

¿TIENE SIGNIFICACION CLINICA LA DETERMINACION DE INHIBIDORES DE BAJO TITULO A 56°C EN PACIENTES CON FACTOR VIIIc RESIDUAL CIRCULANTE?

Dorado Elías, Antonia
Jiménez Guerrero, Patricia
Núñez Vázquez, Ramiro
Márquez-Malaver Fco. Javier
Jiménez Bárcenas, Reyes
Pedrote Amador, Begoña
Rodríguez Martorell, Fco. Javier

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Virgen del Rocío



24º CONGRESO NACIONAL DE ENFERMERÍA HEMATOLÓGICA
24 al 26 de octubre de 2019. Albacete

¿TIENE SIGNIFICACION CLINICA LA DETERMINACION DE INHIBIDORES DE BAJO TITULO A 56°C EN PACIENTES CON FACTOR VIIIc RESIDUAL CIRCULANTE?

INTRODUCCIÓN.

- ✓ La aparición de un inhibidor es la principal complicación del tratamiento sustitutivo en la hemofilia-A.
- ✓ En los de bajo título se puede mantener el tratamiento con factor-VIIIc a dosis ajustadas.
- ✓ La persistencia de niveles plasmáticos de factor VIIIc >3% en las muestras podría infraestimar la titulación de un inhibidor de baja respuesta a 37°C según el test de Bethesda con la modificación de Nijmegen (TB-N) por unión del anticuerpo al factor plasmático residual.
- ✓ Hemos evaluado los resultados obtenidos con una modificación con preincubación a 56°C (para precipitar el FVIIIc circulante) y su repercusión clínica.

¿TIENE SIGNIFICACION CLINICA LA DETERMINACION DE INHIBIDORES DE BAJO TITULO A 56°C EN PACIENTES CON FACTOR VIIIc RESIDUAL CIRCULANTE?

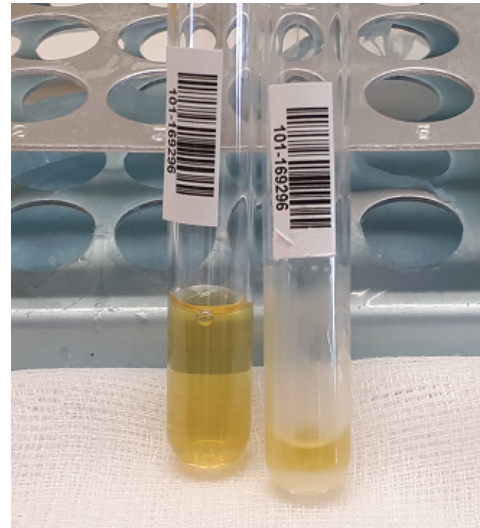
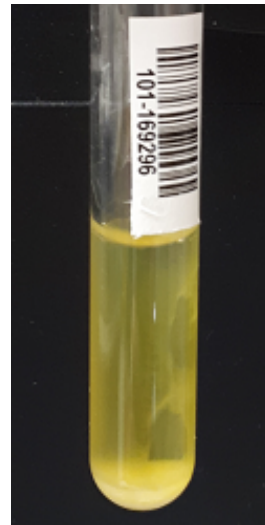
MÉTODOS

- ✓ Estudio observacional prospectivo (Septiembre-17- Abril-19). Incluimos 17 pacientes con hemofilia A moderada, grave o adquirida y niveles FVIIIc > 3% e inhibidor a título bajo (< 3 UB)
- ✓ Se determinó el título con Test de Bethesda-Nijmegen convencional a 37°C y on preincubación de la muestra a 56°C.
- ✓ Se analizaron variables demográficas, de la hemofilia, título del inhibidor a ambas temperaturas y posible repercusión clínica.
Análisis estadístico descriptivo y comparación de medias (ssps).

¿TIENE SIGNIFICACION CLINICA LA DETERMINACION DE INHIBIDORES DE BAJO TITULO A 56°C EN PACIENTES CON FACTOR VIIIc RESIDUAL CIRCULANTE?

MÉTODOS

- ✓ Se determinó el título con Test de Bethesda-Nijmegen convencional a 37°C y con preincubación de la muestra a 56°C:

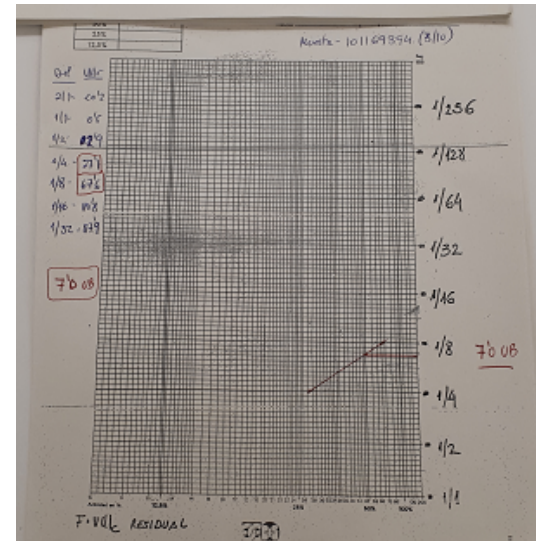
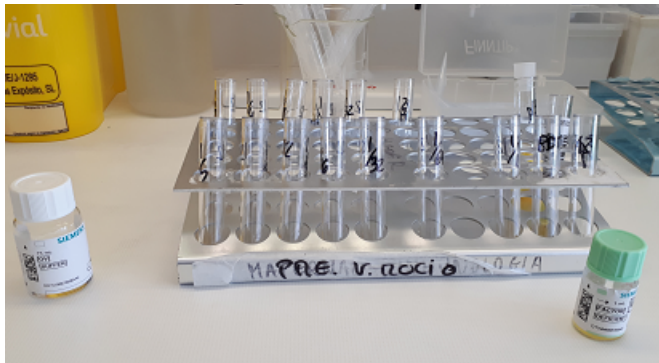


- Incubar 30 minutos a 56°C.
- Centrifugar (precipita el FVIIIc y no las Ig).
- Separar el sobrenadante.

¿TIENE SIGNIFICACION CLINICA LA DETERMINACION DE INHIBIDORES DE BAJO TITULO A 56°C EN PACIENTES CON FACTOR VIIIc RESIDUAL CIRCULANTE?

MÉTODOS

- ✓ Se determinó el título con Test de Bethesda-Nijmegen convencional a 37°C y con preincubación de la muestra a 56°C:



- Se incuban diluciones seriadas al medio de plasma del paciente y del sobrenadante con pool a 37°C
- Se determina el FVIIIc para poder calcular el FVIII-residual tras comparar con un control.
- Se calcula el título del inhibidor.

¿TIENE SIGNIFICACION CLINICA LA DETERMINACION DE INHIBIDORES DE BAJO TITULO A 56°C EN PACIENTES CON FACTOR VIIIc RESIDUAL CIRCULANTE?

RESULTADOS

Realizamos 49 test en 17 pacientes (12 HA grave, 3 HA moderada y 2 hemofilia adquirida) para determinación del título de inhibidor a 37°C y/o 56°C

La mediana de edad al diagnóstico del inhibidor fue de 20 años (1-77)

Se realizó una mediana de 2 test por paciente (1-12), con al menos 1 positivo a 56°C (1-8).

La media de FVIIIc fue de 12 U/dl (2-44).

Respecto a HC 5/15 (33%) recibían tratamiento a demanda, 4/15 (27%) profilaxis primaria y 5 profilaxis secundaria o terciaria.

¿TIENE SIGNIFICACION CLINICA LA DETERMINACION DE INHIBIDORES DE BAJO TITULO A 56°C EN PACIENTES CON FACTOR VIIIc RESIDUAL CIRCULANTE?

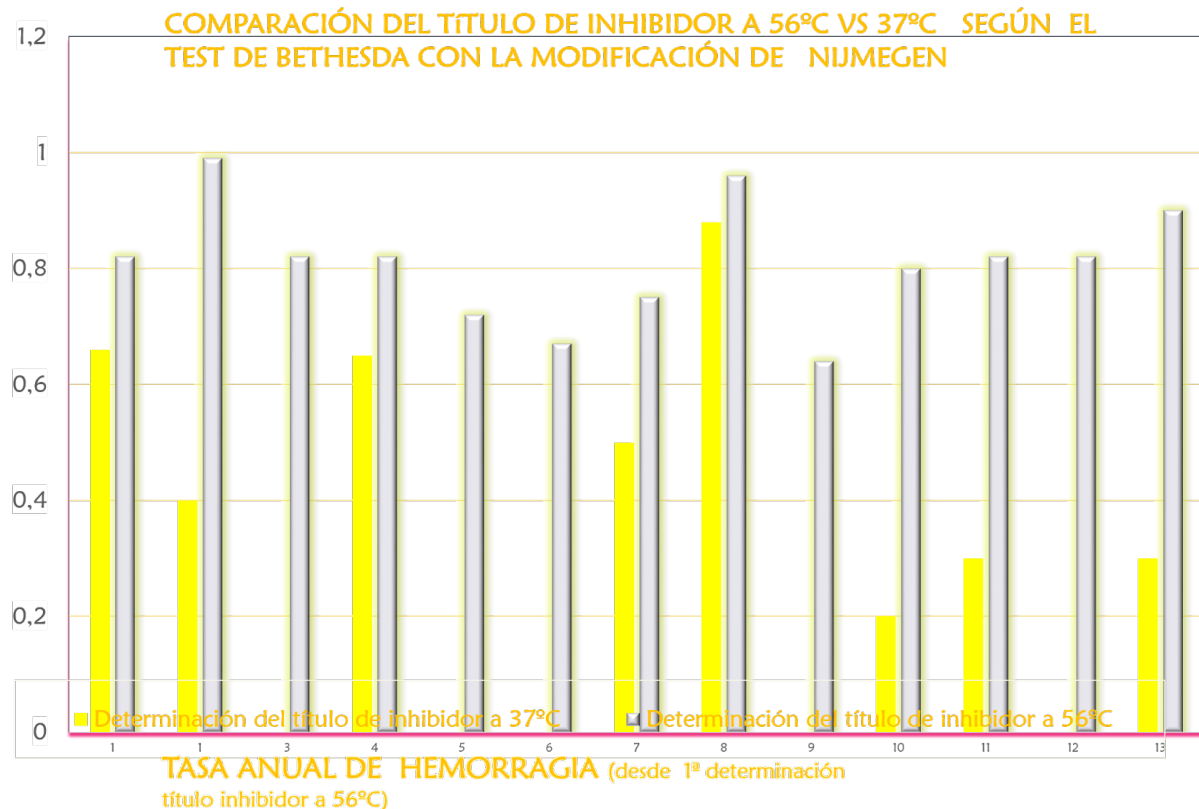
PACIENTE	TIPO HEMOFILIA	DETERMINACIÓN DEL TÍTULO DEL INHIBIDOR A 37°C (EN EL MOMENTO DE LA 1ª DETERMINACIÓN A 56°C)	PRIMERA DETERMINACIÓN DEL TÍTULO DE INHIBIDOR A 56° C	FACTOR VIIIc (U/dl)
1	H. A grave	0,66	0,82	3,4
2	H. A grave	0,4	0,99	2
3	H. A grave	0	0,82	14,9
4	H. A grave	0,65	0,82	3,4
5	H. A grave	0	0,72	8,8
6	H.A moderada	0	0,67	2,1
7	H.A moderada	0,5	0,75	19
8	H. A grave	0,88	0,96	6,4
9	H.A moderada	0	0,64	23
10	H. A grave	0,2	0,8	2,9
11	H. A grave	0,3	0,82	3,4
12	H. A grave	0	0,82	4
13	H. Adquirida frente FV	0,3	0,9	

RESULTADOS

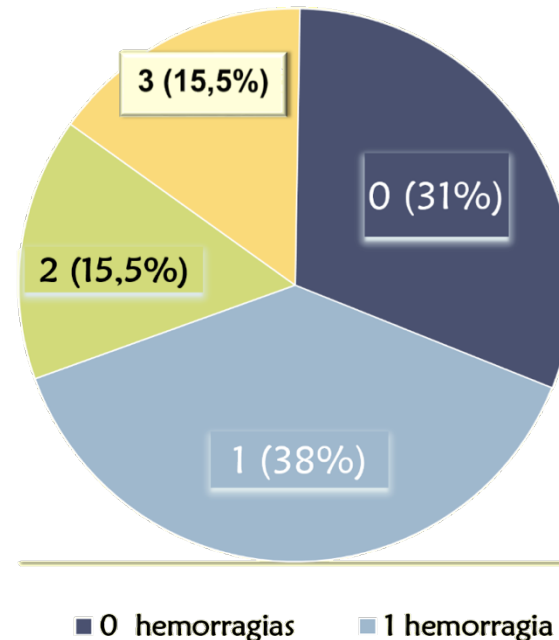
La media del primer título de inhibidor a 56°C fue de 0,81 UB (0,64-1), que fue significativamente ($p < 0,001$) mayor que la obtenida a 37°C: media 0,3 (rango 0-0,88), test de Wilcoxon

A 37°C en el 59% de los pacientes el título fue negativo ($< 0,6$ UB) y en el 23% no se determinó por presentar niveles FVIIIc $>25\%$.

¿TIENE SIGNIFICACION CLINICA LA DETERMINACION DE INHIBIDORES DE BAJO TITULO A 56°C EN PACIENTES CON FACTOR VIIIc RESIDUAL CIRCULANTE?



Para su cálculo se excluyeron a 4 pacientes por comorbilidad (mutación heterocigota gen protrombina, EVW tipo 1, enfermedad de Rendu-Osler Weber, FMO)



La media del primer título de inhibidor a 56°C fue de 0,81 UB (0,64-1), que fue significativamente ($p < 0,001$) mayor que la obtenida a 37°C: media 0,3 (rango 0-0,88), test de Wilcoxon

A 37°C en el 59% de los pacientes el título fue negativo ($< 0,6$ UB) y en el 23% no se determinó por presentar niveles FVIIIc $> 25\%$.

¿TIENE SIGNIFICACION CLINICA LA DETERMINACION DE INHIBIDORES DE BAJO TITULO A 56°C EN PACIENTES CON FACTOR VIIIc RESIDUAL CIRCULANTE?

RESULTADOS CLINICOS

Ningún paciente requirió agentes bypass ni la modificación de su tratamiento tras detectar inhibidor a bajo título.

La respuesta al tratamiento (TAH) fue la esperada en todos los pacientes.

CONCLUSIONES

- ✓ **Nuestros resultados sugieren que el método a 56°C aumenta la sensibilidad para titular los inhibidores de bajo título en hemofílicos en los que no se haya realizado periodo de lavado y/o reciban ITI o profilaxis, aunque títulos ≤ 1 UB no parece tener trascendencia clínica y no requieren modificar el tratamiento planificado.**

¿TIENE SIGNIFICACION CLINICA LA DETERMINACION DE INHIBIDORES DE BAJO TITULO A 56°C EN PACIENTES CON FACTOR VIIIc RESIDUAL CIRCULANTE?

Dorado Elías, Antonia
Jiménez Guerrero, Patricia
Núñez Vázquez, Ramiro
Márquez-Malaver Fco. Javier
Jiménez Bárcenas, Reyes
Pedrote Amador, Begoña
Rodríguez Martorell, Fco. Javier



Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN



24º CONGRESO NACIONAL DE ENFERMERÍA HEMATOLÓGICA
24 al 26 de octubre de 2019. Albacete