

**INHIBIDORES:  
INFORMACION BASICA PARA PACIENTES Y  
CUIDADORES**

**MAURICIO JARAMILLO RESTREPO  
MEDICO INTERNISTA  
HEMATOLOGO**

## **DEFINICION DE INHIBIDOR:**

**Es una sustancia anormal (anticuerpo), que destruye los concentrados de factor aplicados por la vena.**

# DEFINICION DE INHIBIDOR

**Su presencia hace inútiles  
los concentrados  
de factor de uso habitual.**

**No coagulan la sangre.**

**Guías para el tratamiento de la hemofilia. 2 ed 2012. FMH.  
Textbook of Hemophilia Third Edition, 2014 pp 43 -86  
*British Journal of Haematology, 127, 379–391***

# EPIDEMIOLOGIA

- **30% de los hemofílicos A severos.**
- **Hemofilia A leve y moderada 3% al 13% .**
- **Hemofilia B 3% .**
  
- **Promedio de edad de aparición: 1.7 a 3.3 años.**
- **Aparecen 10 a 12 días después de iniciar el factor.**
  
- **Mayor riesgo en los primeros 50 días.**
- **Nuevo pico en > de 50 años.**

Haemophilia (2006), 12 (Suppl. 6), 23–29  
Haemophilia (2007), 13 (Suppl. 1), 1–22  
*Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2004,2: 1082–1095  
Textbook of Hemophilia Third Edition, 2014 pp 43 -86.

# RIESGO DE MUERTE

➤ **Con inhibidores 70%.**

Seminars in Hematology 53 (2016) 20–27.



# **SON SUS CAUSAS.**

## **1. Factores genéticos.**

**Raza (afro descendientes), familiares (parientes con inhibidor), niños, primeros dos meses de exposición, intensidad de tratamiento (cirugías).**

## **2. Tipo de concentrado...**

## **3. Y la mala suerte.**

**MITOS**

# **ES FALSO QUE LOS INHIBIDORES APARECEN CUANDO:**

- 1. Se cambian los concentrados de factor.**
- 2. Se usan concentrados de origen plasmático.**







**Textbook of Hemophilia Third Edition, 2014 pp 43 -86.  
n engl j med 368;3 nejm.org january 17, 2013**

## **ES CIERTO QUE AUMENTA EL RIESGO DE APARICION Ó AUMENTO DEL TITULO DE INHIBIDOR, CUANDO:**

- 1. Se presenten hemorragias.**
- 2. Se presentan infección o inflamación.**
- 3. Se aplican concentrados de factor a dosis terapéuticas, contra el cual va dirigido el inhibidor; aumentan la concentración de inhibidor en sangre.**

**Textbook of Hemophilia Third Edition, 2014 pp 43 -86.  
Inhibidores en hemofilia. Víctor Ramirez Yuste SETH 2009.**

# QUIENES PARTICIPAN EN LA FORMACION DEL INHIBIDOR:

PERSONAJE	NOMBRE
	<p><b>ENTRE TODOS SE GENERA RESPUESTA INMUNE ANORMAL</b></p> <p><b>DIRIGIDA CONTRA LOS CONCENTRADOS DE FACTOR.</b></p>
	
	
	
	
	

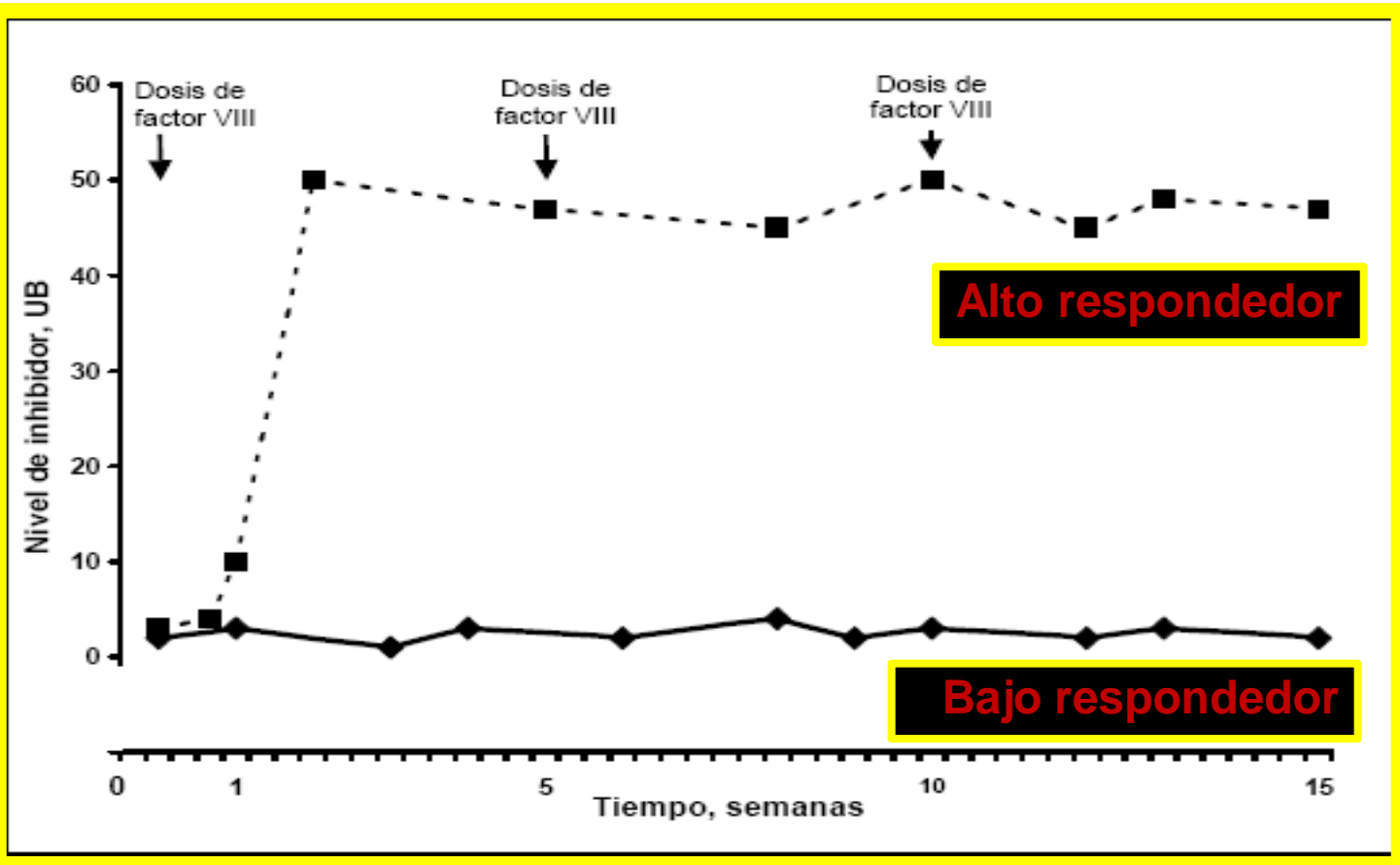
Textbook of Hemophilia Third Edition, 2014 pp 43 -86.

# QUE TAN PERJUDICIAL ES UN INHIBIDOR?

**1UB**  **50%**  
Del factor aplicado

Textbook of Hemophilia Third Edition, 2014 pp 43 -86.  
Seminars in Hematology 53 (2016) 20–27

# CLASIFICACION DE LOS INHIBIDORES



TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA SEPTIEMBRE DE 2004 • No. 34  
Textbook of Hemophilia Third Edition, 2014 pp 43 -86.

# COMO SE QUE TENGO INHIBIDOR?

**“Cabe sospechar la presencia de un inhibidor cuando la respuesta clínica al tratamiento no es la esperada”**

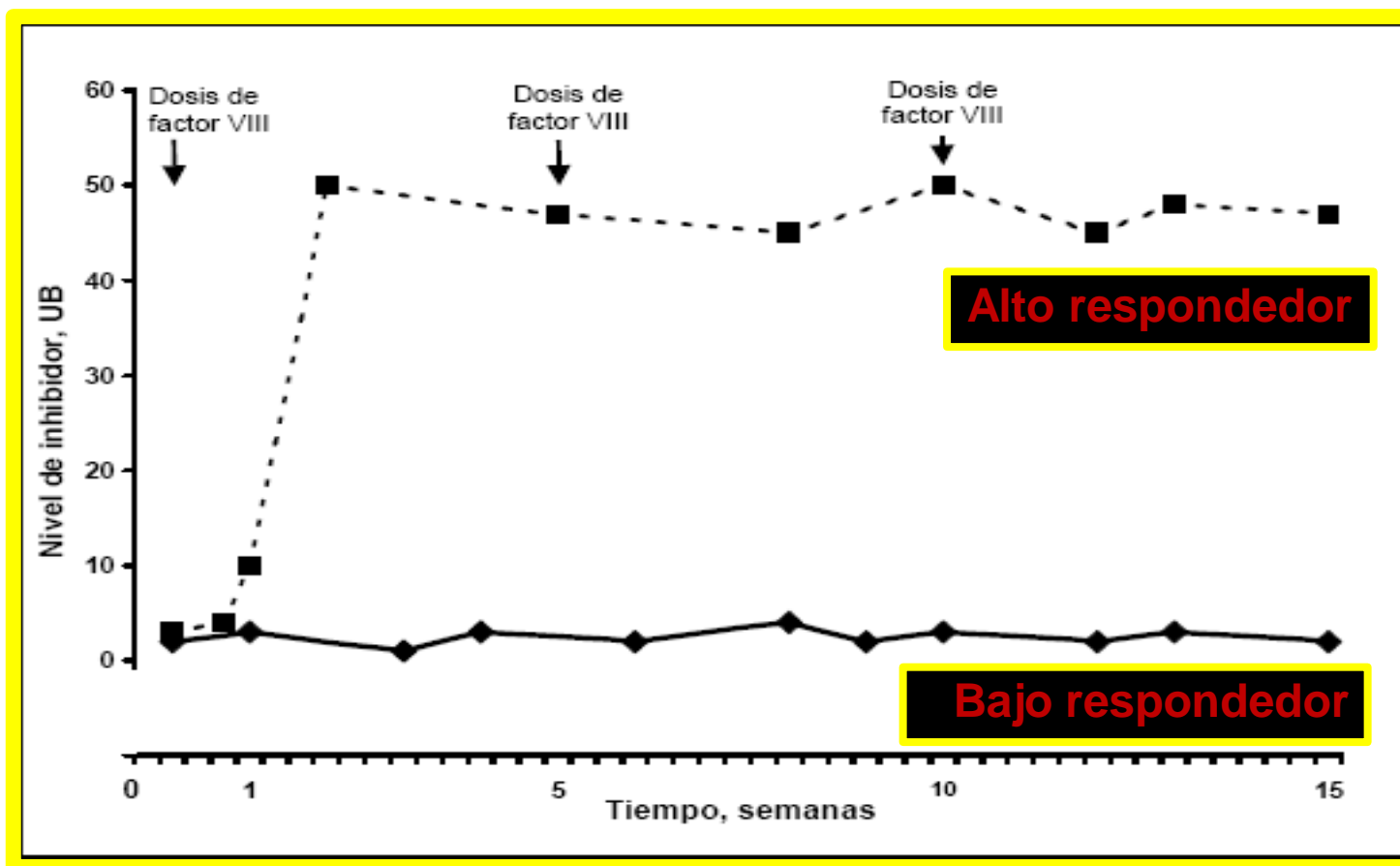
**Y sigues sangrando.**

## COMO COMPROBARLO ?.

- **Mediante la prueba cuantificación de inhibidor.**
- **Que se reporta en unidades Bethesda.**
- **No esta en el pos.**
- **En hemofilia A títulos > 0.6 UB se consideran positivos para inhibidor.**
- **En hemofilia B títulos > 0.3 UB se consideran positivos para inhibidor.**
- **Cuando se sospecha inhibidor se debe tomar una muestra de sangre ya, para procesar y reportar ya.**
- **Porque el factor que se esta aplicando no solo aumenta la concentración de inhibidor, sino que lo esta tirando a la basura.**

# TRATAMIENTO

# CLASIFICACION DE LOS INHIBIDORES



TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA SEPTIEMBRE DE 2004 • No. 34  
Textbook of Hemophilia Third Edition, 2014 pp 43 -86.

# INHIBIDOR BAJO RESPONDEDOR

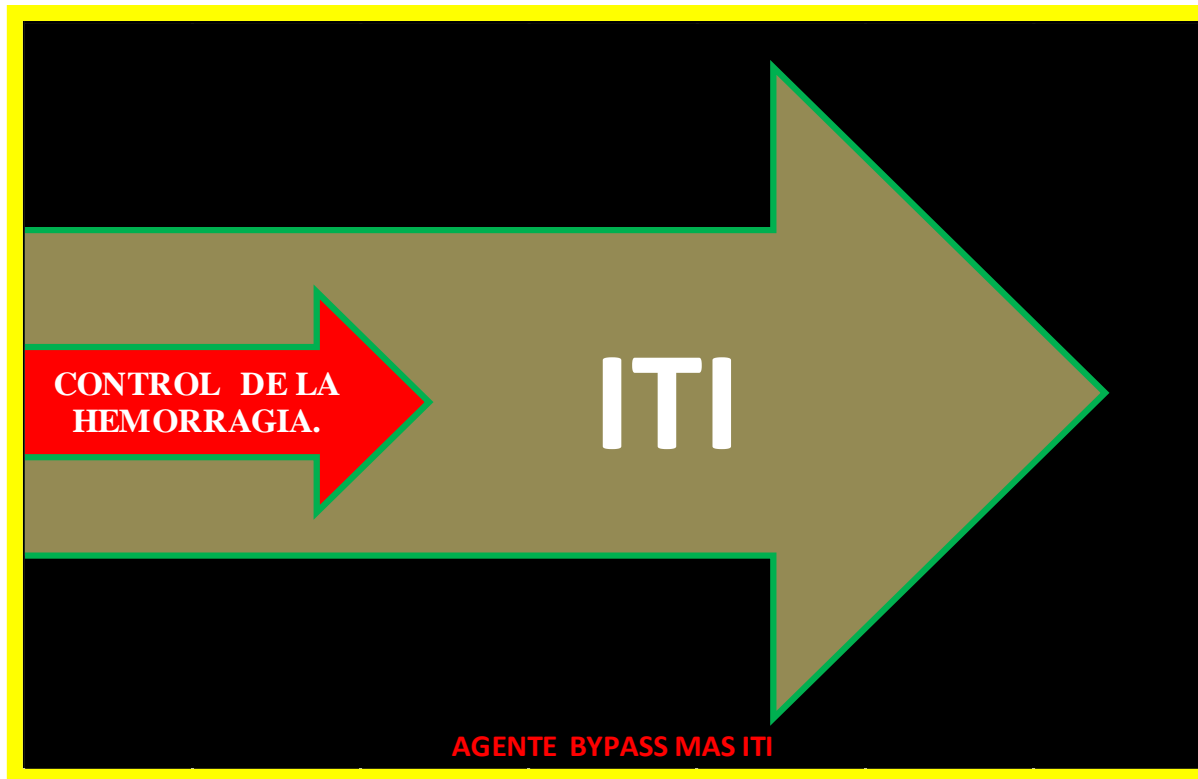


## CONTROL DE LA HEMORRAGIA.

1. **Aumento de la dosis de factor: Evento o profilaxis.**
2. **No requiere agente bypass: FEIBA o Novoseven.**
3. **Seguimiento del titulo de inhibidor.**

Guías para el tratamiento de la hemofilia. 2 ed 2012. FMH.  
British Journal of Haematology, 2012, 159, 123–134  
Textbook of Hemophilia Third Edition, 2014 pp 43 -86.  
Haemophilia (2015), 21, 559–567

# INHIBIDOR ALTO RESPONDEDOR



**Por costos, seguridad y eficiencia en hemofilia A y pacientes con inhibidores hoy se recomienda el uso emicizumab.**

# INMUNOTOLERANCIA (ITI).

**Procedimiento farmacológico por medio del cual, a dosis elevadas de factor (200ui /kg/ día), se pretende reclutar el sistema inmune del paciente para que tolere, acepte, los concentrados de factor de uso habitual.**

- **A estas dosis no forma coagulo; toleriza.**
- **Meta: Rescatar al paciente para que pueda volver a recibir concentrados de uso habitual.**
- **Indicado en todos los pacientes con inhibidor alto respondedor.**
- **Porcentaje de éxito en HA 60- 80% y HB 30%.**

**Guías para el tratamiento de la hemofilia. 2 ed 2012. FMH.  
Textbook of Hemophilia Third Edition, 2014 pp 43 -86  
Haemophilia (2015), 21, 559–567**

## **RESPUESTA ANAMNESICA O INMUNE SECUNDARIA.**

- 1. La exposición a productos que contengan factor VIII o factor IX contra el cual esta dirigido el inhibidor genera respuesta inmune secundaria:**

**"El sistema inmune no olvida".**

- 2. Esto es cierto para hemofílicos tipo A que portan inhibidor, un 30% de ellos activan respuesta anamnésica, cuando se exponen a factor VIII o a productos que contengan este factor (CPPA).**
- 3. Pacientes en ITI o en perspectiva de ITI la recomendación es no exponerlos a estos productos. (2 A).**

Guías para el tratamiento de la hemofilia. 2 ed 2012. FMH.  
Textbook of Hemophilia Third Edition, 2014 pp 43 -86  
Haemophilia (2015)), 21, 559-567 23-29

# EN CASO DE HEMARTROSIS

1. Utilice de forma inmediata Factor VIIa recombinante a 90 mcg por Kg por tres dosis, con intervalo de dos horas.
2. El complejo protrombínico por poseer trazas de factor VIII estimula la respuesta inmune secundaria aumentando los niveles de inhibidor contra factor VIII, retrasando su erradicación. Igual también posee factor IX, lo que aumenta el título de inhibidores en los pacientes con hemofilia B.

*British Journal of Haematology*, 150, 515 -528. 2010.  
Haemophilia (2007), 13 ( Supl 1), 1 – 22.  
Textbook of Hemophilia Third Edition, 2014 pp 43 -86  
Haemophilia (2015)), 21, 559-567 23–29

## **ITI: TIEMPO REQUERIDO**

➤ **1 a 24 meses.** Algunos pacientes pueden tardar hasta 33 meses.

**Después de este tiempo, se deberá declarar la falla terapéutica.**

Haemophilia (2012), 19, 281 – 286.

Textbook of Hemophilia Third Edition, 2014 pp 43 -86

Haemophilia (2015)), 21, 559-567 23–29

.

# **PREVENCION DE LAS HEMORRAGIAS.**

# **HEMORRAGIA EN PACIENTE CON INHIBIDORES ES UNA URGENCIA**

- **Las hemorragias son abundantes.**
- **Difíciles de controlar.**
- **La inflamación aumenta la liberación de citoquinas lo que conlleva al aumento de las concentraciones de inhibidor.**

**Textbook of Hemophilia Third Edition, 2014 pp 43- 86.  
Haemophilia (2011), 17 11–16.**

# PROFILAXIS

Mientras se inicia la ITI solo utilizar **FVII a.**

**Profilaxis disminuye en 83% el riesgo de daño articular detectado por RMN.**

**FVII a: 90ug/Kg/día.**

**Sinoviortesis.**

*British Journal Haematology*, 133, 591 – 605. 2006

*Haemophilia* (2007), 13 (Suppl. 3), 45–48

*Haemophilia* (2007), 1– 7

*Haemophilia* (2007), 13, 502–507

*Haemophilia* (2007), 13

(Suppl. 1), 1–22

Textbook of Hemophilia Third Edition, 2014 pp 43 -86.

*Haemophilia* (2015), 21, 559–567

# PROFILAXIS

## EMICIZUMAB

Imita la actividad coagulante del factor VIII, uniéndose al factor IX activado y al X, restableciendo la coagulación en los pacientes con hemofilia A.

Indicado en los pacientes con hemofilia A con y sin inhibidores.

**N Engl J Med 2017; 377: 809-818.  
DOI: 10.1056 / NEJMoa1703068.**