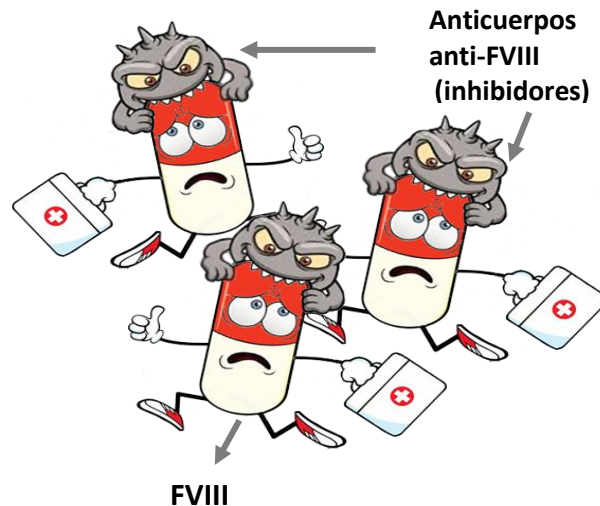


INHIBIDORES EN HEMOFILIA

Los **inhibidores** son anticuerpos dirigidos contra el FVIII o FIX. Interfieren con la acción del concentrado de factor infundido, haciéndolo ineficaz, lo que implica la necesidad de utilizar agentes hemostáticos alternativos (bypaseantes).

El desarrollo de inhibidores es actualmente la complicación del tratamiento más importante observada en pacientes con hemofilia. Hay **diferentes factores** probablemente involucrados en el desarrollo de inhibidores. Algunas mutaciones genéticas y antecedentes en la familia de inhibidor incrementan el riesgo de su desarrollo. Además, el tratamiento con dosis altas de factor durante varios días a edades tempranas, también aumenta el riesgo de desarrollo de inhibidor en algunos pacientes. Del 20 al 30 por ciento de los pacientes con hemofilia A y alrededor del 5 por ciento de los pacientes con hemofilia B severa desarrollarán un inhibidor.



Los inhibidores se miden en Unidades Bethesda (UB/ml). Se denominan de “alta respuesta” aquellos inhibidores cuyos títulos aumentan (mayor a 5 UB/ml) cuando el paciente recibe una dosis de FVIII o FIX. Los inhibidores de “baja respuesta” son aquellos, por el contrario, que nunca superan las 5 UB/ml aunque el paciente reciba el factor deficitario.

La mayoría de los inhibidores se diagnostican en las **primeras exposiciones** al factor (entre 50 y 75 exposiciones). Por esto son fundamentales los **controles** durante este período. El estudio para detectar la presencia de un inhibidor deberá realizarse una vez iniciado el tratamiento con factor VIII/IX, al principio en forma más frecuente y luego de las 50 exposiciones al factor, podrá espaciarse a 2 veces por año. Los pacientes con hemofilia, cualquiera sea su severidad y su edad, tienen riesgo de desarrollar inhibidor, por lo que los controles se realizan durante toda la vida.

Los pacientes con **hemofilia B** pueden presentar ante la aplicación de factor IX, asociado al desarrollo de un **inhibidor**, una **reacción alérgica** que puede ser severa. Por este motivo las primeras 20 aplicaciones de factor IX deben llevarse a cabo en una institución (y no en el domicilio).

La presencia de un inhibidor **no modifica** la frecuencia o severidad de las hemorragias, pero hace más complejo su manejo.

El manejo de los pacientes con inhibidor comprende:

- *Tratamiento de inmunotolerancia*
- *Tratamiento de los episodios hemorrágicos*
- *Profilaxis con agentes bypaseantes*

- La **inmunotolerancia** (IT) es la única estrategia terapéutica demostrada exitosa para erradicar el inhibidor dirigido contra el factor VIII. Consiste en la administración de FVIII (en dosis y esquemas ajustados a determinadas características individuales del paciente) durante 9 a 33 meses. En más del 60 por ciento de los casos, se logra eliminar el inhibidor o que se mantenga en niveles bajos, lo que permite, en todos los casos, que el paciente vuelva a utilizar FVIII para el tratamiento de sus eventos o continúe en profilaxis. La IT requiere un gran compromiso, responsabilidad y colaboración del paciente y los padres para optimizar los resultados. Una vez iniciado el tratamiento, no debe interrumpirse (sin indicación médica) y los controles de laboratorio se realizan en forma mensual hasta el final del tratamiento.

La IT en pacientes con hemofilia B e inhibidor tiene menor posibilidad de éxito, y en los pacientes que presentan reacciones alérgicas asociadas su implementación es muy discutida por los riesgos que este tratamiento conlleva (anafilaxia y síndrome nefrótico).

- El **tratamiento de las hemorragias** en pacientes con inhibidor se realiza con agentes bypaseantes. Existen dos agentes bypaseantes disponibles: concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) y FVII activado recombinante (rFVIIa). Ambos productos son eficaces en controlar la mayoría de los eventos hemorrágicos. Existe variabilidad en la respuesta a los bypaseantes, y esta respuesta no puede predecirse ni medirse con las pruebas de coagulación disponibles. En algunos casos es necesario cambiar de concentrado para detener una hemorragia no controlada. Para optimizar la acción de los agentes bypaseantes, es fundamental el inicio inmediato del tratamiento ante un sangrado.
- Se puede indicar **profilaxis** con los agentes bypaseantes en algunas ocasiones especiales (posteriormente a una hemorragia grave, a una cirugía, etcétera) durante un determinado período. También puede indicarse la profilaxis para disminuir la recurrencia de las hemartrosis. En todos los casos la decisión se ajusta al caso individual de un paciente con inhibidor.

