

LOS INHIBIDORES EN LA HEMOFILIA: INFORMACIÓN BÁSICA

Quinta edición

Manuel Carcao

Hospital for Sick Children

Toronto, Canada

Jenny Goudemand

Centre hospitalier régional universitaire de Lille

Lille, France



FMH

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

Índice

¿Qué son los inhibidores?	1	Agentes de desvío (agentes puentes)	8
Respuesta inmunológica al factor VIII y al factor IX	1	Terapias sin factor para pacientes con inhibidores (emicizumab y agentes reequilibrantes)	9
Detección de inhibidores	2	Erradicación de inhibidores	10
Diagnóstico de laboratorio	2	Disminución de los niveles de inhibidores	11
Incidencia y prevalencia	3	Terapia de inducción de la inmunotolerancia (ITI)	11
Posibles factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores	4	Inhibidores del factor IX	13
Factores de riesgo ambientales	4	El futuro del tratamiento de los inhibidores	13
Efecto del tipo de factor de reemplazo	4	Glosario	14
Principios básicos del tratamiento	6	Acrónimos y abreviaciones	18
Qué hacer cuando se presentan inhibidores de títulos bajos	7	Referencias	20
Qué hacer cuando se presentan inhibidores de títulos altos	7	Cuadro 1: Factores de riesgo no modificables y posiblemente modificables para el desarrollo de inhibidores	5
		Cuadro 2: Ventajas y desventajas de los dos agentes de desvío (agentes puentes) disponibles	9

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH)

© Federación Mundial de Hemofilia, 2018

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de programas y educación de la FMH, a la dirección indicada abajo.

Este texto fue traducido del inglés por Rosa María Dueñas-Ríos. La FMH desea agradecer a Miguel A. Escobar, M.D., Profesor de Medicina Interna y Pediatría (University of Texas Health Science Center y McGovern Medical School) y Director Médico (Gulf States Hemophilia & Thrombophilia Center, Houston, TX, USA), por haber revisado la traducción de esta monografía al español.

Esta publicación se encuentra disponible en formato PDF en la Plataforma de aprendizaje electrónico de la FMH, en: eLearning.wfh.org

También pueden solicitarse copias adicionales a la siguiente dirección:

Federación Mundial de Hemofilia
1425, boul. René-Lévesque O. Bureau 1200
Montréal, Québec H3G 1T7 Canadá
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo-e: wfh@wfh.org
Internet: www.wfh.org

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. 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 cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía. Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Consejo Directivo o de su personal.

Editor de la serie *Tratamiento de la hemofilia*: Dr. Johnny Mahlangu

LOS INHIBIDORES EN LA HEMOFILIA: INFORMACIÓN BÁSICA

¿Qué son los inhibidores?

*Nota: Los términos en **negritas** se definen en el glosario al final de este documento.*

Una manera en la que nuestro sistema inmunológico está diseñado para protegernos de elementos ajenos es produciendo anticuerpos. Una persona con hemofilia, o bien no produce **factor de coagulación** (la mayoría de los casos de hemofilia severa) o produce un factor alterado y disfuncional [la mayoría de los casos de hemofilia leve/moderada; hemofilia A cuando hay una deficiencia de factor ocho (FVIII), y hemofilia B cuando la deficiencia es de factor nueve (FIX)]. Cuando estas personas son expuestas a **concentrados de factor** para reemplazar el factor de coagulación (FVIII o FIX) que no tienen o que tienen en forma alterada, el sistema inmunológico podría percibir a los concentrados como una proteína ajena al cuerpo y desarrollar **aloanticuerpos** neutralizantes, llamados **inhibidores**, contra los primeros. Esto, a su vez, hace que el concentrado de factor de reemplazo resulte ineficaz para el tratamiento o la prevención de hemorragias. La aparición de inhibidores es un problema mucho más común en personas con hemofilia A que con hemofilia B.

El manejo de los inhibidores representa un desafío importante para las personas con hemofilia (PCH). Los inhibidores del FVIII se unen a **epítomos** funcionales que por lo general se encuentran en los dominios A2, C1 y C2 del factor protéico. Esta unión interfiere con la función del FVIII infundido. Los inhibidores del FVIII en pacientes con hemofilia A son principalmente anticuerpos de tipo **inmunoglobulina G (IgG)**, de las subclases IgG1 e IgG4. Los anticuerpos IgG4 predominan en pacientes con inhibidores de título alto (ITA, o HTI por su sigla en inglés), mientras que los anticuerpos IgG1 son más abundantes en pacientes con inhibidores de título bajo (ITB, o LTI por su sigla en inglés). Consulte la sección de *Diagnóstico de laboratorio* más abajo que aborda los inhibidores ITA y ITB.

No todas las respuestas inmunológicas al factor en pacientes con hemofilia son inhibidores. Algunos pacientes pueden presentar anticuerpos no neutralizantes. Estos también son anticuerpos IgG pero, dado que no afectan sitios que son indispensable para la actividad del factor, no inhiben o neutralizan su función coagulante. Algunos otros pacientes (principalmente aquellos con hemofilia B severa) podrían presentar **anafilaxis**, una reacción alérgica inmunológica aguda que puede ser causada por anticuerpos de tipo IgE.

Los anticuerpos inhibidores del FVIII también pueden presentarse como **autoanticuerpos** en personas que no tienen hemofilia; esto se conoce comúnmente como hemofilia adquirida. Estas personas (que no nacieron con hemofilia) tienden a ser de edad avanzada y pueden presentar anticuerpos que atacan y destruyen el FVIII que producen debido a un problema con su sistema inmunológico. Para obtener más información sobre la hemofilia adquirida se anima al lector a consultar la monografía No. 38 de la serie sobre *Tratamiento de la hemofilia* de la FMH, *Hemofilia adquirida* [1].

Respuesta inmunológica al factor VIII y al factor IX

Por qué algunas personas con hemofilia presentan inhibidores y otras no sigue siendo un misterio. Aunque sabemos que algunos pacientes corren un mayor riesgo de formación de inhibidores debido a una combinación de diversos factores de riesgo genéticos y ambientales (que se abordan en la sección *Posibles factores de riesgo para la formación de inhibidores* más abajo), en última instancia todavía no se sabe por qué un paciente con un perfil de riesgo para la formación de inhibidores muy similar al de otro paciente presenta inhibidores, mientras que el otro no. Los inmunólogos continúan estudiando el desarrollo de los inhibidores en un intento por lograr una mejor comprensión del proceso, de manera que en el futuro posiblemente podamos llegar a prevenir la formación de inhibidores.

Detección de inhibidores

Los inhibidores generalmente se detectan de dos formas. Pueden descubrirse durante un examen de detección de rutina, o bien, puede sospecharse la presencia de inhibidores cuando un paciente no responde al tratamiento con concentrados de factor, lo cual quiere decir que el factor de coagulación de reemplazo ya no detiene o previene la hemorragia.

Dado que es mejor detectar los inhibidores antes de encontrarse en una situación en la que el paciente no responda al tratamiento, es importante que los pacientes se sometan a pruebas de detección de inhibidores particularmente cuando se encuentran en mayor riesgo de que aparezcan. La mayor incidencia de formación de inhibidores ocurre durante los primeros 20 **días de exposición** (DE, o ED por su sigla en inglés) al factor. Esto puede ocurrir cuando se administra a los niños terapia a-demanda (es decir, episódicamente) o después de haber iniciado la profilaxis. Estos niños deben someterse a pruebas de detección frecuentemente; muchos médicos recomiendan realizarlas cada 5 DE hasta que el paciente alcance los 20 DE, y después cada 10 DE hasta que se alcancen los 50 DE, y posteriormente por lo menos dos veces al año hasta alcanzar 150 DE [2]. En el caso de niños que inician la profilaxis a una edad temprana, la mayoría de los inhibidores, si llegaron a presentarse, aparecerán entre el primer y el segundo año de edad. En situaciones en las que la profilaxis no está disponible y los niños reciben tratamiento a demanda podría tomar mucho más tiempo alcanzar los 50 DE. La vigilancia estrecha de la respuesta clínica a cada infusión es importante, y las pruebas de detección de inhibidores deberían realizarse, en la medida de lo posible, ante cualquier indicio de ausencia de respuesta al factor.

Los adultos con más de 150 DE necesitan someterse a pruebas de detección de inhibidores con menor frecuencia. Estas pruebas deberían considerarse para todos los adultos en ciertas instancias, tales como después de una exposición intensiva al factor, antes de someterse a una cirugía o cuando la respuesta clínica al tratamiento de una hemorragia no es óptima. Un segundo – aunque menor – pico de formación de inhibidores tiene lugar a una edad avanzada; el primer y principal pico es, por supuesto, en niños muy pequeños. También es importante que los pacientes con hemofilia leve/moderada se

sometan a pruebas de detección de inhibidores luego de una exposición intensa, como por ejemplo una cirugía.

Diagnóstico de laboratorio

Los inhibidores se detectan y cuantifican mediante un análisis funcional llamado **prueba de Bethesda** que empezó a utilizarse en 1975, y que se basa en la **titulación** para medir los inhibidores. En esta prueba, un **lote de plasma normal**, como fuente de FVIII o FIX, se agrega a una cantidad igual de plasma del paciente. Esta muestra de plasma, junto con una muestra de control del lote de plasma normal tamponado, se incuba a 37°C durante 2 horas para la prueba del FVIII, y durante 10 minutos para la prueba del FIX (la cinética de los inhibidores del FIX difiere de la de los inhibidores del FVIII en que la reacción antígeno/anticuerpo del FIX alcanza su punto pico más rápidamente). Llegado ese punto se realiza la prueba de actividad del factor de coagulación para medir la concentración residual de FVIII/FIX. Si no hubiera inhibidores en el plasma del paciente, el FVIII o el FIX de la muestra del lote de plasma normal usada para la prueba no se verán afectados y los resultados reflejarán la actividad de los factores. Si, en cambio, hubiera inhibidores en el plasma del paciente, estos neutralizarán (básicamente destruirán) el factor en la muestra del lote de plasma normal. Es importante agregar una **solución amortiguadora** (también llamada tampón, búfer o *buffer*) al lote de plasma normal de la muestra de control antes de la incubación, a fin de corregir la deterioración del factor durante la incubación y de mejorar la estabilidad del FVIII/FIX y la especificidad de la prueba.

Una **Unidad Bethesda** (BU por su sigla en inglés) se define como la cantidad de inhibidor que neutraliza 50% del FVIII/FIX en la muestra de plasma usada para la prueba, al medirse al cabo del periodo de incubación de 2 horas (FVIII) o de 10 minutos (FIX). En la modificación “Nijmegen” de la prueba de Bethesda, en uso desde 1995, la muestra de control proviene de un lote de plasma normal incubado con plasma carente de FVIII/FIX, amortiguado (tamponado) con **imidazol** a pH 7.4.

La fuerza del efecto inhibitorio corresponde al número de BU; entre mayor sea el número habrá más inhibidores. Como lo recomienda la Sociedad Internacional sobre

Trombosis y Hemostasia (ISTH por su sigla en inglés), el valor de corte de lo que constituye la presencia de inhibidores se define como un título ≥ 0.6 BU, usando la modificación Nijmegen de la prueba Bethesda, documentado en 2 ocasiones separadas, generalmente dentro de un periodo de 4 semanas [3].

La prueba Bethesda diferencia inhibidores de título bajo e inhibidores de título alto; los primeros generalmente se definen como inhibidores con un título < 5 BU, mientras que los segundos se definen como inhibidores con un título ≥ 5 BU. Por definición, la prueba Bethesda no detectará anticuerpos no neutralizantes (por ejemplo, anticuerpos del FVIII o del FIX que no inhiben la función coagulante de estas proteínas). No obstante, los anticuerpos del FVIII o del FIX, tanto neutralizantes como no neutralizantes, pueden detectarse mediante un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA por su sigla en inglés) o un inmunoensayo de fluorescencia. La prueba **ELISA** detecta y cuantifica todos los anticuerpos presentes, independientemente de que sean o no inhibitorios; sin embargo, la importancia clínica de este ensayo continúa discutiéndose.

Un inhibidor reduce tanto la **recuperación del factor** (un reflejo de la manera en la que el paciente responde a la infusión del factor), como la **vida media** del factor (un reflejo de qué tan rápidamente se degrada el factor). A menudo, una vez que se detectan los inhibidores, particularmente en el caso de ITB, los pacientes se someten a algún tipo de evaluación farmacocinética a fin de determinar el impacto del inhibidor neutralizante del factor.

Los inhibidores de título alto y de título bajo se comportan de manera diferente y, por consiguiente, su manejo es diferente (consulte las secciones *Qué hacer cuando se presentan inhibidores de título bajo* y *Qué hacer cuando se presentan inhibidores de título alto*, más abajo). Por ejemplo, los pacientes con inhibidores de título alto pudieran presentar una disminución en el título de su inhibidor si no estuvieran expuestos al factor; sin embargo, generalmente presentarán una fuerte respuesta anamnésica al FVIII, con un aumento en el título del inhibidor, si subsecuentemente fueran re-expuestos al FVIII, mientras que pacientes con inhibidores de título bajo en las mismas condiciones no presentarán esta reacción.

Incidencia y prevalencia

Los inhibidores se presentan con mayor frecuencia en personas con hemofilia A severa (el riesgo general de por vida es de 25-40%), en comparación con quienes padecen hemofilia A leve/moderada (riesgo general de por vida de 5-15%). Cabe señalar que si bien la mayoría de las mutaciones que causan la hemofilia A leve/moderada conllevan un riesgo muy bajo de desarrollo de inhibidores ($< 5\%$), algunas conllevan un riesgo mucho mayor de desarrollo de inhibidores (hasta del 15%) [4]. En el caso de pacientes con hemofilia B, el riesgo de desarrollo de inhibidores es alrededor de 1-5% y casi siempre se observa únicamente en pacientes con hemofilia B severa causada por **mutaciones nulas** que se definen como mutaciones que causan una ausencia total de producción de factor. En la mayoría de los casos de hemofilia B, estas mutaciones nulas son delecciones grandes y **mutaciones sin sentido**.

En pacientes con hemofilia severa (A o B), el riesgo más alto en el desarrollo de inhibidores ocurre durante las primeras 20 exposiciones al factor de reemplazo, luego de lo cual el riesgo disminuye considerablemente, en particular de los 20 DE a los 50 DE. Después de 50 ED, el riesgo – si bien ya es bastante bajo – disminuye todavía más, llegando a una muy baja tasa de equilibrio estacionario de 2-5 por 1,000 pacientes, por año, por 150 DE [5]. Por ende, haber alcanzado un mínimo de 150 DE ha sido la definición clásica de un **paciente previamente tratado** (PTP por su sigla en inglés).

En el estudio RODIN (*Research of Determinants of Inhibitor Development*; en español, investigación sobre determinantes en el desarrollo de inhibidores), que es el estudio más grande de **pacientes que no han recibido tratamiento previo** (PUP por su sigla en inglés) con hemofilia A severa ($n > 600$ pacientes), los inhibidores se presentaron después de una mediana de 15 DE [6].

En personas con hemofilia A leve/moderada, si se presentan inhibidores, éstos aparecen en promedio a una edad mucho más avanzada y a menudo después de una intensa exposición al FVIII, como ocurre en casos de cirugía [7]. Los inhibidores que se presentan en personas con hemofilia leve/moderada con frecuencia se comportan de manera diferente que los inhibidores en personas con hemofilia severa, y más como lo que se observa en la hemofilia adquirida.

La **incidencia** de formación de inhibidores a menudo se expresa como formación de “todos los inhibidores” o como formación de ITA. El término todos los inhibidores abarca tanto ITA como ITB; éstos últimos generalmente se consideran transitorios, aunque una proporción considerable puede subsecuentemente convertirse en ITA [8]. Si se realizan frecuentemente pruebas de detección de inhibidores se detectarán más ITB transitorios. Por consiguiente, en las últimas décadas la tasa de aparición de todos los inhibidores ha aumentado debido a que las pruebas de detección de inhibidores se realizan más frecuentemente, mientras que la tasa de ITA ha permanecido bastante constante. Pudiera haber otras razones para el incremento observado en la detección de inhibidores en las últimas dos décadas.

El número de personas con inhibidores presente en una población en un momento determinado (lo que se conoce como **prevalencia**) refleja una serie de elementos: la incidencia de desarrollo de inhibidores, la desaparición espontánea de ITB transitorios, la erradicación activa de inhibidores mediante la terapia de **inducción de la inmunotolerancia** (ITI por su sigla en inglés), (se discute a continuación), y las muertes entre pacientes con inhibidores. En países con una adecuada disponibilidad de agentes de desvío o puente o “bypass”, las muertes de pacientes con inhibidores constituyen un evento poco frecuente y serían el elemento con menor impacto en la prevalencia de inhibidores. Como tal, la prevalencia de inhibidores es mucho menor que la incidencia: en el caso de la hemofilia A severa, la prevalencia de inhibidores es de aproximadamente 5-10%, lo cual quiere decir que, en cualquier momento dado, del 5 al 10% de personas con hemofilia A severa presentarán inhibidores.

La hemofilia adquirida es poco común y se calcula que se presenta en 1.4 personas por millón, por año. Los auto-anticuerpos contra el FIX son aún menos frecuentes.

Posibles factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores

Diversos factores inciden en el riesgo de formación de inhibidores. Estos pueden categorizarse en factores genéticos no modificables y factores ambientales posiblemente modificables (Cuadro 1).

De los factores de riesgo genéticos anteriores, los que más pronostican la formación de inhibidores son mutaciones genéticas, historial familiar de inhibidores y etnicidad. En contraste, el valor pronóstico del **haplotipo** del F8, genes del MHC/polimorfismos del HLA, y polimorfismos genéticos reguladores de la respuesta inmunológica es bastante débil.

Factores de riesgo ambientales

Los factores ambientales que se ha sugerido inciden en el riesgo de formación de inhibidores abarcan tanto factores relacionados con el tratamiento (i. e.: tipo de producto, dosificación), como factores de riesgo que activan el sistema inmunológico (llamados señales de “peligro”, término que hace referencia a la liberación de sustancias inflamatorias de los tejidos lesionados) [17]. Se ha demostrado que la exposición intensa, también conocida como momentos de tratamiento “pico” y definida como episodios en los que se infunde factor por lo menos una vez al día durante 3 días consecutivos, está relacionada con un mayor riesgo de formación de inhibidores. Tomando en consideración lo anterior, los médicos especulan que podría ser posible reducir el riesgo de desarrollo de inhibidores de un paciente mediante medidas como el aplazamiento de cirugías programadas a fin de evitar la exposición intensa; evitar el tratamiento excesivo para episodios hemorrágicos relativamente menores en niños muy pequeños que todavía no han alcanzado los 50 días de exposición al FVIII o al FIX, y evitar grandes dosis de factor cuando los niños son muy pequeños y, por ende, corren el riesgo más alto de desarrollo de inhibidores. El inicio temprano de la profilaxis también podría reducir el riesgo del desarrollo de inhibidores, aunque esto sigue siendo controvertido.

Efecto del tipo de factor de reemplazo

Si bien no hay duda de que todos los concentrados de factor conllevan un riesgo de formación de inhibidores, la pregunta de si el tipo de concentrado (**derivado de plasma** o **recombinante**) desempeña un papel en el desarrollo de inhibidores ha sido tema de debate desde la introducción de los concentrados de factor recombinantes en los años noventa. Hasta hace poco no se habían realizado estudios randomizados comparando la incidencia de inhibidores en PUPs con hemofilia A severa que reciben tratamiento con concentrados de FVIII, ya sea recombinantes (rFVIII) o derivados del plasma. No obstante, en el estudio SIPPET (*Survey of*

CUADRO 1: Factores de riesgo no modificables y posiblemente modificables para el desarrollo de inhibidores

Factores de riesgo	Resumen	Nivel de apoyo		
<i>Factores de riesgo genéticos no modificables</i>				
Tipo de mutación del F8 (nula vs. no nula y posición de la mutación) [9]	Tipo de mutación	Riesgo de formación de inhibidores	Bien establecido	
	Nula	Deleciones multidominio		≈75%
		Mutaciones sin sentido de cadena ligera		30-40%
		Inversión del intrón 22		20-25%
		Deleciones de dominio único		15-25%
		Pequeñas inserciones/deleciones en zona no A		15-20%
		Mutaciones sin sentido de cadena pesada		10-20%
	No nula	Mutaciones de sentido erróneo del FVIII		<10%
Pequeñas inserciones/deleciones en zona A		<5%		
Mutaciones en el sitio de corte y empalme		<5%		
Nota: Las mutaciones sin sentido causan codones de terminación prematuros. Las mutaciones de sentido erróneo permiten la producción y circulación de una proteína de longitud completa, aunque tiene un error. Unas cuantas mutaciones específicas de sentido erróneo están asociadas con una mayor frecuencia de inhibidores.				
Historial familiar [10]	Riesgo 3.2 veces mayor (95% CI 2.1-4.9) si hubiera un miembro de la familia con inhibidores	Bien establecido		
Etnicidad [11]	Riesgo de 1.9 a 4.7 veces mayor en personas no caucásicas (ascendencia africana negra > latinoamericana > caucásica)	Establecido, pero no bien entendido		
TNF-α [12] IL-10 [13] Polimorfismos CTLA-4 [14]	IL-10: alelo 134 incrementa el riesgo TNF-α: -308 A/A incrementa el riesgo CTLA-4: T-alelo disminuye el riesgo	Algo de evidencia, pero no bien entendido		
Haplotipos del F8 [15]	Los haplotipos H3 o H4 tienen un mayor riesgo de inhibidores dado que los productos actuales de FVIII consisten principalmente de haplotipos H1 y H2.	Informes discordantes		
Clases I/II de genes MHC o polimorfismos HLA [15]	Riesgo 2 veces mayor para el HLADR15 y HLA-DQ6 y formación de inhibidores.	Informes discordantes		
<i>Factores de riesgo ambientales posiblemente modificables</i>				
Traumatismos/ cirugías [16]	Intervenciones quirúrgicas mayores y traumatismos que dan lugar a picos de tratamiento incrementan el riesgo del desarrollo de inhibidores.	Establecido, pero no bien entendido		
Inflamación/infección [17]	Podría incrementar la formación de inhibidores.	Establecido, pero no bien entendido		
Exposición intensa, particularmente a temprana edad [16]	Aumenta el riesgo de formación de inhibidores.	Establecido, pero no bien entendido		
Tipo de concentrado de factor [18]	Algunos estudios sugieren que el factor recombinante convencional conlleva mayor riesgo de formación de inhibidores que el factor derivado del plasma (ver abajo).	Informes discordantes		
Inicio temprano de la profilaxis [19]	Podría conferir cierta protección.	Sin evidencia concreta		
Nota: La edad al momento de la primera exposición y las vacunas se consideraron, en un momento dado, posibles factores de riesgo ambientales, pero actualmente ya no se consideran factores que incrementen el riesgo de formación de inhibidores [20].				

Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers; en español, Sondeo sobre inhibidores en niños pequeños expuestos a productos de plasma), los investigadores realizaron un estudio prospectivo randomizado y demostraron una tasa de inhibidores considerablemente mayor en el grupo de PUPs que recibieron 1 de 4 concentrados de FVIII recombinante, en comparación con quienes recibieron 1 de 4 concentrados de FVIII/factor Von Willebrand (FVW) derivados del plasma (44.5% vs 26.7% para todos los inhibidores; 28.4% vs 18.5% para ITA) [18]. Varios productos nuevos recombinantes no han sido estudiados de este modo, al igual que productos derivados del plasma de alta pureza; por tanto, no es posible sacar conclusiones sobre sus riesgos relativos. Sin embargo, motivada por el estudio SIPPET, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por su sigla en inglés), a través de su Comité sobre Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP por su sigla en inglés) realizó un análisis de los datos disponibles y, en septiembre del 2017, publicó una declaración concluyendo que no hay evidencia clara y consistente sobre una diferencia en la incidencia del desarrollo de inhibidores entre las dos clases de productos de FVIII: derivados del plasma y recombinantes [21].

Otro debate vigente ha sido si todos los concentrados de FVIII recombinante conllevan el mismo riesgo de formación de inhibidores, o si algunos tienen mayores posibilidades de causar inhibidores que otros, con base en factores tales como diferencias en su **glicosilación** y **sulfatación**. Cuando se lanzó el **rFVIII con delección del dominio B** hubo preocupación en cuanto a que este concentrado presentara un mayor riesgo de formación de inhibidores que los concentrados de factor de longitud completa. Los reguladores, tanto de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por su sigla en inglés) como de la EMA, han determinado que no hay pruebas concluyentes para sustentar estas inquietudes. En estudios que se realizaron con PTPs que cambiaron de concentrados de factor recombinante no se han encontrado pruebas de una mayor formación de inhibidores [22]. Estudios recientes, entre ellos el RODIN, estudio prospectivo de cohorte grande, hallaron que la incidencia del desarrollo de inhibidores era mayor con un concentrado de rFVIII BHK de segunda generación y longitud completa, en comparación con un concentrado de rFVIII CHO de tercera generación y longitud completa (índice de riesgo 1.6-1.75) [6]. Este hallazgo también se observó en algunos otros grandes estudios europeos [23, 24, 25]. No obstante, algunos epidemiólogos y médicos

han expresado preocupaciones sobre la metodología de tales estudios y, por ende, hasta ahora no ha sido posible obtener conclusiones definitivas de dichos estudios para poder afirmar que cualquier rFVIII en particular conlleve mayores o menores probabilidades de formación de inhibidores.

Recientemente se han otorgado licencias a muchos concentrados nuevos de FVIII y FIX, o estos se encuentran en diferentes etapas de desarrollo para su uso clínico, y algunos de estos productos han sido diseñados con la intención de reducir el riesgo de formación de inhibidores. En estudios de PTPs que cambiaron a estos nuevos concentrados de factor recombinantes [tanto derivados de líneas celulares humanas como de **vida media prolongada** (EHL por su sigla en inglés)], se han reportado hasta ahora muy pocos casos de inhibidores, lo que generalmente ocurre en el caso de PTPs. Actualmente se realizan estudios con PUPs. Existen algunas razones teóricas para sospechar que la **inmunogenicidad** de estos nuevos concentrados de factor pudiera ser menor que la de los concentrados ya establecidos: el polietilenglicol (PEG) o las mitades de fragmentos cristalizables (Fc) que caracterizan a los productos de EHL podrían de alguna manera proteger al FVIII/FIX recombinante del sistema inmunológico, resultando en una menor formación de inhibidores, mientras que el FVIII/FIX derivado de una línea celular humana podría imitar más fielmente al FVIII humano natural, resultando en una menor formación de inhibidores. Por supuesto, todo lo anterior sigue siendo especulativo y se esperan ávidamente los resultados de la inmunogenicidad de los nuevos concentrados de factor en PUPs; se recomienda al lector consultar la literatura más reciente a este respecto.

Por último, debe enfatizarse que existe riesgo en el desarrollo de inhibidores con todos los concentrados de factor, pero es mejor aceptar ese riesgo y administrar tratamiento para las hemorragias que evitar el tratamiento completamente.

Principios básicos del tratamiento

Cuando los inhibidores se detectan por primera vez es necesario establecer rápidamente un plan de manejo para la atención idónea del paciente. La mejor manera de hacerlo es en un centro de tratamiento de hemofilia con experiencia en la atención de pacientes con inhibidores.

Lo primero que es necesario hacer es determinar el título del inhibidor y clasificarlo (ITB o ITA), dado que el tratamiento dependerá considerablemente de esto. Como se mencionó anteriormente, un ITB puede convertirse en un ITA y, si esto llegara a ocurrir, entonces el tratamiento deberá ser el adecuado para ITA.

Qué hacer cuando se presentan inhibidores de títulos bajos

Es importante estar consciente de que muchos ITB pueden ser transitorios y desaparecer espontáneamente y sin tratamiento específico dentro de los seis meses posteriores a su documentación inicial, a pesar de una continua exposición al factor. En el caso de estos pacientes podría no haber necesidad alguna de intentar erradicar los inhibidores (cuestión que se aborda más abajo); por consiguiente, la mayoría de los médicos recomendaría no cambiar la terapia inicialmente, cuando los pacientes presentan ITB. No obstante, tales pacientes requieren estrecha vigilancia mediante pruebas de Bethesda cada 2 a 4 semanas ya que sus inhibidores podrían convertirse en ITA. Además, si tales inhibidores persistieran durante mucho tiempo o si el paciente empezara a presentar hemorragias recurrentes, entonces la inducción de la inmunotolerancia (ITI) podría ser útil. La ITI se define como un proceso mediante el cual se entrena al sistema inmunológico para una mejor aceptación del tratamiento con el factor de coagulación faltante, sin que produzca más anticuerpos. Para más información consulte la sección *Terapia de inducción de la inmunotolerancia (ITI)*, más abajo.

A diferencia de los pacientes con ITA, la terapia de reemplazo de factor, pero en dosis mucho más altas (habitualmente 3 veces más elevadas) podría seguir utilizándose para el tratamiento de hemorragias en pacientes con ITB. Cuando las hemorragias reciben tratamiento con terapia de reemplazo de factor en pacientes con ITB es importante vigilar estrechamente los niveles de factor, en caso de presentarse **anamnesis** (definida como una rápida elevación de los títulos del inhibidor después de una exposición al factor). Los pacientes con historial de ITA, pero que actualmente tienen un título bajo pueden recibir un tratamiento similar en caso de emergencia hasta que se presente una respuesta anamnésica, generalmente en un lapso de 3-5 días, que impedirá que se continúe administrando la terapia de reemplazo de factor.

De manera alterna, el **FVIII recombinante porcino**, disponible en algunos países para el tratamiento de la hemofilia A adquirida, también podría estar disponible para pacientes con hemofilia A y ITB. El rFVIII porcino es un tipo de factor recombinante del que se ha eliminado el dominio B y que generalmente no es inactivado o destruido tan rápidamente como el FVIII humano cuando se administra a pacientes con inhibidores. El rFVIII porcino podría evadir los inhibidores de una mejor manera y, por tanto, su uso podría ser posible para el tratamiento de personas con inhibidores, particularmente si el título del inhibidor no fuera muy elevado. Se recomienda una dosis inicial de 200 UI/kg de rFVIII porcino, con dosis subsecuentes dependiendo de los niveles plasmáticos de FVIII o de la respuesta clínica. Algunos pacientes presentan anticuerpos al rFVIII porcino después de varios días de tratamiento o después de varios episodios de tratamiento y dejan de responder al mismo.

En el raro caso de que pacientes con hemofilia A leve presentaran ITB con cinética tipo 2 (i. e.: inhibidores que no inactivan totalmente el FVIII endógeno), la **desmopresina (DDAVP)** podría ser adecuada con el objeto de liberar suficiente FVIII a fin de neutralizar a los inhibidores circulantes e incrementar suficientemente los niveles plasmáticos de FVIII para detener hemorragias menores o permitir procedimientos quirúrgicos menores.

Qué hacer cuando se presentan inhibidores de títulos altos

Los inhibidores de títulos altos tienden a ser persistentes y hacen que el paciente sea completamente resistente a los concentrados de factor. Por consiguiente, son necesarios cambios considerables en el tratamiento del paciente mediante el uso de **agentes de desvío** o puente o “bypass”, FVII recombinante activado (rFVIIa), o concentrados de complejo de protrombina activada (CCPA) para el tratamiento y la prevención de hemorragias (este tema se aborda más a fondo en la sección *Agentes de desvío [agentes puentes]*, abajo).

En general, lo primero que tiene que hacerse una vez que un paciente con hemofilia A presenta ITA es evitar mayor exposición al FVIII hasta que se inicie la ITI. Al evitarse la exposición al FVIII, el sistema inmunológico del paciente recibirá menos estimulación y producirá

menos inhibidores. Esto provocará una caída en los títulos del inhibidor. En esta etapa del tratamiento (antes del comienzo de la ITI), el mejor método para el tratamiento de hemorragias y su prevención durante procedimientos quirúrgicos es con rFVIIa ya que el CCPA (FEIBA® acrónimo de *Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*) contiene pequeñas cantidades de FVIII que podrían contribuir a una respuesta anamnésica, que se ha informado ocurre en cerca del 30% de los pacientes con inhibidores del FVIII que reciben FEIBA® [26].

El desarrollo de ITA, particularmente en niños pequeños, a menudo ha resultado en la inserción de un catéter venoso central, si es que este no se hubiera insertado previamente, dado el incremento en la necesidad de un acceso venoso confiable tanto para el tratamiento de hemorragias como para facilitar la ITI. Una vez que se ha confirmado el inhibidor, si el acceso venoso periférico se considerara inadecuado para la ITI y para el tratamiento de hemorragias intercurrentes en tales pacientes, la colocación del acceso venoso central debería acelerarse, luego de lo cual debería comenzarse la ITI.

La decisión sobre cómo tratar hemorragias en pacientes con ITA depende del nivel del inhibidor, de la gravedad de la hemorragia y de la respuesta terapéutica anterior del paciente.

Las hemorragias menores en pacientes con inhibidores pueden controlarse eficazmente con **medidas hemostáticas locales**, tales como la aplicación de presión en caso de hemorragias nasales, y **terapia antifibrinolítica**, como por ejemplo ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico. Cuando estas medidas no dan resultado o se consideran inadecuadas para el tipo de hemorragia, entonces generalmente son necesarios los agentes de desvío.

Agentes de desvío (agentes puentes)

Existen dos tipos de agentes de desvío: concentrados de complejo de protrombina activada derivados de plasma (CCPA; la única marca comercial disponible es FEIBA®) y FVII recombinante activado (rFVIIa). Los CCPA son derivados de plasma atenuados viralmente y contienen zimógenos de complejo de protrombina FII, FVII, FIX y FX, así como pequeñas cantidades de sus formas activadas (IIa, IXa, Xa y especialmente VIIa) que estimulan

la formación de un coágulo y detienen la hemorragia, obviando así la necesidad de FVIII o FIX. Se ha informado que ambos agentes son eficaces en el tratamiento de 90% de las hemorragias musculoesqueléticas y pueden utilizarse como tratamiento profiláctico en cirugías tanto mayores como menores.

El cuadro 2 ofrece una comparación de las características de ambos agentes.

Estudios comparativos han demostrado que la eficacia clínica de una sola dosis de CCPA (50–100 UI/kg) básicamente equivale a 2 dosis de rFVIIa (90–120 µg/kg) para el tratamiento de hemorragias articulares [14]. Sin embargo, cabe mencionar que algunos pacientes responden mejor a un agente que al otro, destacando la necesidad de individualizar la terapia. Asimismo, las respuestas de los pacientes a cualquiera de los dos agentes pueden variar a lo largo del tiempo y dependiendo del tipo de hemorragia. En la medida de lo posible, los pacientes deberían tener una provisión de uno de estos agentes de desvío en el hogar, que permita la infusión precoz en casa en cuanto se presente el primer signo de una hemorragia (idealmente dentro de las primeras 2 horas). Algunos pacientes con mucha experiencia en el uso de estos agentes de desvío pudieran tener hasta ambos tipos de medicamento en casa, y utilizar uno de ellos ya sea para el tipo específico de hemorragia o como tratamiento profiláctico (ver abajo), y el otro para otros tipos de hemorragia, o bien para tratamiento a demanda o para hemorragias intercurrentes. La ausencia de respuesta a un agente de desvío debería dar pie a la posibilidad de cambiar al otro, para lo cual podría ser necesaria la hospitalización. En raras ocasiones, la hemorragia pudiera ser refractaria a ambos medicamentos, y el uso de ambos agentes de manera secuencial podría ser adecuado en este contexto; no obstante, será necesaria una estrecha vigilancia a fin de evitar **trombosis** o **coagulación intravascular diseminada** (también conocida como coagulopatía de consumo). El tratamiento combinado solo debería usarse en centros con amplia experiencia en el manejo de pacientes con inhibidores.

Al comparar los dos agentes de desvío disponibles es claro que ambos ofrecen ventajas y desventajas (véase el cuadro 2). Sin embargo, ambos agentes son mucho menos eficaces para el tratamiento y la prevención de hemorragias que los concentrados de factor convencionales usados en pacientes sin inhibidores. Además, el uso de agentes de

CUADRO 2: Ventajas y desventajas de los dos agentes de desvío (agentes puentes) disponibles

	Régimen habitual para el tratamiento de hemorragias	Ventajas	Desventajas
FEIBA®	50-100 UI/kg cada 6-12 horas (máx. 200 UI/kg/día)	<ul style="list-style-type: none"> • Dura más (comparado con el rFVIIa) • Puede administrarse cada 6-12 horas 	<ul style="list-style-type: none"> • Derivado de plasma • Volumen grande • 30-45 minutos para administrarlo • No debe administrarse con ácido tranexámico • Contiene algo de FVIII • Presenta mayor tasa de trombosis si se administra de manera concomitante en dosis elevadas durante >1 día en pacientes que reciben emicizumab [27] (véase la sección sobre emicizumab)
rFVIIa	2-3 dosis de 90 µg/kg cada 2-3 horas <ul style="list-style-type: none"> • Dosis única de 270 µg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> • Recombinante • Volumen pequeño • Puede administrarse durante 2-5 minutos • Puede administrarse con ácido tranexámico • Parece ser más seguro cuando se administra en combinación con emicizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Su efecto no dura mucho. • Necesita administrarse con mayor frecuencia.

desvío es menos conveniente debido a su corta vida media y a la consecuente necesidad de infusiones frecuentes (particularmente en el caso del rFVIIa) o debido a la necesidad de tiempos de infusión prolongados (FEIBA®). También se han reportado trombosis, particularmente trombosis venosa profunda, e **infarto al miocardio** con el uso del CCPA y del rFVIIa [28]. Por último, a diferencia de la terapia de reemplazo de factor habitual en la que pueden usarse niveles de factor para orientar la terapia, no existe un análisis de laboratorio estandarizado para cuantificar la actividad de un agente de desvío *in vivo*. Por ende, de no ser por mediciones indirectas del potencial hemostático general [tales como la **tromboelastografía** (TEG) o la **prueba de generación de trombina** (TGA por su sigla en inglés)], la valoración de la respuesta al agente de desvío deberá basarse en síntomas clínicos (por ejemplo, persistencia del dolor, inflamación, rango de movimiento limitado).

El uso de agentes de desvío como tratamiento profiláctico por lo general ha estado reservado para pacientes con una tendencia hemorrágica alta o con considerable daño articular preexistente. No obstante, hay evidencia creciente que apoya el uso de la profilaxis en pacientes con inhibidores a fin de prevenir hemorragias y preservar la función o limitar la deterioración del estado musculoesquelético relacionada con hemorragias en músculos y articulaciones. Pueden utilizarse ya sea rFVIIa (e. g.: 90 o 270 µg/kg diarios) o CCPA (e. g.: 75-100 UI/kg, 3-4 veces

por semana) por sí solos o en combinación con la terapia ITI habitual. En pacientes sometidos a ITI, una vez que exista una recuperación de factor cuantificable, deberían discontinuarse los agentes de desvío profilácticos debido al riesgo de trombosis cuando se administran junto con altas dosis de factor. Las hemorragias intercurrentes en pacientes que reciben profilaxis con agentes de desvío pueden controlarse inicialmente con dosis adicionales del mismo agente de desvío o con el agente alterno.

Terapias sin factor para pacientes con inhibidores (emicizumab y agentes reequilibrantes)

En el 2017, se publicaron en el *New England Journal of Medicine* los resultados del primer ensayo clínico sobre el uso de un fármaco que no es factor de coagulación (**emicizumab**) para el tratamiento de la hemofilia A en pacientes con inhibidores [27]. El emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico inicialmente desarrollado por investigadores en Japón [29]. Se creó para imitar la actividad del FVIII. Al igual que el FVIII, el emicizumab une al FIXa y al FX, permitiendo la activación del FX, lo que a su vez hace posible que continúe la cascada de la coagulación produciendo, en última instancia, un coágulo. Si bien el emicizumab imita el efecto biológico del FVIII, no es FVIII, y por ende no resulta afectado por los anticuerpos

anti-FVIII. Un estudio de fase 3 con emicizumab, administrado por vía subcutánea una vez por semana a pacientes con hemofilia A e inhibidores, demostró una considerable reducción (87%) en la tasa de hemorragias, en comparación con pacientes que recibieron tratamiento a demanda con agentes de desvío. Con base en estos resultados, a finales del 2017 la FDA aprobó el uso del emicizumab para el tratamiento de pacientes con hemofilia A e inhibidores, y otras jurisdicciones empezaron a otorgar las autorizaciones de mercado en 2018.

En general, los resultados del uso del emicizumab en pacientes con hemofilia A e inhibidores son muy alentadores. Sin embargo, es necesaria la cautela al considerar nuevas terapias para la hemofilia que no contienen factores de la coagulación; varios pacientes a quienes se administró emicizumab presentaron complicaciones tromboticas, entre ellas la **microangiopatía trombotica** (TMA por su sigla en inglés), y ha habido varios informes de muertes de pacientes, aunque ninguna se ha atribuido al emicizumab hasta ahora, al momento de escribir esta monografía (verano de 2018). El emicizumab actualmente presenta varias cuestiones que la comunidad de hemofilia no había enfrentado anteriormente: ¿Deberían algunos pacientes continuar el tratamiento profiláctico con agentes de desvío y no con emicizumab?, ¿debería seguir intentándose la ITI para erradicar los inhibidores?, ¿debería continuar intentándose la ITI de rescate?, ¿cómo deberían tratarse las hemorragias en pacientes que reciben emicizumab? Estas preguntas se abordan en lo que constituye una historia en evolución, por lo que se recomienda al lector - consultar la literatura y las pautas reglamentarias más recientes.

Otras terapias que no son a base de factor se encuentran en varias etapas de desarrollo. Estas moléculas están diseñadas para sustituir al FVIII en la cascada de la coagulación, pero son completamente diferentes del FVIII.

También se encuentran en diversas fases de desarrollo varios fármacos cuya función es reestablecer el equilibrio entre el sangrado y la coagulación, disminuyendo los anticoagulantes que naturalmente se presentan en el sistema humano (i. e.: inhibidor de la vía del factor tisular [TFPI por su sigla en inglés], antitrombina). De estos, el **fitusirán** (una molécula que funciona reduciendo la producción de antitrombina –un poderoso anticoagulante natural– para mejorar el equilibrio de la coagulación) es el más adelantado [30]. A pesar de ser muy eficaz para reducir

la tasa de hemorragias, un deceso debido a una hemorragia intracraneal grave llevó al fabricante a suspender su uso. Si bien se han reiniciado los estudios sobre el fitusirán, el futuro de este producto no está claro.

Dado que este tipo de fármacos es totalmente diferente de la terapia de reemplazo con FVIII o FIX, tales agentes conllevan la promesa adicional de poder utilizarse tanto en pacientes con hemofilia A e inhibidores del FVIII como en pacientes con hemofilia B e inhibidores del FIX. Para los pacientes con hemofilia e inhibidores, estos fármacos que no sustituyen a los factores de la coagulación, muchos de los cuales se administran por vía subcutánea, ofrecen la esperanza de mejorar la calidad de vida. No obstante, como se señaló anteriormente, estos productos conllevan riesgos (tanto conocidos como desconocidos), por lo que su uso médico en última instancia no está garantizado.

Dado que el desarrollo de estos nuevos agentes evoluciona rápidamente, se recomienda al lector consultar la literatura más reciente para conocer su situación actual.

Erradicación de inhibidores

Si bien hay diversas opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento y la prevención de hemorragias en personas con hemofilia e inhibidores, ninguna ha podido garantizar un resultado tan bueno como el tratamiento específico con FVIII o FIX en pacientes sin inhibidores. Con la llegada del emicizumab, y conforme se desarrollan tratamientos similares, este tal vez ya no sea el caso en el futuro. Por consiguiente, hasta ahora las personas con inhibidores generalmente han experimentado hemorragias más frecuentes, entre ellas hemorragias que ponen en peligro la vida, y han sufrido mayor discapacidad en sus vidas cotidianas que personas con hemofilia que no tienen inhibidores [31]. En un estudio reciente de vigilancia de recolección universal de datos (UDC por su sigla en inglés), realizado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC por su sigla en inglés), se demostró que los pacientes con inhibidores persistentes presentan una tasa más elevada de muerte temprana y una peor calidad de vida [32]. Por lo tanto, hasta ahora, para la mayor parte de las personas que presenta ITA, la erradicación de los inhibidores sigue siendo la mejor opción.

Disminución de los niveles de inhibidores

La **plasmaféresis**, un método para remover plasma del cuerpo mediante la extracción de sangre, la separación del plasma y las células que la conforman, la retención del plasma (que contiene anticuerpos) y la transfusión de las células de regreso al torrente sanguíneo, podría ser – en centros de tratamiento con experiencia relevante – una opción a corto plazo para disminuir los títulos de inhibidores en pacientes que no responden a los agentes de desvío o cuando éstos no se encuentran disponibles. Aun en tales centros, este método solo se recomienda en casos de hemorragias que ponen en peligro la vida. La plasmaféresis puede eliminar gran parte del inhibidor, lo que posiblemente permita el uso a corto plazo de la terapia convencional con factor de reemplazo. No obstante, esta medida es solamente temporal, dado que la administración de factor estimulará al cuerpo a producir grandes cantidades de nuevos anticuerpos en unos cuantos días. Si el tiempo lo permitiera (por ejemplo, antes de una intervención quirúrgica urgente, pero no de emergencia), la plasmaféresis puede realizarse durante 2 o 3 días consecutivos.

Terapia de inducción de la inmunotolerancia (ITI)

Si no se administrara concentrado de factor de reemplazo durante un periodo largo, los niveles de inhibidores de título alto podrían disminuir o incluso volverse indetectables. Sin embargo, cuando se vuelve a exponer a tales pacientes al concentrado de factor específico, se presentará una respuesta anamnésica en un lapso de 3 a 5 días que impedirá un mayor uso del factor convencional. En el caso de estos pacientes, la ITI es la única estrategia terapéutica con posibilidades de erradicar inhibidores persistentes del FVIII o del FIX y reestablecer la **farmacocinética** normal del factor. La ITI comprende infusiones periódicas (diarias o varias veces a la semana) de dosis variables de FVIII o FIX, administradas durante periodos de meses a años, en un intento por “tolerizar” al sistema inmunológico ante el FVIII o FIX (es decir, entrenarlo para que acepte el tratamiento con el factor de coagulación faltante, sin que produzca anticuerpos).

El protocolo ideal (la combinación de dosis y frecuencia) para la ITI todavía no se ha establecido; hasta ahora, la mayor parte de la experiencia ha sido con inhibidores del FVIII. Se han administrado dosis tan bajas como 25 UI/kg y tan altas como 300 UI/kg por infusión, desde 3 veces por semana hasta 2 veces al día. Se ha demostrado que pacientes con características **pronósticas** favorables (principalmente un **título de inhibidor máximo**

registrado < 200 BU y un título pre-ITI < 10 BU) pueden lograr tasas similares de éxito en la erradicación de inhibidores, ya sea con un régimen de dosis muy altas (e. g.: ≥ 200 UI/kg/día) o con un régimen de dosis bajas (e. g.: 25–50 UI/kg 3 veces/semana) [33]. El régimen de altas dosis tiene la ventaja de menos episodios hemorrágicos y un tiempo más corto para lograr la **tolerización**; sin embargo, es mucho más costoso. Los estudios sugieren que pacientes con factores pronósticos desfavorables se benefician más con regímenes de dosis altas.

Los regímenes de ITI de dosis bajas evitan la inconveniencia de dosis de factor diarias (y posiblemente la necesidad de un catéter tipo *Port-a-Cath*) y son menos costosas, por lo cual podrían ofrecer un enfoque práctico y eficaz para la ITI en el contexto de recursos considerablemente restringidos, en los que no se cuenta con grandes cantidades de concentrados de factor disponibles. La ITI de dosis baja también podría ser útil en el caso de pacientes con ITB persistentes que empiezan a presentar hemorragias recurrentes.

El tipo de producto ideal para la ITI en una persona con hemofilia A e inhibidores (rFVIII normal o de vida media prolongada, o FVIII/FVW de alta pureza o derivado de plasma) ha sido tema de intenso debate. Algunos médicos consideran que los resultados de la ITI con productos de FVIII derivados de plasma que contienen FVW son mejores, y atribuyen esto al hecho de que el FVW evita que partes del FVIII sean reconocidas por el sistema inmunológico. No obstante, no hay pruebas definitivas sobre esto. El método actual usado en la mayoría de los centros de tratamiento es empezar la ITI con el mismo producto con el cual se presentaron los inhibidores, aunque esto tampoco está basado en ningún dato. Si la respuesta a la ITI inicial con un rFVIII convencional no fuera la ideal, entonces podría considerarse el cambio a una terapia ITI con un FVIII derivado de plasma que contenga VWF, o a los más recientemente disponibles rFVIII de EHL, siempre que estos productos se encuentren disponibles. De manera alterna, algunos médicos podrían elegir empezar la ITI inmediatamente con un concentrado de FVIII/FVW derivado de plasma, o con un concentrado de rFVIII de EHL.

La información recopilada tanto a través de registros de ITI como de estudios prospectivos [34] permite una mejor comprensión de los marcadores pronósticos del éxito o el fracaso de la ITI. Estos abarcan título de inhibidor pico

bajo registrado y título pico bajo durante la tolerización. La edad al inicio de la ITI, las interrupciones de la ITI, así como el tiempo transcurrido entre la formación del inhibidor y el inicio de la ITI también pudieran ser importantes para pronosticar el éxito de esta terapia.

Cuándo empezar la ITI también ha sido motivo de controversia. Datos de registros de los años noventa demostraron que era más probable alcanzar el éxito con pacientes sometidos a la ITI si ésta se iniciaba con un título de inhibidor < 10 BU [35]; muchos médicos interpretaron lo anterior como una indicación para esperar hasta que los títulos del inhibidor disminuyeran hasta < 10 BU antes de iniciar la ITI. No obstante, cabe mencionar que, según datos de los registros, los pacientes que iniciaron la ITI con un título de inhibidor < 10 BU conformaban dos grupos: un grupo en el que el título del inhibidor nunca se había elevado a > 10 BU (grupo con muy buen pronóstico), y un segundo grupo de pacientes en los que el inhibidor se había elevado a > 10 BU, pero para el cual los médicos esperaron antes de iniciar la ITI a fin de permitir que disminuyera el título del inhibidor (grupo con resultados menos favorables). Al combinar estos dos grupos de pacientes con inhibidores es probable que se haya llegado a una conclusión errónea: esperar hasta que los títulos del inhibidor disminuyan a < 10 BU para iniciar la ITI.

Un número cada vez mayor de centros de tratamiento ahora inicia la ITI lo antes posible, sin esperar a que los títulos del inhibidor disminuyan, y varios informes apuntan a muy buenos resultados con este enfoque [36].

El éxito de la ITI se define tanto por la ausencia de anticuerpos residuales (un título Bethesda negativo, generalmente definido como < 0.6 BU), como por un retorno a la farmacocinética normal del factor (es decir, distribución y metabolismo normal del factor cuando se administra al paciente). La definición del fracaso de la ITI es más problemática. Generalmente, la imposibilidad de alcanzar el éxito de la ITI después de cierto tiempo (2-3 años) habitualmente se utiliza como definición del fracaso, aunque algunos estudios también han utilizado la imposibilidad de lograr que el título del inhibidor disminuya hasta cierto nivel durante un periodo determinado.

Aunque larga y costosa, la ITI es eficaz en el 60-80% de los pacientes sometidos a ella, por lo cual se considera la norma de atención en el caso de formación de inhibidores

de título alto en personas con hemofilia severa. El éxito de la ITI parece menos pronunciado en pacientes con hemofilia leve/moderada. Debido a su alto costo y al requisito de acceso a grandes cantidades de concentrado de factor, no siempre es posible realizar la ITI en países con limitaciones de recursos considerables. El éxito de la ITI ofrece varias ventajas: permite la terapia habitual con productos de factor, incluyendo tratamiento profiláctico; mejora la calidad de vida y, a pesar de un costo muy elevado a corto plazo, reduce el costo de la atención futura. La mayor parte de la experiencia con la ITI se deriva de estudios realizados en niños. Es generalmente aceptado que el riesgo del fracaso de la ITI es mucho mayor en adultos con ITA de larga duración, aunque hay reportes de éxito en algunos casos de ITI en adultos. Asimismo, el costo es, por supuesto, mucho mayor en el caso de adultos que de niños debido al mayor peso de los adultos que requiere dosis mayores.

Con la llegada del emicizumab, que puede administrarse por vía subcutánea una vez a la semana o posiblemente con menor frecuencia a pacientes con hemofilia A con inhibidores del FVIII, la necesidad de erradicar los inhibidores de un paciente específico podría ser menos urgente. No obstante, es probable que los pacientes con inhibidores que reciben emicizumab sigan necesitando tratamiento episódico con agentes de desvío si llegaran a presentar una hemorragia o a necesitar cirugía. Los agentes de desvío, cuando se administran para el tratamiento de hemorragias o el manejo de cirugías, generalmente son menos convenientes y (en el contexto del uso de emicizumab) menos seguros que el uso de concentrados de FVIII en pacientes sin inhibidores, independientemente de que estén utilizando emicizumab. No obstante, si se tolerizara con éxito a los pacientes con inhibidores, entonces es probable que sencillamente pudieran utilizar la terapia de reemplazo con FVIII para el tratamiento de hemorragias o en caso de cirugía, aun cuando se les siga administrando emicizumab como tratamiento profiláctico a largo plazo. Hasta ahora, el uso del FVIII para el tratamiento de hemorragias o en casos de cirugía ha resultado seguro y eficaz cuando se administra a pacientes sin inhibidores que utilizan emicizumab.

Por lo tanto, en general, actualmente sigue apoyándose fuertemente la recomendación de la ITI cuando un paciente presenta inhibidores. Sin embargo, en el caso de pacientes en los que fracasa la ITI inicial, el apoyo para intentar la ITI de rescate pudiera disminuir debido a la disponibilidad del emicizumab.

Asimismo, todavía se requiere más investigación para determinar si terapias sin factor, como el emicizumab, afectarán los regímenes de ITI. Se ha demostrado que los regímenes de ITI con dosis bajas, que son mucho menos costosos y representan una menor carga, tardan más en lograr la tolerancia y están relacionados con más hemorragias que los regímenes de ITI con dosis altas. Con terapias sin factor, como el fitusirán y el emicizumab, probablemente los pacientes/médicos puedan elegir un régimen de ITI con dosis bajas administrado conjuntamente con una terapia sin factor; de esta manera, el objetivo es reducir las hemorragias a la vez que se erradican los inhibidores mediante la ITI con dosis bajas. Todavía quedan por determinar las ramificaciones de estas terapias más novedosas en relación con la ITI.

Inhibidores del factor IX

La formación de inhibidores es mucho menos común en pacientes con hemofilia B; por ende, la mayoría de los médicos cuentan con menos experiencia en el tratamiento de tales pacientes. Los inhibidores del FIX son principalmente anticuerpos del isotipo IgG4, aunque algunos lo son del isotipo IgG2. La mayoría de los inhibidores del FIX se presentan en pacientes con delecciones grandes o completas del gene del *F9* y su formación a menudo está relacionada con reacciones alérgicas graves, entre ellas anafilaxis, como resultado de la administración del FIX. Dado que las reacciones anafilácticas al FIX pueden presentarse de manera muy precoz, se recomienda que las primeras 10 exposiciones al FIX (en quienes no presentan mutaciones nulas) a 20 exposiciones al FIX (en quienes presentan mutaciones nulas) se administren en un entorno médico u hospitalario con capacidad para el tratamiento de la anafilaxis.

Algunos factores que pueden conferir un mayor riesgo de reacciones anafilácticas son etnicidad hispana, historial personal o familiar de otras alergias, y hemofilia B severa (FIX < 1%) causada por mutaciones nulas totales (tanto delecciones como sin sentido) en el gene del *F9*. No está claro por qué las reacciones anafilácticas son más comunes cuando hay deficiencia de FIX que cuando hay deficiencia de FVIII. Pudiera ser que la **distribución extravascular** del FIX tenga más probabilidades de provocar tal reacción. Además, las dosis terapéuticas de FIX contienen una mayor cantidad de proteína que las dosis terapéuticas de FVIII; esto también pudiera contribuir al mayor riesgo de anafilaxis con los concentrados de FIX.

Si bien la ITI es el tratamiento preferido para pacientes con hemofilia A y ITA, la decisión de intentar la ITI en un paciente con hemofilia B y ITA debe tomar en cuenta el riesgo relativamente alto de complicaciones graves (incluso **síndrome nefrótico** que no siempre es reversible con la interrupción de la ITI, y anafilaxis) y una menor tasa de éxito en general (calculada en 30%). Los regímenes altamente **inmunosupresores**, que abarcan el uso combinado de **rituximab**, **dexametasona** o **micofenolato mofetil** (MMF) con la ITI han demostrado mejores resultados para erradicar ITA del FIX que la ITI por sí sola. Debido a que es muy poco común, se conoce poco sobre los factores pronósticos para el éxito de la ITI en pacientes con hemofilia B.

Si bien el emicizumab, que imita al FVIII, no puede utilizarse en pacientes con hemofilia B e inhibidores, si es posible usar otras terapias sin factor, tales como el fitusirán y el anti-TFPI. Son necesarios más estudios en este grupo poco común de pacientes.

El futuro del tratamiento de los inhibidores

Continúan realizándose esfuerzos sobre la mejor manera de prevenir los inhibidores y, en el caso de los pacientes que los presentan, la mejor forma de erradicarlos. Es de esperar que todo esto evolucione considerablemente en los próximos meses o años.

Los fabricantes trabajan en el desarrollo de nuevos agentes para el tratamiento y la prevención de hemorragias en pacientes con inhibidores. Varias empresas trabajan en prolongar la vida media del rFVIIa, ya sea mediante la tecnología de pegilación o fusionando el rFVIIa con **albúmina**. El rFVIIa de vida media prolongada conlleva la posibilidad de reducir considerablemente la carga del tratamiento y la prevención de hemorragias.

Como se mencionó anteriormente, varios sustitutos del FVIII ya están disponibles (e. g.: emicizumab) o se encuentran en diversas fases de desarrollo. Dado que el desarrollo de estos nuevos agentes evoluciona rápidamente, se recomienda al lector consultar la literatura más reciente para conocer su situación actual.

Glosario

agente de desvío (agente puente): Factor de coagulación especial usado en pacientes con anticuerpos (inhibidores) a su factor usual, a fin de superar el bloqueo o la interrupción en el sistema de coagulación.

albúmina: Proteína del plasma humano usada como estabilizador en productos de factor VIII y factor IX, entre ellos concentrados de factor recombinantes. En algunos concentrados nuevos ahora se utiliza sacarosa, en lugar de albúmina, como estabilizante.

aloanticuerpo: Anticuerpo producido por el sistema inmunológico en respuesta a la exposición a un antígeno que no está presente en la sangre de la persona; por ejemplo, como resultado de la infusión de concentrados de factor de reemplazo. Los aloanticuerpos al factor VIII o IX que se presentan en personas con hemofilia son llamados inhibidores.

anafilaxis: Reacción alérgica grave que a menudo genera incapacidad para respirar.

anamnesis: Elevación rápida en el título de inhibidores posterior a la exposición al factor de coagulación.

anticuerpo: Proteínas fabricadas por el sistema inmunológico del cuerpo para combatir sustancias que percibe como ajenas.

auto-anticuerpo: Anticuerpo producido por el sistema inmunológico, que ataca antígenos presentes en la sangre de una persona; en contraste con los aloanticuerpos, que atacan antígenos que originalmente no estaban presentes en las células sanguíneas de una persona. Por ejemplo, la hemofilia A adquirida ocurre cuando una persona desarrolla anticuerpos a su propio factor VIII.

coagulopatía intravascular diseminada: Trastorno en el que se forman coágulos a través de todo el cuerpo que bloquean los vasos sanguíneos pequeños. También conocida como coagulopatía de consumo.

concentrado de factor: Tipo de tratamiento para la hemofilia que repone el FVIII o FIX faltante mediante una inyección intravenosa. Los concentrados de factor

pueden fabricarse a partir de plasma humano o mediante tecnología recombinante. Se someten a purificación y tratamiento para destruir cualesquiera virus o enfermedades potenciales, luego se liofilizan en forma de polvo y se almacenan en ampollas esterilizadas. Antes de una infusión se agrega agua esterilizada a las proteínas de factor para reconstituirlas.

concentrado de factor derivado de plasma: Concentrados de factor fraccionados a partir de sangre humana. Hay concentrados derivados de plasma que contienen factor I (fibrinógeno), factor VIII, factor IX, factor von Willebrand, factor XI, factor XIII, o complejo de protrombina.

concentrado de factor recombinante: Tipo de concentrado de factor fabricado en un laboratorio usando tecnología recombinante (genética), en lugar de ser un derivado de sangre humana. Las proteínas recombinantes son copias de algunos tipos de proteínas del plasma de la sangre humana.

desmopresina (DDAVP): Compuesto sintético que eleva la concentración sanguínea de factor VIII de una persona, pero que no es un hemoderivado. Puede usarse en el tratamiento de la hemofilia A leve y, en algunos casos, moderada, y en algunos tipos de la enfermedad de von Willebrand. Se administra mediante inyección intravenosa o subcutánea, o como aerosol intranasal.

dexametasona: Poderoso análogo sintético del cortisol, con una acción biológica similar. Usado como agente antiinflamatorio, y como material de prueba para la función adrenal cortical.

días de exposición (DE, o ED por su sigla en inglés): Un día de exposición es un día en el que una persona con hemofilia ha recibido infusiones de concentrado de factor de coagulación para prevenir o controlar una hemorragia. El número de DE son solamente aquellos días en los que se infundió factor.

distribución extravascular: Proceso mediante el cual un fármaco o proteína pasa del torrente sanguíneo a los tejidos y órganos del cuerpo; del espacio intravascular, es decir, los vasos sanguíneos, a los espacios extravasculares, es decir, los tejidos del cuerpo, conforme el sistema circulatorio lo transporta alrededor del cuerpo.

ELISA: Prueba por inmunoabsorción ligado a enzimas que detecta y mide anticuerpos inmunológicamente.

emicizumab: Anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico recombinante que actúa como puente entre los factores IXa y X, imitando la función del FVIII activado, faltante en pacientes con hemofilia A.

epítipo: Forma más simple de un determinante antigénico, en una molécula antigénica compleja, que puede combinarse con un anticuerpo o con el receptor de la célula T. La parte más pequeña de una proteína que reconoce un anticuerpo.

factor de coagulación: Cualesquiera de los factores del plasma sanguíneo que actúan en conjunto para formar un coágulo a fin de ayudar a detener una hemorragia. La deficiencia o ausencia de la actividad coagulante del factor VIII (FVIII) provoca la hemofilia A, mientras que la deficiencia o ausencia de la actividad coagulante del factor IX (FIX) provoca la hemofilia B.

factor de vida media prolongada (EHL por su sigla en inglés): Nueva generación de concentrados de factor recombinantes basada en estrategias tales como la pegilación, las tecnologías de fusión, y la modificación de secuencias de aminoácidos diseñadas con la intención de incrementar la vida media.

factores pronósticos: Características que definen el historial natural de una enfermedad, entre ellas factores pronósticos que indican si una intervención terapéutica específica generará un resultado favorable.

farmacocinética: Acción de los fármacos en el cuerpo durante un periodo determinado, incluyendo los procesos de absorción, distribución, localización en tejidos, biotransformación y excreción.

fitusirán: Molécula en investigación para el tratamiento de pacientes con hemofilia A o B, con o sin inhibidores, cuyo objetivo es incidir en la producción de antitrombina con el propósito de mejorar el equilibrio de la coagulación y fomentar la generación de trombina en cantidades suficientes para restaurar la hemostasia y prevenir hemorragias.

FVIII porcino: Concentrado de FVIII fabricado a partir de sangre de cerdos, usado principalmente para el tratamiento de personas con inhibidores del factor VIII. El FVIII porcino es una forma de FVIII recombinante del que se ha eliminado el dominio B que generalmente no se inactiva o se destruye tan rápidamente como el FVIII humano cuando se administra a pacientes con inhibidores. En algunos países está disponible para el tratamiento de la hemofilia A adquirida y también puede estar disponible para pacientes con hemofilia A e inhibidores de título bajo (ITB, LTI por su sigla en inglés).

FVIII recombinante con delección del dominio B : Concentrado de factor VIII recombinante del que se ha eliminado el dominio B. Esta delección incrementa el rendimiento de fabricación del producto, pero no afecta la funcionalidad *in vitro* o *in vivo* del factor recombinante.

glicosilación: Modificación bioquímica de una sustancia (generalmente una proteína) agregando moléculas de azúcar.

haplotipo: Conjunto de determinantes genéticos ubicados en un solo cromosoma.

imidazol: Agente químico usado en pruebas de laboratorio para mantener la acidez (pH) de una solución cuando se mezcla con otros compuestos. En las pruebas de detección de inhibidores se utiliza imidazol como amortiguador (tampón o búfer) para corregir el deterioro del factor durante la incubación, para mejorar la estabilidad del FVIII/FIX, y la confiabilidad y especificidad del ensayo. La modificación Nijmegen del ensayo Bethesda establece el amortiguamiento de las diluciones tanto de prueba como de control agregando 0.1M de imidazol a pH 7.4.

incidencia: Número de nuevos casos de una enfermedad en una población durante un periodo determinado.

infarto al miocardio: Ataque cardíaco.

inhibidores: Anticuerpos producidos por el sistema inmunológico contra el factor VIII o el factor IX infundido que atacan y destruyen las proteínas de FVIII o FIX de los concentrados de factor, haciendo ineficaz el tratamiento.

inmunogenicidad: Capacidad de una sustancia en particular –por ejemplo, un antígeno– de provocar una respuesta inmunológica.

inmunoglobulina (Ig): Componentes sanguíneos responsables de la función inmunológica (defienden al cuerpo contra infecciones o desempeñan un papel en la modulación de los mecanismos inmunológicos del cuerpo). Este componente puede separarse durante el fraccionamiento.

inmunoglobulina G (IgG): La más abundante de las cinco clases de anticuerpos estructuralmente relacionados del cuerpo. Hay cuatro subclases de moléculas de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). La IgG está formada por cuatro cadenas de péptidos: dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Cada molécula de IgG tiene dos sitios de unión al antígeno.

inmunosupresión: Prevención de la respuesta inmunológica o interferencia en el desarrollo de la misma.

in vivo: Proceso que ocurre en un organismo vivo, en contraste con *ex vivo*, proceso que ocurre fuera de un organismo vivo.

lote de plasma normal (PNP por su sigla en inglés): El plasma de un conjunto de donantes sanos de sangre normal se mezcla para obtener concentraciones suficientes de factores y otros componentes sanguíneos para su fraccionamiento. En la fabricación de productos farmacéuticos derivados de plasma, los lotes de plasma se someten a rigurosas pruebas de detección y procesos de inactivación viral antes de su fraccionamiento en sus partes componentes, tales como concentrados de factor, albúminas e inmunoglobulinas.

medidas hemostáticas locales: Medidas para controlar hemorragias que se aplican de manera local, por ejemplo, en caso de cirugías dentales o hemorragias postoperatorias.

micofenolato mofetil (MMF) : Fármaco inmunosupresor usado en combinación con otros medicamentos para suprimir el sistema inmunológico del cuerpo con el propósito de ayudarlo a aceptar el trasplante de órganos; en la hemofilia, el MMF se utiliza en la terapia de inducción de la inmunotolerancia para ayudar a erradicar inhibidores de los concentrados de factor.

microangiopatía trombótica (TMA por su sigla en inglés): Patología que provoca trombosis (formación de coágulos sanguíneos) en capilares y arteriolas debido a una lesión endotelial.

mutación de sentido erróneo: Mutación puntual que cambia un codón codificante por otro que especifica un aminoácido distinto en el ARNm transcrito. En inglés, *missense mutation*.

mutación nula: Mutación en un gene que ocasiona que no se produzca ninguna proteína (e. g.: factor). En inglés, *null mutation*.

mutación sin sentido: Mutación puntual que convierte un codón codificante en un codón de terminación en el ARNm transcrito. En inglés, *nonsense mutation*.

paciente previamente tratado (PTP por su sigla en inglés): Personas con hemofilia que han tenido por lo menos 150 exposiciones al factor de coagulación. Algunas veces se define como pacientes que han tenido por lo menos 50 exposiciones al factor.

pacientes que no han recibido tratamiento previo (PUP por su sigla en inglés): Personas con hemofilia que todavía no han tenido 50 exposiciones al factor de coagulación, y por ende son más vulnerables a la formación de inhibidores.

plasmaféresis: Método para obtener plasma del cuerpo mediante la extracción de sangre, la separación del plasma de las células sanguíneas, el retiro del plasma (que contiene anticuerpos) y la devolución de las células al torrente sanguíneo.

prevalencia: Número total de casos de una enfermedad, en una población determinada, en un momento específico.

prueba de Bethesda: Prueba de laboratorio para detectar la presencia de inhibidores hacia el FVIII o el FIX en el plasma del paciente.

prueba de generación de trombina (TGA por su sigla en inglés): Prueba para detectar las concentraciones de trombina generadas en muestras de pacientes mediante el uso de substratos cromogénicos o fluorogénicos en plasma o sangre entera. Determinar la tasa de generación de trombina

puede ayudar a establecer si los pacientes corren el riesgo de formación de coágulos o de hemorragias.

recuperación del factor: Cantidad de concentrado de factor infundido que de hecho utiliza el cuerpo para detener una hemorragia.

rituximab: Anticuerpo monoclonal quimérico contra el CD 20 (antígeno de linfocitos pan-B) que induce una rápida eliminación *in vivo* de los linfocitos B normales. Creado principalmente para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin de linfocitos B, el rituximab ha demostrado eficacia en varios trastornos mediados por autoanticuerpos, entre ellos la hemofilia A.

síndrome nefrótico: Trastorno en el que el daño a los riñones provoca la pérdida de proteínas hacia la orina, lo cual causa edema generalizado.

solución amortiguadora (también solución tampón, búfer, buffer): Agente químico utilizado en pruebas de laboratorio para mantener la acidez (pH) de una solución cuando se mezcla con otros compuestos. La prueba de Bethesda original para detectar y cuantificar inhibidores estableció el uso de lotes de plasma normal amortiguados (o tamponados) para la muestra de control, a fin de corregir el deterioro del factor durante la incubación y mejorar la estabilidad del FVIII/FIX y la especificidad del ensayo. La modificación Nijmegen de la prueba de Bethesda estandariza aún más la prueba y mejora la confiabilidad del ensayo al amortiguar (o tamponar) las diluciones tanto de prueba como de control agregando 0.1M de imidazol a pH 7.4, junto con el uso de plasma inmunoagotado sin FVIII/FIX como control.

sulfatación: Modificación bioquímica de una sustancia (generalmente una proteína) mediante la adición de moléculas que contienen azufre, llamadas grupos sulfo.

terapia antifibrinolítica: Fármaco que puede ayudar a detener la degradación normal de los coágulos sanguíneos y a acelerar la recuperación después de una hemorragia. También conocidos como inhibidores fibrinolíticos.

terapia de inducción de la inmunotolerancia (ITI por su sigla en inglés): Infusión de altas dosis de concentrado de factor de coagulación faltante, de 3 a 7 veces por semana durante largos periodos de tiempo: meses o años.

El objetivo de la terapia es permitir que las defensas del cuerpo se acostumbren al factor ajeno y dejen de producir anticuerpos contra este, de modo que dosis normales resulten eficaces para detener hemorragias. (También llamada terapia de inducción de la tolerancia inmune).

titulación: Método de laboratorio para determinar la cantidad de un constituyente en una solución midiendo el volumen de una concentración conocida de reactivo requerida para completar una reacción con él. En la hemofilia, la prueba Bethesda utiliza la titulación para determinar la cantidad de inhibidores en la muestra de un paciente, lo que se conoce como títulos del inhibidor.

título de inhibidor pico registrado: El mayor título de un inhibidor registrado en un paciente antes del inicio de la terapia de inducción de la inmunotolerancia.

tolerización: Se dice que un paciente ha sido “tolerizado” cuando el inhibidor del FVIII o del FIX ha desaparecido y no reaparece luego de recibir más tratamiento con FVIII o FIX.

tromboelastografía (TEG): Método para probar la eficacia de la coagulación sanguínea mediante la medición de las variaciones elásticas de un trombo (coágulo sanguíneo) durante el proceso de coagulación, usado principalmente en cirugía y anestesiología.

trombosis: Formación de un coágulo de sangre en un vaso sanguíneo (arteria o vena).

Unidad Bethesda,

(BU por su sigla en inglés): Medida del nivel de inhibidores en la sangre, definida como la cantidad de inhibidor que neutraliza el 50% de 1 unidad de factor de coagulación durante un periodo de incubación determinado.

vida media: Tiempo que transcurre para que el factor infundido pierda la mitad de su potencia. El FVIII convencional tiene una vida media de 8 a 12 horas. El FIX convencional tiene una vida media de 18 a 24 horas. La vida media del FVIII EHL es aproximadamente 1.5 veces más larga que la del FVIII convencional, y la del FIX EHL es alrededor de 3 a 5 veces más larga.

Acrónimos y abreviaciones

Acrónimo en inglés	Definición en inglés	Traducción al español	Acrónimo en español, de haberlo
aPCC	activated prothrombin complex concentrates	concentrados de complejo de protrombina activada	CCPA
BU	Bethesda Unit	Unidad Bethesda	
BHK	baby hamster kidney cell line	línea celular renal de hámster bebé	
CDC	Centers for Disease Control (United States)	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (EE. UU.)	
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (European Medicines Agency)	Comité de Productos Medicinales para Uso Humano (Agencia Europea de Medicamentos)	
CHO	Chinese hamster ovary cell line	línea celular ovárica de hámster chino	
DDAVP	desmopressin	desmopresina	
ED	exposure day	días de exposición	DE
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas	
EMA	European Medicines Agency	Agencia Europea de Medicamentos	
EHL	extended half-life	vida media prolongada	
Fc	fragment crystallizable	fragmento cristalizabile	
FDA	Food and Drug Administration (United States)	Administración de Alimentos y Medicamentos (EE. UU.)	
FEIBA®	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity	nombre comercial de un complejo coagulante anti-inhibidor del FVIII	
FII, FIIa	factor II, activated factor II	factor II, factor II activado	
FVII, FVIIa	factor VII, activated FVII	factor VII, FVII activado	
FVIII	factor VIII	factor VIII	
FIX, FIXa	factor IX, activated factor IX	factor IX, factor IX activado	
FX, FXa	factor X, activated factor X	factor X, factor X activado	
HLA	human leucocyte antigen	antígeno leucocitario humano	
HTI	high-titre inhibitor	Inhibidor de título alto	ITA
IgE	Immunoglobulin E	inmunoglobulina E	
IgG	Immunoglobulin G (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)	inmunoglobulina G (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)	
ITI	Immune tolerance induction (therapy)	Terapia de inducción de la inmunotolerancia	
IU	international unit	unidad internacional	UI
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia	
LTI	low-titre inhibitor	Inhibidor de título bajo	ITB
MHC	major histocompatibility complex	complejo mayor de histocompatibilidad	

Acrónimo en inglés	Definición en inglés	Traducción al español	Acrónimo en español, de haberlo
MMF	mycophenolate mofetil	Micofenolato mofetil	
PEG	polyethylene glycol	polietilenglicol	
PNP	pooled normal plasma	Lote de plasma normal	
PTP	previously treated patient	paciente previamente tratado	
PUP	previously untreated patient	paciente(s) que no ha(n) recibido tratamiento previo	
PWH	people with hemophilia	Persona(s) con hemofilia	PCH
rFVIIa	recombinant activated factor VII	factor VII recombinante activado	
rFVIII	recombinant factor VIII	Factor VIII recombinante	
RODIN	Research of Determinants of Inhibitor Development	Investigación sobre determinantes de formación de inhibidores	
SIPPET	Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers	Encuesta sobre inhibidores en niños pequeños expuestos a productos de plasma	
TEG	thromboelastography	tromboelastografía	
TFPI	tissue factor pathway inhibitor	inhibidor de la vía del factor tisular	
TGA	thrombin generation assay	prueba de generación de trombina	
TMA	thrombotic microangiopathy	microangiopatía trombótica	
UDC	Universal Data Collection (U.S. Centers for Disease Control)	Recolección universal de datos (CDC EE. UU.)	
VWD	von Willebrand disease	enfermedad de von Willebrand	EVW
VWF	von Willebrand factor	factor de von Willebrand	FVW
WFH	World Federation of Hemophilia	Federación Mundial de Hemofilia	FMH

Referencias

- 1 Giangrande P. *Hemofilia adquirida*. No. 38 de la serie *Tratamiento de la hemofilia*. Federación Mundial de Hemofilia, 2012. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1186.pdf> (consultado el 21 de agosto de 2018).
- 2 O'Mahony B. *Guía sobre licitaciones nacionales para la compra de concentrados de factor de coagulación*, 2a edición. Federación Mundial de Hemofilia, 2015. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1294.pdf> (consultado el 21 de agosto de 2018).
- 3 Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2014; 12(11):1935-9.
- 4 Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*, 2013; 122(11):1954-62.
- 5 Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thrombosis and Haemostasis*, 2015; 113(5):968-75.
- 6 Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeyssens-Donadel S et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, 2013; 368(3):231-9.
- 7 Eckhardt CL, Mauser-Bunschoten EP, Peters M, Leebeek FW, van der Meer FJ, Fijnvandraat K. Inhibitor incidence after intensive FVIII replacement for surgery in mild and moderate haemophilia A: A prospective national study in the Netherlands. *British Journal of Haematology*, 2012; 157(6):747-52.
- 8 Mancuso ME, Fischer K, Santagostino E, Oldenburg J, Platokouki H, Konigs C et al. Risk factors for the progression from low to high titres in 260 children with severe haemophilia A and newly developed inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis*, 2017; 117(12):2274-82.
- 9 Oldenburg J, El-Maarri O, Schwaab R. Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes. *Haemophilia*, 2002; 8 Suppl 2:23-9.
- 10 Astermark J, Oldenburg J, Escobar M, White GC, 2nd, Berntorp E. The Malmo International Brother Study (MIBS). Genetic defects and inhibitor development in siblings with severe hemophilia A. *Haematologica*, 2005; 90(7):924-31.
- 11 Miller CH, Benson J, Ellingsen D, Driggers J, Payne A, Kelly FM, Soucie JM, Hooper WC. F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: Correlation with history of inhibitor and race/ethnicity. *Haemophilia*, 2012; 18(3):375-82.
- 12 Astermark J, Oldenburg J, Carlson J, Pavlova A, Kavakli K, Berntorp E, Lefvert AK. Polymorphisms in the TNFA gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood*, 2006; 108(12):3739-45.
- 13 Astermark J, Oldenburg J, Pavlova A, Berntorp E, Lefvert AK. 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(8):3167-72.
- 14 Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, Berntorp E. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: The FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*, 2007; 109(2):546-51.
- 15 Schwarz J, Astermark J, Menius ED, Carrington M, Donfield SM, Gomperts ED et al. F8 haplotype and inhibitor risk: Results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. *Haemophilia*, 2013; 19(1):113-8.
- 16 Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: The CANAL cohort study. *Blood*, 2007; 109(11):4648-54.
- 17 Lovgren KM, Sondergaard H, Skov S, Wiinberg B. Non-genetic risk factors in haemophilia A inhibitor management – the danger theory and the use of animal models. *Haemophilia*, 2016; 22(5):657-66.
- 18 Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, 2016; 374(21):2054-64.
- 19 Gouw SC, van den Berg HM, 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.
- 20 Platokouki H, Fischer K, Gouw SC, Rafowicz A, Carcao M, Kenet G, Liesner R, Kurnik K, Rivard GE, van den Berg HM. Vaccinations are not associated with inhibitor development in boys with severe haemophilia A. *Haemophilia*, 2018; 24(2):283-90.
- 21 European Medicines Agency. PRAC confirms its previous conclusion on risk of inhibitor development with of factor VIII medicines. EMA/567277/2017 Edition. European Medicines Agency (EMA), pp. 1-2.

- 22 Matino D, Lillicrap D, Astermark J, Dolan G, Kessler C, Lambert T et al. Switching clotting factor concentrates: Considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia*, 2014; 20(2):200-6.
- 23 Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d'Oiron R, Goulet V, Guillet B et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*, 2014; 124(23):3398-408.
- 24 Calvez T, Chambost H, d'Oiron R, Dalibard V, Demiguel V, Doncarli A et al. Analyses of the FranceCoag cohort support differences in immunogenicity among one plasma-derived and two recombinant factor VIII brands in boys with severe hemophilia A. *Haematologica*, 2018; 103(1):179-89.
- 25 Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood*, 2014; 124(23):3389-97.
- 26 Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P. 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. *Thrombosis and Haemostasis*, 1997; 77(6):1113-9.
- 27 Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 2017; 377(9):809-18.
- 28 Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2004; 2(10):1700-8.
- 29 Shima M. New hemophilia treatment employing a bispecific antibody to factors IXa and X. *Rinsho Ketsueki Japanese Journal of Clinical Hematology*, 2015; 56(6):623-31.
- 30 Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *New England Journal of Medicine*, 2017; 377(9):819-28.
- 31 Morfini M. Articular status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*, 2008; 14 Suppl 6:20-2.
- 32 Walsh CE, Soucie JM, Miller CH. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. *American Journal of Hematology*, 2015; 90(5):400-5.
- 33 Hay CR, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: A randomized dose comparison. *Blood*, 2012; 119(6):1335-44.
- 34 DiMichele DM. Immune tolerance in haemophilia: The long journey to the fork in the road. *British Journal of Haematology*, 2012; 159(2):123-34.
- 35 Kroner BL. Comparison of the International Immune Tolerance Registry and the North American Immune Tolerance Registry. *Vox Sanguinis*, 1999; 77 Suppl 1:33-7.
- 36 Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, Donfield S, Maahs J, Chong Y, Blades T, Shapiro A. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: Experience of two U.S. centres. *Haemophilia*, 2015; 21(3):365-73.

