

Capítulo 8 INHIBIDORES DEL FACTOR DE COAGULACIÓN

Margaret V. Ragni, Erik Berntorp, Manuel Carcao, Carmen Escuriola Ettingshausen, Augustas Nedzinskas, Margaret C. Ozelo, Enrique D. Preza Hernández, Andrew Selvaggi, H. Marijke van den Berg, Glenn F. Pierce, Alok Srivastava

RECOMENDACIONES

8.2 | Detección de inhibidores

Recomendación 8.2.1

Para pacientes con hemofilia A recientemente diagnosticada, la FMH recomienda pruebas de detección de inhibidores de rutina por lo menos cada 6-12 meses, y después anualmente.

- OBSERVACIÓN: En general, deberían considerarse pruebas de detección más frecuentes en caso de hemorragias recurrentes o articulaciones blanco que se presenten a pesar del reemplazo de factor habitual.
- OBSERVACIÓN: Esta recomendación otorga un mayor valor al diagnóstico precoz de inhibidores en pacientes con hemofilia grave, y un diagnóstico tardío en pacientes adultos con enfermedad menos grave, en casos tales como exposición intensa a concentrados de factor de coagulación; por ejemplo, después de cirugías.
- OBSERVACIÓN: El requisito de tomas de sangre frecuentes se consideró en relación con la posible morbilidad de hemorragias incontroladas o que puedan poner en peligro la vida. ^{BC}

Recomendación 8.2.2

Para pacientes con hemofilia A que reciban concentrados de factor de coagulación durante más de 5 días consecutivos, la FMH sugiere pruebas de detección de inhibidores dentro de las 4 semanas siguientes a la última infusión. ^{BC}

Recomendación 8.2.3

Para pacientes con hemofilia A con respuesta deficiente o nula a la terapia de reemplazo con CFC, o para quienes presentan una recuperación de factor o una vida media menor a la esperada, la FMH sugiere pruebas de detección de inhibidores. ^{BC}

Recomendación 8.2.4

Para pacientes con hemofilia A que se sometan a cirugía, la FMH sugiere pruebas de detección de inhibidores preoperatorias, a fin de determinar la presencia de un inhibidor, el cual, de estar presente, podría requerir una terapia que no contenga FVIII. ^{BC}

Recomendación 8.2.5

Para pacientes con hemofilia B recientemente diagnosticada, la FMH recomienda pruebas de detección de inhibidores de rutina por lo menos cada 6-12 meses, y después anualmente.

- OBSERVACIÓN: En general, deberían considerarse pruebas de detección más frecuentes en caso de hemorragias recurrentes o articulaciones blanco que se presenten a pesar del reemplazo de factor habitual.
- OBSERVACIÓN: Debido a que la incidencia de inhibidores es mucho menor en la hemofilia B que en la hemofilia A, la experiencia y las pruebas científicas son limitadas.
- OBSERVACIÓN: Esta recomendación otorga un mayor valor al diagnóstico precoz de inhibidores para evitar hemorragias incontroladas y complicaciones hemorrágicas. El requisito de tomas de sangre frecuentes se consideró en relación con la posible morbilidad de hemorragias incontroladas o que puedan poner en peligro la vida. ^{BC}

Recomendación 8.2.6

Para pacientes con hemofilia B que reciban concentrados de factor de coagulación durante más de 5 días consecutivos, la FMH sugiere pruebas de detección de inhibidores dentro de las 4 semanas siguientes a la última infusión. ^{BC}

Recomendación 8.2.7

Para pacientes con hemofilia B con respuesta deficiente o nula a la terapia de reemplazo con CFC, o para quienes presentan una recuperación de factor o una vida media menor a la esperada, la FMH sugiere pruebas de detección de inhibidores. ^{BC}

Recomendación 8.2.8

Para pacientes con hemofilia B que presenten una reacción alérgica a la terapia con FIX, inclusive anafilaxis o síndrome nefrótico, la FMH sugiere pruebas de detección de inhibidores para determinar su presencia. ^{BC}

Recomendación 8.2.9

Para pacientes con hemofilia B grave que se sometan a cirugía mayor, la FMH sugiere pruebas de detección de inhibidores preoperatorias. ^{BC}

Capítulo 8 INHIBIDORES DEL FACTOR DE COAGULACIÓN

8.3 | Hemofilia A e inhibidores del FVIII

Recomendación 8.3.1

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores del FVIII que presenten una hemorragia aguda, la FMH recomienda que la elección del tratamiento dependa de si el inhibidor es de alta o de baja respuesta. ^{BC}

Recomendación 8.3.2

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que presenten hemorragias agudas, la FMH recomienda concentrado de FVIII para quienes tengan inhibidores de baja respuesta, y un agente de desvío [factor VIIa recombinante activado (rFVIIa) o concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa)] para quienes tengan inhibidores de alta respuesta.

- OBSERVACIÓN: En el caso de quienes reciban tratamiento profiláctico con terapia sin factor (ej.: emicizumab), la FMH prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa debido al riesgo de microangiopatía trombótica cuando se utilizan CCPa con emicizumab.

- OBSERVACIÓN: En pacientes que reciban emicizumab y a quienes se administre concentrado de FVIII, la FMH recomienda ensayos cromogénicos de FVIII con reactivo bovino (FX bovino en kit reactivo) para medir la actividad plasmática del FVIII:C y los niveles de titulación del inhibidor.

- OBSERVACIÓN: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica, inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST (non-STEMI por su sigla en inglés) y embolismo pulmonar. ^{BC}

Recomendación 8.3.3

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores de baja respuesta que presenten una hemorragia aguda, la FMH recomienda un producto que contenga FVIII o, si la respuesta hemostática fuera inadecuada, la FMH recomienda rFVIIa o CCPa. Para quienes reciban tratamiento profiláctico con emicizumab y presenten una hemorragia aguda, la FMH prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa, a fin de evitar el riesgo de microangiopatía trombótica.

- OBSERVACIÓN: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica, inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio non-STEMI y embolismo pulmonar.

- OBSERVACIÓN: La FMH recomienda ensayos cromogénicos de FVIII con reactivo bovino (FX bovino en kit reactivo) para medir la actividad plasmática del FVIII:C y los niveles de titulación del inhibidor. ^{BC}

Recomendación 8.3.4

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores del FVIII de alta respuesta que reciban emicizumab y presenten una hemorragia aguda, la FMH prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa, afin de evitar el riesgo de microangiopatía trombótica.

- OBSERVACIÓN: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica, inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio non-STEMI y embolismo pulmonar.

- OBSERVACIÓN: La FMH recomienda ensayos cromogénicos de FVIII con reactivo bovino (FX bovino en kit reactivo) para medir la actividad plasmática del FVIII:C y los niveles de titulación del inhibidor. ^{BC}

Recomendación 8.3.5

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciban emicizumab, la FMH recomienda ensayos cromogénicos con reactivo bovino (FX bovino en kit reactivo) para monitorear los niveles del inhibidor. ^{BC}

Recomendación 8.3.6

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciben emicizumab, la FMH recomienda estrecho monitoreo clínico a fin de evitar trombosis, reacciones adversas y microangiopatía trombótica.

- OBSERVACIÓN: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica, inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio non-STEMI y embolismo pulmonar. ^{BC}

Recomendación 8.3.7

Dado que el emicizumab se utiliza para la prevención, y no para el tratamiento, de hemorragias agudas en pacientes con hemofilia A e inhibidores, la FMH recomienda la terapia de reemplazo con factor de coagulación para el tratamiento de hemorragias agudas. ^{BC}

Capítulo 8 INHIBIDORES DEL FACTOR DE COAGULACIÓN

Recomendación 8.3.8

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciban emicizumab y que presenten una hemorragia aguda, la FMH recomienda terapia de reemplazo con factor de coagulación, inclusive FVIII para quienes tengan inhibidores de baja respuesta; la FMH prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa para quienes tengan inhibidores del FVIII de alta respuesta debido al riesgo de microangiopatía trombótica.

- OBSERVACIÓN: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica, inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio non-STEMI y embolismo pulmonar. ^{BC}

Recomendación 8.3.9

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciban emicizumab y presenten una hemorragia aguda, la FMH prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa debido al riesgo de microangiopatía trombótica.

- OBSERVACIÓN: La FMH sugiere seguir las advertencias del recuadro negro para el emicizumab y mantener la vigilancia, conforme se presentan nuevas pruebas científicas.

- OBSERVACIÓN: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica, inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio non-STEMI y embolismo pulmonar. Los riesgos trombóticos podrían perdurar hasta 6 meses, durante los cuales podrían persistir los niveles plasmáticos de emicizumab. ^{BC}

Recomendación 8.3.10

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores del FVIII de baja respuesta que se sometan a cirugía o a un procedimiento invasivo, la FMH sugiere dosificaciones más altas y más frecuentes que las usuales de un producto de FVIII, dada la corta vida media del FVIII.

- OBSERVACIÓN: La FMH también reconoce la infusión continua de FVIII con dosis ajustadas como una opción. ^{BC}

Recomendación 8.3.11

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores del FVIII de alta respuesta que se sometan a cirugía o a un procedimiento invasivo, la FMH recomienda terapia con un agente de desvío (rFVIIa o CCPa) a discreción del médico. Si el tratamiento con un solo agente de desvío no resultara eficaz, el tratamiento secuencial con agentes de desvío, es decir, alternar rFVIIa con CCPa, constituye otro enfoque terapéutico. La FMH también recomienda un estrecho monitoreo clínico para evitar trombosis. ^{BC}

Recomendación 8.3.12

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciban emicizumab y que se sometan a cirugía o a un procedimiento invasivo, la FMH recomienda un producto que contenga FVIII para quienes tengan inhibidores de baja respuesta. La FMH prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa para quienes tengan inhibidores de alta respuesta debido al riesgo de microangiopatía trombótica. La FMH no hace recomendaciones específicas en cuanto a dosis, frecuencia o duración, ya que los datos existentes son insuficientes.

- OBSERVACIÓN: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica, inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio non-STEMI y embolismo pulmonar. ^{BC}

Recomendación 8.3.13

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciban emicizumab y se sometan a una cirugía menor o a un procedimiento invasivo, la FMH recomienda ya sea terapia de reemplazo de factor de coagulación con dosis bajas o ningún tipo de terapia.

- OBSERVACIÓN: Se exhorta precaución cuando se utilice rFVIIa en pacientes que reciban emicizumab y que tengan factores de riesgo trombóticos (ej.: tromboembolismo venoso previo, obesidad, fumadores, infección crónica, inflamación) debido al riesgo de infarto agudo al miocardio non-STEMI y embolismo pulmonar. ^{BC}

Recomendación 8.3.14

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciban emicizumab y se sometan a una cirugía mayor o a un procedimiento invasivo, la FMH recomienda un estrecho monitoreo clínico para evitar trombosis, coagulopatía consuntiva o microangiopatía trombótica. ^{BC}

Capítulo 8 INHIBIDORES DEL FACTOR DE COAGULACIÓN

Recomendación 8.3.15

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que reciban terapia con agentes de desvío, la FMH recomienda monitoreo clínico y considerar el monitoreo de laboratorio con pruebas de generación de trombina y otras pruebas de coagulación, si bien son necesarios más datos para recomendar estas últimas. ^{BC}

Recomendación 8.3.16

Para pacientes con hemofilia A que presenten inhibidores persistentes de baja respuesta, la FMH sugiere que se considere la inducción de la inmunotolerancia (ITI). ^{BC}

Recomendación 8.3.17

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores persistentes en quienes no funcionó la terapia de la inducción a la inmunotolerancia (ITI) o que nunca se han sometido a ella, la FMH recomienda la profilaxis con emicizumab por sobre la profilaxis con agentes de desvío (rFVIIa o CCPa), dado que el emicizumab es más eficaz para prevenir hemorragias y es más fácil de usar, ya que se administra semanalmente y por vía subcutánea. ^{BC}

Recomendación 8.3.18

Para pacientes con hemofilia A que cambien a otro tipo o marca de producto de factor, la FMH no tiene preferencia por la elección de un tipo específico de terapia, dado que las pruebas científicas actuales indican que el cambio de productos no incrementa el riesgo de formación de inhibidores.

- OBSERVACIÓN: La FMH exhorta la selección de productos con base en las ventajas potenciales, tales como una administración más sencilla, seguridad, eficacia y preferencias personales.
- OBSERVACIÓN: La FMH apoya la recolección de datos prospectivos sobre formación de inhibidores por producto, particularmente antes y después de cambiar de productos. ^{BC}

Recomendación 8.3.19

Para pacientes con hemofilia A grave e inhibidores, la FMH recomienda la profilaxis con emicizumab por sobre la profilaxis con agentes de desvío, a fin de reducir episodios hemorrágicos, dado que el emicizumab parece ser superior a la profilaxis con agentes de desvío. ^{BC}

8.4 | Hemofilia B e inhibidores del FIX

Recomendación 8.4.1

Para pacientes con hemofilia B que presenten una reacción anafiláctica a la terapia con FIX, la FMH recomienda pruebas de detección de inhibidores del FIX, ya que una reacción alérgica podría ser el primer signo de la formación de inhibidores. ^{BC}

Recomendación 8.4.2

Para pacientes con hemofilia B y un historial familiar de inhibidores o factores de riesgo para la formación de inhibidores, la FMH recomienda el monitoreo de las infusiones iniciales en un entorno médico u hospitalario que pueda atender reacciones alérgicas graves. ^{BC}

Recomendación 8.4.3

Para pacientes con hemofilia B que presenten una reacción anafiláctica a la terapia con FIX, la FMH recomienda pruebas para detectar síndrome nefrótico, ya que este es más común en pacientes con inhibidores del FIX que tienen reacciones alérgicas al FIX. ^{BC}

Recomendación 8.4.4

Para pacientes con hemofilia B e inhibidores que presenten una reacción alérgica / anafiláctica a la terapia con FIX, la FMH recomienda el uso de rFVIIa para el tratamiento de hemorragias agudas, pero está en contra del uso de CCPa, ya que contiene FIX y podría causar o empeorar una reacción alérgica.

- OBSERVACIÓN: Para pacientes con hemofilia B e inhibidores que presenten una reacción alérgica a la terapia con FIX, la FMH señala que no hay datos suficientes para recomendar la desensibilización mediante pequeñas dosis de FIX repetidas, por vía ya sea intravenosa o subcutánea, y reconoce que en algunas personas este método podría empeorar una reacción alérgica o provocar anafilaxis. De llevarse a cabo, la desensibilización al FIX debería realizarse con precaución y exclusivamente bajo la estrecha supervisión de expertos. ^{BC}

Capítulo 8 INHIBIDORES DEL FACTOR DE COAGULACIÓN

Recomendación 8.4.5

Para pacientes con hemofilia B e inhibidores que presenten una reacción anafiláctica a la terapia con FIX, la FMH recomienda terapia de desvío con rFVIIa por sobre CCPa, dado que el CCPa contiene FIX y podría causar o empeorar una reacción alérgica. ^{BC}

Recomendación 8.4.6

Para pacientes con hemofilia B e inhibidores que presenten una hemorragia aguda, la FMH recomienda que el tratamiento dependa de si el inhibidor es de alta o baja respuesta, y de si hubiera un historial de reacciones alérgicas. ^{BC}

Recomendación 8.4.7

Para pacientes con hemofilia B e inhibidores del FIX de baja respuesta, la FMH recomienda el uso de un producto que contenga FIX para el tratamiento de hemorragias agudas, siempre y cuando no haya reacción alérgica al FIX. ^{BC}

Recomendación 8.4.8

Para pacientes con hemofilia B e inhibidores de alta respuesta, la FMH prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa para el tratamiento de hemorragias agudas, dado que el CCPa contiene FIX y podría causar o empeorar reacciones alérgicas. ^{BC}

Recomendación 8.4.9

Para pacientes con hemofilia B e inhibidores que utilicen terapia con agentes de desvío, la FMH recomienda monitoreo clínico y considerar el monitoreo de laboratorio con pruebas de generación de trombina y otras pruebas de coagulación, si bien son necesarios más datos para recomendar estas últimas. ^{BC}

Recomendación 8.4.10

Para pacientes con hemofilia B e inhibidores, la FMH no puede hacer una recomendación sobre el uso de la inducción a la inmunotolerancia, dado que la experiencia con la ITI en la hemofilia B es limitada.

•OBSERVACIÓN: En pacientes con hemofilia B e inhibidores en quienes se intenta la ITI deberían seguirse protocolos de reemplazo de factor con dosis elevadas, similares a los recomendados para la hemofilia A, considerando de manera importante el uso de la inmunosupresión. Debe señalarse que el riesgo de síndrome nefrótico puede incrementarse con la ITI de dosis altas. ^{BC}

Recomendación 8.4.11

Para pacientes con hemofilia B e inhibidores de baja respuesta que se sometan a cirugía, la FMH no tiene preferencia sobre el tipo de productos de FIX, pero recomienda una dosificación más frecuente debido a la corta vida media del FIX. ^{BC}

Recomendación 8.4.12

Para pacientes con hemofilia B e inhibidores del FIX que se sometan a cirugía, la FMH recomienda el rFVIIa por sobre el CCPa, dado que el CCPa contiene FIX y podría provocar o empeorar una reacción alérgica. ^{BC}

Recomendación 8.4.13

Para pacientes con hemofilia B e inhibidores que presenten una reacción alérgica al FIX y que se someterán a cirugía, la FMH prefiere el rFVIIa por sobre el CCPa, dado que el CCPa contiene FIX y podría provocar o empeorar una reacción alérgica. ^{BC}

Recomendación 8.4.14

Para pacientes con hemofilia B e inhibidores que se sometan a cirugía o a un procedimiento invasivo, la FMH recomienda un estrecho monitoreo clínico para evitar trombosis o coagulopatía consuntiva. ^{BC}

Recomendación 8.4.15

Para pacientes con hemofilia B que cambien a otro tipo o marca de producto de factor, la FMH no tiene preferencia en la elección de un tipo de terapia específico, dado que las pruebas científicas actuales indican que el cambio de producto no incrementa el riesgo de formación de inhibidores, pero hacen falta ensayos rigurosamente controlados. ^{BC}