

# ¿Qué son los inhibidores?



FEDERACIÓN MUNDIAL DE  
**HEMOFILIA**  
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA  
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE  
Tratamiento para todos



## ÍNDICE

Publicado por la **Federación Mundial de Hemofilia (FMH)**

© Federación Mundial de Hemofilia, 2010

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 Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación está disponible en formato PDF en inglés, francés, español, árabe, ruso y chino en la página Internet de la FMH, en [www.wfh.org](http://www.wfh.org).

También pueden solicitarse copias adicionales a:

**Federación Mundial de Hemofilia**

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010

Montréal, Québec H3G 1T7

CANADA

Tel.: (514) 875-7944

Fax: (514) 875-8916

Correo electrónico: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)

La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. 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 asesor médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos referidos en esta publicación. La Federación Mundial de Hemofilia no apoya productos de tratamiento o empresas fabricantes en particular; cualquier referencia al nombre de un producto no constituye un endoso por parte de la FMH.

¿Que son los inhibidores?.....	2
¿Quién corre el riesgo de presentar inhibidores? .....	4
¿Qué otros factores pueden incidir en el riesgo que corre una persona de padecer inhibidores? .....	5
¿Cuáles son los signos y síntomas de los inhibidores?.....	6
¿Cómo se diagnostican los inhibidores? .....	6
¿Cuáles son las opciones de tratamiento para las personas con inhibidores?.....	8
¿Cómo funciona la inducción de la inmunotolerancia? .....	11
¿Qué factores inciden en los resultados de la terapia de inducción de la inmunotolerancia? .....	12

## ¿QUÉ SON LOS INHIBIDORES?

Los inhibidores son un problema médico grave que puede ocurrir cuando una persona con hemofilia presenta una respuesta inmunológica al tratamiento con concentrados de factor de coagulación.

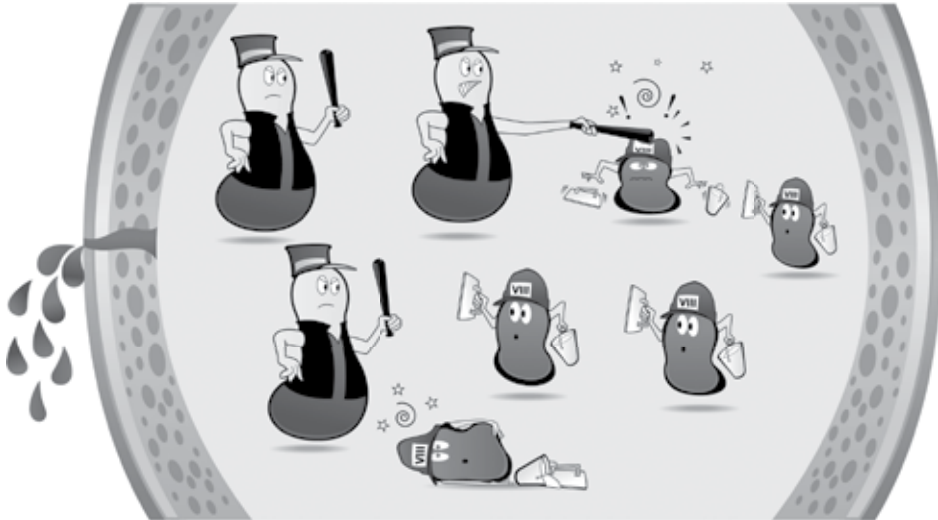
El sistema inmunológico protege al cuerpo contra gérmenes y virus dañinos. Algunas veces, en el caso de un inhibidor, el sistema inmunológico de una persona reacciona a las proteínas de los concentrados de factor como si fueran sustancias ajenas por que el cuerpo nunca las había reconocido. Cuando esto ocurre se forman inhibidores (también llamados anticuerpos) en la sangre para atacar a las proteínas de factor ajenas. Esto impide a los concentrados de factor corregir el problema hemorrágico.

Las hemorragias son muy difíciles de controlar en una persona con hemofilia que presenta inhibidores. Una persona con inhibidores enfrenta más hemorragias y dolor porque el tratamiento con concentrados de factor no funciona. Si la hemorragia en músculos y articulaciones (el tipo de hemorragia más común en la hemofilia) no es controlada, es probable que haya daños articulares.

El tratamiento de los inhibidores es uno de los principales desafíos en el tratamiento de la hemofilia en la actualidad. Es posible eliminar los inhibidores usando una técnica llamada inducción de la inmunotolerancia (véase la pág. 11). Sin embargo, este tipo de tratamiento requiere experiencia médica especializada, es costoso y tarda mucho tiempo.

Pueden utilizarse medicamentos llamados agentes de desvío para circunvalar a los inhibidores y ayudar a la coagulación de la sangre.

### Modo en el que los inhibidores neutralizan los productos de tratamiento



## ¿QUIÉN CORRE EL RIESGO DE PRESENTAR INHIBIDORES?

Los inhibidores se presentan con mayor frecuencia en personas con hemofilia severa que en personas con hemofilia leve o moderada (consulte el cuadro de gravedad de la hemofilia a la derecha). La mayoría de las personas que presentan inhibidores lo hacen dentro de las primeras 75 exposiciones a los concentrados de factor, siendo el momento de mayor riesgo el periodo entre los primeros 10 y 20 tratamientos. Esto quiere decir que los inhibidores se presentan principalmente en niños con hemofilia severa, aunque también pueden presentarse en etapas posteriores de la vida, en personas con hemofilia leve o moderada, después de recibir tratamiento.

Cerca del 25 al 30% de los niños con hemofilia A severa (deficiencia de factor VIII) presentan inhibidores. Un menor número de personas con hemofilia B (deficiencia de factor IX), cerca del 1 al 6%, presenta inhibidores. Por este motivo, hay menos información disponible sobre el riesgo

### Gravedad de la hemofilia

La gravedad depende de la cantidad de factor de coagulación que falta en la sangre de una persona.

<b>HEMOFILIA LEVE</b> Entre 5% y 30% de la actividad normal del factor de coagulación	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Podría haber hemorragia prolongada después de una cirugía o de una lesión muy grave.</li><li>▪ Podría nunca presentar problemas hemorrágicos.</li><li>▪ Las hemorragias no son frecuentes.</li><li>▪ No hay hemorragias a menos que haya lesión.</li></ul>
<b>HEMOFILIA MODERADA</b> Entre 1% y 5% de la actividad normal del factor de coagulación	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Podría haber hemorragia prolongada después de una cirugía, de una lesión muy grave o de trabajo dental.</li><li>▪ Podría haber hemorragia aproximadamente una vez por mes.</li><li>▪ Las hemorragias son poco comunes sin un motivo evidente.</li></ul>
<b>HEMOFILIA SEVERA</b> Menos del 1% de la actividad normal del factor de coagulación	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Frecuentes hemorragias musculares o articulares (principalmente en rodillas, codos y tobillos).</li><li>▪ Podría haber hemorragia aproximadamente una o dos veces por semana.</li><li>▪ Podría haber hemorragia sin motivo aparente.</li></ul>

de aparición de inhibidores en respuesta a los concentrados de factor IX. Sabemos que algunas personas con hemofilia B que presentan inhibidores pueden experimentar una grave reacción alérgica llamada anafilaxis, si continúan recibiendo los concentrados de factor IX. Debido a este peligro, es muy importante que las personas con hemofilia B reciban tratamiento en un centro de tratamiento de hemofilia, particularmente durante los primeros 10 a 20 tratamientos con concentrados de factor IX.

Idealmente, niños y adultos recién diagnosticados con hemofilia deberían someterse a pruebas periódicas de detección de inhibidores entre el 1° y el 50° tratamiento. Aun después del 50° tratamiento, deberían someterse a pruebas por lo menos dos veces al año hasta haber recibido de 150 a 200 dosis, y por lo menos una vez al año después de esto. Las pruebas de detección de inhibidores también deberían realizarse antes de cualquier cirugía mayor.

## ¿QUÉ OTROS FACTORES PUEDEN INCIDIR EN EL RIESGO QUE CORRE UNA PERSONA DE PADECER INHIBIDORES?

Entre otros factores que pueden incrementar el riesgo de que una persona presente inhibidores se cuentan:

- Historial de inhibidores en la familia.
- Defectos graves en el gen del factor.
- Ascendencia africana.
- Tratamiento precoz intensivo con altas dosis de concentrados de factor (particularmente en las primeras 50 dosis).

Algunos estudios han demostrado que las personas que reciben tratamientos periódicos con concentrados de factor a fin de prevenir hemorragias (profilaxis o tratamiento profiláctico) tienen menores posibilidades de presentar

inhibidores. Se sabe poco respecto a si el tipo de concentrados de factor (recombinantes o derivados de plasma) utilizados incide en lo anterior, pero hay estudios en curso a fin de dilucidar este aspecto.

### ¿CUÁLES SON LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LOS INHIBIDORES?

Una persona con hemofilia que presenta inhibidores no mejorará después del tratamiento normal con concentrados de factor. Se sospecha la presencia de inhibidores cuando la persona, el familiar o el personal médico notan que el tratamiento es menos eficaz de lo que solía ser. Los siguientes son algunos signos y síntomas de la presencia de inhibidores:

- Una hemorragia no se controla adecuadamente con la dosis usual de concentrados de factor.
- El tratamiento normal parece ser cada vez menos eficaz.
- La hemorragia es cada vez más difícil de controlar.

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

### ¿CÓMO SE DIAGNOSTICAN LOS INHIBIDORES?

Con frecuencia se sospecha la presencia de inhibidores durante una prueba de sangre de rutina conocida como ensayo de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA). La prueba de TTPA mide el tiempo que tarda la sangre en coagular. Cuando hay inhibidores presentes, la sangre tarda más en coagular y no coagula completamente, aun después de haberse mezclado con plasma normal. Para diagnosticar inhibidores también se realiza la prueba

Bethesda, o una modificación de la misma conocida como método Nijmegen. Esta prueba puede determinar la fuerza (título) del inhibidor. No obstante, la prueba Bethesda/método Nijmegen no está disponible en muchos laboratorios porque requiere de conocimientos especializados.

La concentración de inhibidores varía de una persona a otra y también puede variar en la misma persona durante el transcurso del tiempo. La cantidad de inhibidores en la sangre de una persona se mide en unidades Bethesda (BU) y se conoce como de “título alto” (más de 5 BU) o “título bajo” (menos de 5 BU). Generalmente, los inhibidores de título alto trabajan poderosamente para neutralizar rápidamente a los concentrados de factor de coagulación, mientras que los inhibidores de título bajo son más débiles y actúan más lentamente. No obstante, esto no siempre es así.

Los inhibidores también se clasifican como de “baja respuesta” o de “alta respuesta”, dependiendo de la fuerza de la reacción del sistema inmunológico de cada persona a los concentrados de factor, con base en una exposición anterior; esto se conoce como respuesta anamnéstica. Una persona de alta respuesta es alguien cuyo título ha rebasado 5 BU por lo menos en una ocasión, y en quien la exposición repetida al concentrado de factor desencadenará rápidamente la formación de nuevos inhibidores. Una persona de baja respuesta es alguien cuyo título nunca ha rebasado 5 BU, y quien tendrá una respuesta inhibitoria más débil a los concentrados de factor.

#### INHIBIDORES DE TÍTULO ALTO

##### > 5 BU

- Actúan poderosamente
- Neutralizan el factor rápidamente.

##### DE ALTA RESPUESTA

- El título del inhibidor rebasó 5 BU por lo menos una vez.
- La exposición repetida al factor desencadenará nuevos inhibidores rápidamente.

#### INHIBIDORES DE TÍTULO BAJO

##### < 5 BU

- Actúan débilmente
- Neutralizan el factor lentamente.

##### DE BAJA RESPUESTA

- El título del inhibidor nunca rebasó 5 BU.
- La exposición al factor desencadenará nuevos inhibidores más lentamente.

## ¿CUÁLES SON LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA LAS PERSONAS CON INHIBIDORES?

Es más difícil controlar y administrar tratamiento a las personas con inhibidores que a las personas sin inhibidores. Existen diferentes enfoques de tratamiento; la decisión respecto a cual elegir debería tomar en cuenta el título del inhibidor y la respuesta anamnésica del paciente, el lugar y la gravedad de la hemorragia, y si el paciente ha iniciado o planea iniciar la terapia de inducción a la inmunotolerancia (véase la pág. 11). Idealmente, una persona con inhibidores debería recibir tratamiento en un centro de tratamiento de hemofilia con conocimientos especializados.

- **CONCENTRADOS DE FACTOR EN DOSIS ELEVADAS:** La administración de concentrados de factor en dosis elevadas o a intervalos más frecuentes es el tratamiento preferido para hemorragias agudas en personas de baja respuesta. La concentración de factor en la sangre del paciente debería medirse inmediatamente después de cada infusión a fin de garantizar que se alcancen las concentraciones objetivo. La infusión continua podría resultar útil. El concentrado de factor en dosis elevadas también es la opción de tratamiento preferida para hemorragias agudas en pacientes que ya tuvieron una respuesta elevada y que actualmente tienen inhibidores de título bajo; no obstante, es vital tomar en cuenta que la respuesta anamnésica será cada vez más fuerte dentro de los siguientes cinco a siete días, momento en el que debería modificarse el tratamiento y administrarse agentes de desvío.
- **AGENTES DE DESVÍO O CIRCUNVALADORES:** Estos agentes, como los concentrados de complejo de protrombina activada (CCPA) y el factor VIIa recombinante (FVIIar), se

utilizan para el tratamiento de hemorragia agudas en personas con inhibidores de título alto. No obstante, estos productos de tratamiento son costosos y no siempre están disponibles en todos los países.

- Los CCPA, como el agente circunvalador del inhibidor del factor VIII de marca FEIBA<sup>®</sup>, se fabrican a partir de plasma humano y contienen cantidades variables de factores de la coagulación tales como factor VII, factor IX y factor X. El tratamiento se administra frecuentemente (por lo general cada ocho a doce horas), pero debería limitarse a un máximo de cinco dosis consecutivas. Su utilización se ha relacionado con el riesgo de formación de coágulos sanguíneos.
- El factor VIIa recombinante (FVIIar, NovoSeven<sup>®</sup>) es un producto sintético que también debe administrarse frecuentemente (por lo general cada dos a tres horas), y que puede provocar problemas de acceso venoso.
- **ÁCIDO TRANEXÁMICO:** El ácido tranexámico es un fármaco antifibrinolítico que puede administrarse como terapia coadyuvante en forma de tabletas o inyecciones para ayudar a evitar que se degrade el coágulo sanguíneo. Es particularmente útil para hemorragias en membranas mucosas tales como nariz o boca. Sin embargo, no debe usarse en combinación con los CCPA.
- **ÁCIDO EPSILÓN AMINOCAPROICO (AMICAR<sup>™</sup>):** El ácido epsilón aminocaproico es un fármaco antifibrinolítico que puede administrarse como terapia coadyuvante en forma de tabletas o inyecciones para ayudar a mantener coágulos en su lugar en ciertas partes del cuerpo, como boca, vejiga y útero.

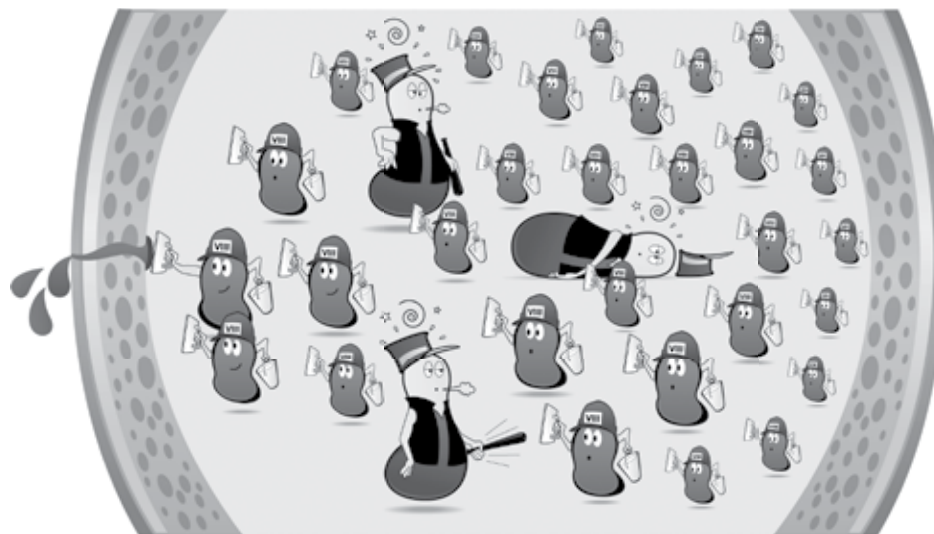
- **PLASMAFÉRESIS:** La plasmaféresis es un procedimiento que elimina los inhibidores del torrente sanguíneo de una persona. Generalmente se utiliza cuando se necesita reducir rápidamente el título del inhibidor (por ejemplo, antes de una cirugía mayor o en casos de hemorragia grave que no son bien controlados con agentes de desvío).
- **TERAPIA DE INDUCCIÓN DE LA INMUNOTOLERANCIA:** La terapia de inducción de la tolerancia inmunológica (ITI) consiste en administrar a la persona con inhibidores dosis frecuentes de concentrados de factor durante varios meses, o algunas veces años, a fin de entrenar al cuerpo a reconocer el producto de tratamiento sin reaccionar contra éste. Dicho proceso se conoce como inducción de la tolerancia. Si una persona planea someterse a la terapia de inducción de la inmunotolerancia, pero todavía no la ha iniciado, es mejor no utilizar productos de factor para el tratamiento de episodios hemorrágicos agudos antes de iniciar la inmunotolerancia ya que éstos podrían provocar un incremento en el título del inhibidor.

## ¿CÓMO FUNCIONA LA INDUCCIÓN DE LA INMUNOTOLERANCIA?

La terapia de inducción de la tolerancia inmune o inmunotolerancia (ITI) consiste en administrar concentrado de factor de manera periódica durante cierto tiempo, hasta lograr que el cuerpo reconozca al producto de tratamiento sin atacarlo. Cuando la inducción de la inmunotolerancia tiene éxito, los inhibidores desaparecen y la respuesta de la persona a los concentrados de factor vuelve a ser normal. La mayoría de las personas que se somete a la terapia de ITI registrará una mejoría dentro de un periodo de 12 meses, pero los casos más difíciles pueden tardar dos años o más.

Actualmente se utilizan esquemas de dosis diferentes para la terapia de ITI, y todavía no se ha definido cuál es mejor

### Concepto de inducción de la tolerancia



para eliminar los inhibidores. Altas dosis de concentrados de factor administradas diariamente podrían inducir la tolerancia más rápidamente, pero este tipo de régimen es más caro y conlleva diferentes riesgos que los esquemas en los que se administra menos factor de coagulación con menor frecuencia.

Un estudio en curso, llamado Estudio de la inducción de la Inmunotolerancia ([www.itistudy.com](http://www.itistudy.com)), está tratando de comparar la eficacia y seguridad de diversos regímenes de tratamiento. Los resultados de este estudio ayudarán a mejorar la terapia de ITI para las personas con inhibidores del factor VIII, en países tanto desarrollados como en vías de desarrollo.

### **¿QUÉ FACTORES INCIDEN EN LOS RESULTADOS DE LA TERAPIA DE INDUCCIÓN DE LA INMUNOTOLERANCIA?**

Todavía no está claro por qué la terapia de ITI funciona mejor en algunas personas que en otras. Entre los factores que se han relacionado con una terapia de ITI exitosa se cuentan:

- Inicio de la ITI en personas cuyas concentraciones de inhibidor están por debajo de 10 BU/mL, e idealmente por debajo de 5 BU/mL.
- Inicio de la ITI en personas cuyas concentraciones de inhibidor nunca se han elevado a más de 200 BU/mL e idealmente han permanecido por debajo de 50 BU/mL.
- Inicio de la ITI dentro de los cinco años posteriores al diagnóstico de presencia de inhibidores en una persona.

La interrupción precoz del tratamiento o las pausas en el mismo (dosis omitidas) podrían interferir con el éxito de la ITI y/o incrementar el tiempo que le toma a una persona lograr la tolerancia.

Los investigadores también están estudiando si el tipo o marca de concentrado de factor (concentrados derivados de plasma de pureza elevada o intermedia, o productos recombinantes) usados en la ITI pueden incidir en el éxito de la terapia. Hasta ahora se han logrado tasas de éxito similares tanto con los productos recombinantes como con los derivados de plasma.

**Para obtener más información sobre inhibidores visite la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia en [www.wfh.org](http://www.wfh.org).**

Esta publicación fue posible gracias a los donativos irrestrictos con fines educativos de **Novo Nordisk** y **CSL Behring**

## Federación Mundial de Hemofilia

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010

Montréal, Québec H3G 1T7

CANADA

Tel.: (514) 875-7944

Fax: (514) 875-8916

Correo-e: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)

Internet: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)