



**¿Qué son los
inhibidores?**

Publicado por la **Federación Mundial de Hemofilia** (FMH) © World Federation of Hemophilia, 2022

La FMH alienta la traducción y redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia/trastornos de la coagulación sin fines de lucro con propósitos educativos.

Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación comuníquese con el Departamento de Investigación y Educación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación está disponible en formato PDF en la página Internet de la FMH, en **www.wfh.org**. También pueden solicitarse copias adicionales a través de la página internet de la FMH o a la siguiente dirección:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West,
Suite 1200, Montréal,
Québec H3G 1T7, CANADA

La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualesquiera de los medicamentos referidos en esta publicación. La Federación Mundial de Hemofilia no apoya productos de tratamiento o empresas fabricantes en particular; cualquier referencia al nombre de un producto no constituye un endoso por parte de la FMH.

Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo-e: wfh@wfh.org
www.wfh.org

Índice

¿Qué son los inhibidores?	2	¿Cuándo debería una PCH someterse a pruebas de detección de inhibidores?	4
¿Quién corre el riesgo de presentar inhibidores?	2	¿Cómo se diagnostican los inhibidores?	5
¿Cuáles son los posibles factores de riesgo para la aparición de inhibidores?	3	¿Cómo se tratan las hemorragias en PCH con inhibidores?	6
¿Cuáles son los signos y síntomas de los inhibidores?	4	¿Es posible erradicar los inhibidores?	8

¿Qué son los inhibidores?

Los inhibidores son una complicación grave que puede aparecer cuando las personas con hemofilia (PCH) presentan una respuesta inmunológica al tratamiento con concentrados de factor de coagulación (CFC).

El sistema inmunológico protege al cuerpo generando inhibidores contra sustancias ajenas potencialmente dañinas. Esta es la manera en la que estamos protegidos de gérmenes, virus y otras fuentes de infección. En algunas PCH, su sistema inmunológico podría reaccionar a las proteínas de los concentrados de factor como si fueran sustancias ajenas dañinas. Al momento de esta publicación (2022), no existe una razón clara de por qué ocurre esto. El cuerpo forma entonces anticuerpos contra los CFC. Estos anticuerpos, llamados **inhibidores**, evitan que los CFC detengan la hemorragia, al impedir la formación de coágulos.

Es más difícil controlar hemorragias en PCH con inhibidores que en quienes no presentan inhibidores. Los inhibidores del factor VIII (FVIII) y del factor IX (FIX) están relacionados con una mayor dificultad para sobrellevar la enfermedad (lo que en términos médicos se denomina carga de la enfermedad), incluso mayor riesgo de complicaciones musculoesqueléticas, dolor, limitaciones físicas y problemas de tratamiento. Todos estos factores pueden incidir en el funcionamiento físico de una PCH, así como en su capacidad para realizar actividades físicas y en su calidad de vida.

¿Quién corre el riesgo de presentar inhibidores?

Los inhibidores se presentan con mayor frecuencia en personas con hemofilia grave que en personas con hemofilia leve o moderada, y también con mayor frecuencia en personas con hemofilia A (deficiencia de FVIII) que en personas con hemofilia B (deficiencia de FIX).

¿Cuáles son los posibles factores de riesgo para la aparición de inhibidores?

El riesgo de presentar un inhibidor está relacionado con la exposición inicial a los CFC. La mayoría de los inhibidores aparece dentro de las primeras 75 exposiciones a CFC, y el mayor riesgo tiene lugar durante los primeros 20 exposiciones. Una exposición se define como un periodo de 24 horas durante el que se administran concentrados de FVIII o de FIX. El riesgo de que se presente un inhibidor está relacionado con la exposición inicial a CFC; por ende, los niños que inician el tratamiento con CFC a una edad temprana podrían presentar inhibidores desde muy pequeños. No obstante, los inhibidores también podrían presentarse a una edad mayor, en personas que inician el tratamiento con CFC ya adultas, lo que con frecuencia se debe a la ausencia o al retraso de un diagnóstico (lo cual generalmente ocurre en países en vías de desarrollo).

Aproximadamente 30% de las personas con hemofilia A presentará inhibidores. En personas con hemofilia A leve y moderada se presentarán inhibidores en 5%-10% de los casos, principalmente a una edad avanzada, luego de una exposición intensiva a CFC (por ejemplo, después de una cirugía). En la mayoría de los casos, estos son inhibidores de baja respuesta (véase el Cuadro 1 para más información).

Pocas personas con hemofilia B presentarán inhibidores (alrededor del 5%). Sin embargo, estos inhibidores pueden dar lugar a complicaciones graves, tales como reacciones alérgicas que ponen en peligro la vida (anafilaxis) o enfermedad renal (síndrome nefrótico).

Es importante que las personas con hemofilia A y B reciban tratamiento en un centro de tratamiento de hemofilia (CTH), particularmente cuando se trata de los 10-20 primeros tratamientos con CFC.

Los siguientes son factores específicos que podrían incrementar el riesgo de aparición de inhibidores para una persona con hemofilia A:

- Gravedad de la hemofilia
- Historial de inhibidores en la familia
- Ciertas variantes genéticas de la mutación, tales como defectos graves en el gen del factor
- Raza
- Alta intensidad de aplicación de CFC
- Tipo de CFC (aunque esto es controvertido)

¿Cuáles son los signos y síntomas de los inhibidores?

Algunos signos y síntomas de la presencia de inhibidores son los siguientes:

- Una hemorragia que no se controla adecuadamente con la dosis usual de CFC.
- El tratamiento habitual parece ser cada vez menos eficaz.

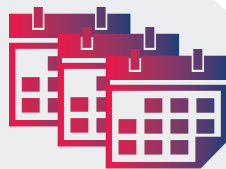
Un diagnóstico basado en los signos y síntomas de la presencia de inhibidores debería confirmarse mediante pruebas de laboratorio repetidas. Algunas veces, los inhibidores se descubren durante una prueba de laboratorio de rutina.

¿Cuándo debería una PCH someterse a pruebas de detección de inhibidores?

Las PCH deberían someterse a pruebas de detección de inhibidores en los siguientes casos:

- Después de iniciar el tratamiento con CFC y subsecuentemente de manera anual.
- Antes de iniciar profilaxis con CFC, y subsecuentemente de manera periódica.
- Después de una exposición intensa a CFC (por ej., dentro de las cuatro semanas de exposición diaria durante más de cinco días).
- Antes de cirugías o procedimientos invasivos.
- Si los CFC ya no fueran eficaces para detener una hemorragia o no estuvieran funcionando tan bien como solían hacerlo.

En el caso de personas recién diagnosticadas con hemofilia A o B y que estén recibiendo tratamiento, la FMH recomienda pruebas periódicas de detección de inhibidores por lo menos cada 6-12 meses, y subsecuentemente anuales.



Recomendaciones 8.2.1 y 8.2.5 de las *Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia*, 3ª edición.

¿Cómo se diagnostican los inhibidores?

Con frecuencia se sospecha la presencia de inhibidores cuando los CFC ya no funcionan para controlar hemorragias, pero esto debería confirmarse mediante un análisis de sangre. Los inhibidores se miden mediante el ensayo Bethesda o el ensayo modificado Nijmegen-Bethesda. Cuando hay inhibidores presentes, la sangre tarda más tiempo en coagular y no lo hace completamente.

CLASIFICACIÓN DE LOS INHIBIDORES

Los inhibidores se miden en unidades Bethesda (UB), varían de una persona a otra y también podrían variar en una misma persona a lo largo del tiempo. Los inhibidores se clasifican como de “baja respuesta” o de “alta respuesta” dependiendo de la intensidad de la reacción del sistema inmunológico de la persona a los CFC.

Un inhibidor de baja respuesta es un inhibidor <5.0 UB que no se incrementa después de una terapia con factor, mientras que un inhibidor de alta respuesta es un inhibidor ≥ 5.0 UB que se incrementa después de un tratamiento con factor.

Los inhibidores de baja respuesta tienden a ser transitorios, lo que quiere decir que se resuelven por sí solos, sin necesidad de tratamiento, en un periodo de seis meses. Los inhibidores de alta respuesta tienden a ser persistentes y están sujetos a una **respuesta anamnésica**. Una respuesta anamnésica puede ocurrir cuando una PCH que presenta inhibidores deja de recibir CFC y su nivel de inhibidores disminuye (dado que no hay CFC a los que reaccionar). Cuando se realizan pruebas nuevamente (y todavía no se están recibiendo CFC), su inhibidor ya no es detectable; sin embargo, al momento de volver a exponerse a CFC (por ej., durante una cirugía), los niveles del inhibidor volverán a incrementarse.

CUADRO 1. Clasificación de inhibidores

INHIBIDORES DE BAJA RESPUESTA

Los inhibidores nunca superan 5 UB.

- La acción de los inhibidores es débil y durante **periodos cortos** (transitorios).
- Neutralizan al factor lentamente.
- La exposición al factor desencadenará nuevos inhibidores, de manera lenta.

INHIBIDORES DE ALTA RESPUESTA

El título de inhibidores iguala o supera 5 UB por lo menos una vez.

- La acción de los inhibidores es fuerte y durante **periodos largos** (persistentes).
- Neutralizan al factor rápidamente.
- La exposición repetida al factor desencadenará nuevos inhibidores rápidamente.
- Los niveles podrían disminuir si no hubiera exposición a CFC, pero se incrementarán de 3-5 días después de la administración de CFC.

¿Cómo se tratan las hemorragias en PCH con inhibidores?

Una persona con inhibidores debería recibir tratamiento en un CTH con experiencia en el tratamiento de inhibidores. Las hemorragias en PCH con inhibidores pueden recibir tratamiento de diversas maneras. El equipo de atención médica tomará en cuenta los siguientes factores al planificar el tratamiento:

- Título de inhibidores (la cantidad de inhibidores presente en la sangre).
- Respuesta clínica a los productos de tratamiento.
- Anteriores reacciones a la infusión.
- Lugar, naturaleza y gravedad de la hemorragia.
- Productos disponibles en el país.

En el caso de personas con hemofilia A e inhibidores que presentan una hemorragia aguda, el tratamiento deberá adecuarse al tipo de inhibidor, ya sea de alta o de baja respuesta (véase el Cuadro 2).

Las terapias sin factor de reemplazo, como el emicizumab, pueden administrarse como tratamiento profiláctico a PCH con inhibidores. El emicizumab solo puede utilizarse como tratamiento profiláctico en personas con hemofilia A, con o sin inhibidores. No se utiliza para el tratamiento de episodios hemorrágicos agudos o durante cirugías. Las PCH con inhibidores que presentan hemorragias intraterapéuticas (es decir, hemorragias que ocurren mientras reciben emicizumab) deberían recibir FVIII o agentes de desvío para el tratamiento de la hemorragia.



CUADRO 2. Opciones de tratamiento para hemorragias agudas en PCH con inhibidores

HEMOFILIA A

De baja respuesta

Para hemorragias agudas se prefiere la terapia de reemplazo con CFC de FVIII.

De alta respuesta

Para el tratamiento de hemorragias deberían usarse una terapia con agentes de desvío (rFVIIa o CCPa) o FVIII porcino.

En el caso de personas con hemofilia A e inhibidores que reciben profilaxis con emicizumab, se prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa para el tratamiento de hemorragias.

HEMOFILIA B

De baja respuesta

Puede usarse la terapia de reemplazo con CFC de FIX para hemorragias agudas, pero es indispensable una estrecha vigilancia.

De alta o de baja respuesta, con reacciones alérgicas o anafilaxis

Puede usarse un agente de desvío (rFVIIa) para controlar hemorragias.

No debería usarse CCPa ya que contiene FIX activado, el cual puede desencadenar una reacción alérgica, anafilaxis, además de que conlleva un riesgo de trombosis.

CCPa, concentrado de complejo protrombínico activado; rFVIIa, factor VII activado recombinante.

¿Es posible erradicar los inhibidores?

El tratamiento de inhibidores es uno de los mayores desafíos para la atención de la hemofilia en la actualidad. Es posible eliminar (erradicar) los inhibidores usando una técnica llamada inducción de la inmunotolerancia (ITI). Sin embargo, este tipo de tratamiento requiere experiencia médica especializada, es costoso y toma mucho tiempo.

La terapia de ITI es una opción que pudiera eliminar los inhibidores. La ITI implica administrar a la PCH con inhibidores dosis periódicas de CFC a lo largo del tiempo (desde varios meses hasta años). Esta exposición continua a los CFC agotará los anticuerpos creados por el sistema inmunológico y dará lugar a que el sistema inmunológico deje de producir inhibidores (**regulación por disminución**). Mayores dosis de CFC podrían dar lugar a un agotamiento más rápido del sistema inmunológico y dosis menores podrían hacer que tomara más tiempo.

La ITI es eficaz en 70-80% de personas con hemofilia A grave, pero podría tener menor éxito en personas con hemofilia A moderada o leve. Si bien el tratamiento con ITI es similar para personas con hemofilia B, la experiencia de la vida real es limitada y las tasas de éxito son menores.

Si una PCH con inhibidores no respondiera a la ITI existen otros tratamientos, tales como agentes de desvío y terapias sin factor de reemplazo, que podrían utilizarse como solución alterna para evadir los inhibidores y ayudar a prevenir hemorragias.

Actualmente, la mejor manera de erradicar inhibidores es mediante la terapia de inducción de la inmunotolerancia (ITI).

Tomado del Principio 1.9 de las *Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia*, 3ª edición.

En el tratamiento de PCH con inhibidores es importante incorporar apoyo educativo y psico-social constante para ellas y sus cuidadores. Médicos, PCH, sus cuidadores y el equipo del CTH deberían mantener una buena comunicación a través de un plan de atención bien coordinado. El monitoreo y el reconocimiento temprano de los inhibidores es un componente importante de su prevención y tratamiento. El tratamiento y el control de inhibidores constituyen componentes clave de la atención integral de la hemofilia.

Fuente: *Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia*, 3ª edición (2020). Para obtener información más minuciosa sobre inhibidores consulte las Guías en <https://elearning.wfh.org/resource/treatment-guidelines/>

1425 René-Lévesque Blvd. West
Suite 1200, Montréal
Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
wfh@wfh.org
www.wfh.org



FMH

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA