

Determinación de inhibidores de factor VIII en pacientes con Hemofilia-A

DETERMINATION OF FACTOR VIII INHIBITORS IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA-A

Dra. Luisa María Álvarez de León¹

Dra. Marta Julia López²

Los autores Dra. Álvarez de León y Dra. López declaran que no han tenido relaciones financieras pertinentes a este artículo. Este artículo no contiene una discusión sobre el uso de investigaciones no aprobadas de algún producto comercial

Recibido para publicación: diciembre 2013

Aceptado para publicación: febrero 2015

Abreviaturas

CUM: Centro Universitario Metropolitano

USAC: Universidad de San Carlos de Guatemala

Resumen

Los inhibidores del factor VIII representan una de las complicaciones más serias en el tratamiento de la Hemofilia-A y se debe a la formación de anticuerpos que neutralizan la actividad del factor VIII impidiendo el cese de la hemorragia.

Objetivo: determinar la presencia de inhibidores del factor VIII en pacientes con hemofilia.

Diseño: estudio descriptivo transversal realizado en 40 pacientes con Hemofilia-A en la Unidad de Hemato Oncología del Hospital Roosevelt durante el período de enero a diciembre de 2012. Se utilizó el método de Bethesda para la determinación del inhibidor.

Resultados: el 42% de pacientes con hemofilia leve, 33% hemofilia moderada y 25% hemofilia severa. De los pacientes evaluados, 8 presentaron inhibidores del factor VIII con títulos bajos, detectándose con mayor frecuencia en la hemofilia severa y pacientes comprendidos entre las edad 11- 12 años y que habían utilizado de manera continua el factor VIII.

Conclusion: Se concluyó que el desarrollo de inhibidores está relacionado con la gravedad de la enfermedad, edad y número de dosis de factor VIII administradas.

Palabras clave: Hemofilia-A, Factor VIII, Inhibidor.

Abstract

The factor VIII inhibitor represents one of the most serious complications in the treatment of hemophilia A and is due to the formation of antibodies that neutralize the activity of factor VIII by preventing the cessation of bleeding.

Objective: Determined the presence of inhibitors of the factor VIII in patients with Hemophilia-A.

Methods: Descriptive study to determined the presence of inhibitors of factor VIII in 40 patients with hemophilia A treaties in the unit of hemato-oncology at the Roosevelt Hospital during the year 2.012

Results: the study showed 42% of patients with mild hemophilia, 33% moderate hemophilia and 25% severe hemophilia. Of the patients evaluated, 8 presented inhibitors of factor VIII titles with low, were detected with increasing frequency in the severe hemophilia and patients falling between the ages 11- 12 years and that they had used continuously factor VIII.

¹ Residente III postgrado de Pediatría, Hospital Roosevelt. Centro Universitario Metropolitano CUM; Facultad de Ciencias Médicas, USAC. Correo electrónico: luisa.alvarez3@hotmail.com

² Departamento de Hemato-Oncología, Hospital Roosevelt.

Conclusion: we concluded that the development of inhibitors is related to the severity of the disease, age and number of doses of factor VIII administered.

Key Words: Hemophilia-A, Factor VIII, Inhibitor.

Introducción

A lo largo de su vida, los pacientes con Hemofilia A luchan contra complicaciones tanto de su enfermedad como de su tratamiento. Los inhibidores son anticuerpos neutralizantes que interfieren con la función del factor VIII inhibiendo así su capacidad para detener la hemorragia. Se estima que la frecuencia de desarrollo de anticuerpos se encuentra entre un 20-25% y el riesgo de desarrollar inhibidores permanece a lo largo de la vida (1). La mayoría de ellos se desarrollan durante la infancia y después de un promedio de 9 a 12 tratamientos con factor VIII exógeno.

El desarrollo de inhibidores ocurre más frecuentemente en personas con ciertas condiciones como la gravedad de la enfermedad, factores genéticos, étnicos, tratamiento y características del sistema inmune(2). Se estima que la prevalencia de inhibidores reportada en los diferentes países de Latinoamérica oscila entre un 10 a 20% (3). En nuestro país e institución hospitalaria no se realiza la medición de inhibidores del factor VIII en pacientes con Hemofilia A, lo cual representa un grave problema si consideramos que hasta el 15% de nuestra población podría llegar a desarrollar esta complicación. Esto tiene implicaciones clínicas significativas, debido a que la respuesta al tratamiento se vuelve incierta, aumenta la morbilidad, se reduce la expectativa de vida y limita los recursos terapéuticos con lo que se cuentan para tratar estos pacientes.

El objetivo de la investigación fue determinar inhibidores de factor VIII en pacientes con Hemofilia-A, que permitió

identificar factores de riesgos para su desarrollo y datos estadísticos de referencia

Diseño

Estudio descriptivo transversal realizado en el Hospital Roosevelt de Guatemala durante el período de enero a diciembre del 2012. Se obtuvieron 40 pacientes con diagnóstico de Hemofilia-A y que tuvieron seguimiento en la Unidad de Hemato-Oncología.

En todos los pacientes se realizó revisión del expediente clínico, con el fin de recolectar datos relacionados con la edad, gravedad de la hemofilia y números de dosis de factor VIII recibidas.

Con el consentimiento informado por escrito de los padres de cada paciente, se extrajo una muestra sanguínea periférica para la detección de inhibidores mediante el método de Bethesda, que mide el tiempo parcial de tromboplastina activada en unas mezclas de plasma normal y del paciente, incubadas juntas de una a dos horas a una temperatura de 37° C. en presencia de inhibidor, el tiempo parcial de tromboplastina activado es prolongado en comparación con los controles sin inhibidor. La cantidad de inhibidores en la sangre se mide en unidades de Bethesda y se considera alto: > de 5 unidades y bajo < de 5 unidades.

Los resultados se presentan en tablas de frecuencia para determinar la asociación entre el nivel de concentración del inhibidor y el grado de severidad de la hemofilia, edad y dosis recibidas de factor VIII. Para el análisis estadístico se utilizó

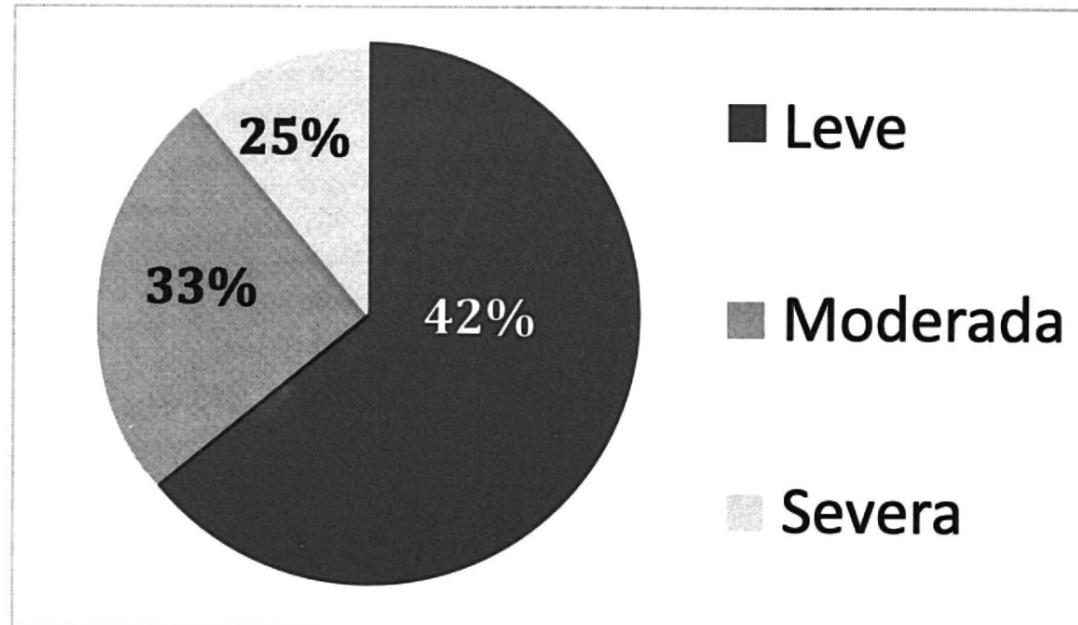
la prueba de chi cuadrado asumiendo para las pruebas un nivel de significancia de $p < 0.05$.

Resultados.

Debido a que la presencia de inhibidores representa una complicación contra la cual luchan los pacientes con Hemofilia A a lo largo de su enfermedad, el objetivo del estudio era determinar la presencia y grado de respuesta de inhibidores. Así como, las condiciones favorecen al apareamiento de los mismos.

La prueba de inhibidores contra el factor VIII se realizó en un total de 40 pacientes del sexo masculino con seguimiento en la unidad de hemato-oncología. Debido que muchos pacientes desconocen la concentración de factor VIII y en muchos expedientes esta información no se encontraba, se determinó nuevamente la actividad del factor VIII, evidenciándose un 42% con hemofilia leve, 33% con hemofilia moderada y un 25% hemofilia severa (Gráfica No.1).

Gráfica No. 1
Clasificación de la Hemofilia-A en pacientes atendidos en la Unidad de Hemato-Oncología del Hospital Roosevelt



En la tabla No. 1 se puede apreciar que todos los pacientes recibieron en algún momento de su enfermedad alguna dosis de factor VIII, y en algunos casos hasta crioprecipitados debido a la carencia de factor VIII exógeno en el hospital. Este dato es de suma importancia si consideramos suelen aparecer los inhibidores tras la

administración de factor VIII, principalmente en pacientes con hemofilia moderada y grave, debido a la cantidad de dosis recibidas, pero sin diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2 = 1,276$; $p < 0.05$)

Tabla No. 1
Dosis de factor VIII administrados a pacientes con Hemofilia-A

Grado de hemofilia	Número de dosis administradas			Total
	1-5 dosis	6-10 dosis	> 10 dosis	
Leve	4	3	10	17
Moderada	0	4	9	13
Severa	0	0	10	10
Total	4	7	29	40

En la Tabla No. 2 se muestra la presencia del inhibidor del factor VIII según el grado de hemofilia, en donde se puede observar que del total de 40 pacientes, solo en 8 casos se encontró presencia de inhibidor

por método de Bethesda, encontrándose una mayor prevalencia en los pacientes con hemofilia severa. Sin embargo, no se evidenció asociación significativa entre la concentración del inhibidor y el grado de hemofilia ($\chi^2=0.2$; $p < 0.05$).

Tabla No. 2
Presencia de inhibidores de factor VIII según el grado de Hemofilia-A

Grado de hemofilia	Inhibidor del factor VIII				Total	
	Presente		Ausente			
	No	%	No	%	No	%
Leve	1	2	16	40	17	42
Moderada	2	5	11	27	13	32
Severa	5	13	5	13	10	26
Total	8	20	32	80	40	100

Con respecto a la relación entre la presencia del inhibidor y la edad, la mayor prevalencia de inhibidores de baja respuesta se observó en el intervalo de edad de 10-11 años. No se encontró asociación significativa entre la concentración del inhibidor y los diferentes grupos etarios.

Discusión

Debido a que la Hemofilia-A representa una de las coagulopatías más frecuentes, es de suma importancia estudiar las

condiciones que pueden llegar a complicar el tratamiento a lo largo de la vida del paciente. Entre las complicaciones, que suelen presentarse, encontramos la presencia de inhibidores contra el factor VIII. En nuestro país, se sabe que alrededor de 1,400 personas padecen hemofilia pero no existen estudios que revelen la incidencia y prevalencia de inhibidores contra el factor VIII (3,4).

El porcentaje de pacientes donde se obtuvieron un título positivo para inhibidor fue de 20%, observando que es similar al descrito por otros autores (3,5)

quienes indican una frecuencia de casos de hasta del 30% de la población con Hemofilia A.

En relación al título del inhibidor, lo más frecuente es encontrar niveles bajos de inhibidores contra el factor VIII (6). En este estudio, todos los pacientes en quienes se identificaron inhibidores, se observaron títulos bajos, es decir, que aunque el estudio demostró la presencia de inhibidores de baja respuesta, éste no suele repercutir en la clínica y tratamiento del paciente. Pero sería importante realizar un seguimiento de estos pacientes con un nuevo control para determinar si se trata de inhibidores transitorios o permanentes. Por otro lado, es importante señalar que los pacientes con mayor riesgo de desarrollar inhibidores son aquellos con hemofilia severa (7,8), en el estudio el 62% de los pacientes que presentaron inhibidores presentan hemofilia severa.

Aunque prevaleció la presencia de inhibidores de baja respuesta en pacientes con hemofilia severa, no se demostró asociación estadísticamente significativa entre la severidad de la enfermedad y la presencia de inhibidores. Además es interesante destacar que las estadísticas revelan que la mayoría de pacientes con seguimiento por Unidad de Hemato-Oncología, presentan hemofilia leve y moderada, son los pacientes que reciben mayor cantidad de dosis de factor VIII por traumatismos leves, debido a que piensan que pueden llevar una vida normal y son los que menos cuidados aplican en su vida diaria. Esta es probablemente una de las causas que puedan influir en la presencia de inhibidores de baja respuesta en estos pacientes.

La mayor prevalencia de inhibidores de baja respuesta se observó en los niños mayores de 8 años. En este sentido, estos resultados coinciden con otros estudios que evidencian que la edad promedio para el desarrollo de inhibidores es entre 1 a 2

años después de un periodo de 10 tratamientos (1).

Diversas publicaciones, han demostrado también una relación entre la presencia de inhibidor contra el factor VIII y las dosis recibidas, generalmente después de 9-12 tratamientos recibidos (2,9,10). En nuestra población, un 70% han recibido más de 10 dosis, lo cual predispone al desarrollo de inhibidores.

Referencias

1. DiMichele DM. Inhibidores en hemofilia: Información básica. Centro Regional de Atención de hemofilia. *Revista Médica Weill NY*. 2004 Jun 1-8.
2. Viel R, Ameri A, Abshire T, Iyer R, Watts R, Howard T, et al. Inhibitor of factor VIII in black patient with hemophilia. *NEJM* 2009; 360; 1618-1629
3. Jiménez V, Morado M, Villar M, Quintana R, Herráez F, Navarro F. papel del sistema inmune en el desarrollo de inhibidores en hemofilia A. centro de Coagulopatías Hospital Universitario La Paz, Madrid. 2001: 1-15
4. Stonebraker J.S, Bolton Maggs P.H, Soucie M, Walker I, Brooker M. estudio de variaciones en los informes de prevalencia de la hemofilia alrededor del mundo. World Federation of Hemophilia, Canadá 2,009.
5. Kruse-Jarres R. Current controversies in the formation and treatment of alloantibodies to factor VIII in congenital Hemophilia A. *ASH Education Book*. 2011; 1; 407-412.
6. Romero JA, Lucia F, Febrer L, Trabal I, Sabater F, Lindner L. Estudio de los costes del desarrollo de inhibidores en pacientes con hemofilia A grave en España. *Pharmacoeconomics*, España. 2013. Vol 10; 69-78.
7. Cortina V, Haya S y Aznar J.A. Inhibidores en hemofilia A y su interacción frente a FVIII de diferentes orígenes: Estudio Multicéntrico español. *Revista de Hematología*. Valencia, España 2001. Vol. 86. 178-183

8. Subcomité de inhibidores de la asociación de directores de clínicas de hemofilia de Canadá. Manejo de inhibidores del factor VIII. 2000 jul;10: 1-25
9. Medina C, Pineda R, Reyes J, Rush M. Inhibidores contra el factor VIII de coagulación en la hemofilia tipo A. *Revista facultad de Ciencias Medicas*. Colombia 2,010.
10. Girolami A, Vettere S, Ruzzon E, Berti de M, Fabris S. Rare and inusual bleeding manifestation in congenital bleeding disorders. An annotated review. *TrombHemost*. 2011.