

# Inducción de tolerancia inmune en menores de 18 años con hemofilia A. Experiencia en Uruguay 2009-2020

Induction of immune tolerance in children of under 18 years of age with hemophilia a. Experience in uruguay 2009-2020

Indução de tolerância imune em crianças menores de 18 anos com hemofilia a. Experiência no uruguai 2009-2020

Felipe Lemos<sup>1</sup>, Ana Casuriaga<sup>2</sup>, Carlos Petraccia<sup>1</sup>, Laura Fraga<sup>1</sup>, Beatriz Boggia<sup>1</sup>, Gustavo Giachetto<sup>3</sup>

## Resumen

**Introducción:** el desarrollo de inhibidores contra el factor VIII (FVIII) es la complicación más seria del tratamiento en la hemofilia A. La inducción de tolerancia inmune (ITI) permite utilizar nuevamente el concentrado de FVIII para profilaxis o tratamiento.

**Objetivos:** describir la experiencia con la ITI en menores de 18 años con hemofilia A severa (HAS) en un prestador integral de salud pública.

**Material y métodos:** estudio descriptivo, retrospectivo, de menores de 18 años con HAS, concentraciones de inhibidores de FVIII  $\geq$  a 5 UB, a quienes se les realizó ITI y seguimiento completo entre 2009 y 2020. Para la ITI se utilizó concentrado de FVIII derivado plasmático. El beneficio se expresa como la tasa de éxito definido por la negativización del inhibidor.

**Resultados:** se incluyeron seis pacientes. Edad promedio al diagnóstico de inhibidor 2,96 años, luego de 24,4 días de exposición (DDE) a concentrados de FVIII. Media de inicio de ITI 3,76 niños y el tiempo de latencia del diagnóstico de inhibidor y el inicio de la ITI fue de 10,33 meses. El pico máximo del título pre-ITI fue en promedio de 114,7 UB. Cuatro pacientes iniciaron el régimen de ITI con títulos de inhibidor menor a 10 UB. El título del inhibidor se negativizó en 8,2 meses y el porcentaje de recuperación in vivo  $>65\%$  se logró con una media de 15,7 meses. La ITI fue exitosa en 83% de los casos.

**Conclusiones:** en niños con hemofilia A e inhibidores de alto título, la ITI tiene un elevado éxito, tal como ocurrió en esta serie. Dado que el tiempo de respuesta es variable, la ITI debe ser individualizada.

## Palabras clave:

Hemofilia A

Tolerancia Inmunológica

Factor VIII

1. Médico. Especialista Medicina Transfusional. Depto. Medicina Transfusional. CHPR.

2. Prof. Adj. Unidad Académica Pediatría "C". Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Prof. Unidad Académica Pediatría "C". Facultad de Medicina. UDELAR.

Unidad Académica Pediatría "C". Facultad de Medicina. UDELAR. Depto. Medicina Transfusional. CHPR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

## Summary

**Introduction:** the development of inhibitors against factor VIII is the most serious complication of treatment in hemophilia A. Immune tolerance induction (ITI) enables the factor VIII concentrate to be used again for prophylaxis or treatment.

**Objectives:** describe the experience with ITI in children of under 18 years of age with severe hemophilia A (SAH) in a health care provider.

**Material and methods:** descriptive, retrospective study of children under 18 years of age with SAH, concentrations of FVIII inhibitors  $\geq$  5BU, who underwent ITI and full follow-up between 2009-2020. For ITI, we used plasma derived FVIII concentrate. The benefit is expressed as the success rate defined by the inhibitor's negativization.

**Results:** 6 patients were included. Mean age at diagnosis of inhibitor 2,96 years, after 24,4 days of exposure (DAE) to FVIII concentrates. Mean ITI onset was 3,76 years and latency time from inhibitor diagnosis and ITI onset was 10,33 months.

Maximum peak of the pre ITI title was an average of 114,7 UB. Four patients started the ITI regimen with inhibitors titers less than 10 BU. The inhibitor titer negative in 8,2 months and in vivo recovery rate  $>65\%$  was achieved with a mean of 15,7 months. The ITI was successful in 83% of the cases.

**Conclusions:** ITI is highly successful in children with hemophilia A and high-titer inhibitors, as this case suggests. Since the response time is variable, the ITI must be individualized.

### Key words:

Hemophilia A  
Immunological Tolerance  
Factor VIII

## Resumo

**Introdução:** o desenvolvimento de inibidores contra o fator VIII é a complicação mais grave do tratamento da hemofilia A. A indução de tolerância imunológica (ITI) permite que o concentrado de fator VIII seja novamente utilizado para profilaxia ou tratamento.

**Objetivos:** descrever a experiência com ITI em crianças menores de 18 anos com hemofilia A grave (HAS) em um serviço de saúde pública abrangente.

**Material e métodos:** estudo descritivo e retrospectivo de crianças menores de 18 anos com HAS, concentrações de inibidor do FVIII  $\geq$  5 BU), que realizaram ITI e acompanhamento completo entre 2009-2020. Concentrado de FVIII derivado de plasma foi utilizado para ITI. O benefício é expresso como a taxa de sucesso definida pela negativação do inibidor.

**Resultados:** 6 pacientes foram incluídos. Idade média no diagnóstico do inibidor 2,96 anos, após 24,4 dias de exposição (DDE) a concentrados de FVIII. A média de início da ITI foi de 3,76 crianças e o tempo de latência do diagnóstico do inibidor e início da ITI foi de 10,33 meses. O pico máximo do título pré-ITI foi em média 114,7 BU. Quatro pacientes iniciaram o regime ITI com títulos de inibidor inferiores a 10 BU. O título do inibidor tornou-se negativo em 8,2 meses e a percentagem de recuperação in vivo  $>65\%$  foi alcançada com uma média de 15,7 meses. O ITI foi bem-sucedido em 83% dos casos.

**Conclusões:** em crianças com hemofilia A e inibidores de títulos elevados, a ITI é altamente bem sucedida, como ocorreu nesta série. Como o tempo de resposta é variável, o ITI deve ser individualizado.

### Palavras chave:

Hemophilia A  
Immunological Tolerance  
Factor VIII

## Introducción

La hemofilia A es una coagulopatía congénita hereditaria ligada al cromosoma X, producida por el déficit del factor VIII (FVIII) de la coagulación. El tratamiento sustitutivo con concentrados de FVIII está indicado en esquemas de profilaxis para prevenir los sangrados recurrentes y en régimen episódico para la resolución exitosa de los eventos hemorrágicos en estos pacientes<sup>(1)</sup>.

En la actualidad la aparición de aloanticuerpos neutralizantes (inhibidores), dirigidos contra el FVIII, es la complicación más grave del tratamiento. Esta com-

plicación es más frecuente en pacientes con hemofilia de tipo A y en las formas severas de la enfermedad (dosificación de FVIII < 1%). La prevalencia estimada de esta complicación en las personas con hemofilia A es de 20% a 30%, puede aparecer en cualquier momento de la vida, pero presenta una mayor incidencia en niños después de los primeros días de exposición (DDE) a concentrados de FVIII. Alrededor del 70% de los inhibidores se presentarán en los primeros 20 DDE y 95% dentro de los 50 DDE<sup>(1-6)</sup>.

El abordaje de los pacientes con hemofilia e inhibidor se debe realizar con un enfoque terapéutico bimodal dirigido a la erradicación del inhibidor mediante la inducción de tolerancia inmune (ITI) y al manejo de los eventos hemorrágicos agudos utilizando tratamiento hemostático con agentes bypassantes. La ITI puede realizarse en cualquier etapa de la vida y consiste en la administración de altas dosis de concentrado de FVIII, en forma regular por un período de meses a años, con el fin de erradicar los inhibidores contra el FVIII. Es la mejor alternativa terapéutica para los pacientes con inhibidores de alto título al FVIII. Permite, luego de la misma, retomar el tratamiento con concentrados de FVIII para los eventos hemorrágicos, al igual que regímenes de profilaxis, y de esta manera disminuir la aparición de secuelas, mejorar la calidad de vida y disminuir la probabilidad de presentar sangrados con riesgo vital<sup>(7,8)</sup>.

Las probabilidades de éxito con la ITI van de 60% a 80%. El primer caso documentado de ITI fue realizado en Alemania en el año 1970, en el que un paciente con hemofilia A e inhibidor de alto título, recibió ITI y a los dos años pudo retomar la profilaxis con concentrados de FVIII<sup>(9-11)</sup>.

Se han descrito varios factores pronósticos que ayudan al médico clínico a predecir cómo será la evolución y el probable resultado de la ITI. Se muestran en la tabla 1<sup>(12-17)</sup>. Estamos asistiendo a una nueva

era donde aún se mantiene en consenso general que la eliminación del inhibidor es una meta importante<sup>(18,19)</sup>. Se ha demostrado en los estudios HAVEN 1 y 2 que el emicizumab es muy superior a un tratamiento a demanda, o a un enfoque de profilaxis con agentes bypassantes<sup>(20,21)</sup>. Las preguntas a las que se enfrenta el médico hemoterapeuta clínico, cuando dispone emicizumab, más allá de si realizar o no la ITI, es cómo realizarla. Esta pregunta cuadra con el enfoque de manejo de las hemorragias. En el estudio HAVEN 2 se demostró que emicizumab reduce la probabilidad de hemorragias en niños con inhibidores en 99%<sup>(22,23)</sup>. Por lo tanto, si se indicara emicizumab a niños recién diagnosticados con inhibidores, esto cambiaría las consideraciones sobre el esquema de ITI más apropiado<sup>(24,25)</sup>. Con la disponibilidad de emicizumab existe la opción de tratar con profilaxis de FVIII o emicizumab, si bien la decisión de cambiar a emicizumab a los pacientes con ITI exitosa parece sencillo, la decisión se centra en el riesgo de recurrencia de los inhibidores. El estudio PRIORITY (NCT04621916), una vez que concluya, aportará datos al respecto.

En el Departamento de Medicina Transfusional de este prestador integral de salud se desarrolla el Centro de Referencia Nacional (CDR) para la hemofilia y otras enfermedades hemorrágicas congénitas de Uruguay. Se asiste aproximadamente al 80% de los niños con hemofilia del país, estando abocado a realizar una atención integral, acceso a diferentes especialidades y a tratamientos apropiados. El equipo multidisciplinario brinda un manejo coordinado de enfermedades crónicas y atención con expertos en hemofilia, asesoramiento de reducción de riesgos, educación continua de pacientes y familiares. A su vez, promueve el tratamiento domiciliario y la profilaxis, trabajando estrechamente con organizaciones de pacientes con hemofilia.

Iniciamos esta terapéutica con la inclusión del pri-

**Tabla 1.** Características de los pacientes (tipo y severidad de la hemofilia, antecedente transfusional y lugar de residencia).

Caso	Tipo de hemofilia y severidad	Grupo ABO y RH	AAE	Transfusión con SD	Procedencia
1	A severa	O positivo	negativo	sí	Interior
2	A severa	O positivo	anti-M	sí	Montevideo
3	A severa	O positivo	negativo	no	Montevideo
4	A severa	O positivo	negativo	sí	Interior
5	A severa	A positivo	negativo	sí	Interior
6	A severa	B positivo	negativo	no	Montevideo

AAE: aloanticuerpo antieritrocitario, SD: sangre desplasmatizada.

mer paciente pediátrico que presentaba hemofilia A e inhibidores en el año 2009 y continuamos hasta la fecha. El objetivo de este trabajo fue caracterizar a los niños con hemofilia A severa con inhibidores de alto título, tratados con ITI y describir la experiencia nacional de la ITI en el período entre 2009 y 2020.

## Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en el que se incluyeron a todos los pacientes menores de 18 años con hemofilia A severa (dosificación de FVIII < 1%) y con inhibidores de FVIII de alto título ( $\geq$  a 5 UB), a quienes se les realizó el tratamiento de ITI y seguimiento completo, en el período 2009 a 2020, en el Departamento de Medicina Transfusional del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

La fuente de información fue la base de datos del Departamento de Medicina Transfusional y de la historia clínica de los pacientes.

Las variables analizadas fueron: tipo de hemofilia y severidad, grupo sanguíneo ABO, RhD, anticuerpos antieritrocitarios (AAE), transfusión con SD, procedencia, FVIII utilizado pre-ITI, DDE a FVIII, edad al diagnóstico del inhibidor, título en UB al diagnóstico, edad al inicio de la ITI, título en UB al inicio del ITI, tiempo de latencia diagnóstico inicio ITI, pico máximo en UB pre-ITI, uso de CVC, dosis de ITI UI/kg, intervalo interdosis, tiempo de negativización < 0,6 UB, tiempo de recuperación in vivo >65%, tiempo de recuperación de  $v1/2 >$  a 6 h, resultado de la ITI.

Las variables continuas se describieron mediante media, mediana y rango, y las discretas con frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación de proporciones se utilizó el test de X<sup>2</sup> y el test exacto de Fisher, en la comparación de variables se consideró significativo  $p < 0,05$ .

Los regímenes de ITI fueron intensivos de altas dosis diarias o de dosis intermedias a días alternos,

de forma individualizada. Los concentrados de FVIII utilizados en este tratamiento fue con FVIII derivados plasmáticos (OCTANATE). Se instalaron dispositivos de catéter venoso central (*port a cath*) para administrar el concentrado de FVIII derivado plasmático (dp), para garantizar y poder mantener el protocolo terapéutico sin dificultades vinculadas a la administración.

Se realizó control clínico y de laboratorio periódico, con titulación del inhibidor cada 4-8 semanas hasta que el valor fue < 0,5 UB. Una vez lograda la negativización del inhibidor se realizó la recuperación in vivo del FVIII y la farmacocinética (PK) a los 30 m, 60 m, 4 h y repitiéndolo cada cuatro semanas. Un segundo objetivo fue alcanzar una recuperación del FVIII en plasma a la hora de infusión > 65%. La definición de los resultados obtenidos según los objetivos alcanzados se muestra en la tabla 2<sup>(26-27)</sup>.

El tratamiento de los eventos hemorrágicos antes y durante la ITI, mientras presentaban títulos de inhibidor  $\geq$  a 5 UB, fue realizada con agentes bypaseantes (FVII recombinante activado [rFVIIa] de 90-180  $\mu$ gr/kg/dosis o concentrado de complejo protrombínico activado [CCPa] de 50-100 UI/kg/dosis). La intensidad y frecuencia del tratamiento se realizó en forma individualizada, según la respuesta clínica. En los casos en que no hubo respuesta hemostática adecuada se realizó switch al otro agente bypaseante.

Una vez que los pacientes disminuyeron el título del inhibidor a < de 5 UB, se indicó para los eventos hemorrágicos concentrado de FVIII en dosis de 20 UI/kg por UB que presentaba, más el porcentaje estimado a elevar según la severidad del sangrado con una frecuencia mayor (4-6 h) y ajustado según la situación clínica.

Se solicitó aval al Comité de Ética institucional. Se solicitó consentimiento informado a los padres o tutores de los pacientes. Se resguardó la confidencialidad de los datos en todas las etapas del estudio.

**Tabla 2.** Factor VIII utilizado pre-ITI, días de exposición al diagnóstico de inhibidor y su título.

Caso	FVIII utilizado pre-ITI	DDE a FVIII	Edad al diagnóstico del inhibidor (años)	Título en UB al diagnóstico
1	FVIII dp	no datos	3	44,8
2	FVIII dp	6	3,75	540
3	FVIII r	80	3,08	6,8
4	FVIII dp	15	1,25	28
5	FVIII dp	7	3,25	3,6
6	FVIII dp	14	3,42	64

FVIII: factor FVIII; ITI: inducción de tolerancia inmune; DDE: días de exposición; UB: unidades Bethesda.

## Resultados

En el período de estudio cumplieron los criterios de inclusión seis pacientes con hemofilia A severa e inhibidores de alto título en el régimen de ITI, tres procedentes de Montevideo.

Cuatro de grupo sanguíneo O RhD positivo, uno A RhD positivo y el otro B RhD positivo. Cuatro presentaban el antecedente personal de transfusión con sangre desplasmatazada (SD) y uno con un AAE positivo, identificado como un anti-M. (Tabla 1) (Figura 1).

Títulos de inhibidor al inicio de ITI > 10 UB  
Pico histórico de título > 200 UB  
Pico de título durante ITI > 200 UB  
Edad al inicio de ITI > 8 años  
Latencia de inicio de ITI > 5 años  
Interrupción de la ITI > 2 semanas  
-ITI previa fallida

ITI: inducción de tolerancia inmune;  
UB: unidades Bethesda.

**Figura 1.** Factores de mal pronóstico para alcanzar un resultado exitoso de ITI.

La edad promedio al realizar el diagnóstico de inhibidor fue de 2,96 años (1,25-3,75), luego de 24,4 días de exposición (DDE) (6-80) a concentrados de FVIII. En cinco pacientes correspondieron a exposición de concentrados de FVIII dp y uno a concentrado de FVIII recombinante (r) de segunda generación. En un paciente no se obtuvo el dato de DDE al concentrado de FVIII. El título en UB al diagnóstico en promedio fue de 114,5 (3,6-540). (Tabla 2) (Figura 2).

Éxito: titulación del inhibidor negativo.  
Recuperación in vivo > 65%, vida media de FVIII > 6 h  
Éxito parcial: titulación del inhibidor negativo, recuperación in vivo <65%, con una vida media del FVIII ≤ 6 h.  
Fallido: persistencia de títulos de inhibidor positivo, sin mostrar descenso de al menos un 20% del título durante los seis meses siguientes posteriores a tres meses de iniciada ITI o falla en alcanzar tolerancia en un plazo de 33 meses.  
FVIII: factor VIII; ITI: inducción de tolerancia inmune.

**Figura 2.** Resultado de la ITI según los objetivos cumplidos

La edad promedio de inicio de la ITI fue de 3,76 años (1,66-5,08) y el tiempo de latencia del diagnóstico de inhibidor y el inicio de la ITI fue de 10,33 meses (4,0-20). El pico máximo del título pre-ITI fue en promedio de 114,7 UB (5-540). Tres pacientes necesitaron la colocación de catéter venoso central (*port a cath*), y en el resto se utilizó solo acceso venoso periférico.

Cuatro pacientes iniciaron el régimen de ITI con títulos de inhibidor menores a 10 UB y en los dos restantes se decidió iniciar la ITI con títulos mayores, dada la persistencia de títulos elevados y mantenidos. (Tabla 3).

La media de dosis utilizada fue de 94,85 UI/kg (42,1-143 UI/kg), en régimen diario en dos y trisemanalmente en cuatro pacientes.

Recuperaron la vida media del FVIII en 13,6 meses (2-24) cinco pacientes. En el restante no se obtuvo una respuesta completa a la ITI, por lo que el éxito global de la ITI fue en el 83,3% de los casos.

La media para la negativización del inhibidor fue 8,2 meses (0-26). Lograron una recuperación in vivo >65 % en una media de 15,7 meses (2-33) y cinco pacientes alcanzaron una vida media >6 h, en una media 13,6 meses (2-24).

Estos objetivos alcanzados permitieron suspender el uso de agentes bypaseantes (rFVIIa, CCPa) con criterio hemostático y utilizar concentrados de FVIII en los episodios hemorrágicos (Tabla 4).

De los seis niños que lograron la inmunotolerancia, uno presentó un título histórico pre y durante la ITI > 200 UB (1.382 UB) y fue el paciente que no logró alcanzar una vida media >6 h en forma mantenida, la recuperación in vivo >65 % la alcanzó a los 33 meses, obteniendo una ITI con éxito parcial, pero logrando con la profilaxis con FVIII a días alternos una hemostasis exitosa. Un resultado extra obtenido en este paciente es que fue uno de los cuatro en recibir transfusión con sangre desplasmatazada y el único que desarrolló un AAE anti-M, lo que pone en evidencia que este paciente presenta un sistema inmune hiperactivo muy proclive al desarrollo de anticuerpos.

Cuatro pacientes iniciaron la ITI con < 10 UB y todos con menos de 8 años de edad. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de inhibidor y el inicio de la ITI en todos fue menor a 20 meses.

En todos los episodios hemorrágicos que presentaron los pacientes durante el período de la ITI el tratamiento fue con rFVIIa o CCPa, en los casos en que la respuesta hemostática fue insuficiente se realizó el switch a otro bypaseante, logrando buena hemostasis, por lo que en ningún caso requirió tratamiento secuencial o concomitante y no existieron complicaciones ni eventos trombóticos.



**Tabla 3.** Edad al inicio de la ITI, características del inhibidor y necesidad de catéter venoso central.

Caso	Edad al inicio ITI* (años)	Título UB** al inicio ITI	Latencia Dg-ITI (meses)	Pico máximo. Título pre ITI (UB)	CVC*** para ITI
1	3	5,6	4	44,8	sí
2	4,66	32	11	540	sí
3	3,91	3,6	10	6,8	no
4	1,66	16	5	28	sí
5	4,25	0	12	5	no
6	5,08	0	20	64	no

ITI: inducción de tolerancia inmune; UB: unidades Bethesda; Dg: diagnóstico; CVC: catéter venoso central.

**Tabla 4.** Esquema de ITI, objetivos cumplidos y resultados. Elaboración propia.

Caso	Dosis UI*/kg	Intervalo interdosis ITI**	Tiempo de negativización < 0,6 UB*** (meses)	Tiempo de recup. in vivo > 65% (meses)	Tiempo de recup. de V ½ > 6 h (meses)	Resultado ITI
1	42,1	Trisemanal	26	24	24	Éxito
2	143	Diario	15	33	36	Parcial
3	85	Trisemanal	2	8	8	Éxito
4	91	Diario	4	9	16	Éxito
5	90	Trisemanal	2	2	2	Éxito
6	118	Trisemanal	0	18	18	Éxito

UI: unidades internacionales; ITI: Inducción de tolerancia inmune; UB: unidades Bethesda; recup.: recuperación.

En todos los niños una vez finalizada la ITI (ITI exitosa o parcial) pasaron a profilaxis con FVIII dp trisemanal. El descenso de la dosis fue gradual, hasta alcanzar las dosis próximas al régimen de profilaxis habitual (30 UI/kg dosis), controlando que el nivel valle de FVIII fuera > 1,5% a las 48 o 72 h. En el niño con éxito parcial la dosis se mantuvo por encima de 50/UI/kg en días alternos sin presentar eventos hemorrágicos. Durante el período analizado no se presentó reaparición de los inhibidores una vez finalizada la ITI.

## Discusión

En los pacientes con hemofilia A e inhibidor no existen dudas de que se debe realizar la erradicación del inhibidor mediante ITI. Es la mejor alternativa terapéutica para los pacientes con inhibidores de alto título al FVIII, permitiendo una vez concluida la ITI, tratamientos sustitutivos con concentrados de FVIII para los eventos hemorrágicos, al igual que para la profilaxis. La ITI puede realizarse en cualquier etapa de la vida y consiste en la administración de altas do-

sis de concentrado de FVIII, en forma regular por un período de meses a años, con el fin de erradicar los inhibidores contra el FVIII<sup>(10,11)</sup>.

En el período de estudio no se contaba con emicizumab, molécula que está iniciando una nueva era en el tratamiento de la hemofilia A y determinará consideraciones sobre cuál será el esquema de ITI más apropiado<sup>(19)</sup>.

La elección del esquema de ITI más adecuado se determinó en base a la disponibilidad de concentrados de FVIII en el Departamento de Medicina Transfusional del prestador integral de salud y en el país, en contar con el consentimiento informado de los padres/tutores y en el compromiso de cumplir el régimen sin interrupciones. En los niños con pobre capital venoso y régimen más intensivo se requirió la colocación de catéter venoso central, conociendo las complicaciones que conlleva. Los pacientes con régimen más intensivo presentaron menores sangrados.

Dentro de los factores de buen pronóstico de la ITI está el inicio con <10 UB y con un pico histórico de inhibidor < 200 UI. En dos pacientes incluidos en el estudio se inició la ITI con un título > 10 UB, y uno de

estos tenía un pico histórico pre y durante la ITI > 200 UB, el cual logró éxito parcial. Una vez que los pacientes comenzaron a negativizar el inhibidor y a medida que se fue mejorando el índice de recuperación in vivo, se pudo manejar la hemostasis con dosis altas de FVIII frente a los episodios hemorrágicos y en procedimientos invasivos intercurrentes. Se logró ITI exitosa en el 83,3%, valor comparable con publicaciones internacionales. El éxito lo atribuimos en parte a que no existieron períodos sin interrupciones de la ITI mayor a dos semanas, que fue realizada con concentrados de FVIII dp y no se realizó switch de concentrados de FVIII de diferentes presentaciones comerciales<sup>(26,27)</sup>.

En referencia a la inmunogenicidad de los concentrados de FVIII dp y FVIIIr, el paciente que recibió FVIIIr de segunda generación desarrolló el inhibidor luego de 80 DDE y tuvo un título con un pico bajo de 6,8 UB. Durante el período de estudio fueron muy pocos los pacientes que recibían FVIIIr (< del 10% de la población total) y fue el único que desarrolló inhibidor. Hubiese sido esperable en este paciente el desarrollo del inhibidor más precoz con un título más elevado, al compararlo con los que recibieron FVIII dp, y posiblemente una prevalencia de desarrollo de inhibidor mayor en los pacientes tratados con FVIIIr de segunda generación. El tamaño de la muestra de estudio es muy pequeño como para sacar conclusiones estadísticamente significativas al respecto.

Recientemente se ha aprobado el uso de emicizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico, para regímenes de profilaxis en hemofilia A con y sin inhibidores. Presenta muy buenos resultados, seguridad y excelente capacidad hemostática, disminuyendo la tasa anual de sangrados en 99%, a su vez, es de administración S/C semanal o quincenal, o mensual una vez realizada la dosis carga, por lo que está cambiando la perspectiva terapéutica<sup>(19-27)</sup>.

Consideramos que disponer de emicizumab no sustituye la indicación de realizar ITI, solo replantear cuál es el esquema de ITI más adecuado para el paciente y qué régimen de profilaxis utilizar una vez lograda la ITI exitosa, si con concentrados de FVIII o con emicizumab.

En todo paciente con inhibidor el mejor escenario es la erradicación del inhibidor mediante ITI, permitiendo que, una vez lograda la inmunotolerancia, se pueda utilizar los concentrados de FVIII con indicación sustitutiva frente a episodios hemorrágicos. Esto permite no depender de la necesidad de *bypasantes*, los cuales no son tan eficientes desde el punto de vista hemostático, son costosos, poco disponibles a nivel sanitario y, por último, al lograr la negativización del inhibidor, permite eliminar una contraindicación para la indicación de terapia génica a futuro.

## Conclusiones

La ITI es el tratamiento de elección para los pacientes con hemofilia A e inhibidores.

Durante el período de estudio, se observaron tasas de éxito muy altas similares a lo reportado en publicaciones internacionales. El paciente que tuvo una respuesta parcial presentaba elementos de mal pronóstico, lo que reafirma la importancia de considerar estos factores descriptos internacionalmente.

Dentro de los logros más importantes a lo largo del proceso de investigación, fue comprobar que se pudieron realizar en este centro tratamientos y seguimientos de pacientes con hemofilia tan complejos durante más de una década, obteniendo resultados terapéuticos comparables al de centros de gran porte a nivel mundial.

Consideramos que este estudio es muy importante para nuestro medio, ya que muestra la experiencia nacional de la ITI en pacientes pediátricos con hemofilia A e inhibidores en un período de 11 años. El trabajo es inédito y presenta esperables limitaciones propias de tratamientos tan específicos y complejos realizados en enfermedades raras de baja prevalencia.

Alentamos poder ampliar y continuar la investigación presentada, ya que se están incorporando nuevas moléculas para el tratamiento de la hemofilia, que están cambiando la perspectiva terapéutica y probablemente también los regímenes de la ITI.

## Referencias bibliográficas

- Soto V, Cortez D, González M. Immunotolerance induction effectivity in hemophilia A children and neutralizing alloantibodies. *Rev Chil Pediatr* 2020; 91(2):232-8. doi: 10.32641/rchped.v91i2.1364.
- Carcao M, Goudemand J. Inhibitors in haemophilia: a primer. 5 ed. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2018. Disponible en: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf/1122.pdf>. [Consulta: 13 diciembre 2021].
- Gouw S, van den Berg H, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* 2013; 121(20):4046-55. doi: 10.1182/blood-2012-09-457036.
- Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9(4):418-35. doi: 10.1046/j.1365-2516.2003.00780.x.
- Kreuz W, Ettingshausen C, Auerswald G, Sager I, Becker S, Funk M, et al. Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. *Haematologica* 2003; 88(6):EREPO4.
- van den Berg H, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2019; 134(3):317-20. doi: 10.1182/blood.2019000658.
- Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2004; 2(6):899-909. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00759.x.

8. Astermark J, Donfield S, DiMichele D, Gringeri A, Gilbert S, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109(2):546-51. doi: 10.1182/blood-2006-04-017988.
9. Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9(4):436-63. doi: 10.1046/j.1365-2516.2003.00781.x.
10. Valentino L, Kempton C, Kruse R, Mathew P, Meeks S, Reiss U. US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors. *Haemophilia* 2015; 21(5):559-67. doi: 10.1111/hae.12730.
11. Brackmann H, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977; 2(8044):933. doi: 10.1016/s0140-6736(77)90871-6.
12. Hart D, Alamelu J, Bhatnagar N, Biss T, Collins P, Hall G, et al. Immune tolerance induction in severe haemophilia A: A UKHCDO inhibitor and paediatric working party consensus update. *Haemophilia* 2021; 27(6):932-7. doi: 10.1111/hae.14381.
13. DiMichele D, Kroner B. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002; 87(1):52-7.
14. Lenk H; ITT Study Group. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia: 1999 update. *Haematologica* 2000; 85(10 Suppl):45-7.
15. Haya S, López M, Aznar J, Batlle J; Spanish Immune Tolerance Group. Immune tolerance treatment in haemophilia patients with inhibitors: the Spanish Registry. *Haemophilia* 2001; 7(2):154-9. doi: 10.1046/j.1365-2516.2001.00469.x.
16. Hay C, DiMichele D; International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119(6):1335-44. doi: 10.1182/blood-2011-08-369132.
17. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, Rocino A, Grandone E, Mannucci P, et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost* 2009; 7(11):1809-15. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03615.x.
18. Carcao M, Ecuriola C, Santagostino E, Oldenburg J, Liesner R, Nolan B, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia* 2019; 25(4):676-84. doi: 10.1111/hae.13762.
19. Young G. Implementing emicizumab in hemophilia inhibitor management: emicizumab should be prescribed after tolerance. *Blood Adv* 2018; 2(20):2780-2. doi: 10.1182/bloodadvances.2018015842.
20. Oldenburg J, Mahlangu J, Kim B, Schmitt C, Callaghan M, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377(9):809-18. doi: 10.1056/NEJMoa1703068.
21. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019; 134(24):2127-38. doi: 10.1182/blood.2019001869.
22. Batsuli G, Zimowski K, Tickle K, Meeks S, Sidonio RJr. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia* 2019; 25(5):789-96. doi: 10.1111/hae.13819.
23. Collins P, Chalmers E, Hart D, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). *Br J Haematol* 2013; 160:153-70. doi: 10.1111/bjh.12091.
24. Collins P, Chalmers E, Alamelu J, Hay C, Liesner R, Makris M, et al. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: a protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. *Haemophilia* 2017; 23(5):654-9. doi: 10.1111/hae.13264.
25. Young G. Management of children with hemophilia A: how emicizumab has changed the landscape. *J Thromb Haemost* 2021; 19(7):1629-37. doi: 10.1111/jth.15342.
26. Schneiderman J, Nugent D, Young G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2004; 10(4):347-51. doi: 10.1111/j.1365-2516.2004.00912.x.
27. Teitel J, Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, Ewenstein B, Gomperts E, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13(3):256-63. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01449.x.

**Correspondencia:** Dra. Ana Casuriaga.

Correo electrónico: anitacasuriaga7@gmail.com

#### Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentran disponibles en repositorios de acceso libre.

#### Contribución de los autores

Todos los autores de este manuscrito han contribuido a la concepción y revisión crítica y realizaron la aprobación final de la versión a publicar.

Felipe Lemos, ORCID 0000-0001-5113-6942.

Ana Casuriaga, ORCID 0000-0002-1122-5147.

Carlos Petracchia, ORCID 0009-0006-0926-7379.

Laura Fraga, ORCID 0009-0003-6141-9323.

Beatriz Boggia, ORCID 0009-0006-4601-5277.

Gustavo Giachetto, ORCID 0000-0003-3775-4773.