

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL
PACIENTE CON HEMOFILIA E
INHIBIDORES
NIÑOS Y ADULTOS EN SEGUNDO Y
TERCER NIVEL DE ATENCIÓN**

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: IMSS-737-15

ÍNDICE

1. Clasificación	3
2. Definición y Contexto.....	4
3. Historia Natural del Paciente con Hemofilia e Inhibidores.....	4
4. Escalas de Clasificación Clínica.....	12
5. Diagramas de Flujo	15

1. CLASIFICACIÓN

CIE-10: D66X, D67X A00 INTERVENCIÓN
GPC: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON
HEMOFILIA E INHIBIDORES.
NIÑOS Y ADULTOS EN SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

2. DEFINICIÓN Y CONTEXTO

Los inhibidores son aloanticuerpos de tipo IgG que neutralizan los factores de coagulación. Los anticuerpos pueden ser de dos tipos de acuerdo a la magnitud de la respuesta inmunológica: de alta respuesta con niveles $\geq 5\text{UB/ml}$ y de baja respuesta $< 5\text{UB/ml}$. (Srivastava A, 2012). El tratamiento en éstos pacientes puede dirigirse a controlar los eventos hemorrágicos agudos (tratamiento a demanda), a prevenir las hemorragias (profilaxis) o a erradicar el inhibidor (inducción a la tolerancia inmune).

Para el control de los eventos hemorrágicos agudos y para la profilaxis se disponen de los medicamentos llamados agentes puente ("bypassing agents" en inglés). Ellos tienen la propiedad de generar trombina sin la necesidad de los factores VIII y IX. (Carcao M, 2010). La otra alternativa de tratamiento es la erradicación del inhibidor, mediante la inducción a la tolerancia inmune (ITI), que si es exitosa permitirá al paciente recibir el tratamiento con el factor deficiente correspondiente. (Carcao M, 2010)

3. HISTORIA NATURAL DEL PACIENTE CON HEMOFILIA E INHIBIDORES

PROMOCIÓN

El desarrollo de inhibidores actualmente es una de las complicaciones más devastadora relacionada al tratamiento de la hemofilia, y su abordaje representa un reto para el médico. Los factores que influyen en el desarrollo de los inhibidores se clasifican en:

1. Genéticos
2. No genéticos

Se recomienda investigar el tipo y la gravedad de la hemofilia así como el antecedente familiar de inhibidores

PREVENCIÓN

En lo posible evitar la infusión de factor VIII o IX en presencia de infecciones o procesos inflamatorios

Evitar la infusión continua de factor VIII en pacientes con hemofilia A leve

Se recomienda iniciar profilaxis primaria antes de los 30 meses de edad

DIAGNÓSTICO

Se recomienda sospechar presencia de inhibidores en el paciente sin respuesta clínica a la administración de tratamiento con el factor de reemplazo a dosis adecuada

Se recomienda descartar artritis reumatoide, como causa de falla a la terapia de reemplazo, sí los inhibidores son negativos y es adecuada la recuperación del factor deficiente. Otras causas de no respuesta a la administración del factor sin inhibidores y sin datos de infección son esguinces, contracturas, fracturas.

En los PCH y sospecha clínica de inhibidor se recomienda realizar la prueba de Bethesda y en caso de estar disponible la Nijmegen, realizar ambas técnicas. Se considerará positivo con resultados ≥ 0.6 UB/mL, independiente de la técnica utilizada.

Se recomienda, en pacientes con hemofilia grave realizar determinación de inhibidores:

- Al inicio del tratamiento con factor de reemplazo, cada 5 días exposición (DE) hasta el día 20, posteriormente cada 10 DE hasta el día 50, cada 6 a 12 meses hasta los 150 DE y continuar cada año.
- Siempre antes de cirugía o procedimiento invasivo y después de haber recibido tratamiento intensivo con factor de reemplazo.

En pacientes con hemofilia A leve o moderada con poco requerimiento de factor de reemplazo, se recomienda realizar determinación de inhibidores anualmente, o cada 5 DE si reciben tratamiento intensivo o son sometidos a procedimiento quirúrgico.

En los pacientes con inhibidor, se recomienda medir el título cada 6 meses.

Es necesario excluir por laboratorio la presencia de inhibidores en los pacientes con hemofilia B y antecedente de reacción alérgica con la infusión de FIX antes de que se exponga nuevamente a este factor.

Es recomendable la medición de la vida media del FVIII o IX (prueba de recuperación) cuando hay sospecha de inhibidores

CLASIFICACIÓN DE LOS INHIBIDORES

Es necesario clasificar los inhibidores, de acuerdo al título del Inhibidor:

- Baja respuesta < 5 UB/mL
- Alta respuesta ≥ 5 UB/mL

Sí los inhibidores son de baja respuesta continúan tratamiento con el factor deficiente y si son de alta respuesta requieren manejo con agentes puente.

La prueba de Nijmegen se recomienda en pacientes con inhibidores en el rango de 5 a 10 UB/mL, por la técnica de Bethesda, para descartar inhibidores de alta respuesta.

TRATAMIENTO

Existen tres estrategias para el tratamiento de los inhibidores:

- 1) Tratamiento de los episodios hemorrágicos agudos
- 2) Profilaxis
- 3) Erradicación del inhibidor

TRATAMIENTO HEMORRAGIAS AGUDAS

Para tratar la hemorragia aguda se recomienda tomar en cuenta el sitio y gravedad de la misma, título del inhibidor, respuesta anamnésica y la respuesta clínica previa a los agentes puente.

Es recomendable:

- Tratar las hemorragias en las primeras 2 horas de su inicio.
- Educar a los pacientes y sus familiares para reconocer los síntomas y signos tempranos de la hemorragia.
- Proporcionar al paciente por lo menos 2 dosis de los factores puente para uso domiciliario.

Se recomienda clasificar las hemorragias de acuerdo a lo siguiente:

Leve a moderada:

- a) epistaxis
- b) gingivorragia sin repercusión hemodinámica,
- c) tejidos blandos
- d) herida superficial de piel
- e) hemartrosis aguda
- f) hematoma muscular no profundo y complicado
- g) hematuria
- h) pos-extracción dental sin repercusión hemodinámica

Grave:

se considera toda aquella que ponga en peligro la vida y requiera hospitalización:

1. Sistema nervioso central
2. Retroperitoneal
3. Toraco-abdominal
4. Gastrointestinal
5. Cuello
6. Hematoma muscular profundo (ilio-psoas)
7. Riesgo de síndrome compartamental
8. Cualquier hemorragia con descompensación hemodinámica

Por consenso, se recomienda que los pacientes con títulos de inhibidores de baja respuesta (<5UB) con hemorragias no graves, sean tratados con dosis habituales del factor deficiente. Sólo en caso de falta de respuesta usar dosis altas y aplicaciones frecuentes de factor. Si no hay respuesta usar agentes puente.

En los pacientes con hemofilia A e inhibidores se pueden utilizar indistintamente ambos agentes puente: factor VIIa recombinante (rFVIIa) y Concentrado de Complejo Protrombínico activado (CCPa).

Se recomienda, en lo posible, que en pacientes pediátricos con probabilidad de iniciar inducción a la tolerancia inmune no usar CCPa.

Es necesario que las unidades que ofrecen tratamiento a pacientes con hemofilia e inhibidores dispongan de ambos agentes puente: factor VIIa recombinante (rFVIIa) y Concentrado de Complejo Protrombínico activado (CCPa).

Se recomienda utilizar desmopresina en aquellos pacientes con hemofilia A leve con o sin inhibidores, si se ha comprobado que responden a la misma.

Se recomienda para los pacientes con inhibidores de alta respuesta y hemorragias **leves a moderadas** los siguientes esquemas:

Niños:

- **rFVIIa** dosis inicial 90-120 µg/Kg 2-3 dosis, cada 1.5 a 2 horas, o 270 µg/Kg dosis única

- **CCPa** 50-100UI/Kg/dosis c/12h sin exceder de 200 UI/Kg/día

Si el paciente va a iniciar ITI no se recomienda el uso de CCPa

Si el paciente se encuentra en ITI pueden administrarse ambos agentes

Adultos:

- **rFVIIa** dosis inicial 90 µg/Kg 2-3 dosis, cada 2 horas, las primeras 48 h o 270 µg/Kg dosis única

- **CCPa** 50-100 UI/Kg c/12 horas sin exceder de 200 UI/Kg/día

En el adulto se pueden emplear indistintamente CCPa y rFVIIa

Cuando el paciente requiere tratamiento con FVII se recomienda iniciar con megadosis de 270-300 mcg/kg, y valorar clínicamente a las 6:00 h.

En los pacientes con inhibidores de **alta respuesta** y **hemorragias graves** el tratamiento con agentes puentes debe iniciarse tan pronto se sospeche la misma. Se recomiendan los siguientes esquemas:

Niños:

rFVIIa dosis inicial 120-300 µg/Kg cada 2 horas, durante las primeras 24 a 48 h; prolongar el intervalo gradualmente en los días siguientes de acuerdo a la respuesta clínica (cada 3 o 4 h) por un tiempo que varía de acuerdo al sitio y gravedad de la lesión.

CCPa 100 UI/Kg/dosis c/12h sin exceder de 200 UI/Kg/día. continuar con 75 U/kg cada 12 h, 50 U/kg cada 12 h hasta completar el tiempo suficiente que se requiera para cicatrización.

Con ambos agentes se disminuye la dosis si la hemorragia esta controlada, si re-sangra se usará la dosis previa

Si el paciente va a iniciar ITI no se recomienda el uso de CCPa

Si el paciente se encuentra en ITI, y presenta hemorragia, se pueden utilizar indistintamente, ambos agentes.

Adultos:

rFVIIa dosis inicial 90 µg/Kg, cada 2 horas, las primeras 48 h o 270 µg/Kg dosis inicio, a las 2 h continuar con 90 µg/Kg las primeras 48 h e ir espaciando cada 3 h por 24 h, continuar cada 4 h/24 h, cada 5 h/24 hrs, pasar a cada 6 h hasta completar el tiempo suficiente que se requiera para cicatrización

CCPa 100 UI/Kg c/12 horas las primeras 48 h, continuar con 75 U/kg cada 12 h, y mantener 50 U/kg cada 12 h hasta completar el tiempo suficiente que se requiera para cicatrización sin exceder de 200 UI/Kg/día

Con ambos agentes puente se disminuye la dosis si la hemorragia esta controlada, si re-sangra se usará la dosis previa.

No se recomienda la administración de CCPa esté o no activado, en los pacientes con Hemofilia B e inhibidores que hayan presentado reacción alérgica. En estos casos sólo pueden recibir infusión de factor rVIIa.

Tratamiento recomendado en hemorragia **grave** e inhibidor alta respuesta, cuando hay **falla** a dosis convencionales:

Niños:

- **rFVIIa:** 270-300 mcg/Kg c/2 h las primeras 24-48 h e ir espaciando el tiempo de acuerdo a respuesta clínica
- **CCPa:** 80 a 85 U/kg cada 8 h. Sin exceder 200 U/kg/día

Adultos:

- **rFVIIa:** 270 mcg /Kg c/2 h las primeras 24-48 h, e ir espaciando el tiempo de acuerdo a respuesta clínica
- **CCPa:** 80 a 85 U/kg cada 8 h. Sin exceder 200 U/kg/día

Continuar el tratamiento hasta el control de la hemorragia

Si falla la respuesta al aumentar la dosis de uno de estos agentes puente (rFVIIa o CCPa), se recomienda cambiar al otro agente.

En caso de hemorragias graves con falla al incremento de dosis y cambio del agente puente se recomienda el esquema de tratamiento secuencial combinando rFVIIa y CCPa:

Hora 0: una dosis inicial de CCPa (dosis media de 55 UI/kg)

Hora 6: 1-3 dosis de rFVIIa cada 2h (90-120ug/kg)

Hora 12: CCPa (dosis media de 55 UI/kg)

Hora 18: 1-3 dosis de rFVIIa cada 2h (90-120ug/kg)

Hora 24: CCPa (dosis media de 55 UI/kg)

Cuando se utilice el tratamiento secuencial es necesario vigilar la presencia de coagulación intravascular diseminada así como la posibilidad de trombosis durante el mismo.

El monitoreo de la respuesta a ambos agentes puente es clínica. No se justifica el uso de pruebas convencionales de coagulación para este fin; tiempo de protrombina (TP); tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) ni tiempo de trombina (TT).

Los tratamientos alternativos en pacientes con hemorragia aguda grave e inhibidores de alta respuesta que no responden a los agentes puente son:

- Plasmaféresis terapéutica
Inmunoabsorción seguido de dosis altas de FVIII.

CIRUGÍA EN PACIENTES CON HEMOFILIA E INHIBIDORES

Es recomendable garantizar la hemostasia, cantidad suficiente del agente puente, durante todo el procedimiento quirúrgico, así como durante un período de tiempo razonable para permitir la cicatrización y rehabilitación.

Se recomienda en paciente con Inhibidor de Baja Respuesta que es sometido a cirugía: utilizar FVIII a dosis altas .

Con título alto del inhibidor, no utilizar el factor deficiente y sólo utilizar: rFVIIa o CCPa.

Se recomienda clasificar las cirugías en

- Cirugía mayor: toraco-abdominal, intracraneal u ortopédica.
- Cirugía menor: procedimientos ortopédicos como la sinoviortesis y las artrocentesis. Escisiones pequeñas de la piel y pequeñas suturas.

Es recomendable que en los procedimientos dentales que se requiera intubación endotraqueal o se planifique una infiltración de tronco nervioso, así como en extracciones dentales, el tratamiento de reemplazo sea a las mismas dosis que para cirugías menores sólo por 24-48. Utilizar terapia adyuvante de hemostasia local como fibrinas locales y antifibrinolíticos como el ácido aminocaproico.

Se recomienda en procedimientos diagnósticos invasivos (punción lumbar, punción arterial, broncoscopia, endoscopías digestivas) la aplicación de un agente puente previo al procedimiento y aplicar las veces necesarias (2-3 dosis adicionales).

Antes de elegir el agente puente, es necesario valorar la respuesta previa en el control de las hemorragias con determinado agente, historia de anamnesis con CCPa, para que el paciente sea sometido a cirugía.

Recomendación de uso de agentes puente en el perioperatorio en pacientes con inhibidores de alta respuesta en **Cirugía menor:**

Niños:

- **rFVIIa** dosis inicial 120-150 µg/Kg cada 2 horas, día 1 a 5
- **CCPa** 50-75 UI/Kg/dosis, 1 hora antes de la cirugía. Continuar cada 12 horas hasta el egreso, sin exceder de 200 UI/Kg/día

Adultos:

- **rFVIIa** dosis inicial 90-120 µg/Kg cada 2 horas por 4 dosis, posteriormente cada 3 a 6 horas por 24 horas, en los primeros 5 días
- **CCPa** 50-75 UI/Kg dosis inicial, posteriormente 50-75 UI/Kg cada 12 a 24 horas, sin exceder de 200 UI/Kg/día por 1 a 5 días.

Cirugía mayor:

Niños:

- rFVIIa** dosis 120-150 µg/Kg cada 2 horas, de 7 a 14 días
- CCPa** 100 UI/Kg/dosis, 1 hora antes de la cirugía. Continuar cada 12 horas, de 7 a 14 días, sin exceder de 200 UI/Kg/día

Adultos:

- rFVIIa** dosis inicial 120 µg/Kg, posteriormente 90-120 µg/Kg cada 2 horas por 24 horas, cada 3 horas el segundo día y cada 4 horas de 7 a 14 días
- **CCPa** 100 UI/Kg dosis inicial, posteriormente 75-100 UI/Kg cada 8 a 12 horas, de 7 a 14 días, sin exceder de 200 UI/Kg/día.

La duración del tratamiento depende del tipo de cirugía, 1 a 5 días para cirugía menor y 7 a 14 días para mayor.

PROFILAXIS SECUNDARIA

En los pacientes pediátricos con hemofilia grave con hemorragias frecuentes e inhibidores de alta respuesta considerar la profilaxis secundaria con agentes puente: CCPa o rFVIIa

CCPa: 50-100 UI/Kg, tres veces por semana por 3-6 meses ó

rFVIIa: 90 o 120 µg/Kg/día por tres meses.

Pacientes con pocos eventos hemorrágicos se recomienda mantenerlos en tratamiento oportuno a demanda.

INDUCCIÓN A LA TOLERANCIA INMUNE (ITI)

Se recomienda iniciar la ITI en pacientes con hemofilia A con inhibidores de alta respuesta y buen pronóstico:

- Nivel de inhibidores al inicio de la ITI <10 UB/mL
- Pico histórico de los inhibidores <200 UB/mL
- Edad del paciente menor a 8 años

Tiempo transcurrido entre la detección de los inhibidores y el inicio de la ITI menor a 5 años
No se recomienda la ITI en pacientes con hemofilia B.

En los pacientes de buen pronóstico para respuesta a ITI, se recomienda utilizar dosis baja de FVIII 50 UI/kg tres veces por semana.

El tipo de factor VIII para la ITI puede ser FVIII derivado plasmático, FVIII que contenga FvW o FVIII recombinante

Se recomienda que la ITI se efectúe con el mismo producto que originó la aparición de los inhibidores

Una vez iniciada la ITI se recomienda medir el nivel de los inhibidores una vez al mes ya sea por el método de Bethesda o Nijmegen modificado. Utilizar el mismo método en cada paciente.

Para verificar que el paciente tiene una respuesta completa a ITI se recomienda, que una vez que los inhibidores estén negativos, realizar una prueba de recuperación de factor VIII administrando 50 UI/kg, sin periodo de lavado. La respuesta es adecuada sí existe una recuperación del FVIII $\geq 66\%$ de lo esperado y su vida media ≥ 6 hrs. Realizarla cada 3 meses.

Una vez obtenida la respuesta completa se recomienda mantener al paciente en esquema de profilaxis con FVIII a 30 UI/Kg tres veces por semana.

Mientras no se obtiene respuesta completa se recomienda valorar la respuesta a la ITI como respuesta completa, parcial o falla hasta los 33 meses de haberla iniciado.

Considerar respuesta parcial cuando después de mantener 33 meses la ITI, el título de los inhibidores es negativo pero la recuperación del factor VIII es $<66\%$ o la vida media sea persistentemente anormal (<6 hrs.) En estos casos se recomienda pasar al paciente a tratamiento a demanda con agentes puente.

Considerar fracaso a la ITI:

- Cuando el título de los inhibidores no desciende $\geq 20\%$ de su nivel basal, después de iniciado el tratamiento, en cualquier momento de los siguientes 6 meses
- No alcanzar la tolerancia completa o la respuesta parcial después de 33 meses de iniciada la ITI

Si no hay respuesta completa inmediata se recomienda continuar la ITI por un mínimo de 9 meses y un máximo de 33 meses. Considerar la suspensión de ésta después de 33 meses.

Se recomienda continuar la ITI, si existe evidencia de respuesta con disminución del título de los inhibidores $\geq 20\%$ a los 9 meses de iniciado el tratamiento.

En los eventos hemorrágicos del paciente pediátrico en quien se programa iniciar la ITI, se recomienda no utilizar factor VIII ni CCPa. Una vez iniciada la ITI puede recibir CCPa.

TRATAMIENTO DE LAS HEMORRAGIAS DURANTE LA ITI

Se recomienda utilizar el mismo plan que el de los pacientes con inhibidor y hemorragia sin ITI: aplicar el agente puente en las primeras 2h de iniciado el evento, para minimizar la extensión, morbilidad asociada y reducir la cantidad de medicamento requerido. No utilizar FVIII para tratar la hemorragia aguda.

Se recomienda que los pacientes y sus familiares dispongan de agentes puente en casa y contar con un centro de hemofilia para la revisión clínica.

En los eventos hemorrágicos agudos que se presentan durante la ITI se puede utilizar indistintamente rFVIIa a 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tres dosis o una dosis alta única de 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ o CCPa a 75-100 UI/kg una dosis.

Se recomienda utilizar CCPa o rFVIIa a dosis habituales. En caso de falla de un agente puente se puede usar el otro agente como alternativa.

Se recomienda individualizar el tratamiento ya que algunos pacientes responden mejor a un agente puente que a otro.

CRITERIOS DE REFERENCIA DE SEGUNDO A TERCER NIVEL

Todo paciente con inhibidores de alta respuesta es necesario se trate en centros hospitalarios de tercer nivel que dispongan de hematólogo, laboratorio de coagulación especializado y agentes puente.

CRITERIOS DE CONTRA-REFERENCIA DE TERCER A SEGUNDO NIVEL

El paciente que se encuentra en tercer nivel, que recibía atención en segundo nivel, antes de la aparición de inhibidores, si estos se negativizan pueden ser trasladados a este nivel.

4. ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorios	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Cuando aplique de acuerdo a la versión del RER y al criterio de los autores

Cuadro 1 Factores de riesgo para aparición de inhibidores

Factor de Riesgo	Efecto
Relacionado al hospedero	Hemofilia A grave: Alto riesgo: mutaciones nulas, grandes deleciones. Riesgo medio: inversión de intrón 1 y 22 Riesgo bajo: deleciones pequeñas y mutaciones sin sentido Hemofilia A moderada y leve: Por lo general son de bajo riesgo Hemofilia B grave: Incrementa el riesgo las grandes deleciones y mutaciones nulas Raro con mutaciones puntuales
Etnicidad	Hemofilia A grave: Ser de origen hispano o africano incrementa el riesgo de 2 a 5 veces comparado con caucásicos
Historia familiar	Hemofilia A grave: Incrementa el riesgo sí hay parientes de primer grado con inhibidores La incidencia con historia familiar es 48% (intervalo de confianza 95%), sin historia familiar de 15%
Edad	Hemofilia A grave: La edad de la primera exposición no parece tener efecto El riesgo es mayor antes de los 5 años y después de los 60 Hemofilia A leve: Incrementa riesgo con edad
Estatus VIH	Menor riesgo en pacientes VIH +
Relacionado al tratamiento: Días exposición (DE) previos	Hemofilia A grave: Mayor riesgo con los primeros DE con promedio de 10-15 DE antes de la aparición de inhibidores Disminuye el riesgo después de los 150 DE, pero no desaparece Hemofilia B grave: Mayor riesgo con las primeras exposiciones con un promedio de 11DE y pueden aparecer hasta después de 180 DE No se han reportado inhibidores tardíos
Tratamiento intensivo	Hemofilia A grave: Incrementa el riesgo 5 veces mas con los primeros 5 DE en el primer tratamiento Hemofilia B grave: No hay datos Hemofilia A leve: Incrementa el riesgo con exposición a tratamiento intensivo
Profilaxis	Hemofilia A grave: La profilaxis temprana se asocia con una disminución del riesgo, según algunos estudios retrospectivos
Tipo de concentrado	Hemofilia A grave: No hay evidencia que muestre diferencias en el riesgo de desarrollar inhibidores con el uso de concentrados recombinantes versus derivados plasmáticos No hay suficiente evidencia que muestre que un concentrado recombinante tenga mas riesgo de desarrollar inhibidores que otro
Cirugías	Hemofilia A grave: Incrementa el riesgo sí la cirugía se combina con una primera exposición intensiva (> 4DE) comparado con la primera exposición Hemofilia A moderada y leve: Incrementa el riesgo especialmente si se asocia a mutaciones de alto riesgo

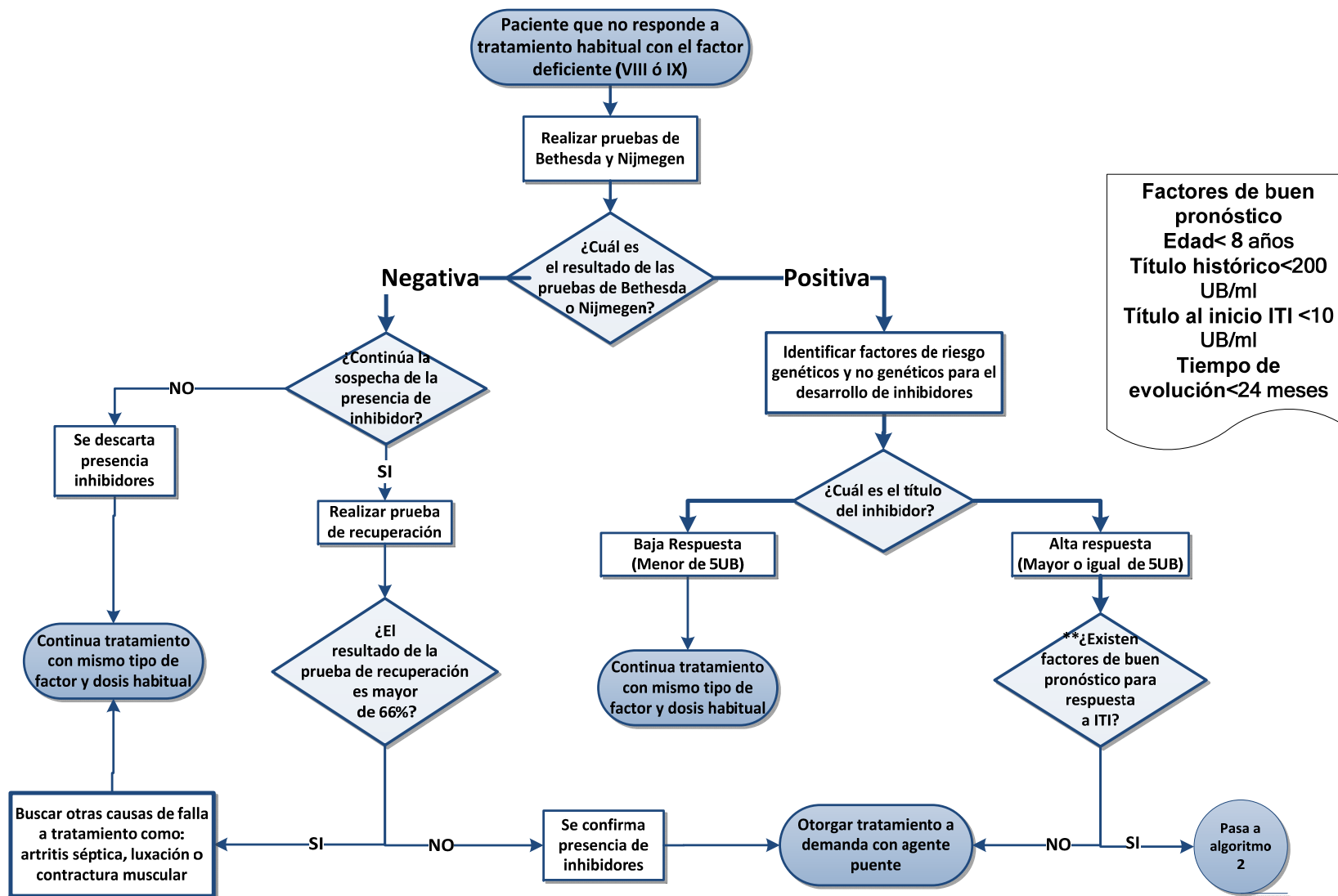
Cuadro 2-Factores potenciales que pueden afectar la respuesta a la inducción de la tolerancia inmune (ITI)

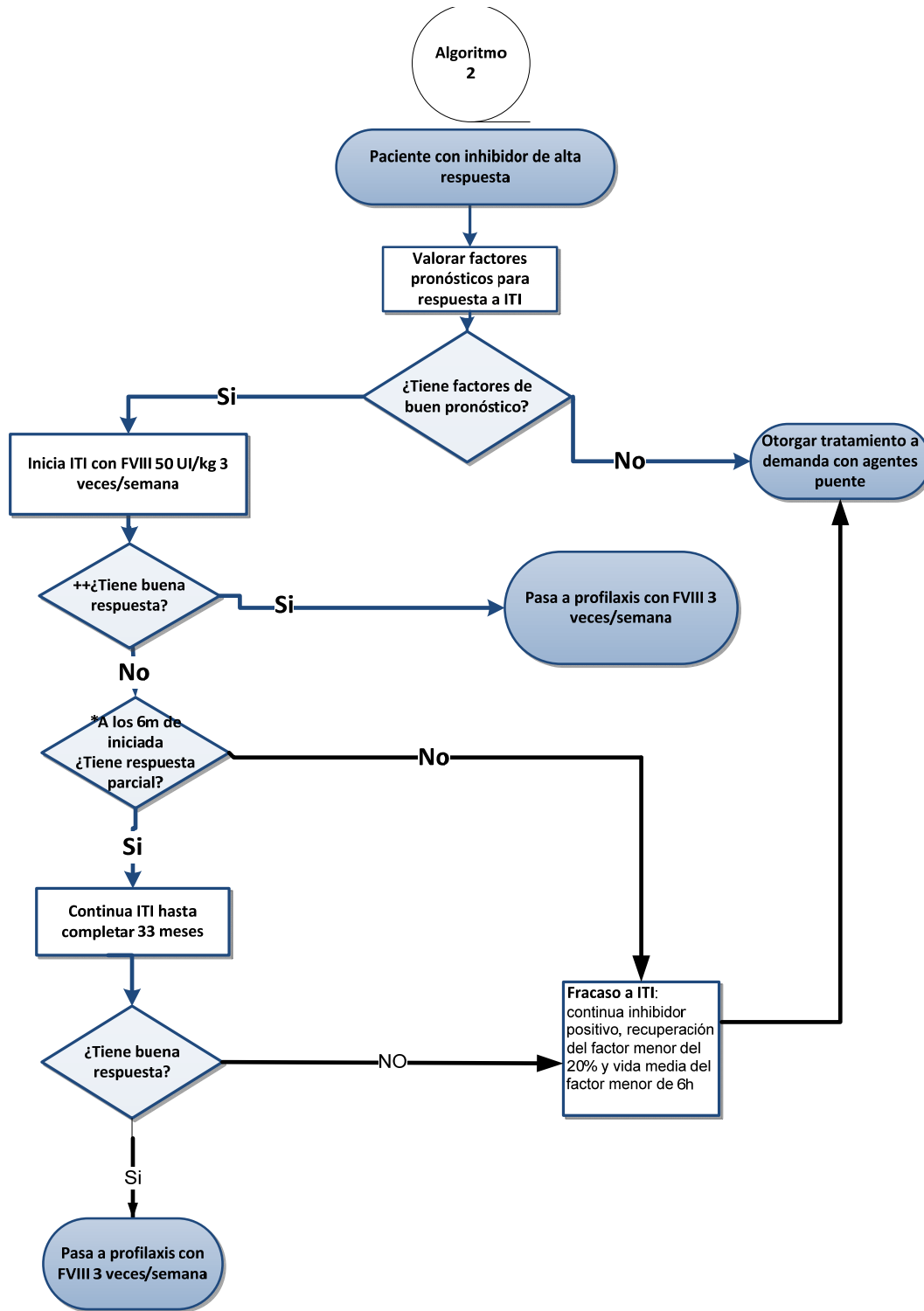
Riesgo	Efecto
Pico histórico máximo de inhibidores	<200 UB/ml se asocia con mas probabilidad de éxito de alcanzar la tolerancia inmune
Título de inhibidores al inicio de ITI	<10 UB/ml
Dosis de FVIII a emplearse en ITI	Pacientes de mal pronóstico se recomienda de 100–200 UI/kg/d En pacientes de buen pronóstico No hay diferencia entre 200 UI/kg/d y 50 UI/kg 3 veces por semana. La tolerancia se obtienen más rápido con regímenes de dosis altas y se presentan menos hemorragias intercurrentes
Pico del título del inhibidor al inicio de ITI	Mal pronóstico si el título del inhibidor al inicio de ITI es >250 UB/ml . Se considera que es el mejor indicador de éxito o fracaso en la ITI, en base a análisis multivariado del estudio internacional de ITI.
Tipo de FVIII utilizado en ITI	No hay evidencia que muestre diferencias del uso de primera línea entre usar concentrados derivado plasmático o recombinantes. Algunos estudios no controlados reportan algún beneficio al usar FVIII dp si hay falla con el utilizado como primera línea
Tiempo transcurrido entre la aparición del inhibidor y el inicio de ITI	< de 5 años se considera el tiempo optimo para iniciar ITI
Interrupción de ITI	Se asocia con una disminución en las probabilidades de obtener la tolerancia
Número de días de exposición (DsE) al FVIII antes del inicio de ITI	A más DsE disminuyen las probabilidad de alcanzar la tolerancia
Etnicidad	No hay evidencia de que ejerza influencia
Infección del catéter venoso central	Si es de buen pronóstico parece que no tiene ningún efecto

Cuadro 3 Clasificación factores pronóstico para ITI

	Buen pronóstico	Mal pronóstico
Edad inicio de ITI	< 8 años	>8 años
Pico histórico de título del inhibidor	<200 UB/ml	>200 UB/ml
Título del inhibidor antes de iniciar ITI (pre ITI)	<10 UB/ml	>10 UB/ml
Tiempo que tarda en disminuir el título del inhibidor <10UB/ml	<24 meses	>24 meses

5. DIAGRAMAS DE FLUJO





++Buena respuesta: inhibidor negativo, recuperación del factor mayor o igual a 66% y vida media mayor o igual 6h

*Respuesta parcial: inhibidor negativo, recuperación del factor menor de 66%, vida media menor a 6h

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por Instituto Mexicano del Seguro Social
© Copyright Instituto Mexicano del Seguro Social “Derechos Reservados”. Ley Federal de Derecho
de Autor

Editor General
Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad