



## *Hemofilia A y B: manejo del paciente con inhibidores*

### *Hemophilia A and B: Managing the Patient with Inhibitors*

### *Hemofilia A e B: manejo do paciente com inibidores*

Eliana Alejandra Núñez-Pérez <sup>I</sup>

[eliananu.19@hotmail.com](mailto:eliananu.19@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-2483-0271>

Jeaneth Del Carmen Naranjo-Perugachi <sup>II</sup>

[janbato@hotmail.com](mailto:janbato@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-4779-5886>

**Correspondencia:** [eliananu.19@hotmail.com](mailto:eliananu.19@hotmail.com)

Ciencias de la Salud  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 25 de abril de 2022 \***Aceptado:** 19 de mayo de 2022 \* **Publicado:** 27 de Junio de 2022

- I. Estudiante de la Carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, Interna Rotativa de Medicina en Hospital General Docente Ambato, Ambato, Ecuador.
- II. Médico especialista en Medicina de Emergencia del Hospital General Docente Ambato, Docente de la Carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.

## Resumen

La hemofilia es una afectación definida por una alteración hemorrágica hereditaria y congénita, principalmente se manifiesta por mutaciones en el cromosoma X, en la que hay disminución o ausencia de la actividad de los factores VIII o IX, dentro de esta patología se pueden producir inhibidores los cuales son aloanticuerpos que actúan contra el factor VIII y IX de la coagulación, lo que causa un cese de la actividad de los concentrados de estos factores que se infunden como tratamiento. En la presente revisión se indagó en fuentes que contengan información verificada y real en publicaciones de revistas científicas como The New England Journal of Medicine, The official Journal of the World Federation of Hemophilia, Haematologica, OMS y bases de datos como Scopus, PubMed, The Cochranre, Google académico, Uptodate, BMC Medicine. Esta patología requiere de un manejo interdisciplinario, complejo y muchas veces costoso. El tratamiento depende de la localización y la gravedad del sangrado, del título y las características del inhibidor.

**Palabras clave:** Tratamiento; inhibidores; hemofilia A y hemofilia B.

## Abstract

Hemophilia is a condition defined by a hereditary and congenital bleeding disorder, mainly manifested by mutations in the X chromosome, in which there is a decrease or absence of the activity of factors VIII or IX, within this pathology inhibitors can be produced which are alloantibodies that act against factor VIII and IX of coagulation, causing a cessation of the activity of the concentrates of these factors that are infused as treatment. In the present review, sources containing verified and real information in publications of scientific journals such as The New England Journal of Medicine, The official Journal of the World Federation of Hemophilia, Haematologica, WHO and databases such as Scopus, PubMed, The Cochranre, Google Scholar, Uptodate, BMC Medicine. This pathology requires an interdisciplinary, complex and often costly management. Treatment depends on the location and severity of the bleeding, the titer and the characteristics of the inhibitor.

**Key words:** Treatment; inhibitors; hemophilia A and hemophilia B.

## Resumo

A hemofilia é uma afecção definida por uma alteração hemorrágica hereditária e congênita, manifestada principalmente por mutações no cromossomo X, em que há diminuição ou ausência da atividade dos fatores VIII ou IX, dentro dessa patologia podem ser produzidos inibidores, que são aloanticorpos que atuam contra os fatores VIII e IX de coagulação, causando a cessação da atividade dos concentrados desses fatores que são infundidos como tratamento. Nesta revisão, foram investigadas fontes que contêm informações verificadas e reais em publicações de revistas científicas como The New England Journal of Medicine, The Official Journal of the World Federation of Hemophilia, Haematologica, OMS e bases de dados como Scopus, PubMed, The Cochrane, Google Scholar, Uptodate, BMC Medicine. Esta patologia requer uma gestão interdisciplinar, complexa e muitas vezes onerosa. O tratamento depende da localização e gravidade do sangramento, do título e das características do inibidor.

**Palavras-chave:** Tratamento; inibidores; hemofilia A e hemofilia B.

## Introducción

La hemofilia A es la falta del factor VIII de coagulación y la B del factor IX, son deficiencias hereditarias ligadas al cromosoma X que llevan a la presencia de trastornos hemorrágicos que pueden ser espontáneos o debido a una lesión, el padecer esta enfermedad hace que el estilo de vida de la persona se vea afectada ya que las partes del cuerpo más comunes donde se da la manifestación hemorrágica son los músculos y articulaciones causando así hinchazón, rigidez o dolor, dificultando la deambulacion, por lo que es necesario realizar profilaxis y promover la participación de los pacientes en un programa de rehabilitación para que de esta forma el individuo pueda desempeñarse de una manera normal en los diferentes ámbitos como son: social, personal, laboral, académico, etc. (1)(2)

La hemofilia A es mucho más común presentándose en 1 de cada 5000 a 10000 niños varones y la hemofilia B se manifiesta en 1 de cada 30000 a 50000 nacimientos. Entonces si en una pareja el padre no tiene hemofilia, pero la madre si, la madre es portadora del gen de hemofilia lo que hace que exista un 50% de probabilidad de que los hijos varones tengan hemofilia y las hijas mujeres sean portadoras del gen de la hemofilia. (3)

Dentro de esta patología se pueden producir inhibidores los cuales son aloanticuerpos que van contra el factor VIII y IX de la coagulación, los cuales tienen como finalidad interferir en la actividad que deben realizar los concentrados de este factor que se infunden como tratamiento de esta patología por lo que se debe utilizar otras alternativas terapéuticas. El desarrollo de estos inhibidores es la dificultad más llamativa y significativa que se manifiesta en pacientes que presentan hemofilia. (4). Los pacientes con Hemofilia A severa y Hemofilia B severa desarrollan inhibidores en un 20 a 30% y un 10% respectivamente, los cuales no intervienen en la severidad o frecuencia de las hemorragias sino más bien hacen que se dificulte su manejo generando así que los pacientes ya no puedan utilizar un factor de reemplazo para tratar el sangrado o para realizar la profilaxis. Estos inhibidores se dan por el número acumulado de días de exposición a los factores que están siendo instaurados como medida de tratamiento. (5)

## **Metodología**

La presente investigación será una revisión bibliográfica de la literatura existente de publicaciones en revistas científicas como *The New England Journal of Medicine*, *The official Journal of the World Federation of Hemophilia*, *Haematologica*, y bases de datos como Scopus, PubMed, The Cochranre, Google académico, Uptodate, BMC Medicine con cinco años de fecha límite para la búsqueda entre 2016- 2022, en los idiomas español e inglés. Se recopilarán todos los artículos que incluyan manejo y tratamiento para Hemofilia tipo A y B con inhibidores.

Los criterios de inclusión incluyen: artículos que evidencien el tratamiento de hemofilia con inhibidores de títulos altos, inhibidores de títulos bajos, tratamiento de hemofilia con inhibidores no utilizando factores de tratamiento, en hemorragias y cirugías de pacientes afectados con hemofilia e inhibidores, que se hayan publicado entre el año 2016 y 2021 y los de exclusión artículos que no estén en el rango de años establecidos, información general sobre manejo de hemofilia sin inhibidores.

Los términos que serán utilizados para la búsqueda incluyen tratamiento, inhibidores, hemofilia A y hemofilia B.

Los tipos de estudios para la recopilación de información que serán tomados en cuenta son: artículos de revisión, artículos de guía, artículos de investigación, guías de práctica clínica, libros, revisiones bibliográficas y sistemáticas. Para cumplir con los objetivos propuestos es indispensable contar con una investigación teórica, además de la indagación en fuentes que contengan

información verificada y real, con la finalidad de conocer todos los conceptos básicos y necesarios sobre la hemofilia A y B y el manejo del paciente con inhibidores, que servirá como una guía completa para futuras averiguaciones.

Ya que la investigación es de carácter exploratorio, la metodología que se utilizará en el presente proyecto será cualitativa, por lo tanto, se centrará en la recopilación y análisis de bibliografía relacionada con el tema de estudio.

### **Hemofilia**

La hemofilia es una patología caracterizada por una alteración hemorrágica hereditaria y congénita, dada por mutaciones en el cromosoma X, en la que hay disminución o ausencia de la actividad de los factores VIII o IX, afecta a los varones por el lado de la madre y un tercio de los afectados se da por mutaciones espontáneas sin presentar antecedentes familiares. (6). La hemofilia se sospecha en varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia o con manifestaciones de hemorragia siendo estas: articulares, intracerebrales, presencia de hematuria, hemorragias por extracciones dentales o traumas. (7)

### **Hemostasia**

La hemostasia es el proceso por el cual se da la formación de coágulos en el lugar de la lesión en un vaso, mediante la formación de un tapón de plaquetas y la activación de la cascada de la coagulación, dentro de esta se activan una serie de proenzimas o proteínas precursoras inactivas a enzimas activas que desembocaran en la generación local de mallas de fibrina y refuerzo del tapón plaquetario. Entonces el factor VIII y IX intervienen en el último paso de la cadena de coagulación, ambos deben activarse al factor IXa para ejercer su papel en dicho proceso, esta activación se manifiesta de dos formas:

- Por el complejo del factor tisular/ factor VIIa de la vía extrínseca X ase
- Por el factor XIa que se forma durante la activación de la vía de la coagulación intrínseca.

(8)

### **Factor VIII**

Se encuentra en el cromosoma X, dividido en 26 exones que abarca con 186000 pares de bases y se sintetiza en un polipéptido monocatenario de 2351 aminoácidos, este factor circula en el plasma en un complejo no covalente con el factor de von Willebrand, la escisión del factor VIII plasmático por trombina o factor Xa en Arg372 y Arg1689 es necesaria para activar el factor VIII y permitirle

participar en la vía intrínseca X-ase. El factor VIII activado (factor VIIIa) es inactivado por la proteína C activada junto con la proteína S; el sitio de inactivación proteolítica es Arg336 en la subunidad A1. (8)

Consta de una cadena pesada con dominios A1 y A2, un espacio para conexión con un dominio B y una cadena ligera con dominios A3, C1 y C2, entonces:

**Dominio C2:** este se une al fosfolípido fosfatidilserina procoagulante en plaquetas activadas y células endoteliales y al factor von Willebrand, un sitio diferente en este dominio parece contener el sitio de unión para el factor Xa y para la trombina que es la encargada de la escisión del factor VIII en Arg1689.

**Dominio A2:** es un sitio de unión del factor IXa la enzima activa en la vía X- ase.

**Dominio A1/A3-C1-C2:** permite la unión del factor IXa.

**Dominio B:** es una región de conexión que separa el segundo y tercer dominio A, pero no es necesaria para el proceso de la coagulación.

**Enlace al factor Von Willebrand:** el factor VIII se moviliza en el plasma con el factor von Willebrand en un complejo no covalente, generando dos efectos:

- La unión al VWF protege al factor VIII de la inactivación proteolítica por la proteína C activada y su cofactor, la proteína S. VWF retarda la inactivación del factor VIII de 10 a 20 veces, que prolonga cinco veces su vida media en la circulación.
- La unión al VWF sirve para concentrar el factor VIII en los sitios de lesión vascular y hemostasia activa mediante la unión del VWF a las proteínas de la matriz subendotelial y las plaquetas adherentes. (8)

### **Factor IX**

Es una molécula unida por disulfuro de dos cadenas una ligera y una pesada, el gen del factor IX se encuentra cerca del extremo del brazo largo del cromosoma X. Al igual que el factor VIII debe ser activado para participar en la coagulación, este es un zimógeno que se activa de dos formas:

- Por el complejo de factor tisular- factor VIIa de la vía extrínseca X- ase
- Por el factor Xia que se forma durante la activación de la vía de la coagulación intrínseca o por trombina.

Ambos factores son componentes principales en la generación del complejo de la vía intrínseca que en sus formas activadas es decir factor VIIIa y IXa que junto con fosfolípidos y calcio convierten el factor X en factor Xa, entonces los factores VIIIa y IXa son los encargados de la

amplificación de la cascada de la coagulación después de la generación inicial de trombina a través de la vía extrínseca. (8)

### **Patogénesis**

Los inhibidores del FVIII se unen a epítomos que se ubican en los dominios A2, C1 y C2 del factor proteico lo que hace que no se ejerza la función del factor infundido. En los pacientes con Hemofilia A e inhibidores son anticuerpos de tipo inmunoglobulina G y las subclases IgG1 e IgG4, estos últimos se manifiestan en los afectados con títulos altos y los IgG1 es los de títulos bajos. (9)

Los inhibidores se forman cuando el sistema inmunológico reconoce al factor infundido como extraño entonces genera anticuerpos que los neutralizan. Además, son anticuerpos con alta afinidad principalmente de la inmunoglobulina G, estos se dirigen a la proteína del factor. Pueden ser policlonales producidos por clones de las células B con varios anticuerpos que reconocen distintos epítomos. En las personas con hemofilia que adquieren inhibidores por lo general son monoclonales, es decir derivadas de un solo clon de células B.

En la hemofilia A la mayoría de anticuerpos se dirigen contra los dominios A2 y C2 de la proteína.

Entre los mecanismos se destacan:

- Interrupción con la unión del factor VIII a fosfolípidos o factor von Willebrand a través de la unión al dominio C2
- Interferencia con la unión del factor VIII al factor IX
- Aumento del aclaramiento del factor VIII a través de la proteólisis directa

La influencias que contribuyen a la formación de inhibidores son diversas, complejas y multifactoriales que pueden incluir características de los pacientes como modificaciones en los genes, raza, además una cirugía previa, un trauma y el tratamiento de la hemofilia, la edad que tenía el paciente ante la primera exposición del medicamento utilizado, dosis, uso de profilaxis y tratamiento a demanda, pero todo esto va a variar en relación a las diferencias de las poblaciones ya que pueden manifestar diferentes factores inmunes, determinadas mutaciones, genotipos y diferentes tratamientos aplicados. (3)

Se sospecha de la presencia de inhibidores en pacientes con hemorragias frecuentes o excesivas que no responden al tratamiento habitual y en los afectados por hemofilia B que manifiestan reacción alérgica a la terapia (7)

### **Inhibidores adquiridos de la coagulación**

Una complicación importante en pacientes que padecen hemofilia grave es el desarrollo de aloanticuerpos (inhibidores) que se encargan de bloquear la actividad del factor que se implementa como tratamiento, es decir que se forman en respuesta al factor exógeno, principalmente se manifiestan en personas afectadas con hemofilia A grave y del 3 a 5 % en Hemofilia B grave, en patología leve no se evidencia esta manifestación ya que puede ser poco probable que el factor infundido sea reconocido como extraño. (10) (11)

Los inhibidores complican las hemorragias porque disminuyen la respuesta del factor infundido y también se puede dar una reacción anafiláctica con los inhibidores del factor IX. (10)

### **Síntomas**

La principal manifestación clínica de la hemofilia es el sangrado anormal sea en forma de epistaxis, hemorragia muscular, hemartrosis, hematomas de aparición rápida, etc., y en la presencia de inhibidores se sospecha de los mismos si la hemorragia no se controla con la dosis de inhibidor que se aplica como tratamiento o presenta hemorragias frecuentes a pesar de estar siguiendo un régimen terapéutico. (12)

### **Diagnóstico**

Cuando se sospecha de un paciente afectado por hemofilia se debe solicitar biometría hemática con plaquetas, lamina periférica, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina activada y si este último resulta prolongado se debe realizar la prueba de mezcla con pools de plasma normal. (7)

Los inhibidores se diagnostican y clasifican mediante la utilización del ensayo Bethesda, en el que se usa una dilución en serie de plasma del paciente para determinar un título de inhibidor en unidades Bethesda, los inhibidores con un título  $<5$  UB se denominan inhibidores de baja respuesta a pesar de infusiones repetidas de factor e inhibidores de  $\geq 5$  UB /ml se considera de alta respuesta incluso si después es indetectable por falta de reexposición. (5) (13)

### **Tratamiento para el paciente con inhibidores**

En el momento cuando se detecta la presencia de inhibidores es importante establecer un plan de manejo para una atención adecuada del paciente. Lo primero que se debe realizar es determinar el título del inhibidor y clasificarlo en Inhibidor de títulos bajos (ITB) o Inhibidor de títulos altos (ITA) ya que el tratamiento depende de esta clasificación. (9)

### **Inhibidores de títulos bajos**

Muchas veces pueden ser transitorios y desaparecer de una manera espontánea y sin tratamiento después de seis meses a la detección inicial a pesar de una continua exposición al factor, en este

caso no habría la necesidad de intentar erradicar los inhibidores. Sin embargo, estos pacientes requieren estrecha vigilancia cada 2 a 4 semanas a través de pruebas de Bethesda ya que la situación podría convertirse en Inhibidores de títulos altos.

La terapia de reemplazo de factor a dosis altas (3 veces más elevadas) se puede seguir utilizando en ITB. Cuando se presentan hemorragias y se brinda tratamiento con reemplazo de factor se debe vigilar rigurosamente los niveles de factor ya que puede darse el caso de que se eleven los títulos de inhibidor después de la exposición. (9)

El FVIII recombinante porcino podría estar disponible para Hemofilia A e ITB ya que puede evitar a los inhibidores, en él se ha eliminado el dominio B y no es inactivado o destruido tan rápido como el rFVIII humano. La dosis inicial es de 200 UI-Kg de rFVIII porcino con dosis subsecuentes de acuerdo con los niveles plasmáticos de factor 8 o de la respuesta clínica del paciente, en algunos casos se manifiestan anticuerpos rFVIII porcino después de algunos días de tratamiento por lo que dejan de responder al mismo. (9)

### **Inhibidores de títulos altos**

Los inhibidores de títulos altos son persistentes y hacen que los afectados sean resistentes a los concentrados de factor por lo que se debe cambiar el tratamiento mediante el uso de agentes de desvío o puente o bypass, siendo estos: FVII recombinante activado rFVIIa, concentrados de complejo de protrombina activada (CCPA) que se utilizan para la prevención y tratamiento de hemorragias. (Los inhibidores en la hemofilia: información básica)

Lo que se debe realizar en primera instancia es evitar mayor exposición al FVIII hasta que se inicie la inducción de la inmunotolerancia lo que hace que el sistema inmunológico reciba menos estimulación y producirá menos inhibidores. Para tratar hemorragias en estos pacientes se debe tomar en cuenta el nivel del inhibidor, gravedad de la hemorragia y la respuesta del tratamiento anterior. (9)

Las hemorragias menores se pueden controlar con medidas hemostáticas locales, cuando esto no funciona o las medidas son inadecuadas entonces son necesarios el uso de agentes de desvío. (9)

### **Tratamiento para episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor**

El tratamiento para los episodios hemorrágicos en personas que han desarrollado inhibidores se centra en la administración de los llamados baipás.

Depende de la localización y la gravedad del sangrado, del título, las características del inhibidor y la experiencia que tenga el paciente con el tratamiento baipás utilizado en ocasiones previas.

Se puede administrar una terapia con productor de reemplazo del factor VIII o factor IX en pacientes con inhibidores de baja respuesta y bajos títulos ( $< 5$  UB) siempre y cuando se realice una monitorización estricta de los niveles alcanzados, cuando no sea controlado el problema en este caso las hemorragias se utilizara agentes baipás. (14)

En un paciente con título de inhibidores  $\geq 5$  y sangrado grave con necesidad de una cirugía mayor se utiliza un producto de derivación, el cual contiene una forma activada de un factor de coagulación como el VIIa que puede activar directamente al X evitando los factores VIII y IX. (5)

Se sugiere precaución al combinar ácido tranexámico (antifibrinolítico) + agentes de derivación ya que se puede manifestar eventos tromboembólicos fatales, en algunos tipos de hemorragia y en caso de ser requerido se puede utilizar ácido tranexámico con agentes de derivación. (15)

Cuando se de una emergencia y el paciente este recibiendo infusiones de factor y el nivel de actividad del mismo no aumenta una hora después y el sangrado no cesa y además no se conoce el nivel de actividad o título de inhibidor, este paciente debe ser tratado como si tuviera un título alto o inhibidor de alta respuesta hasta que se pueda realizar la prueba a través del ensayo Bethesda. Las advertencias que se deben tomar en cuenta es que el paciente este diagnosticado correctamente con Hemofilia A o B, el factor de infusión fue el adecuado, no hay contaminación de heparina en la muestra. (5)

En los pacientes con alto título de inhibidor ( $> 5$  UB) se utilizarán los agentes baipás para controlar las hemorragias agudas o la hemostasia dentro de una cirugía. Los agentes baipás utilizados actualmente son el Concentrado de complejo de protrombina activada CCPa (FEIBA) y el rFVIIa (NovoSeven), en un estudio en el que se comparó los dos medicamentos en pacientes hemofílicos con presentación de inhibidores mayor a dos años, se evidencio eficacia de 80-90%. (14)

La dosis de CCPa es de 50- 100 UI/Kg cada 8 a 12 horas dependiendo de la gravedad y la localización del sangrado, no alcanzar dosis mayores a 200 UI/Kg/día. (libro hemofilia completo). La dosis se ajusta en relación con la respuesta clínica y se continua durante 48 a 72 horas para hemorragias graves o cirugía mayor, después se irá reduciendo gradualmente. (5)

En cuanto a rFVIIa (NovoSeven) la vida media es más corta por lo que se debe administrar con mayor frecuencia, la dosis recomendada es de 90-120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  cada 1 a 3 horas, en niños dosis entre 150-300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , controla la hemorragia ya que genera mayor trombina y estabilidad del coágulo. En el caso de que en monoterapia no se controle la hemorragia existe evidencia que avale el uso asociado de ambos medicamentos con monitorización del paciente y en hospitalización. (14)

**SevenFact:** producto autorizado en 2020 del factor VIIa, se dosifica en personas mayores de 12 años en sangrado severo 225 mcg/kg, seguidos si es necesario seis horas más tarde con 75 mcg/kg cada 2 horas. Y en sangrado leve a moderado 75 mcg/kg repetidos cada tres horas hasta que se logre la hemostasia o una dosis inicial de 225 mcg/kg, seguida si es necesario después de 9 horas más tarde con dosis adicionales de 75 mcg/kg cada tres horas según sea necesario. No se utiliza en niños menores a 12 años. (5)

**Factor VIII porcino recombinante (Hemofilia A):** es una opción para pacientes afectados con Hemofilia A y un inhibidor de título alto, inicialmente se creó para el tratamiento con autoanticuerpos contra el factor VIII endógeno. Logra hemostasia con una actividad cruzada disminuida a los anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII humano. Se reserva para cuando hay hemorragias potencialmente mortales o que amenazan una extremidad que no puede ser controlado mediante un agente Baipás o de derivación.(5) Cuando se considera al rpFVIII como tratamiento se debe cuantificar el título de inhibidor del FVIII, se realiza de la misma forma que el ensayo Bethesda, pero se utiliza rpFVIII en lugar de plasma. (15)

**Plasmaféresis:** se utiliza en el caso en el que los pacientes presenten un alto título de inhibidor y se requiera reducirlo de forma aguda y así permitir el uso transitorio del factor de reemplazo. Se reserva para individuos con hemorragia potencialmente mortal o que amenaza a una extremidad y en quienes la terapia de baipás no ha sido efectiva o el factor VIII porcino no está disponible. (5)

**Infusión de factor a dosis alta:** es una opción para un individuo que manifieste una hemorragia e inhibidor, se trata de administrar una infusión de factor a dosis alta, puede ser eficaz en personas afectadas con Hemofilia A y B y un título bajo de inhibidor siempre que no se genere una reacción a la infusión del factor de reemplazo también se puede utilizar en personas con inhibidores de alta respuesta pero que en la actualidad tienen un título bajo debido a plasmaféresis. (5)

**Rituximab:** la terapia de segunda línea para la eliminación de inhibidores se ha recomendado años atrás en guías internacionales como la AHA 2009. Este medicamento es utilizado también en enfermedades como: linfoma no Hodgkin, artritis reumatoide, trombocitopenia inmunitaria. Se sugiere una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> semanalmente durante un máximo de cuatro grados. Se sugiere agregar Rituximab a la terapia inmunosupresora de primera línea en pacientes con mal pronóstico. Se puede combinar corticosteroides con Rituximab o agente citotóxico en terapia de primera línea cuando los pacientes presentan FIVIII menor a 1 UI/dL o un título de inhibidor > 20 UB (15)

**Corticosteroides:** en los pacientes con FVIII mayor o igual a 1% e inhibidor menor o igual a 20 UB se utiliza esteroides durante 3 a 4 semanas solos sin combinación ya que el beneficio de regímenes más intensos es incierto y el riesgo de complicaciones infecciosas es alto superando incluso el riesgo de hemorragia. Se indica prednisolona o prednisona a una dosis de 1 mg/kg/ día por vía oral durante un máximo de 4 a 6 semanas (seguida de una abstinencia progresiva) (15)

### **Terapia de reemplazo sin factores en el tratamiento de la hemofilia con inhibidores**

Los pacientes que se beneficiaran de un tratamiento sin factor son aquellos que son difíciles de tratar, los que se han sometido a inducción de tolerancia inmunológica sin respuesta favorable, los afectados por dificultad en acceso venoso y hemorragias frecuentes y los niños con Hemofilia A e inhibidores de título alto que desarrollaron recientemente.

Los pacientes que reciben profilaxis con Emicizumab necesitaran soporte hemostático adicional en cirugías mayores, pero en las cirugías menores se ha demostrado en la mayoría de los estudios ya realizados que no se ha necesitado.

Para procedimientos orales y dentales los antifibrinolíticos son utilizados y pueden ser suficientes para lo antes mencionado. En pacientes con título de inhibidor bajo el FVIII es eficaz para hemorragias quirúrgicas. Para el tratamiento complementario se recomienda rFVIIa en los pacientes tratados con Emicizumab en dosis estándar, pero si existe una falta de respuesta se utiliza Concentrado de complejo de protrombina activada derivada del plasma (pd- aPCC) a 50 U/kg al día y no exceder las 100 U/kg, además deben ser monitoreados, también señalan que el ácido tranexámico se puede utilizar para hemorragias por cirugías orales en mucosas.

Emicizumab puede ser suficiente como monoterapia para hemorragias intermenstruales y prevención en cirugía, pero también se utiliza el agente de derivación rFVIIa como complemento al uso de este tratamiento.

El FVIII se puede utilizar para hemorragias muy graves en pacientes con título de inhibidor bajo hasta que se produzca un aumento anamnésico en los niveles del inhibidor. Si no existe otra alternativa se utilizará pd-aPPC a dosis bajas menos a 100 U/kg/día bajo supervisión ya que se pueden manifestar eventos trombóticos. (16)

Se debe evitar la terapia dual o secuencial con rFVIIa y pd-aPPC en pacientes que reciben profilaxis con Emicizumab. (14) (17)

### **Terapia de inducción de tolerancia inmune**

La eliminación del inhibidor a través de esta terapia ha mostrado éxito en un 70-80% en los pacientes que presentan Hemofilia A grave, pero en la leve y moderada la respuesta puede ser menos favorable, por lo tanto, en estos pacientes con inhibidores persistentes de baja respuesta se sugiere este tratamiento. Se considera ITI exitosa cuando se realiza la prueba Bethesda y se mantiene negativo y existe una recuperación del factor mayor a 66% y una vida media mayor a 6 horas de los concentrados de factores de coagulación de FVIII, des pues de esto ya se puede iniciar o reanudar una profilaxis con FVIII. (18)

En las personas en quienes la presencia de inhibidores no cede y que fallan en la terapia inmunológica o que nunca se sometieron a la misma se recomienda el uso de Emicizumab como profilaxis ya que es más eficaz en prevención de hemorragias y más fácil de aplicar por vía subcutánea y cada semana. (18)

### **Tratamiento en pacientes con hemofilia B e inhibidor**

El tratamiento debe ser individual para cada paciente, se puede administrar concentrados de FIX en pacientes que tienen título bajo de inhibidor y fenotipo no alérgico. Se utilizan también los agentes bypass en aquellos que responden favorablemente, pero en presencia de reacciones alérgicas se sugiere el uso de FVIIar ya que el complejo protrombínico activado (CCPa) puede causar respuesta amnésica. Entre los agentes bypass utilizados en esta patología y como alternativa se encuentran los agentes TEFI Concizumab (14), que es una técnica profiláctica subcutánea para la hemofilia, que se une al dominio Kunitz-2 del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) una de las moléculas que contribuyen a la regulación a la baja de la coagulación, logrando así la hemostasia (19)

En cirugías menores como mayores está contraindicado la realización de anestesia epidural y espinal, técnicas de bloqueo completo, antiinflamatorios no esteroideos e inyecciones intramusculares, en ausencia factores de riesgo trombótico se podría utilizar antifibrinolíticos. (14)

### **Conclusiones**

- El manejo de hemofilia con inhibidor es un proceso difícil para las personas afectadas ya que los inhibidores que ha desarrollado el factor se unen a epítomos funcionales en los dominios A2, C1 y C2 del factor proteico lo que crea una interferencia en la función del

factor que se infunde como tratamiento. Por lo que para dar tratarlo adecuadamente se debe valorar y determinar la circunstancia en la que se encuentre el paciente como hemorragias, cirugías mayores y menores y sobre todo en relación a la concentración de títulos de inhibidores.

- En los inhibidores de títulos bajos en el caso que no desaparezcan de forma espontánea se puede utilizar la terapia de reemplazo de factor a dosis altas vigilando que no se eleven los títulos del inhibidor después de la exposición.
- En los inhibidores de títulos altos y en episodios hemorrágicos están disponible los agentes de desvío o bypass como: FVII recombinante activado rFVIIa, concentrados de complejo de protrombina activada (CCPA) utilizados principalmente para la prevención y tratamiento de hemorragias.
- En casos de emergencia en el que el paciente este recibiendo infusiones de factor y el nivel de actividad del mismo no aumenta en una hora después, el sangrado no para y además no se conoce el nivel de actividad o título de inhibidor, este paciente debe ser tratado como si tuviera un título alto o inhibidor de alta respuesta hasta que se pueda realizar la prueba a través del ensayo Bethesda.
- El uso de Rituximab ha sido indicado como segunda línea desde años atrás, incluso utilizado en otras patologías, en la actualidad la sugerencia es que se añada a la terapia inmunosupresora de primera línea en pacientes con mal pronóstico.
- En relación a la terapia de reemplazo sin factores se encuentra Emicizumab la cual es utilizada como profilaxis y muchas de las veces necesita soporte de otras opciones sobre todo en cirugías mayores, para cirugías menores, hemorragias intermenstruales, prevención en cirugía, etc.

## **Financiamiento**

Fondos propios

## **Conflicto de intereses**

Los autores declaramos ningún conflicto de interés.

## Referencias

1. Hoots KW, Shapiro AD, Heiman M. Genetics of hemophilia A and B Authors. *Bibl Haematol.* 2019;23:1299–300.
2. Fuenmayor Castaño A, Jaramillo Restrepo M, Salinas Durán F. Calidad de vida en una población con hemofilia: estudio de corte transversal en un centro de tratamiento de hemofilia. *Rev Colomb Reumatol.* 2017;24(1):18–24.
3. Hoots AWK, Shapiro AD. Inhibitors in hemophilia: Mechanisms, prevalence, diagnosis, and eradication. UpToDate Inc <http://www.uptodate.com> [Internet]. 2019;1–25. Available from: [http://uptodate/contents/inhibitors-in-hemophilia-mechanisms-prevalence-diagnosis-and-eradication?search=Inhibitors in hemophilia: Mechanisms, prevalence, diagnosis, and eradication &source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](http://uptodate/contents/inhibitors-in-hemophilia-mechanisms-prevalence-diagnosis-and-eradication?search=Inhibitors%20in%20hemophilia%3A%20Mechanisms%2C%20prevalence%2C%20diagnosis%2C%20and%20eradication&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
4. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Sistema Nacional de Salud. Diagnóstico y tratamiento de la hemofilia congénita [Internet]. 2016. 21 p. Available from: <http://www.fundhec.com/Images/Guia.pdf>
5. Hoots WK, Shapiro AD. Treatment of bleeding and perioperative management in hemophilia A and B. UpToDate [Internet]. 2019;23:1–22. Available from: <http://www.uptodate.com>
6. Borchichi S, Do Nascimneto P, Cocca A, Costa A, Elhelou, Ludmila Golobuzky V, López, María José Martínez, Mónica Pierdominich, Marta Portalez A, et al. *Hemofilia.* 2019;177–88.
7. Ordoñez SM, Urcia NL, Cerna MT, Cunti CH, Avila RY, Apaza WO, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia en el Seguro Social de Salud del Perú ( EsSalud ) Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of hemophilia for the Peruvian Social Security ( EsSalud ). *An Fac med.* 2018;79(1):83–93.
8. Hoots WK, Shapiro AD. Biology and normal function of factor VIII and factor IX. UpToDate. 2020;(figure 2).
9. Carcao M, Goudemand J. Los Inhibidores En La Hemofilia: Información Básica. *Fed Mund LA HEMOFILIA* [Internet]. 2018;(7):1–22. Available from: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1123.pdf>

10. Hoots, Keith W; Shapiro AD. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. 2019;1–18. Available from: <http://uptodate/contents/hemophilia-a-and-b-routine-management-including-prophylaxis?search=hemophilia>
11. Ragni M V. Mimicking Factor VIII to Manage the Factor VIII – Deficient State. 2018;29–31.
12. Gallo S, Castillo A, Villalobos G, Caro V, Arroyo A. Hemofilia, una revisión de la literatura. *Crónicas científicas* [Internet]. 2019;14(14):6–21. Available from: <https://www.cronicascientificas.com/images/ediciones/edicion14/hemofilia.pdf>
13. Bachelet D, Albert T, Mbogning C, Hassler S, Zhang Y, Schultze-Strasser S, et al. Risk stratification integrating genetic data for factor VIII inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *PLoS One*. 2019;14(6):1–16.
14. Mingot Castellano ME, Álvarez-Román MT, Bonanad Boix S, De la Corte Rodríguez H, Falcón Rodríguez M, Fernández Bello I, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la hemofilia con inhibidor [Internet]. 2019. 76 p. Available from: <http://rfve.es/wp-content/uploads/2019/04/LIBRO-HEMOFILIA-Completo.pdf>
15. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis hemophilia and a treatment of acquired. *Haematologica*. 2020;105(7):1791–801.
16. Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Hermans C, Lambert T, et al. Practical considerations for nonfactor-replacement therapies in the treatment of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia*. 2021;27(3):340–50.
17. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Efficacy of Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809–18.
18. Ragni V M, Berntorp E, Carcao M, Ettingshausen CE, Nedzinskas A, Ozelo MC, et al. Inhibitors to Clotting Factor. *Haemophilia*. 2020;26(6, SI):95–107.
19. Shapiro AD. Concizumab: a novel anti-TFPI therapeutic for hemophilia. *Blood Adv*. 2021;5(1).