

Hemofilia



Coordinadoras:

Garbiero, Susana
sugarjp@gmail.com

Neme, Daniela
dneme@hemofilia.org.ar

Autores:

Borchichi, Sandra
Campregher, Gabriel
Cocca, Andrea
Costa, Alejandra
Do Nascimneto, Patricia
Elhelou, Ludmila
Golobuzky, Verónica
López, María José
Martínez, Mónica
Pierdominich, Marta
Portalez, Ana
Quinteros, Rosana
Radic, Pamela
Romero Maciel, Ángeles
Rosetti, Liliana
Sliba, Gabriela

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Daniela Neme declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk, Shire y CSL Behring por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra María Alejandra Costa declara haber recibido honorarios por parte de Bayer y Novonordisk en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Patricia Do Nascimneto declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk, Roche, Sanofi y Shire en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Ludmila Elhelou declara haber recibido honorarios por parte de Baxter y Novonordisk en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Mónica Martínez declara haber recibido honorarios por parte de Grifols y Novonordisk en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Definición, manifestaciones clínicas, clasificación y diagnóstico	179
Cuidados generales	180
Agentes hemostáticos.....	181
Tratamiento de las hemorragias	181
Manejo odontológico	183
Manejo de cirugías.....	183
Profilaxis en pacientes con hemofilia.....	184
Inhibidores en hemofilia	185
Manejo del paciente con inhibidores	185
Tratamiento de eventos hemorrágicos	186
Profilaxis con agentes bypaseantes	187
Profilaxis con emicizumab.....	187

Definición

La hemofilia es un desorden hemorrágico hereditario y congénito, originado por mutaciones en el cromosoma X, caracterizado por la disminución o ausencia de la actividad funcional de los factores VIII o IX. La hemofilia afecta a los individuos varones del lado materno y en un tercio de los casos surge como consecuencia de mutaciones espontáneas (sin antecedentes familiares). La frecuencia de la **hemofilia A** (deficiencia del FVIII) es de aproximadamente 1 cada 5.000 a 10.000 nacimientos de varones y la de la **hemofilia B** (deficiencia del FIX) es de 1 cada 30.000 a 50.000 nacimientos.

Manifestaciones clínicas

La expresión clínica de la hemofilia es la hemorragia en diversas localizaciones del organismo, siendo las más características y frecuentes las de articulaciones y músculos. Las articulaciones más afectadas son los tobillos, rodillas y codos. Las hemartrosis repetidas originan una patología característica denominada *artropatía hemofílica* que provoca una severa limitación de la función articular y dolor crónico. El objetivo primario del tratamiento es la prevención de su desarrollo.

Clasificación

La severidad de la hemofilia depende del nivel plasmático del FVIII/FIX:

hemofilia severa	hemofilia moderada	hemofilia leve
<1% de factor	Entre el 1% al 5%	>5% y 40%
Las hemorragias articulares son muy frecuentes, pueden ser espontáneas. Hay compromiso de varias articulaciones	Las hemorragias son menos frecuentes	Las hemorragias se asocian a traumatismos severos, cirugías etc.

Diagnóstico (1)

La hemofilia se sospecha por la prolongación del APTT (que corrige con el agregado de plasma normal) y es necesaria la determinación del nivel de FVIII/FIX para su diagnóstico. (Tener en cuenta que en la enfermedad de von Willebrand, de mayor incidencia, el dosaje de FVIII puede estar disminuido). En las siguientes situaciones clínicas se debe considerar el diagnóstico de hemofilia:

- Neonatos: con presencia de hematomas musculares en los sitios de administración de vitamina K o vacunas, hemorragia intracraneal, cefalohematoma, hematomas en sitios de venopunción, etc.
- Niños: el inicio de la deambulación (menos frecuentemente el gateo) puede originar hematomas glúteos, subcutáneos en piernas, hemartrosis en tobillos o rodillas en pacientes con hemofilia severa. El corte del frenillo del labio superior (en general traumático) suele ser otra localización habitual de hemorragia persistente en estos pacientes.

Diagnóstico precoz en pacientes con antecedentes familiares (1)

Se aconseja obtener sangre del cordón umbilical (colocar en un tubo con citrato, centrifugar y separar el plasma) y determinar el nivel de FVIII/FIX en caso de neonatos masculinos de madres portadoras o con posibilidad de serlo. El diagnóstico de hemofilia B leve puede ser dificultoso por los niveles normalmente disminuidos de FIX en los neonatos (que se normalizan alrededor del sexto mes).

Diagnóstico molecular (1)

Constituye el método para identificar la mutación responsable de la hemofilia y es el método recomendado para detección de portadoras.

Diagnóstico prenatal (2A)

Es posible realizar un diagnóstico prenatal por medio del estudio genético de una biopsia de vellosidades coriónicas entre las semanas 9 y 11 de gestación, o de amniocentesis (alrededor de la semana 20 de gestación). También, en algunos casos, es posible realizar el estudio genético (preimplantatorio) en embriones.

Se recomienda conocer la mutación de la familia con anterioridad para poder realizar los estudios.

Cuidados generales en pacientes con hemofilia (1)

- El mejor tratamiento para las personas con hemofilia es el que puede ofrecer un **centro de atención integral**. Las prioridades a tener en cuenta para mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes incluyen: la prevención de hemorragias y daño articular, la aplicación inmediata de un tratamiento para las hemorragias y el manejo de las complicaciones.
- Las hemorragias deben ser tratadas lo más **precozmente** posible. El tratamiento consiste en la administración por vía endovenosa del concentrado que contiene el factor plasmático deficiente (FVIII o FIX). La demora en la administración del concentrado determina mayor dificultad en la resolución del cuadro y mayores secuelas. Comprimir en forma sostenida durante 5 minutos luego de toda venopunción.
- El **tratamiento domiciliario** es la forma ideal de manejo de los episodios leves (y algunos moderados), para lo cual es importante aprender a reconocer los síntomas iniciales de las hemorragias, determinar su severidad, contar con la medicación en el domicilio, infundir con la técnica correcta y realizar un uso responsable de los concentrados.
- Los concentrados pueden producir (con poca frecuencia) reacciones alérgicas (rinorrea, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vómitos, etc.) que se presentan, en general durante la infusión o dentro de las horas siguientes. Los antihistamínicos controlan los síntomas. Tener en cuenta que las **reacciones alérgicas** en pacientes con hemofilia B pueden preceder o ser simultáneas a la presencia de un inhibidor. Se recomienda que la administración de las primeras 20 dosis de FIX sean realizadas en un ámbito hospitalario.
- Es imprescindible llevar un **registro** de la administración domiciliaria de los concentrados.
- Es importante que los pacientes asistan a los talleres educativos a fin de incorporar o afianzar conceptos necesarios para un manejo más adecuado del tratamiento.
- Los pacientes deben evitar aquellas actividades en las que podrían producirse traumatismos (juegos bruscos, fútbol, boxeo, rugby, etc.). Debe fomentarse la práctica regular de ejercicio y otras **actividades** que estimulen el desarrollo psicomotriz normal para promover el fortalecimiento de los músculos, el desarrollo del equilibrio y la coordinación.
- Debe evitarse el uso de **medicamentos** que afecten la función plaquetaria, particularmente el ácido acetilsalicílico (aspirina). El uso de analgésicos como paracetamol es una alternativa segura. Los antiinflamatorios (diclofenac, ibuprofeno, meloxicam, etc.) se indican en dosis más bajas que las habitualmente recomendadas y por períodos cortos de tiempo. Los pacientes con hemofilia tienen mayor riesgo de presentar hemorragia del tubo digestivo, por lo que se recomienda la protección gástrica cuando se administran antiinflamatorios en forma prolongada.
- Deben elevarse los niveles de factor a los valores adecuados antes de someterse a cualquier procedimiento invasivo.
- Las **inyecciones intramusculares** deben evitarse. De ser necesarias, se deberá administrar una dosis de factor previa para evitar una hemorragia muscular.
- Considerando el riesgo de hemorragia cerebral, los pacientes con hipertensión arterial deben ser controlados y tratados adecuadamente.
- El sobrepeso corporal impacta de manera negativa en los pacientes con hemofilia, produciendo disminución del rango articular, aumento del dolor artropático, aumento del desarrollo de lesiones articulares, así como incremento del riesgo de diabetes, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.
- Los niños deben recibir el plan de **vacunación** habitual en forma completa. En caso de ser posible, las vacunas deberán ser aplicadas en forma subcutánea. En caso de administración intramuscular, se deberá administrar una dosis de factor previo a la vacunación. Todos los pacientes deben estar inmunizados para las hepatitis A y B. Se podrá aplicar una compresa fría durante 5 minutos en el área donde se administrará la vacuna; debe emplearse una aguja con el menor calibre disponible (25-27 G) y realizar luego compresión sostenida en el área durante 5 minutos.
- Los **controles de hemostasia** se realizan en forma periódica desde el inicio de la administración de

los concentrados (ver determinación de inhibidores).

- Las **mujeres** familiares de un paciente con hemofilia (madre, hermanas, hijas) deben tener determinado el nivel de FVIII/IX, sobre todo antes de una cirugía, antes de un embarazo, del parto o en presencia de síntomas de sangrado. Se deberá determinar el nivel de FVIII en el tercer trimestre del embarazo, en caso de que el nivel basal de la portadora sea inferior a 50%. Para el parto, los niveles de FVIII/FIX de las mujeres portadoras deberán ser $\geq 50\%$.
- Las mujeres **portadoras** o con posibilidad de serlo que cursen un embarazo de feto masculino, deberán entregar las siguientes **recomendaciones** escritas al obstetra:
 - Evitar el uso de fórceps, ventosas, electrodos o muestras de cuero cabelludo
 - Evitar inyecciones intramusculares y procedimientos quirúrgicos
 - Obtener sangre de cordón (para dosaje del factor)
 - Realizar ecografía transcraneana, sobre todo en caso de parto laborioso
 - Compresión sostenida (5 min) luego de toda venopunción.

Agentes hemostáticos y tratamiento

Concentrados de factor de coagulación

- Concentrados de factor VIII y IX fraccionados del plasma
- Concentrados recombinantes de FVIII y FIX de vida media estándar y de vida media prolongada (estos últimos aún no disponibles en Argentina).

Otros productos del plasma

- Crioprecipitados (CP): no se recomienda su uso y sólo puede justificarse en situaciones en las que los concentrados de FVIII no estén disponibles. (1 bolsa de CP: ≥ 80 UI de FVIII)
- Plasma fresco congelado (PFC): no se recomienda su uso y sólo puede justificarse en situaciones en las que los concentrados de FIX no estén disponibles.

Otras opciones terapéuticas

- Desmopresina: es el tratamiento más recomendable para los pacientes con hemofilia A leve, cuando el FVIII puede elevarse hasta un nivel terapéutico adecuado. Dosis: 0,3 $\mu\text{g/kg/día}$. (Se debe realizar el test de desmopresina previamente). No se recomienda la administración de más de 2 dosis. No se recomienda su uso en menores de 2 años ni en mayores de 65 años.
- Antifibrinolíticos:
 - Ácido tranexámico: es útil como terapia coadyuvante, principalmente en sangrados mucosos. Su uso está contraindicado en hematuria. Dosis: 25 mg/kg cada 8 hs por vía oral (15 mg/kg EV).
 - Ácido ϵ amino caproico: 50-100 mg/kg cada 6 horas (dosis máxima 24 g/d).

Selección de productos terapéuticos (2A)

Se recomienda que la elección del producto (plasmático vs recombinante) en los niños que nunca han sido expuestos a concentrados (PUP por sus siglas en inglés) sea discutida en conjunto con los padres del paciente. Los aspectos a tener en cuenta son la seguridad, el riesgo de desarrollo de inhibidor, volumen, facilidad de reconstitución, disponibilidad, etc.

Modalidades de tratamiento

- A demanda: administración de los concentrados sólo ante la aparición de un evento hemorrágico
- Profilaxis: administración de concentrados para disminuir o evitar la presencia de hemorragias articulares.

Modo de administración de concentrados de FVIII/FIX (vida media estándar)

- En bolo endovenoso
- En infusión continua (en caso de hemorragias graves, cirugías), que permite mantener niveles estables del factor infundido (es necesario el monitoreo de los niveles plasmáticos deseados).

Tratamiento de las hemorragias (1)

El tratamiento de los eventos hemorrágicos debe instaurarse lo más temprano posible.

Cálculo de dosis

- FVIII (UI): peso (kg) x nivel deseado x 0,5
- FIX (UI): peso (kg) x nivel deseado. (Si se utiliza FIX recombinante, la dosis deberá multiplicarse por 1,2 en adultos y 1,5 en niños).

Manejo de hemorragias específicas

- Hemartrosis: elevar el nivel del factor a $\geq 30\%$ con los primeros síntomas o después del trauma. No es necesaria la realización de un estudio por imagen para iniciar el tratamiento. Para una hemorragia articular más significativa elevar el nivel al 50-60%. Continuar tratamiento durante 2 a 3 días hasta que los síntomas hayan mejorado significativamente. Repetir la dosis cada 24 horas. Medidas adyuvantes: hielo local intermitente, reposo temporal y analgésicos. Movilizar la articulación tan pronto como sea posible, cuando el dolor haya mejorado. Completar con fisioterapia de rehabilitación.
- Hematomas musculares: elevar el nivel de factor entre 30-50% con los primeros síntomas o inmediatamente después del trauma. Según la severidad de la hemorragia se continuará el tratamiento sustitutivo, así como las medidas adyuvantes. En caso de hematomas en miembros superiores o inferiores, se deberá evaluar el compromiso neurovascular. (En presencia de un síndrome compartimental se recomienda internar al paciente, administrar dosis de factor que mantenga niveles plasmáticos superiores al 50%, durante al menos 7 días). Evitar todo procedimiento quirúrgico y/o invasivo. Una vez finalizado el tratamiento diario, el paciente debe continuar con profilaxis por al menos 2-4 semanas.
 - Hematoma de músculo psoas-iliaco: esta hemorragia puede presentarse simulando un abdomen agudo (diagnóstico diferencial con apendicitis, en la localización derecha) con dolor en fosa ilíaca, ingle y/o región lumbar, dolor y limitación en la extensión del muslo (pero no en la rotación de la cadera). Puede haber parestesias e hipoestesia en muslo. Ante sospecha de hematoma de psoas se recomienda internar al paciente, reposo absoluto y elevar inmediatamente el nivel de factor por encima del 50% durante 48 a 96 horas. Mantener luego niveles superiores a 30% durante 5 a 7 días más. Si la evolución es adecuada, disminuir paulatinamente los niveles del factor y continuar con profilaxis durante 4 a 12 semanas, mientras se inicia la actividad física. Realizar estudios por imágenes (ecografía o tomografía computada), para confirmación diagnóstica y seguimiento. La fisioterapia es necesaria, una vez resuelto el hematoma, para restaurar la fuerza muscular y la actividad plena.
- Hematuria: no usar antifibrinolíticos. Indicar hidratación abundante durante 48-72 horas y reposo. Evaluar causas de hematuria (infección, litiasis, etc.). Si persiste (por más de 72-96 hs), elevar el nivel del factor al 30%. Tener en cuenta que la administración del factor puede llevar a la formación de coágulos en la vía urinaria. En presencia de dolor tipo cólico utilizar analgésicos y antiespasmódicos.
- Hemorragia en cavidad bucal: algunas hemorragias pueden ser controladas con el uso de antifibrinolíticos solamente, otras requieren el agregado del factor (nivel a alcanzar $>30\%$). Se debe asegurar una adecuada hemostasia para la cicatrización, por lo que en general, el tratamiento es de 3-4 días. Indicar dieta blanda y fría durante varios días. En niños evitar el uso de chupete hasta la resolución del cuadro.
- Epistaxis: en algunos casos es suficiente la aplicación de un taponaje adecuado y la administración de antifibrinolíticos. Aplicar presión firme en la parte blanda de la nariz durante al menos 20 minutos. Si continúa el cuadro clínico administrar tratamiento sustitutivo con factor (nivel $>30\%$).
- Hematomas subcutáneos: en general no requieren terapia sustitutiva. Puede ser útil la aplicación de presión firme y hielo. Evaluar en niños la extensión para determinar la necesidad de tratamiento con factor.
- Heridas cortantes: en heridas superficiales realizar limpieza de la herida y aplicar presión. En heridas profundas, elevar el nivel de factor al 50% y realizar sutura correspondiente. Continuar tratamiento durante 3-4 días. Para retirar los puntos de sutura generalmente se requiere otra infusión de factor.
- Fracturas: elevar nivel factor $\geq 50\%$ y mantener durante 5 días. Continuar con niveles de 30% durante 5-10 días. Considerar profilaxis por 1 a 3 meses. Tratar de evitar colocación de yeso completo. En caso de necesidad de resolución quirúrgica, manejar esquema de cirugía mayor.

Manejo de hemorragias graves

Ante hemorragias severas (toda hemorragia que ponga en riesgo la vida del paciente o la vitalidad de un miembro u órgano), administrar factor inmediatamente, antes de la confirmación diagnóstica, con el objetivo de alcanzar un nivel de factor del 70 al 100%.

- Traumatismo de cráneo/hemorragia en SNC: ante traumatismos de cráneo y/o síntomas/signos sugestivos de hemorragia en SNC administrar el factor de inmediato. Luego solicitar estudio por imágenes. En presencia de hemorragia en SNC continuar con factor diario durante al menos 15 días (nivel 50%). Luego indicar profilaxis por al menos 6 meses. En caso de recurrencia de la hemorragia, la profilaxis deberá ser de por vida.
- Vía aérea superior: los traumatismos de cuello, amigdalitis severas, procesos o procedimientos odontológicos pueden producir hemorragias que comprometen la vía aérea, poniendo en riesgo la vida del paciente. Hospitalizar al paciente, puede ser necesaria la intubación orotraqueal para mantener permeable la vía aérea. Continuar tratamiento sustitutivo diario hasta resolución del cuadro.
- Hemorragias digestivas: evaluar causa de la misma y requerimiento de tratamiento local de ser necesario. Indicar tratamiento diario con factor hasta resolución del cuadro. Continuar con profilaxis por al menos 3-4 semanas.

Localización de la hemorragia	Nivel de FVIII/FIX deseado	Duración (días)
articular	30-50%	1-3
muscular superficial/pequeño	30-50%	2-4
muscular profundo/extenso o músculo psoas	inicial: >50% mantenimiento: 30-50%	2-3 5-7 y luego profilaxis 1-3 meses
SNC	inicial: 70-100% mantenimiento: 50%	5-7 7-15 y luego profilaxis por 6 meses
vía aérea superior	70-100%	5-7
gastrointestinal	inicial: 70-100% mantenimiento: 50%	2-3 5-7 y luego profilaxis por 3-4 semanas

Manejo odontológico

Administrar factor para alcanzar un nivel plasmático $\geq 50\%$ antes de procedimientos que requieran anestesia troncular. Para extracciones dentales administrar factor 10-15 minutos antes de la anestesia para alcanzar un nivel mínimo del 50% del factor correspondiente. Continuar tratamiento con una dosis diaria por 48 hs (nivel requerido 30-50%). En caso de procedimientos extensos, además iniciar tratamiento con agentes antifibrinolíticos 12 horas antes del procedimiento, continuar con el mismo por 5-7 días. Para los procedimientos extensos o las intervenciones en pacientes con inhibidor se sugiere hospitalización para un manejo médico apropiado.

Cuando se recambian los dientes primarios pueden ocurrir hemorragias. Realizar compresión y colocar hielo para controlar el sangrado. Si esto no resulta efectivo, iniciar terapia con antifibrinolíticos. En pocos casos, podría ser necesario administrar factor.

Manejo de cirugías

El manejo del paciente que requiere cirugía debe ser abordado en un servicio asistencial en contacto con un profesional entrenado en el tratamiento de la hemofilia. Se debe descartar la presencia de un inhibidor (anticuerpo específico anti-FVIII/IX) antes de una cirugía. Inmediatamente antes del procedimiento (o de la intubación, en caso de anestesia general), indicar una dosis de factor para elevar el nivel plasmático a 80-100%. Mantener niveles superiores al 50% en el postoperatorio inmediato. Es preferible una terapia de infusión continua monitoreada y ajustada al dosaje diario del factor correspondiente. Mantener un nivel apropiado de factor durante 5 a 7 días para cirugías menores y de 10 a 14 días para cirugías mayores y/o traumatológicas. Indicar profilaxis post quirúrgica durante 1 a 3 meses.

Procedimientos quirúrgicos menores (Ej.: punción lumbar, arterial, endoscopías, artrocentesis, sinovecto-

mías químicas, etc.): infundir factor 10 minutos antes de la realización de los mismos para alcanzar nivel plasmático del 50%. Continuar con niveles $\geq 30\%$ durante 48 hs.

Profilaxis en pacientes con hemofilia (1)

La profilaxis continua desde temprana edad (primaria) es el tratamiento ideal del paciente con hemofilia severa y es el único capaz de prevenir la artropatía hemofílica. Los pacientes con hemofilia moderada que presenten hemartrosis recurrentes deberían recibir tratamiento profiláctico a corto o largo plazo.

Profilaxis primaria	Tratamiento regular continuo (mínimo de 45 semanas anuales) que comienza a aplicarse: - luego de la primera/segunda hemartrosis, en ausencia de una enfermedad articular óseo-cartilaginosa, - a partir de los 2 años si no ha ocurrido aún una hemartrosis, - posterior a una hemorragia en SNC (en ausencia de las 2 situaciones previas).
Profilaxis secundaria	Tratamiento regular continuo que comienza a aplicarse después de que se han producido más de 2 hemartrosis o en presencia de daño articular
Profilaxis intermitente	Tratamiento que se aplica para prevenir hemorragias o recurrencias durante períodos cortos (entre 1 a 6 meses) en las siguientes situaciones: - posterior a hematomas musculares - pre y post cirugías ortopédicas (junto a la kinesioterapia) - hemartrosis recurrentes en una misma articulación - post hemorragia grave

Dosis: los esquemas para profilaxis continua son: FVIII: 20-40 UI/kg tres veces por semana; FIX: 30-50 UI/kg dos veces por semana. El esquema deberá ajustarse en forma individualizada. Se puede iniciar un esquema de una dosis por semana e ir escalando hasta administrar el esquema óptimo.

Administración: en forma ideal la profilaxis debe ser llevada a cabo en el domicilio. La administración del factor se realiza por vía endovenosa periférica a cargo de los padres (inicialmente) y/o del paciente, para lo cual es fundamental el entrenamiento adecuado. En casos en que sea imprescindible la colocación de un dispositivo venoso central, se preferirán los catéteres implantables. Las complicaciones comunes a los dispositivos son la infección, la trombosis y la falla mecánica. El catéter deberá ser removido tan pronto como se pueda utilizar la vía endovenosa periférica.

Evaluación: los pacientes deberán ser controlados clínicamente, con estudios de laboratorio (farmacocinética) y con estudios de imágenes, en forma periódica. Se controlará adherencia al tratamiento y técnicas correctas de infusión del factor domiciliario.

Duración de la profilaxis: la profilaxis debe continuarse más allá de la adolescencia. En los pacientes con un fenotipo de sangrado leve, se puede considerar suspender la profilaxis. Si estos pacientes presentan sangrados recurrentes, deberán retomar el tratamiento de profilaxis. En los pacientes con fenotipo de sangrado severo (hemorragias frecuentes) se debería indicar profilaxis en forma indefinida, ajustando dosis e intervalos según clínica y actividad del paciente.

Profilaxis en adultos: debe considerarse profilaxis a largo plazo en pacientes con artropatía avanzada, si los episodios de sangrado recurrentes interfieren de manera significativa con el trabajo o la motilidad del paciente.

Inhibidores en hemofilia

Definición. Diagnóstico. Clasificación. Seguimiento

Los **inhibidores** son aloanticuerpos dirigidos contra el FVIII o FIX. Interfieren con la acción del concentrado de factor infundido, haciéndolos ineficaces. Implican la necesidad de utilizar agentes hemostáticos alternativos. El desarrollo de inhibidores es actualmente la complicación del tratamiento más significativa observada en pacientes con hemofilia. La mayoría de los inhibidores en hemofilia son de tipo I, que neutralizan completamente a los factores. El 20-30% de los pacientes con hemofilia A severa y menos del 10% de los pacientes con hemofilia B severa desarrolla inhibidores. La presencia de un inhibidor no modifica la frecuencia o severidad de las hemorragias, pero hace más dificultoso el manejo de las mismas.

En un paciente con hemofilia, un APTT prolongado que no corrige con el agregado de plasma normal, constituye un importante indicio de la presencia de inhibidor. El **diagnóstico** de los inhibidores se deberá realizar con el método de Bethesda modificado o Nijmegen. Se considera un título positivo $>0,6$ UB/ml. El mayor riesgo de desarrollo de inhibidor se presenta en las primeras 20 exposiciones al FVIII/IX.

Los inhibidores se **clasifican** en inhibidores de:

- Baja respuesta: los títulos persisten por debajo de 5 UB/ml, aún después de la administración de FVIII o FIX.
- Alta respuesta: determinación del título de inhibidor mayor a 5 UB/ml en cualquier momento, que en general aumenta con la administración de FVIII/IX (respuesta anamnésica). Estos pacientes pueden presentar en algún momento títulos bajos (<5 UB/ml) o negativos como consecuencia de la falta de exposición al factor. En estos casos, el uso de FVIII/FIX en altas dosis está indicado **solamente** cuando la hemorragia pone en riesgo la vida del paciente, la vitalidad de un miembro o en caso de una cirugía.

La determinación del título de inhibidor deberá realizarse idealmente en un período de *washout* (48-72 hs sin administración de factores), en las siguientes circunstancias:

- Al inicio del tratamiento sustitutivo: cada 5 días de exposición (DE) durante las primeras 20 exposiciones o cada 3 meses (lo que ocurra primero), luego cada 10 DE hasta la exposición número 50. (Nota: 1 DE es un día calendario, independiente de la cantidad de dosis de factor recibidas en esas 24 hs).
- Luego de un tratamiento intenso (≥ 5 DE continuados) en pacientes mínimamente expuestos y en pacientes con hemofilia A leve.
- Previo a cirugía o procedimiento invasivo
- Ante la falta de respuesta al tratamiento habitual de una hemorragia (no es necesario el *washout*)
- Cada 6 meses en pacientes en profilaxis
- Una vez al año en todos los pacientes
- En pacientes con hemofilia B ante la presencia de una reacción alérgica asociada a la infusión del FIX.

Manejo de los pacientes con inhibidores

El manejo de los pacientes con inhibidor comprende:

- Tratamiento de inmunotolerancia (IT) (1): es el único tratamiento demostrado efectivo para erradicar el inhibidor. Tasa de éxito de 60-80% en hemofilia A y $<40\%$ en hemofilia B. Es el tratamiento de elección en niños con hemofilia A severa con reciente diagnóstico de inhibidor.
- Tratamiento de los episodios hemorrágicos (1)
- Profilaxis con agentes *bypaseantes* (2A)
- Profilaxis con emicizumab (2A)

Los **agentes *bypaseantes*** disponibles para el tratamiento de los pacientes con inhibidor de alta respuesta son:

- concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa): producto derivado plasmático; contiene FII, IX y X no activados y VII activado; contiene trazas de FVIII. Dosis máxima: 100 UI/kg. Dosis máxima diaria: 200 UI/kg.
- FVII activado recombinante (rFVIIa): producto recombinante; no produce respuesta anamnésica.

Si bien la eficacia de ambos agentes ha sido ampliamente demostrada, está asociada a variaciones significativas intra e inter-individuales.

Tratamiento de eventos hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor

El manejo de los sangrados en los pacientes con hemofilia e inhibidor depende del sitio y severidad del sangrado, del título y del tipo de respuesta del inhibidor, de la historia de respuesta del paciente al agente *bypaseante*, de la disponibilidad de los agentes terapéuticos.

Inhibidor de baja respuesta

- Hemorragias menores: FVIII-IX 50-100 UI/kg en bolo EV por día. La duración del tratamiento es de 2-3 días o hasta resolución del cuadro clínico.
- Hemorragias mayores: FVIII-IX 100 UI/kg en bolo EV como dosis inicial, seguida de 50-100 UI/kg cada 8-12 horas en bolo EV o 10 UI/Kg/hora en infusión continua. Monitorear en forma regular el nivel de factor VIII-IX deseado (>50%).

Si la respuesta clínica no es adecuada y/o no se alcanzan los valores plasmáticos de FVIII o FIX deseados, se recomienda aumentar las dosis y/o disminuir intervalos entre aplicaciones. Ante la persistencia de los síntomas administrar tratamiento indicado en pacientes con inhibidor de alta respuesta.

Inhibidor de alta respuesta

- Hemorragias menores: (independiente del título actual de inhibidor)
 - rFVIIa: 270 µg/kg/día en bolo EV, o 90 µg/kg cada 2 horas de 1-3 dosis/día o
 - CCPa: 50-100 UI/kg en bolo EV por día
 - La duración del tratamiento es de 2-3 días o hasta resolución del cuadro clínico. Si no hubiera respuesta al tratamiento, implementar esquema de manejo de hemorragia mayor.
- Hemorragias mayores: Iniciar el tratamiento en forma inmediata con rFVIIa 90-120 µg/kg cada 2 horas o CCPa 100 UI/kg. Evaluar título de inhibidor actual:
 - Título bajo (<5 UB/ml): tratamiento indicado en hemorragia mayor en pacientes con inhibidor de baja respuesta. Monitorear en forma regular el nivel de factor VIII-IX deseado (>50%). Considerar que alrededor del 5° día de inicio de FVIII/IX el título de inhibidor aumenta (>5 UB/ml). En este último caso se deberá utilizar agentes *bypaseantes*.
 - Título alto de inhibidor (≥ 5 UB/ml): rFVIIa: 90-120 µg/kg en bolo EV cada 2 horas durante las primeras 24-48 horas; luego prolongar intervalo de aplicación cada 3-6 horas, según evolución clínica. (En niños puede ser necesario utilizar una dosis mayor a 120 µg/kg).

o

- CCPa: 50-100 UI/kg cada 6-12 horas. (Es posible que en estas circunstancias la dosis máxima diaria de 200 UI/kg sea excedida. En este caso debe evaluarse riesgo/beneficio). Se recomienda incrementar la dosis o disminuir los intervalos de dosis si la respuesta clínica es parcial. Ante la falta de respuesta o progresión del cuadro, se sugiere cambiar por el agente *bypaseante* alternativo. Si la respuesta al tratamiento con el agente alternativo no es adecuada debería considerarse el tratamiento secuencial con ambos productos. (Terapia secuencial: CCPa 100 UI/kg, a las 6 horas rFVIIa 90 µg/kg cada 2 horas por 2-3 dosis; a las 4 horas nuevamente CCPa 100 UI/kg).
- En caso de hemorragias musculares extensas o hematoma de músculo psoas, se sugiere realizar Tratamiento indicado en hemorragia mayor.
- Considerar las medidas adyuvantes en el tratamiento de las hemorragias, así como la rehabilitación Kinésica y la profilaxis post evento (ver en capítulo profilaxis en pacientes con inhibidor).

Hemofilia B

En los pacientes con hemofilia B e inhibidor y antecedente de reacciones alérgicas, se recomienda el rFVIIa como tratamiento de elección para el manejo de los sangrados y/o profilaxis. En caso de necesidad de tratamiento urgente y falta de disponibilidad de rFVIIa, se pueden utilizar productos que contengan FIX con extrema precaución y bajo supervisión médica. Se recomienda premedicar con antihistamínicos y corticoides, y realizar tratamiento en centro asistencial (para tratar una eventual anafilaxia). En estos pacientes no se recomienda la IT.

Otras recomendaciones

- Antifibrinolíticos: pueden ser considerados asociados con rFVIIa especialmente para sangrados mucosos. La combinación de los antifibrinolíticos con CCPa es controvertida, debido al raro reporte de efectos adversos; se debe tener especial cuidado en pacientes adultos con comorbilidades asociadas.
- Hemofilia A leve/moderada e inhibidor: en pacientes que no presentan reacción cruzada (con el factor VIII endógeno) se podrá utilizar desmopresina (previo test con respuesta adecuada) ante sangrados menores, asociada a ácido tranexámico.

Profilaxis con agentes *bypaseantes* en pacientes con hemofilia e inhibidor.

Se sugiere considerar profilaxis con agentes *bypaseantes* en los siguientes escenarios:

- *Niños con diagnóstico reciente de inhibidor, candidatos a inmunotolerancia (IT):*
 - Antes y durante la IT, con el fin de disminuir los episodios hemorrágicos y prevenir artropatía.
 - Previo a IT se recomienda usar rFVIIa a fin de evitar el aumento del título inhibitor (anamnesis).
 - Durante IT: suspender profilaxis cuando se obtengan valores medibles de FVIII/FIX.
- *Pacientes con hemorragia en SNC:*
 - Profilaxis posterior al evento durante ≥ 6 meses. Usar esquemas con las dosis más elevadas. En caso de recurrencia debería considerarse profilaxis de por vida.
- *Hemorragias graves con riesgo de vida*
 - Profilaxis posterior al evento durante 1-3 meses.
- *Pacientes no candidatos a IT*
 - Hemorragias múltiples que afecten la asistencia escolar/laboral, responsables de hospitalizaciones periódicas, etc.
 - Articulación blanco
 - Posterior a hematoma muscular
 - Previo/post cirugía ortopédica (para rehabilitación)
- *Post fracaso IT en niños: considerar profilaxis a largo plazo*

La duración de la profilaxis se debería determinar definiendo un objetivo claro y según la evolución del paciente.

Esquemas

Se recomienda realizar la elección del producto para la profilaxis en forma individual considerando respuesta conocida al tratamiento, disponibilidad, adherencia, factibilidad, etc.

- rFVIIa 90 $\mu\text{g/kg/día}$, o días alternos, o 90-270 $\mu\text{g/kg}$ trisemanal. o
- CCPa 85 UI/kg ($\pm 15\%$) trisemanal
- Si el esquema inicial no es efectivo, incrementar la frecuencia de la infusión sería más efectivo que incrementar la dosis.
- En pacientes adultos candidatos a profilaxis con *bypaseantes*, considerar y vigilar las comorbilidades que puedan incrementar el riesgo de trombosis.
- No todos los pacientes mostrarán beneficio con la profilaxis con *bypaseantes*.

Profilaxis con emicizumab

Emicizumab: anticuerpo monoclonal biespecífico, que se une al FIXa y al FX, activando finalmente el FX. Indicado como profilaxis en pacientes con hemofilia A e inhibidor (la indicación en pacientes sin inhibidor aún no está aprobada en nuestro país).

Dosis de carga: 3 mg/kg/semana, subcutáneo por 4 semanas

Dosis de mantenimiento: 1,5 mg/kg/semana

Recomendado en pacientes con hemofilia A e inhibidor que fracasaron IT o que no son candidatos a IT, y que presentan hemorragias frecuentes.

En caso de *evento hemorrágico* se recomienda como primera opción el uso de rFVIIa en dosis de 90-120 $\mu\text{g/kg}$ (1-3 dosis). Si se usa CCPa, la dosis no deberá exceder las 50 UI/kg (dosis diaria máxima de 100 UI/kg) y las 24 horas de tratamiento (casos informados de eventos tromboembólicos y microangiopatía trom-

bótica con su uso concomitante).

El uso de emicizumab durante la IT podría ser una opción (sin datos clínicos suficientes). En este caso, la dosis máxima de FVIII recomendada para la IT es de 50 UI/kg.

Durante el tratamiento con emicizumab, las determinaciones de FVIII y de título de inhibidor se deben realizar con el método cromogénico y el uso de reactivos bovinos (con el método coagulométrico se obtendrán valores del APTT falsamente normalizados y niveles más elevados de FVIII).

Bibliografía

- Guías de diagnóstico y tratamiento de la SAH, edición 2017.
- Guías para el Tratamiento de la Hemofilia. 2° edición. Federación Mundial de Hemofilia.
- Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). British Journal of Haematology. 2013, 160, 153–170.
- Guía para el manejo de la hemofilia congénita. 2° edición. Fundación de la Hemofilia. 2015.
- A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. British Journal of Haematology. 2010;149: 498–507.
- MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis (document #179).
- MASAC Recommendation Regarding Prophylaxis with Bypassing Agents in Patients with Hemophilia and High Titer Inhibitors (document #220).
- MASAC Recommendation Regarding the Use of Bypassing Agents in Patients with Hemophilia A or B and Inhibitors (document #220).
- When should prophylaxis therapy in inhibitor patients be considered? Haemophilia. 2011;17, e849-e857.
- MASAC Recommendation on the use and management of emicizumab for hemophilia A with and without inhibitors (document #255).