencias clínicas con las distintas modalidades de tratamiento han conducido a la evidencia científica directa de que la inmunotolerancia es la mejor alternativa que se puede utilizar en pacientes con inhibidor. Esta evidencia se apoya tanto en pequeños estudios como en los tres protocolos principales de inmunotolerancia, el Internacional, el Alemán y el Norteamericano. Quedan pendientes los resultados del Protocolo Internacional de Inmunotolerancia que se inició en 2002 y en el que intervienen 96 centros de 25 países.

El objetivo de las presentes recomendaciones sobre Inmunotolerancia en Hemofilia es describir las últimas normas internacionales sobre el desarrollo y posibilidades de esta alternativa terapéutica.

FORMACIÓN DE INHIBIDORES

Los estudios en pacientes con Hemofilia A grave previamente no tratados (PUPs), demuestran que la mayoría de los inhibidores aparecen en los primeros años de vida (1,7-3,3 años), con mayor riesgo en los 50 primeros días de exposición a los concentrados de factor, con una media de 9 días (13). El conocimiento de las condiciones o circunstancias que predisponen a que unos pacientes desarrollen inhibidor y otros no, es fundamental para predecir el desarrollo de un inhibidor. Los mecanismos desencadenantes son puramente inmunológico-

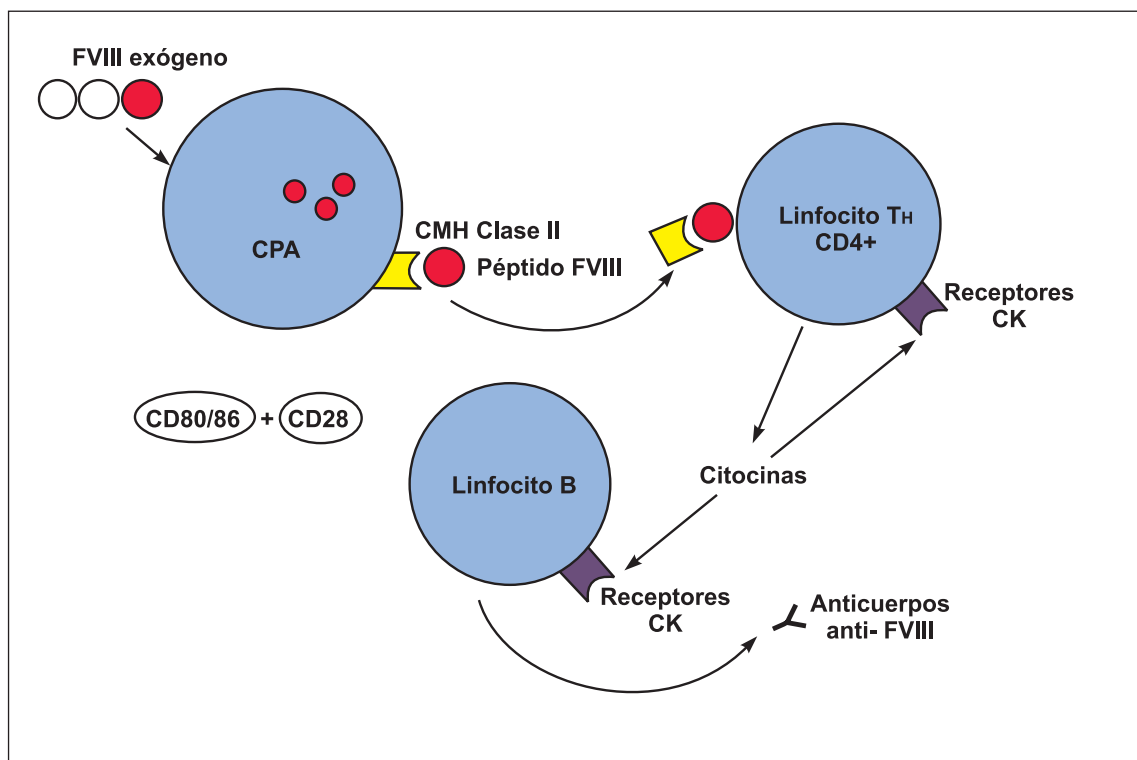


Figura 2. Mecanismos inmunológicos implicados en el desarrollo de inhibidores. CPA, célula presentadora de antígeno; CMH, complejo mayor de histocompatibilidad; $T_H CD4^+$, linfocitos T colaboradores $CD4^+$; CK, citocinas; CD80/86, CD28, moléculas de superficie que unidas estimulan a los linfocitos T para producir citocinas (Tomado de Ref. nº 58).

cos y generales para cualquier respuesta inmune frente a un antígeno extraño y se basan en interacciones moleculares y celulares muy complejas (**Figura 2**).

La tolerancia o intolerancia (rechazo) frente a un antígeno (en este caso FVIII/IX) se basa en diferenciar lo propio de lo extraño. En determinados pacientes con Hemofilia esto no sucede y reconocen como altamente extraño al factor antihemofílico que se les perfunde. La predisposición al desarrollo de inhibidores esta influenciada por factores congénitos (genéticos) y factores no genéticos (**Tabla 1, Figura 3**).

Entre los factores propios del paciente (los genéticos) es bien conocido que mutaciones como las grandes deleciones, mutaciones sin sentido y la inversión del intrón 22, son condicionantes de alto riesgo de inducción de inhibidores e incluso se relacionan con altos niveles de inhibidor, aunque no siempre este condicionante es predictivo de una clínica más o menos severa. La influencia y relación entre la mutación y determinados polimorfismos pueden jugar un papel importante en la respuesta inmune de cada individuo (14-17). La distinta respuesta y comportamiento de las células inmunes pueden jugar también un papel relevante (18).

Las distintas variables relacionadas con el tratamiento juegan también su papel, como se evidencia por la discordancia entre gemelos monocigóticos (19). En algunos estudios se demuestra una posible relación con la exposición al factor antes de los seis meses de edad (20, 21). Sin embargo, en el estudio Canal, lo que parece tener más importancia es la intensidad del tratamiento en edades tempranas hasta los 18 meses. También parecen ser un factor de riesgo los procedimientos quirúrgicos asociados a la primera exposición a factor (65% de riesgo) frente a una situación en que no hay indicación quirúrgica (23% de riesgo).

Tabla 1. Factores de riesgo de desarrollo de inhibidores frente al factor VIII. **FVIII**, factor VIII; **CMH-II**, complejo mayor de histocompatibilidad de clase II; **TNF-alfa**, factor de necrosis tumoral alfa; **CTLA-4**, proteína 4 asociada a linfocitos T (Tomado de Refs. nº 56 y nº 57).

Factores genéticos	Factores no genéticos
• Tipo de mutación del gen del FVIII • Polimorfismos del FVIII • CMH-II • Historia familiar de inhibidores • Etnia • Polimorfismos genéticos en los reguladores de inmunoglobulinas: – Interleucina 10 (IL-10) – TNF-alfa – CTLA-4	• Edad en la primera exposición al factor • Tiempo (días) de exposición al factor • Traumas/cirugías • Infecciones • Procesos inflamatorios • Vacunaciones • Tipo de concentrado • Régimen de tratamiento • Modo de administración del factor

También es un factor de riesgo una exposición mayor de 5 días consecutivos al concentrado. El tipo de factor también podría influir en el desarrollo de inhibidores (22-25).

En contraste, aquellos pacientes que están en profilaxis parecen tener menos riesgo (26, 37).

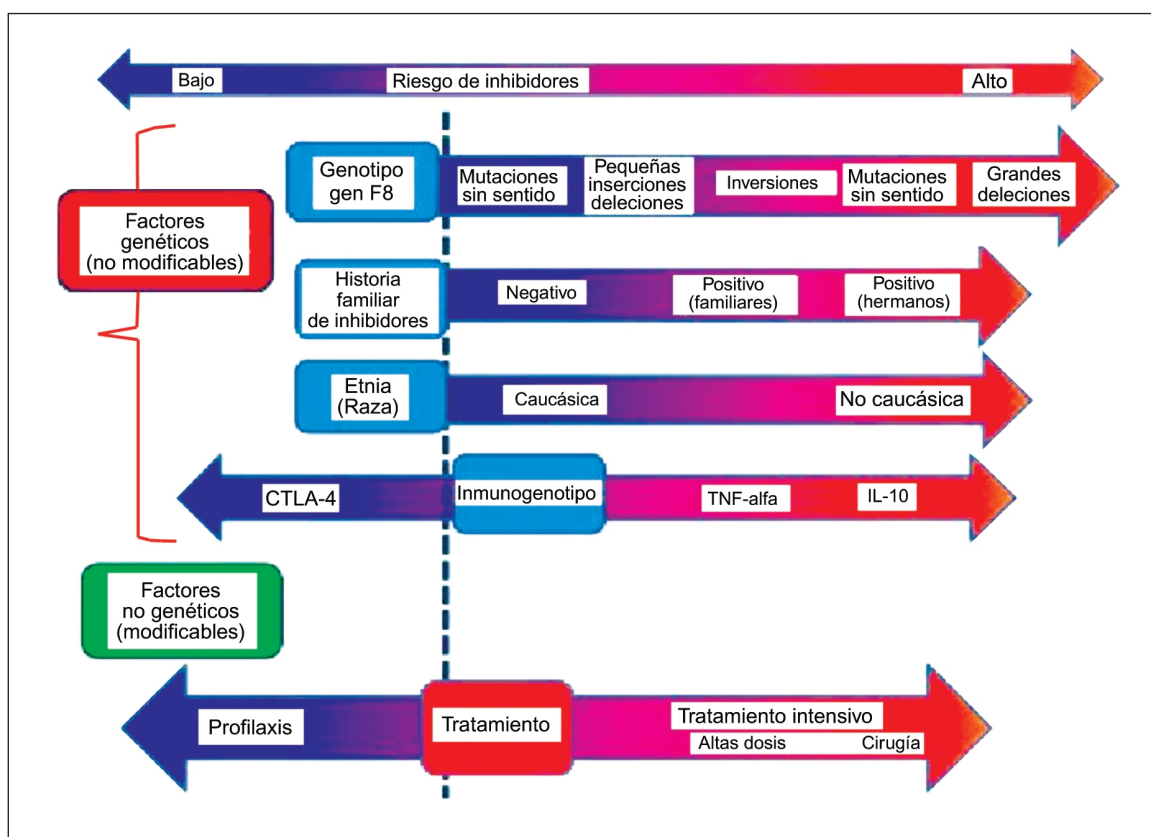


Figura 3. Efectos protectores y de predisposición, genéticos y no genéticos, que pueden influir en el riesgo de desarrollar inhibidores (Tomado de Ref. nº 57).

INMUNOTOLERANCIA EN PACIENTES CON HEMOFILIA A GRAVE

¿Qué es la inmunotolerancia?

La inmunotolerancia es una estrategia que persigue desensibilizar el sistema inmune de los pacientes frente al FVIII o al FIX mediante una exposición intensiva y repetida a estos factores que actúan como antígenos y que desencadenan la respuesta inmune de defensa del organismo.

El éxito de esta estrategia en Hemofilia A, para eliminar el inhibidor de forma permanente, ronda el 75% en un tiempo medio de 1-3 años. Se recomienda en pacientes con inhibidores de alta respuesta.

Aunque ya han pasado más de 30 años desde la primera experiencia en la inducción de inmunotolerancia en Bonn (Alemania) (12), sin embargo, el mecanismo de acción de la inmunotolerancia aún no se ha esclarecido completamente. Se requieren más estudios inmunológicos ya que, en la actualidad, tan solo se actúa sobre la base de experiencias y resultados empíricos muy poco estandarizados en el ámbito mundial.

¿Cuándo iniciar la inmunotolerancia?

En un meta-análisis de 437 pacientes que incluye el Registro Internacional de Inmunotolerancia (IITR) y el Registro Norteamericano de Inmunotolerancia (NAITR) (26, 27, 30), los dos parámetros con significación estadística a tener en cuenta para pronosticar el éxito, es el valor máximo y el valor antes de iniciar la inmunotolerancia de los niveles (título) de inhibidor. El éxito se consigue en el 82% de los casos cuando el valor antes de la inmunotolerancia era <50 UB, disminuyendo las posibilidades de éxito inversamente a este valor. Esta correlación también fue observada en el Registro Alemán de Inmunotolerancia (28). Por lo tanto, estos parámetros deben de tenerse en cuenta, recomendándose no iniciar la inmunotolerancia hasta que el título de inhibidor no sea <10 UB. Hay evidencias de que el éxito será más probable cuando los niveles iniciales son <5 UB.

A pesar de estas recomendaciones los niveles iniciales de inhibidor no representan siempre un punto de corte y de decisión perfectamente inamovibles. Hay veces que habrá que retrasar la inmunotolerancia de 3-6 meses, que suele ser el tiempo medio para que el título de inhibidor sea <10 UB. Si esto no se da no se debe retrasar la inmunotolerancia más de 25 meses, vigilando periódicamente el título del inhibidor. Durante este tiempo se debe evitar la exposición al factor, utilizando agentes baipaseantes y si es posible evitando el FEIBA® ya que contiene trazas de FVIII y puede provocar una repuesta anamnésica (29) (**Figura 4**).

Cuando los sangrados puedan comprometer la vida del paciente o se produzcan hemorragias de alta morbilidad (hemartrosis con grave riesgo de articulación diana) puede ser prudente iniciar la inmunotolerancia antes de que el título sea <10 UB. Existe una fuerte asociación en el registro IITR, en sentido positivo, entre el éxito en la inmunotolerancia y el intervalo desde que se diagnostica el inhibidor y el inicio de la inmunotolerancia, mientras que en el registro NAITR no hay relación significativa. Sin embargo, en ambos registros el éxito es más fácil de conseguir cuando este periodo no es mayor de 5 años (51% en el IITR y 57% en el NAITR).

Recomendaciones del inicio de la inmunotolerancia

1. Posponer el inicio hasta que el título de inhibidor sea <10 UB ya que puede ser más beneficioso (Nivel IIb):

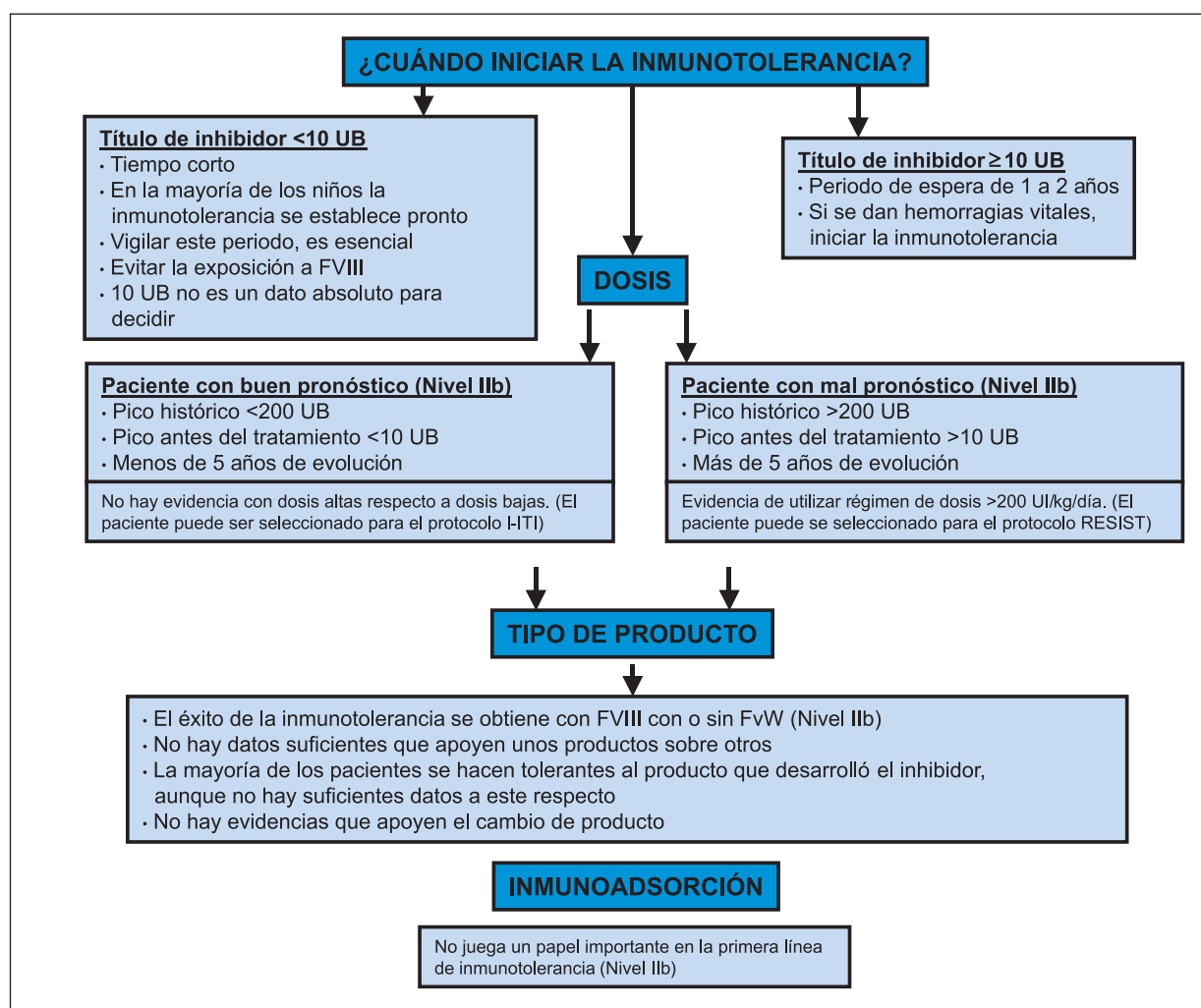


Figura 4. Momento de iniciar la inmunotolerancia, la dosis, el producto a utilizar y la conveniencia de la inmunoadsorción.

- El tiempo de espera debe ser corto sobre todo en los niños ya que en ellos se establece la inmunotolerancia en edad temprana
- Monitorización del título de inhibidor en periodos cortos para poder saber cuando iniciar la inmunotolerancia
- Evitar la exposición a factor

2. Si no disminuye el título por debajo de 10 UB (Nivel IIb):

- Iniciar la inmunotolerancia antes de 1-2 años de observación
- Si hay sangrados graves que comprometen la vida o hay riesgo de secuelas articulares, iniciar la inmunotolerancia, independientemente del título de inhibidor

Dosis de FVIII a utilizar

Régimen de dosis

Los regímenes de dosificación correspondientes a los principales estudios de inmunotolerancia (12, 26, 30) se recogen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Régimenes para la erradicación de inhibidores: Régimen de Bonn, régimen Holandés y régimen de Malmö. **FVIII**, factor VIII; **FEIBA**, complejo protrombínico activado; **Cy**, ciclofosfamida; **IgG iv**, inmunoglobulina G intravenosa (Tomado de Refs. n° 26 y n° 30).

PROTOCOLO	Dosis de FVIII	Profilaxis	Efecto sobre el paciente o la familia	Coste	Inmuno-adsorción	Inmuno-supresión
Bonn Holandés Malmö	100-150 UI/kg/12h 25 UI/kg/24h 150 UI/kg/12h	FEIBA 50 UI/24h No No	Duro Menos duro Hospitalización (3-4 semanas)	Alto Bajo Bajo	No No Sí	No No Sí (Cy e IgG iv)

Consideraciones sobre la dosis

Persiste la controversia entre el uso de altas y bajas dosis de factor, aunque parecen más aconsejables las dosis altas (Registro Internacional: 86%; p, 0,001), mientras que en el Registro Norteamericano y Español se apunta una significación inversa entre la dosis y el éxito de la inmunotolerancia (80% con dosis <50 UI/día frente al 41% con dosis >200 UI/día; p, 0,01). Sin embargo, en este caso la tolerancia se obtenía antes con dosis altas (**Figura 4**).

El meta análisis de ambos registros dejaba casi claro que la dosis no influye en el éxito de la inmunotolerancia, mientras que el título histórico <200 UB y el título pre-inmunotolerancia <10 UB eran mejores índices de buen pronóstico. Aunque hay una fuerte tendencia en el uso de altas dosis, cuando se hace un estudio coste-efectividad y la efectividad de las dosis bajas en regímenes no diarios, no parece que se deban utilizar altas dosis, hecho éste que puede ser crucial para los países en vías de desarrollo.

Se definen los pacientes de buen pronóstico como aquellos cuyo pico histórico de inhibidor es <200 UB y el título pre-inmunotolerancia <10 UB; en estos casos, el tiempo de evolución es menos de 5 años. En aquellos pacientes que no se cumplen estos criterios el meta-análisis parece indicar que tienen mejor pronóstico con dosis >200 UI/kg/día. Solo 1/23 (4%) consiguen la tolerancia con dosis <200 UI/kg/día comparado con 12/18 (67%) que usaron dosis >200 UI/kg/día. Los pacientes no seleccionados para este tipo de estudio (estudio IITR) se pueden incluir en el protocolo de rescate (RESIST) que compara dosis de 200 UI/kg/día de FVIII recombinante o plasmático sin factor von Willebrand (FvW) frente a concentrados derivados de plasma ricos en FvW.

Consenso con respecto a la dosis para la inmunotolerancia

1. En aquellos pacientes cuyo pico histórico es <200 UB, con un título pre-inmunotolerancia <10 UB y menos de 5 años de evolución, no hay evidencias sobre la influencia de la dosis. Se recomienda que se incluyan en el estudio IITR (Nivel IIb).
2. En aquellos pacientes cuyo pico histórico es >200 UB, con un título pre-inmunotolerancia >10 UB y más de 5 años de evolución, se recomienda usar dosis >200 UI/kg/día. Estos pacientes pueden ser seleccionados para el protocolo RESIST (Nivel IIb).

Tipo de productos utilizados en inmunotolerancia

Este es otro punto de debate, la elección del producto para realizar la inmunotolerancia (**Figura 4**). Se han obtenido altas tasas de éxito utilizando FVIII monoclonal derivado de plas-

ma (73-91%) y entre un 75-91% con concentrados recombinantes; algunos resultados parecen demostrar más éxito con concentrados plasmáticos ricos en FvW (28), incluso en aquellos pacientes con un pronóstico muy desfavorable (31, 32). Una posible explicación del hecho de que los concentrados ricos en FvW sean más eficaces, puede ser el papel que éste factor puede jugar en la función, producción y estabilización del FVIII y en la modulación de su inmunogenicidad. Los inhibidores suelen estar dirigidos contra los epítomos de los dominios A1, A2, C1 y C2. Precisamente, el FvW se une al dominio C2, por lo que, de alguna forma, protege contra los inhibidores (33). El meta-análisis de IITR y NAITR no encuentra diferencias cuando compara el origen de los concentrados de FVIII. Por su parte, los datos del protocolo RESIST (utilizando factores plasmáticos ricos en FvW) estarán disponibles dentro de algunos años. La norma general, aunque no siempre es así, es que la mayoría de los pacientes logran la tolerancia utilizando el mismo producto con el que desarrollaron el inhibidor (13).

Recomendaciones respecto al producto

1. La inmunotolerancia se consigue utilizando productos de FVIII con o sin FvW (Nivel IIb).
2. No hay datos que apoyen las ventajas de un producto sobre otro (Nivel IIb).
3. La mayoría de los pacientes consiguen la tolerancia con el mismo producto que desarrolló el inhibidor. Hasta que no haya más evidencias científicas significativas no se puede indicar un cambio de producto.

Inmunoadsorción

La inmunoadsorción extracorpórea es uno de los componentes del protocolo de Malmö, bien con columnas de proteína de estafilococo A o bien mediante columnas de inmunoglobulinas. Estos procedimientos eliminan entre un 70% y un 90% de anticuerpos contra el FVIII, y parecen ser más exitosos en pacientes con Hemofilia adquirida que en Hemofilia congénita. No se debe usar como primera línea de tratamiento.

Recomendaciones para la inmunoadsorción

No juega un papel de primera línea en la inmunotolerancia (Nivel IIb) (**Figura 4**).

Profilaxis durante la inmunotolerancia

La profilaxis en pacientes con inhibidor, utilizando agentes baipaseantes antes, durante y después de la inmunotolerancia, puede reducir la evolución de la artropatía hemofílica y mejorar su calidad de vida (74) (**Figura 5**).

Desde hace más de 30 años el protocolo de Bonn (12) utiliza el FEIBA® para la profilaxis en los pacientes con alto riesgo de sangrado. Kreuz por su parte (34), en un estudio prospectivo, evaluó 22 pacientes con alto título de inhibidor en profilaxis con FEIBA® a dosis de 50 UI/kg/día. Esta dosis se incrementaba a 100 UI/kg/12h si había algún sangrado. Los resultados fueron de una media de un hemartro/año y ausencia de artropatía por diagnóstico radiológico —excepto en 2 pacientes— y no hubo tampoco hemorragias que comprometieran la vida.

Los datos de las últimas publicaciones (35, 36) dan un nivel de evidencia III (Nivel III) respecto a la eficacia de FEIBA® en profilaxis a largo plazo; por otro lado, los pacientes en inmunotolerancia recibían concentrados de FVIII por lo que el contenido de trazas de FVIII en el FEIBA® no jugaba ningún papel contraindicado para la respuesta anamnésica. El FEIBA®, desde septiembre de 2007, en Inglaterra, está autorizado, en ficha técnica, para aplicarlo en profilaxis.

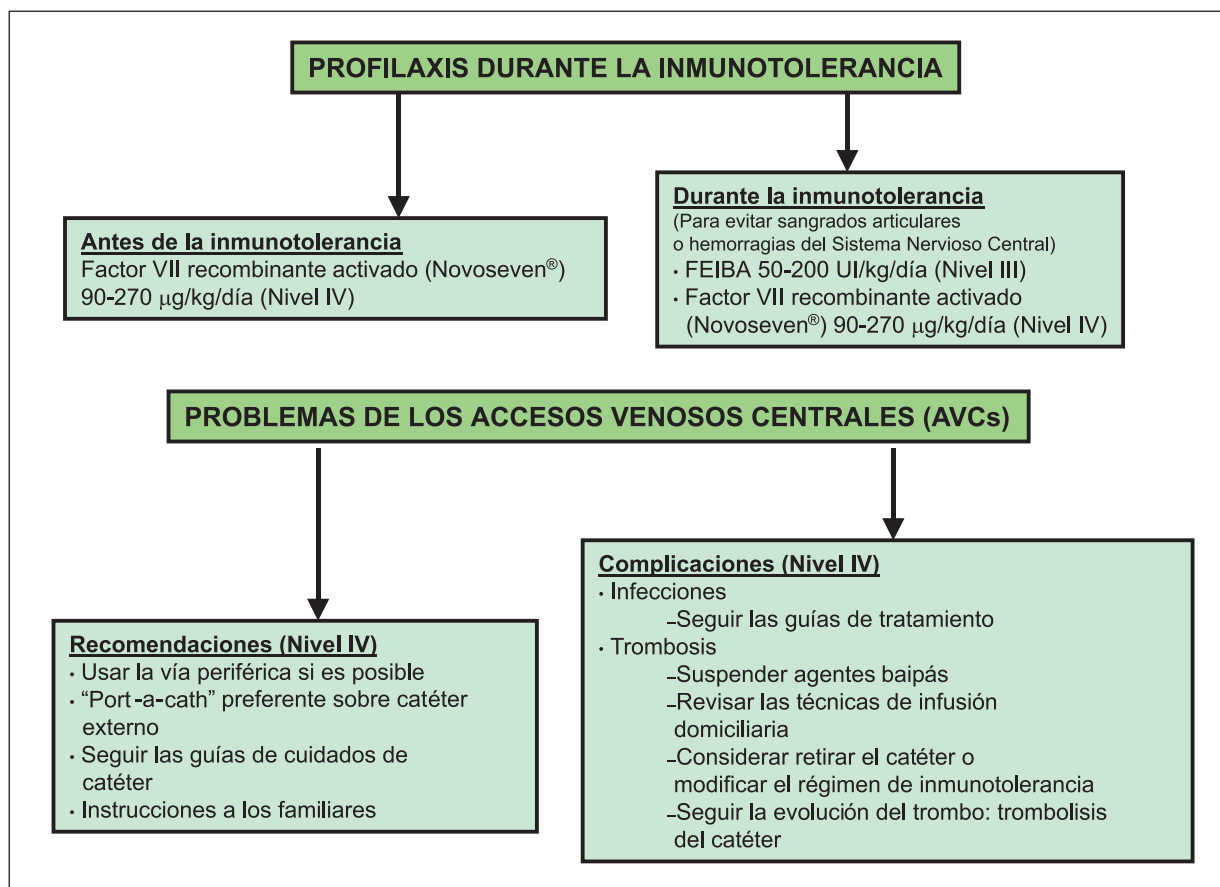


Figura 5. Profilaxis durante la inmunotolerancia y problemas de los accesos venosos centrales.

Por otro lado, el Novoseven®, hasta hace 10 años, no se utilizaba en profilaxis debido a su vida media muy corta (3 horas) y a su alto aclaramiento en niños (37-39). Actualmente, la indicación terapéutica aprobada para este producto, que se recoge en la ficha técnica, es en el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en Hemofilia congénita con niveles de inhibidor, frente a factor VIII o IX, mayores de 5 UB, y en pacientes con Hemofilia congénita en los que se puede esperar una alta respuesta anamnésica en presencia de factor VIII o factor IX. Esta ficha técnica fue aprobada en Europa en 1996 y no incluye su uso terapéutico en profilaxis. Esta nueva indicación solamente está autorizada en Australia para profilaxis secundaria a corto plazo hasta 3 meses con una dosis diaria de 90 µg/kg. Aunque en Europa la situación reguladora del producto es la que es, éste se prescribe para profilaxis secundaria en algunos países, siendo esta práctica cada día más utilizada por la comunidad científica. Actualmente, no hay todavía demasiados trabajos en este sentido (10, 40-44, 75-81), por lo que se precisa aún más evidencia. En España, hasta finales de 2008, se habían recogido 11 casos en profilaxis con Novoseven®.

La compañía que comercializa Novoseven® ha solicitado asesoramiento científico a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para ampliar su indicación aportando diferentes estudios y recopilaciones de casos clínicos. Se requerirá todavía un tiempo más o menos largo, dependiendo de la solidez de la documentación aportada, para su final aplicación con esta indicación.

En la profilaxis con Novoseven®, lo primero que hay que señalar es que existe, en general, un riesgo potencial de trombosis cuando se utilizan agentes baipaseantes —incluyendo al

FEIBA® (82)— junto con la inmunotolerancia, a parte del alto coste económico asociado. En pacientes que estando en inmunotolerancia sufren sangrados articulares o hemorragia craneal, se debe considerar la profilaxis con agentes baipaseantes. La dosis de FEIBA® va de 50-200 UI/kg/día o tres veces por semana y la dosis de Novoseven® de 90-270 µg/kg/día (45). Se debe suspender la profilaxis cuando el título de inhibidor sea <10 UB ya que se pueden dar fenómenos trombóticos de catéter. Cuando la inmunotolerancia se postpone porque el título no es <10 UB, la primera línea de profilaxis debe ser el Novoseven® ya que el FEIBA® contiene trazas de FVIII que pueden producir respuesta anamnésica, como ya se ha comentado anteriormente.

Consenso de recomendaciones de la profilaxis durante la inmunotolerancia

1. La profilaxis se debe considerar en aquellos pacientes que presentan frecuentes sangrados durante el comienzo de la inmunotolerancia (Nivel III).
2. El FVII activado debe ser usado preferentemente en aquellos pacientes que aún no han iniciado la inmunotolerancia por no estar por debajo de las 10 UB. Dosis 90-270 µg/kg/día (Nivel IV).
3. La profilaxis con FEIBA® (50-200 UI/kg/día o tres veces por semana) o con Novoseven® (90-270 µg/kg/día) se debe aplicar en aquellos pacientes con hemartros frecuentes (articulación diana) o hemorragias del Sistema Nervioso Central (SNC) (Nivel III).
4. Monitorizar el título de inhibidor y cuando éste sea <10 UB, suspender la profilaxis (Nivel IV).

Problemas de los accesos venosos centrales (AVCs)

Recomendaciones generales

El tener un acceso venoso central es fundamental para poder establecer la inmunotolerancia en los niños, excepto en aquellos regímenes en que la dosis sea poco frecuente y se pueda utilizar una vía periférica (46, 47) (**Figura 5**).

Se suelen utilizar dos tipos de catéteres, los “port-a-cath” y los catéteres periféricos (externos), siendo los primeros los más usados ya que son menos susceptibles de infecciones. Los cuidados de los catéteres requieren un seguimiento cuidadoso por parte del personal sanitario y una buena información y educación a los familiares o responsables legales del paciente.

Complicaciones (48, 49)

a) Infecciones

Las infecciones son la complicación más frecuente de los AVCs que en muchos casos supone la retirada del catéter. Es más frecuente en niños hemofílicos con inhibidor, posiblemente por sangrados subcutáneos alrededor del “port-a-cath”, hecho que favorece la infección por gérmenes gram positivos. Las tasas de infección son del 50-83%. El uso diario también contribuye a la infección y es la causa de la interrupción de la inmunotolerancia o del retraso del proceso de tolerancia, del aumento del título del inhibidor o incluso del fracaso terapéutico.

Datos preliminares del estudio IITR, de 36 pacientes incluidos en enero de 2006, indican que un 36% sufrían, al menos, un proceso infeccioso. Además, se observó que los pa-

cientes que sufrían infecciones retrasaban la tolerancia con una media de 14 meses, comparado con los no infectados que la conseguían en una media de 7,5 meses.

b) Trombosis

Los AVCs pueden sufrir oclusión o trombosis. Así, en un meta-análisis de 2.704 pacientes con 2.903 AVCs, se encontró una muy baja incidencia de trombosis (0,056 por 1.000 catéteres/día). La presencia de inhibidor no afecta a la incidencia de trombosis, en contraste con las infecciones que sí son altamente condicionantes.

Si ocurre una trombosis en un paciente en inmunotolerancia, en primer lugar, se suspenderán los agentes baipaseantes si es que se estuvieran utilizando. En segundo lugar, se deberá retirar el catéter y utilizar vías periféricas hasta la colocación de otro nuevo AVC. También, se podrá considerar el uso de un anticoagulante.

c) Disfunción del catéter

Es muy infrecuente pero puede ocurrir en aquellos casos en que se dé un defecto de fabricación en el propio “port-a-cath”. En estos casos se debe comunicar lo antes posible, como efecto adverso, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Consenso de recomendaciones para los AVCs (50)

1. Utilizar las vías periféricas siempre que sea posible (Nivel IV).
2. Utilizar “port-a-cath” preferentemente frente a catéteres externos ya que éstos últimos tienen mayor riesgo de infección (Nivel IV).
3. Seguimiento de las guías de recomendaciones del cuidado de los catéteres para prevenir infecciones (Nivel IV).
4. Informar y adiestrar a familiares o a representantes legales del paciente en el cuidado del catéter antes de iniciar la inmunotolerancia (Nivel IV).
5. Si hay una infección seguir las guías publicadas respecto a las buenas prácticas clínicas (Nivel IV).
6. Si ocurre un fenómeno trombótico, suspender los agentes baipaseantes si están siendo utilizados y revisar las técnicas del manejo de los catéteres por parte de familiares o de los representantes legales del paciente (Nivel IV):
 - Usar vía periférica (Nivel IV)
 - Considerar modificar el régimen de inmunotolerancia y la terapia con agentes baipaseantes en el futuro (Nivel IV)
 - Monitorizar la evolución del trombo (Nivel IV)
 - Si el trombo es importante o progresa (Nivel IV), considerar:
 - Trombolisis local del catéter
 - Tratamiento corto con anticoagulante
 - Retirada del catéter

Respuesta incompleta o fracaso de la primera línea de inmunotolerancia

El tiempo para conseguir el éxito de la inmunotolerancia varía desde los pocos meses hasta los 2 años o más. En el Registro Norteamericano los pacientes con dosis bajas tarda-

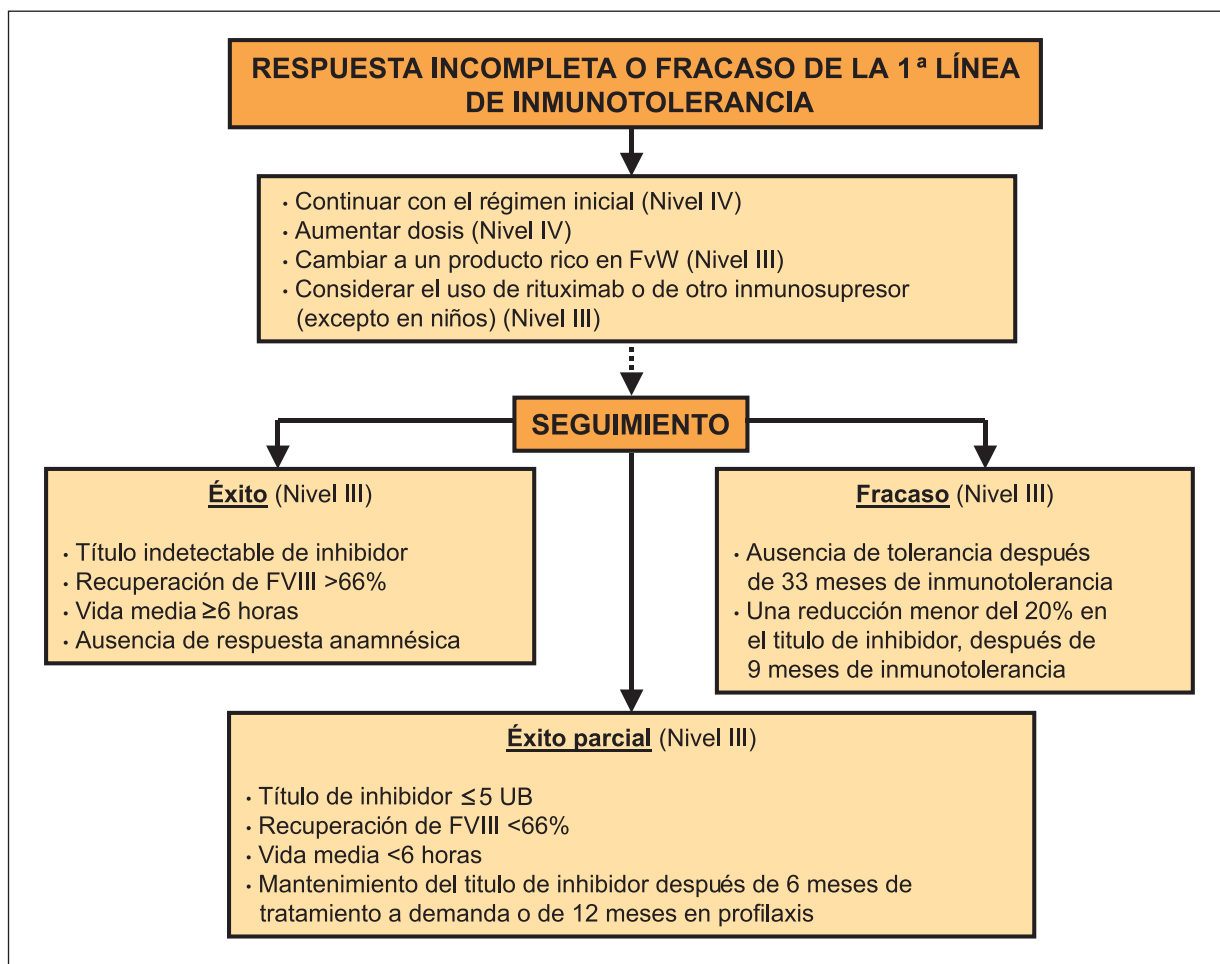


Figura 6. Respuesta incompleta o fracaso de la primera línea de inmunotolerancia (Nivel III y IV), y seguimiento.

ron más en conseguir la tolerancia. En el registro IITR dosis >200 UI/kg/día se asociaban con tasas más elevadas de éxito (51). Mientras estos datos no sean extrapolables y evidenciados con más casos clínicos, una alternativa, en el caso de una respuesta parcial, puede ser elevar la dosis de la inmunotolerancia si el paciente está en un régimen de dosis bajas (Figura 6).

Un cambio a un concentrado rico en FvW puede ser una opción para pacientes que han fracasado en la inmunotolerancia de primera línea.

Hay algunos casos descritos que sugieren que el rituximab (anticuerpo monoclonal contra el antígeno de membrana CD20 de los linfocitos B) puede beneficiar a algunos pacientes que han fracasado en la inmunotolerancia. La indicación de este fármaco, en adultos y niños, es en enfermedades malignas y no malignas del sistema inmune, incluyendo la Hemofilia adquirida (52). Como llamada especial de atención, la utilidad potencial del rituximab para suprimir los niveles de anticuerpos en pacientes con Hemofilia B y fenotipo alérgico debe ser considerada con mucha precaución por las razones que más adelante se explican en estas recomendaciones. No debe ser utilizado en inmunotolerancia en niños ya que es un agente no aprobado para la población pediátrica (53). En pacientes infantiles con púrpura trombocitopénica inmune crónica, tratados con rituximab, los efectos adversos descritos han sido, fundamentalmente, infecciones graves, reactivación de infecciones virales, encefalopatías y trombopenias, por lo que se debe ser prudente en su utilización (53).

Consenso sobre la respuesta incompleta y el fracaso de la inmunotolerancia

1. Continuar con el régimen inicial, sobre todo si éste ha sido a bajas dosis (Nivel IV).
2. Maximizar la dosis de la inmunotolerancia, con adecuados accesos venosos centrales, si se lleva a cabo un régimen de dosis bajas (Nivel IV).
3. Considerar cambiar a un concentrado plasmático rico en FvW, cuando se ha utilizado ya un concentrado monoclonal plasmático o un concentrado recombinante (Nivel III).
4. Considerar el uso de rituximab u otro medicamento inmunosupresor (Nivel III).

Consenso sobre el seguimiento de la inmunotolerancia

1. Parámetros farmacocinéticos de éxito de la inmunotolerancia (Nivel III) (**Figura 6**):
 - Título indetectable de inhibidor
 - Recuperación de FVIII >66%
 - Vida media de FVIII ≥ 6 horas después de un periodo sin FVIII de 72 horas
 - Ausencia de respuesta anamnésica en posteriores exposiciones a FVIII
 - Mantener al paciente en régimen de profilaxis
2. Parámetros farmacocinéticos de éxito parcial de la inmunotolerancia (Nivel III):
 - Título de inhibidor ≤ 5 UB
 - Recuperación de FVIII <66%
 - Vida media de FVIII <6 horas después de un periodo sin FVIII de 72 horas
 - Respuesta clínica al tratamiento con FVIII
 - Mantenimiento del título de inhibidor (<5 UB) durante un periodo de 6 meses en tratamiento a demanda o de 12 meses en tratamiento profiláctico
3. Parámetros farmacocinéticos de fracaso de la inmunotolerancia (Nivel III):
 - Ausencia de tolerancia después de 33 meses de inmunotolerancia
 - Una reducción menor del 20% en el título de inhibidor, después de 9 meses de inmunotolerancia

INHIBIDORES EN HEMOFILIA B. INMUNOTOLERANCIA

La incidencia de inhibidores en pacientes con Hemofilia A, en general, es más alta que en Hemofilia B, mientras que la concurrencia de reacciones alérgicas o de anafilaxis con el desarrollo de inhibidores sólo se produce, casi exclusivamente, en pacientes con Hemofilia B. Ya que la incidencia de Hemofilia B es menor que la de Hemofilia A, es lógico también que la aparición de inhibidores sea una circunstancia más rara (59). Sin embargo, la mayor parte de estos inhibidores en Hemofilia B son de alto título.

Los pacientes de Hemofilia B con delecciones o reorganizaciones en el gen del factor IX tienen un riesgo de desarrollar inhibidores de un 50% mientras que aquellos que presentan mutaciones sin sentido o del marco de lectura tienen un riesgo del 20% (60). En aquellos con mutaciones puntuales o por cambio de sentido, el riesgo es, prácticamente, nulo (61).

Mientras que la inducción de inmunotolerancia es el método más eficaz para aquellos pacientes con inhibidor frente a factor VIII, en el caso de inhibidores contra el factor IX es menos eficaz ($\leq 50\%$ de éxito) (61-63).

En los años 90 cuando se comenzaron a utilizar los concentrados de alta pureza de factor IX comenzaron a aparecer algunos casos de inhibidores que se asociaron con reacciones alérgicas graves tras la perfusión de estos productos (63). Esto hizo pensar, en un primer momento, que podrían ser más inmunogénicos los productos de alta pureza que los de pureza intermedia, pero las evidencias y experiencias posteriores no han confirmado este hecho.

En cualquier caso, la incidencia de inhibidores en Hemofilia B es menos frecuente que en Hemofilia A, por lo que se sabe mucho menos de las características de los inhibidores y de su desarrollo. El registro de inhibidores en Hemofilia B se ha venido elaborando hasta 2006 por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia y por el Comité Científico Internacional de Estandarización. Una de las conclusiones más relevantes de estos estudios ha sido que en Hemofilia B, como sucede en Hemofilia A, no hay evidencias respecto a que un tipo particular de concentrado de factor cause una mayor incidencia de inhibidores y de reacciones anafilácticas.

La anafilaxia en pacientes con Hemofilia B se ha descrito en 56 pacientes, 29 de los cuales eran de Estados Unidos y 27 de otros países. En otro grupo de 38 sujetos también se han descrito reacciones alérgicas graves. En el total de estos pacientes (94 pacientes), la edad media cuando se detectaron los inhibidores fue de 19,5 meses en un rango de 9-156 meses, y la media del número de días de exposición hasta la detección del inhibidor fue de 11 dentro de un rango de 2-180 días. El pico máximo de los niveles de inhibidor fue de 30 UB (rango 1-1.156 UB), y en alguno de estos pacientes, las respuestas anafilácticas y las reacciones alérgicas graves se dieron coincidiendo con la detección del inhibidor, mientras que en otros casos, estos eventos ocurrieron con una diferencia de meses o semanas.

En vista de una posibilidad real de desarrollar estos eventos adversos a los pocos días de exposición a cualquier producto de concentrados de factor IX, se recomienda que las 20 primeras dosis de factor IX se administren en un hospital por si hubiera que resolver de forma adecuada estas posibles complicaciones iatrogénicas (64-66).

Por otra parte, 32 de los 94 pacientes habían sido estudiados para el tipo de mutación en el gen de factor IX, observándose que las grandes deleciones se asociaban más con el desarrollo de inhibidores así como con la anafilaxia con un riesgo mínimo del 26%, mientras que las mutaciones sin sentido y pequeñas deleciones o cambios en el marco de lectura se relacionaban con un riesgo del 2,4% (60).

Respecto a la inducción de inmunotolerancia en pacientes de Hemofilia B con inhibidor, varios de estos pacientes logran la desensibilización al factor IX antes de llevar a cabo la inmunotolerancia. Un total de 39 pacientes se sometieron a algún tipo de inmunotolerancia. 25 se han tratado solamente con concentrado de factor IX; 14 con concentrado de factor IX en combinación con terapia inmunomoduladora (inmunosupresión) con ciclofosfamida, IgG intravenosa y/o prednisona, y 7 pacientes de éstos que habían recibido inmunosupresión también precisaron plasmaféresis en combinación con inmunofiltración o inmunoadsorción. El resultado ha sido que solamente 5 de todos estos pacientes han conseguido el éxito en el borrado del inhibidor, 2 con concentrado de factor IX solamente y 3 con concentrado de factor IX más plasmaféresis. 13 pacientes, incluyendo 11 con historia de anafilaxis al factor IX, desarrollaron síndrome nefrótico a los 8-9 meses de iniciar la inmunotolerancia con unas dosis de factor IX de 100–325 IU/kg/día. Clínicamente estos pacientes presentaron edema periorbital, proteinuria e hipoalbuminemia (67). 7 pacientes de los 13 (84%) desarrollaron el síndrome nefrótico mientras recibían un producto purificado de factor IX.

El 50% de todos los pacientes de Hemofilia B con inhibidor referenciados, después del año 2000, se tratan con factor VII recombinante activado.

A parte de las similitudes entre los inhibidores de factor VIII y de factor IX, hay por otra parte varias e importantes diferencias. Así, la más relevante son los efectos severos alérgicos y de anafilaxia que se asocian a menudo con los inhibidores de factor IX, a diferencia de lo que su-

cede en Hemofilia A que apenas se dan. Estas reacciones se describieron, por primera vez, en los años 90' (68, 69). Se ha postulado que el menor peso molecular del factor IX (55.000 daltones) permite su distribución tanto en el espacio intra- como extravascular a diferencia del factor VIII que se une al factor von Willebrand exclusivamente en el espacio intravascular. La distribución extravascular podría facilitar la activación de células presentadoras de antígeno y una hipersensibilidad mediada por IgE (67). Otra posible explicación es que en Hemofilia B se produce una exposición a mayores cantidades de proteínas exógenas cuando se utilizan dosis estándar de factor IX ya que la concentración normal en plasma de factor IX a alcanzar es más alta (5 µg/mL) frente a los 0,1 µg/mL de FVIII. La dosis estándar de reemplazamiento de factor IX es el doble que la de factor VIII (66). La presencia de ciertas mutaciones en el gen de factor IX es un factor de mayor predisposición para la producción de inhibidores. Se ha postulado que las muy grandes deleciones en el gen del factor IX pueden afectar a genes vecinos inmunomoduladores lo que puede contribuir a un mayor riesgo de reacciones graves de anafilaxia (60, 70).

Recomendaciones para la inmunotolerancia en pacientes con Hemofilia B

En realidad, no hay recomendaciones consensuadas para la inmunotolerancia en Hemofilia B, pero como norma básica y general de buena práctica clínica, si se inicia la inmunotolerancia se debe proceder con mucha precaución analizando de forma rutinaria la orina para evaluar la aparición de un posible síndrome nefrótico (Nivel IV), y posibles efectos anafilácticos. Aún así, en la **Figura 7** se muestra un posible algoritmo de inmunotolerancia en Hemofilia B.

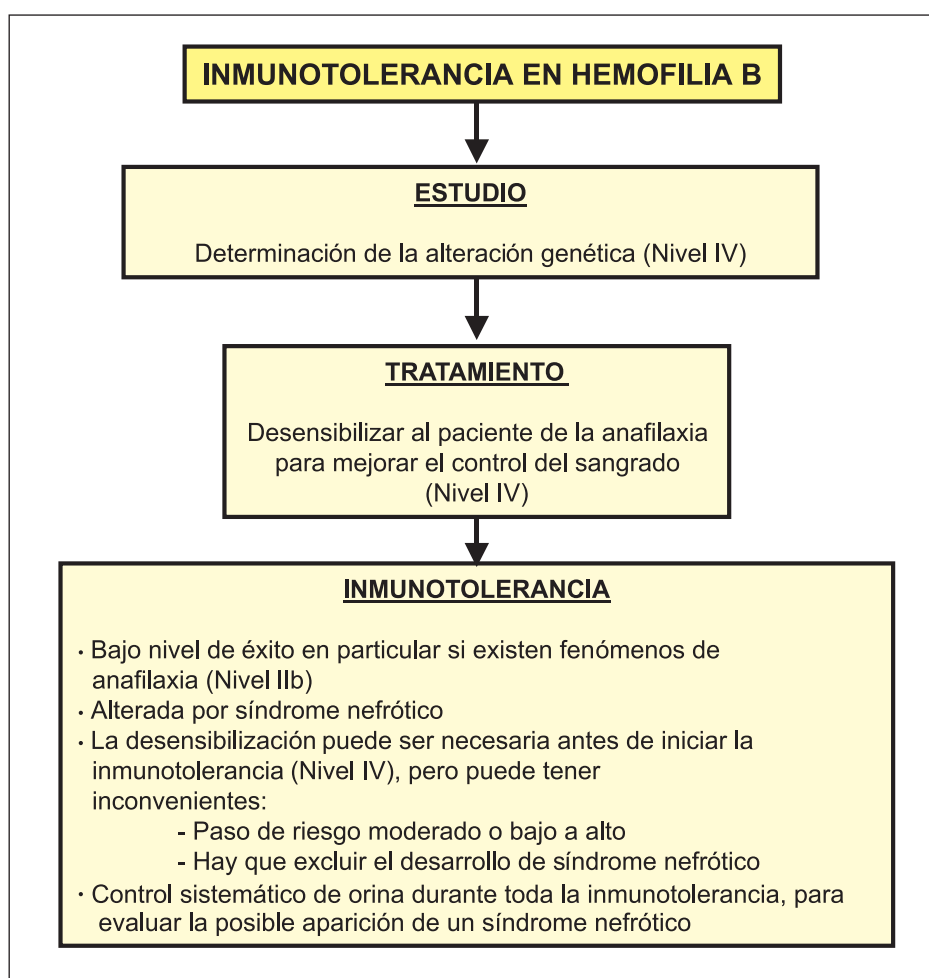


Figura 7. Inmunotolerancia en Hemofilia B: Estudio, tratamiento y procedimiento.

Lo que es importante tener en cuenta es que los parámetros de éxito y fracaso establecidos para la inmunotolerancia en Hemofilia A, no son aplicables en Hemofilia B.

REGISTRO ESPAÑOL DE INMUNOTOLERANCIAS EN HEMOFILIA

Los datos más recientes de registro de inmunotolerancia en pacientes hemofílicos con inhibidores, corresponden al año 2008. Estos resultados se presentaron por el grupo del Dr. José Antonio Aznar de la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitario La Fe de Valencia, en el III Curso Internacional de Formación Continuada en Hemofilia y Otras Coagulopatías Congénitas, organizado por la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia, en mayo de 2009 (71).

Los datos corresponden a los recogidos en el Registro Español de Inmunotolerancias (RESIT) desde 1997 hasta 2008. Los casos en 1997, eran un total de 31 casos y 22 concluidos, y en 2008 un total de 88 casos totales y 78 concluidos. En el estudio han participado casi una veintena de hospitales (**Figura 8**) aportando el mayor número de pacientes el Hospital Universitario La Paz de Madrid, el Vall D'Hebrón de Barcelona, La Fe de Valencia, el Central de Asturias y el Juan Canalejo de La Coruña.

En el estudio, de los 88 pacientes de Hemofilia A incluidos se analizaron 78. Todos eran, menos 4, de alta respuesta de inhibidor con un título máximo de 34 UB en un intervalo de 2-2.984, un título de pre-inmunotolerancia de 7 UB (intervalo 1-466) y una edad media de 5 años (intervalo 0-57). En cuanto a las dosis, 46 pacientes recibieron dosis ≤ 100 UI/kg/día y 32 pacientes >100 UI/kg/día. 50 de ellos recibieron productos plasmáticos y 28 recombinan-

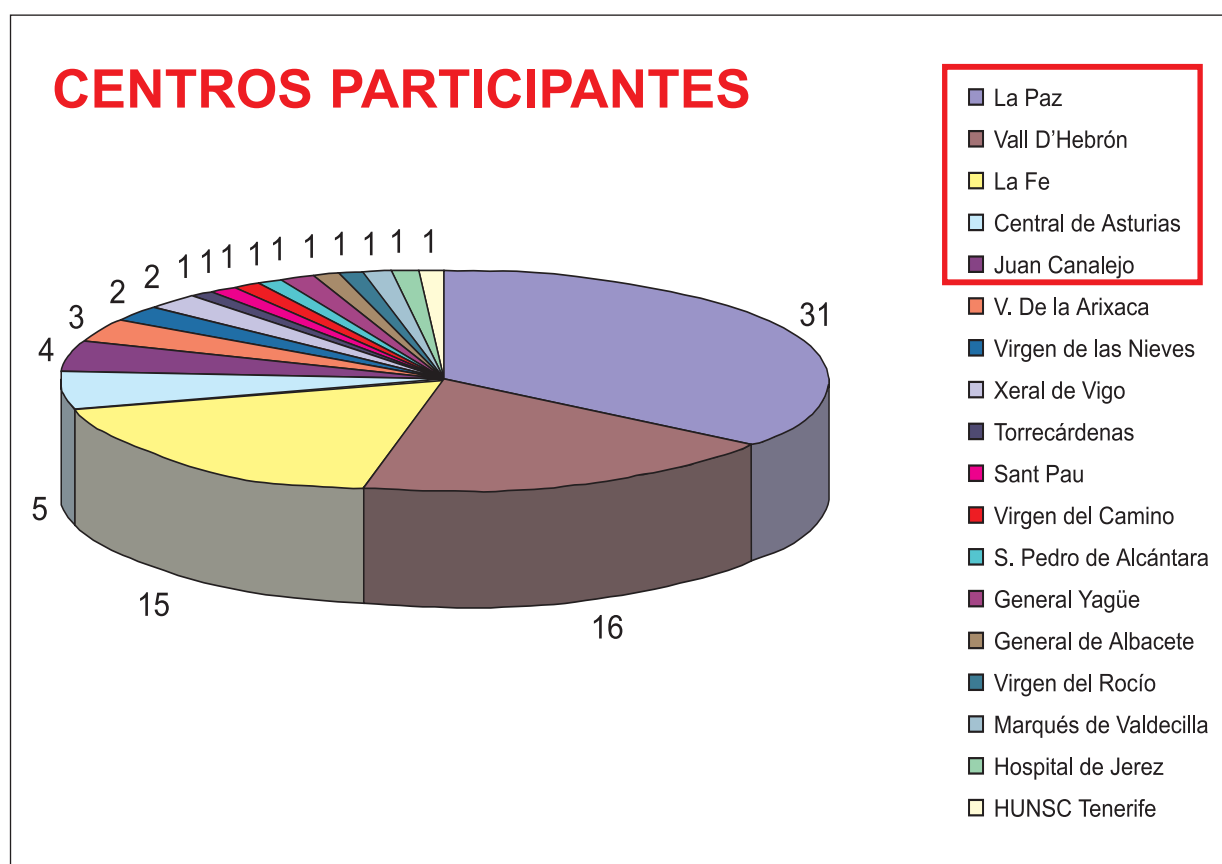


Figura 8. Centros participantes en el estudio RESIT, 1997-2008.

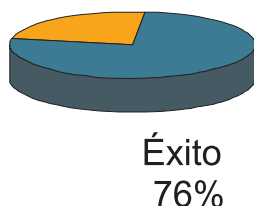
tes. La duración media fue de 14 meses (intervalo 1-41) y 41 pacientes tenían accesos venosos centrales, de los cuales 25 sufrieron una infección.

Los resultados se muestran en las **Figuras 9 y 10**, en función, respectivamente, de si los cambios de inmunorrespuesta se consideran como éxito o fracaso. Los datos de éxito en pacientes de Hemofilia A con inhibidor son de, aproximadamente, un 69-76%.

RESULTADOS

Considerando los cambios de inmunorrespuesta como éxito

Fracaso
24%



■ Variables de buen pronóstico

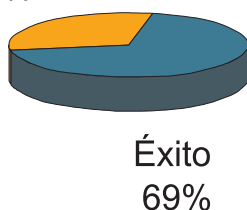
- ⊕ Título preinmunotolerancia <10 UB
- ⊕ Dosis $\leq$ 100 UI/kg/día
- ⊕ Concentrado plasmático

Figura 9. Resultados de inmunotolerancia en Hemofilia A considerando los cambios de inmunorrespuesta como éxito.

RESULTADOS

Considerando los cambios de inmunorrespuesta como fracaso

Fracaso
31%



■ Variables de buen pronóstico

- ⊕ Título preinmunotolerancia <10 UB
- ⊕ Dosis $\leq$ 100 UI/kg/día
- ⊕ Concentrado plasmático

Figura 10. Resultados de inmunotolerancia en Hemofilia A considerando los cambios de inmunorrespuesta como fracaso.

Resultados más recientes, utilizando factores plasmáticos, estabilizados con factor von Willebrand, han demostrado tasas de éxito de hasta un 87% (72).

Respecto a los datos de inmunotolerancia en Hemofilia B, la experiencia es muy limitada y escasa y los resultados obtenidos, hasta ahora, demuestran una peor respuesta respecto a la Hemofilia A, siendo el porcentaje de éxito más bajo, entre un 25% y un 50%. Esto como ya se ha comentado anteriormente se podría explicar por las complicaciones especiales y específicas que se pueden dar en aquellos pacientes de Hemofilia B con inhibidor, como son la posible aparición de un síndrome nefrótico o de fenómenos alérgicos y anafilácticos graves.

REFERENCIAS

1. White GC, y col. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85:560.
2. Hay CRM, y col. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Thromb Haemost* 1998; 79:762–6.
3. Hilgartner M, y col. Efficacy and safety of vapor-heated anti-inhibitor coagulant complex in hemophilia patients. FEIBA Study Group. *Transfusion* 1990; 30:626–30.
4. Negrier C, y col. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost* 1997; 77:1113–9.
5. Negrier C, y col. The history of FEIBA: a lifetime of success in the treatment of haemophilia complicated by an inhibitor. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl 5):4–13.
6. Gomperts ED. FEIBA safety and tolerability profile. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl 5):14–9.
7. Shapiro AD, y col. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (Novoseven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80:773–8.
8. Arkin S, y col. Human coagulation factor FVIIa (recombinant) in the management of limb-threatening bleeds unresponsive to alternative therapies: results from the Novoseven emergency use programme in patients with severe haemophilia or with acquired inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11:255–9.
9. Tjonnfjord GE. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX: the updated Norwegian experience. *Haemophilia* 2004; 10(Suppl 2):41–5.
10. Astermark J, y col. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor. *Blood* 2007; 109:546–51.
11. Leissinger CA. Prevention of bleeds in hemophilia patients with inhibitors: emerging data and clinical direction. *Am J Hematol* 2004; 77:187–93.
12. Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977; 2:933.
13. Bray GL, y col. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood* 1994; 83:2428–35.
14. Hay CR, y col. HLA class II profile: a weak determinant of factor VIII inhibitor development in severe haemophilia A. UKHCDO Inhibitor Working Party. *Thromb Haemost* 1997; 77:234–7.
15. Astermark J, y col. Polymorphisms in the TNFA gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood* 2006; 108:3739–45.
16. Astermark J, y col. Polymorphisms in the IL10 but not in the IL1beta and IL4 genes are associated with inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood* 2006; 107:3167–72.
17. Astermark J, y col. Polymorphisms in the CTLA-4 gene and inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007; 5:263–5.
18. White GC, y col. Cellular immune responses in hemophilia: why do inhibitors develop in some, but not all hemophiliacs? *J Thromb Haemost* 2005; 3:1676–81.
19. Astermark J, y col. The Malmö International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development in hemophilia patients. *Haemophilia* 2001; 7:267–72.
20. Van der Bom JG, y col. Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia. *Thromb Haemost* 2003; 89:475–9.
21. Lorenzo JL, y col. Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age. *Br J Haematol* 2001; 113:600–3.
22. Goudemand J, y col. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2006; 107:46–51.

23. Gouw SC, y col. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007; 5:1383-90.
24. Kroner BL. Comparison of the international immune tolerance registry and the North American immune tolerance registry. *Vox Sang* 1999; 77(Suppl 1):33-7.
25. Lenk H. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia – 1999 update. *Haematologica* 2000; 85:45-7.
26. DiMichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia* 2002; 8:280-7.
27. Oldenburg J, y col. Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the Bonn Protocol: predictive parameter for therapy duration and outcome. *Vox Sang* 1999; 77(Suppl 1):49-54.
28. Mauser-Bunschoten EP, y col. Low-dose immune tolerance therapy: the van creveld model. *Vox Sang* 1996; 70(Suppl 1):66-7.
29. Freiburghaus C, y col. Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982-1995. *Haemophilia* 1999; 5:32-9.
30. DiMichele D. Immune tolerance therapy dose as an outcome predictor. *Haemophilia* 2003; 9:382-6.
31. Orsini F, y col. Immune tolerance induction with highly purified plasma-derived factor VIII containing containing von Willebrand factor in hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *Haematologica* 2005; 90:1288-90.
32. Gringeri A, y col. Immunotolerance induction (ITI) with high purity FVIII/VWF concentrates in inhibitor patients with a high risk of a poor response to ITI: a prospective surveillance. *J Thromb Haemost* 2005; 3(Suppl 1):A207.
33. Terraube V, y col. Factor VIII and von Willebrand factor interaction: biological, clinical and therapeutic importance. *Haemophilia* 2010; 16:3-13. (DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02005.x).
34. Kreuz W, y col. Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. *Haematologica* 2003; 88:ERE04.
35. Escuriola-Ettingshausen C, Kreuz YW. Early long-term FEIBA prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: A prospective clinical case series. *Haemophilia* 2010; 16:90-100. (DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02116.x).
36. Perry D, y col. FEIBA prophylaxis in haemophilia patients: a clinical update and treatment recommendations. *Haemophilia* 2010; 16:80-9. (DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02104.x).
37. Lindley CM, y col. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55:638-48.
38. Villar A, y col. Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (Novoseven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10:352-9.
39. Hoots WK, y col. Secondary prophylaxis with recombinant activated factor VII improves health-related quality of life of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14:466-75.
40. Morfini M, y col. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: Clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centres. *Haemophilia* 2007; 13:502-7.
41. Saxon BR, y col. Effective prophylaxis with daily recombinant factor VIIa (rFVIIa-Novoseven) in a child with high titre inhibitors and a target joint. *Thromb Haemost* 2001; 86:1126-7.
42. Scalone L, y col. Patients', physicians', and pharmacists' preferences towards coagulation factor concentrates to treat haemophilia with inhibitors: Results from the COHIBA Study. *Haemophilia* 2009; 15:473-86.
43. Darby SC, y col. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1047-54.
44. Hedner U. Potential role of recombinant factor FVIIa in prophylaxis in severe hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2498-500.
45. Kenet G, Martinowitz U. Single-dose recombinant activated factor VII therapy in hemophilia patients with inhibitors. *Semin Hematol* 2008; 45(Suppl 1):S38-41.

-
46. Valentino LA, y col. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10:134–46.
 47. Santagostino E, Mancuso ME. Venous access in haemophilic children: choice and management. *Haemophilia* 2010; 16(Suppl 1):20–4.
 48. Van den Berg HM, y col. The use of the Port-A-Cath in children with haemophilia – a review. *Haemophilia* 1998; 4:418–20.
 49. Izzi G, y col. The use of central venous catheters in haemophilia patients. *Haemophilia* 2010; 16(Suppl 1):29–31.
 50. Ewenstein BM, y col. Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10:629–48.
 51. Berntorp E, y col. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl 6):1–7.
 52. Franchini M, y col. Immune tolerance with rituximab in congenital haemophilia with inhibitors: a systematic literature review based on individual patients' analysis. *Haemophilia* 2008; 14:903–12.
 53. Dogan M, y col. Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura with rituximab in children. *Indian J Pediatr* 2009; 76:1141–4.
 54. Verbruggen B. Diagnosis and quantification of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2009; 1–5. (DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01924.x).
 55. Di Minno MND, y col. Cost of care of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia* 2010; 16:e190–e201 (DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02100.x).
 56. Astermark J. Inhibitor development: patient-determined risk factors. *Haemophilia* 2009; 1–5. (DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01923.x).
 57. Coppola A, y col. Understanding inhibitor development in haemophilia A: towards clinical prediction and prevention strategies. *Haemophilia* 2010; 16(Suppl 1):13–9.
 58. Astermark J. ¿Por qué se desarrollan los inhibidores? Congreso Vancouver 2006, de la Federación Mundial de Hemofilia. Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2006.
 59. Chitlur M, y col. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997–2006). *Haemophilia* 2009; 15:1027–31. (DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02039.x).
 60. Thorland EC, y col. Anaphylactic response to factor IX replacement therapy in haemophilia B patients: complete gene deletions confer the highest risk. *Haemophilia* 1999; 5:101–5.
 61. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003; 361:1801–9.
 62. Warrier I. Immune tolerance therapy in hemophilia B: possibilities and problems. *Hemophilia Monitor* 2000; 8:3–6.
 63. Lusher JM. Inhibitors in young boys with haemophilia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13:457–68.
 64. Warrier I, y col. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19:23–7.
 65. Warrier I, Lusher JM. Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9(Suppl 1):S125–8.
 66. Warrier I. Inhibitors in hemophilia B. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 1:s25–7.
 67. Ewenstein BM, y col. Nephrotic syndrome as a complication of immune tolerance in hemophilia B. *Blood* 1997; 1:89.
 68. Shapiro AD, y col. Safety and efficacy of monoclonal antibody purified factor IX concentrate in previously untreated patients with hemophilia B. *Thromb Haemost* 1996; 75:30–5.
 69. Lusher J. Natural history of Inhibitors in Severe Hemophilia A and B: Incidence and Prevalence. Oxford, UK: Blackwell Science, 2002.
 70. Warrier I. Factor IX Inhibitors and Anaphylaxis. Blackwell Sci Ltd, 2002.
 71. Haya S, y col. Tratamiento de Inmunotolerancia y Registro Español. III Curso Internacional de Formación Continuada en Hemofilia y Otras Coagulopatías Congénitas. Totana (Murcia), mayo 2009.
 72. Klukowska A, y col. Low inhibitor incidence in previously untreated haemophilia A patients treated with Octanate®. *J Thromb Haemost* 2009; 7(Suppl 2): PP-MO-163. Abstract XXII Congreso de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH).
-

-
73. WFH. Sobre trastornos de la coagulación: Inhibidores en Hemofilia. Federación Mundial de Hemofilia. (http://www.wfh.org/index_SP.asp?lang=SP).
 74. Carcao M, Lambert T. Prophylaxis in haemophilia with inhibitors: update from international experience. *Haemophilia* 2010; 16(Suppl 2):16–23.
 75. Brackmann HH, y col. NovoSeven in immunetolerance therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11:39-44.
 76. Young G, y col. Treatment with rFVIIa for prophylaxis of bleeding and reduction in inhibitor titer in hemophiliacs with inhibitors. *Blood* 2001; 98:86a.
 77. Konkle BA, y col. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007; 5:1904-13.
 78. Auerswald G. Long-term prophylaxis in congenital haemophilia with inhibitors-experiences with rFVIIa. *Hamostaseologie* 2007; 27:123-8.
 79. Mannucci PM, y col. International survey of attitudes towards secondary prophylaxis with recombinant factor VIIa in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009; 15: 345-7.
 80. Sedano C, y col. Evaluation of secondary prophylaxis with rFVIIa in haemophiliac patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2009; Abstract: PP-MO-566.
 81. Jiménez-Yuste V, y col. Prophylaxis in 10 patients with severe haemophilia A and inhibitor: different approaches for different clinical situations. *Haemophilia* 2009; 15:203-9.
 82. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1700-8.



Real Fundación VICTORIA EUGENIA

Sinesio Delgado, 4-6
Madrid 28029

Teléfs. 91 314 65 08/ 91 314 78 09
Fax 91 314 59 65

Con la financiación de:



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios