

Desarrollo de inhibidores en hemofilia A no severa.

Development of inhibitors in non-severe hemophilia A.

Ludmila Paola Elhelou

Fundación de la Hemofilia, IIHEMA Academia Nacional de Medicina

ludmilaelhelou@hemofilia.org.ar



Manejo de las emergencias e intercorrientes en pacientes con hemofilia

HEMATOLOGÍA, Vol 19: 109 - 113
Número Extraordinario
XXII CONGRESO
Octubre 2015

Palabras clave: hemofilia A, severidad, inhibidor.

Keywords: hemophilia A, severity, inhibitor.

La hemofilia A es una rara coagulopatía ligada al cromosoma X, caracterizada por una disminución de la actividad coagulante del factor VIII plasmático. La severidad y por lo tanto las manifestaciones clínicas se relacionan con el déficit de factor VIII:

- Severa: < 1% de factor VIII plasmático
- moderada: 1-5 %
- leve: 5-40%.

En los pacientes con hemofilia leve los episodios de sangrado son mucho menos frecuentes y rara vez sin una provocación previa. El diagnóstico, en general, se lleva a cabo luego de un trauma, en relación a una cirugía o por antecedentes familiares. El aPTT puede encontrarse prolongado, lo que puede generar una sospecha diagnóstica. A veces el aPTT puede ser normal, debido a varios factores de confusión;

por ejemplo, algunos reactivos carecen de sensibilidad; el FVIII es un reactante de fase aguda y puede elevarse en eventos inflamatorios. Por lo que es mandatorio para el diagnóstico ante sospecha clínica, incluso con aPTT normal, realizar un dosaje de factor VIII. También hay limitaciones en el dosaje de factor VIII y variaciones entre laboratorios. Influyen además en el dosaje de factor VIII el grupo sanguíneo y la edad (menores niveles de factor VIII con el grupo sanguíneo cero y aumento de los niveles del factor con la edad). El aumento de factor VIII con la edad podría tener implicaciones terapéuticas, ya que se produce fisiológicamente durante el envejecimiento en individuos sanos y en pacientes con hemofilia A leve, pero no en hemofilia A severa o moderada.⁽¹⁾

El desarrollo de un anticuerpo neutralizante o in-

inhibidor del factor VIII en pacientes con hemofilia no severa (moderada o leve) es una complicación grave, ya que modifica el patrón de sangrado de los pacientes.⁽²⁾ Por lo que la presencia de un inhibidor en dichos pacientes debe sospecharse ante un patrón de sangrado similar a la hemofilia severa, como el sangrado espontáneo grave, sobre todo en articulaciones y músculos. A veces se asemejan a la clínica observada en la hemofilia adquirida, con un predominio de sangrados cutáneos y mucosos, particularmente en tractos gastrointestinal y urogenital. El cambio en el patrón de sangrado se explica por la reactividad cruzada del inhibidor de factor VIII con el factor VIII endógeno, resultando en un nivel residual de factor VIII < 1%.

En pacientes con hemofilia A leve se presentan tanto el inhibidor tipo I como el inhibidor de reacción cinética tipo II, aunque el de tipo II es el más frecuente. Se caracterizan por ser inhibidores de alto título y por presentarse durante la segunda a tercera década de la vida.⁽¹⁾

Un gran número de factores han sido asociados al desarrollo de inhibidor en hemofilia A. Dichos factores pueden agruparse como relacionados al paciente y a la terapia con factor VIII. Los factores de riesgo relacionados con el paciente incluyen: severidad de la hemofilia, mutación genética, historia familiar de inhibidor, edad al primer tratamiento. Los relacionados a la terapia con factor VIII: transfusiones sanguíneas previas a terapia de reemplazo, activación del sistema inmune, tipo de factor VIII.

El mayor riesgo de desarrollo de inhibidor es poco después de la primera exposición al factor VIII, principalmente en los primeros 40 días de exposición. Los pacientes con hemofilia severa tienen una mayor incidencia de desarrollo de inhibidor que los pacientes con hemofilia leve o moderada.⁽²⁾ Como el desarrollo de inhibidor se provoca por la exposición al factor VIII, el riesgo de desarrollar inhibidor depende del número acumulado de días de exposición. En hemofilia A severa el riesgo después de más de 50 días de exposición disminuye a menos del 1%. En la hemofilia A no severa, los pacientes adultos aún pueden tener menos de 50 días de exposición terapéutica al factor VIII y por lo tanto estar en riesgo de desarrollar inhibidor.⁽³⁾

Los pacientes con hemofilia A leve presentan aumento del dosaje de factor VIII con el uso de des-

mopresina (DDAVP). Debido al amplio espectro de respuesta a la DDAVP, los pacientes con hemofilia A no severa necesitan pruebas preliminares de la droga antes de que sea usada para tratar una hemorragia. Por lo que resulta indispensable que estos pacientes cuenten con dicha prueba en la ausencia de cualquier contraindicación, a partir de los 4 años de edad.⁽⁴⁾

El tipo de mutación genética es un factor importante en el desarrollo de inhibidor en los pacientes con hemofilia. La hemofilia A no severa generalmente es causada por una mutación missense del factor 8.⁽³⁾ Mutaciones missense en las cadenas livianas (A3, C1 y C2) son asociadas con más frecuencia al desarrollo de inhibidor. El riesgo también es mayor para mutaciones missense agrupadas en el dominio A2 y en la unión C1- C2. Algunas mutaciones específicas (Arg593Cys, Arg2150Hys, Trp2229Cys, Tyr 2105Cys) parecen estar asociadas con un riesgo particularmente alto.⁽⁵⁾ La presencia de inhibidores también está influenciada por otras variables genéticas como polimorfismos de los genes involucrados en la respuesta inmune (CMH de clase II, interleuquina-10, factor de necrosis tumoral- α y CTLA-4).⁽⁶⁾

Otro factor no genético conocido relacionado al desarrollo de inhibidor es la exposición a un tratamiento intensivo con concentrados de factor VIII principalmente para procedimientos quirúrgicos, especialmente en pacientes portadores de mutaciones de factor VIII de alto riesgo, de edad avanzada y si la cirugía es la primera indicación de uso de factor VIII. Esto podría explicarse por la combinación de liberación de citoquinas a través del daño tisular resultante de la cirugía, en combinación con cantidades excesivas de antígeno FVIII exógeno. Ante el riesgo de desarrollo de inhibidor en estos pacientes, independientemente de la edad y la exposición acumulativa al factor VIII, se debe evitar si es posible el tratamiento intenso con factor VIII en pacientes con hemofilia A leve frente a cirugías. Se sugiere usar DDAVP cuando sea posible. Realizar pruebas para detección de inhibidor de rutina, luego de la cirugía.^(7, 8)

Con respecto al papel de la fuente de factor VIII utilizado para la terapia de reemplazo, sigue siendo controversial. Pacientes no tratados previamente mostraron una mayor incidencia de inhibidores en los tratados con factor VIII recombinante que en

los tratados con los productos derivados del plasma. También hay evidencia experimental de un papel protector contra el desarrollo de inhibidor del factor Von Willebrand, contenido en los concentrados derivados plasmáticos pero no en los recombinantes. Distintas revisiones han tratado de determinar si existe o no una diferencia en inmunogenicidad entre los diferentes productos de factor VIII, pero no ofrecen resultados concluyentes. Muy recientemente, un estudio observacional multicéntrico realizado por el PedNet y RODIN Study Group informó que entre 574 pacientes previamente tratados con diferentes productos de factor VIII, el riesgo de desarrollo de inhibidor fue similar entre los derivados del plasma y los recombinantes.⁽⁹⁾

El desarrollo de inhibidor en pacientes con hemofilia A no severa puede generar un gran número de complicaciones. Esto es particularmente relevante porque estos pacientes conllevan un riesgo de por vida de desarrollar inhibidor, en contraste con los pacientes con hemofilia severa, que puede considerarse como tolerante a FVIII exógeno cuando no han desarrollado un inhibidor después de aproximadamente 75 días de exposición. A medida que aumenta la esperanza de vida, la incidencia creciente de desarrollo de inhibidor en pacientes de edad avanzada se convertirá en un importante reto clínico. La mortalidad relacionada con el inhibidor se incrementó principalmente en pacientes de edad avanzada y en pacientes con inhibidor de alto título.⁽¹⁰⁾

El inhibidor neutraliza la actividad del factor VIII, por lo que el mismo es generalmente inútil para tratar el sangrado con la terapia de reemplazo habitual. Si el título del inhibidor es menor de aproximadamente 5 unidades Bethesda (UB) por ml a menudo es posible lograr niveles plasmáticos de factor VIII con altas dosis de concentrados de factor VIII. En pacientes con inhibidor de más de 5 UB/ml el enfoque habitual para manejar el sangrado es administrar terapias que conducen a la generación de trombina independientemente de la reacción Xasa factor intrínseco, que es catalizada por el factor IXa y su cofactor VIIIa (factor VII activado recombinante o complejo protrombínico activado derivado del plasma).⁽¹¹⁾

Los inhibidores se clasifican en:

- Baja respuesta: los títulos persisten por debajo de 5 UB/ml, aún después de la administración de factor VIII.

- Alta respuesta: determinación del título de inhibidor mayor a 5 UB/ml en cualquier momento, que en general aumenta con la administración de factor VIII (respuesta anamnésica). Estos pacientes pueden presentar en algún momento, títulos bajos (<5UB/ml) o negativos como consecuencia de la falta de exposición al factor. En estos casos, el uso de factor VIII 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.

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 bypassante, de la disponibilidad de los agentes terapéuticos.

En pacientes con inhibidor de baja respuesta:

HEMORRAGIAS MENORES: factor VIII 50-100 UI/kg en bolo endovenoso por día. La duración del tratamiento es de 2-3 días o hasta resolución del cuadro clínico.

HEMORRAGIAS MAYORES: factor VIII 100 UI/kg en bolo endovenoso como dosis inicial, seguida de 50-100 UI/kg cada 8-12 horas en bolo endovenoso o 10 UI/Kg/hora en infusión continua. Monitorear en forma regular el nivel de factor VIII deseado (>50%). Si no hubiera respuesta, se administra el tratamiento indicado en sangrados severos en pacientes con inhibidor de alta respuesta.

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

En pacientes con inhibidor de alta respuesta:

HEMORRAGIAS MENORES: (independiente del título actual de inhibidor)

- Factor VII activado recombinante (rFVIIa): 270 µg/kg/día en bolo endovenoso, o 90 µg/kg cada 2 horas de 1-3 dosis/día.

ó

- Complejo protrombínico activado derivado del plasma (CCPa): 50-100 UI/kg en bolo endovenoso 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: se debe 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:

- *Bajo título (<5 UB/ml):* Tratamiento indicado en hemorragia mayor en pacientes con inhibidor de baja respuesta. Monitorear en forma regular el nivel de factor VIII deseado (>50%). Considerar que alrededor del 5° día de inicio de factor VIII el título de inhibidor aumenta (>5 UB/ml). En este último caso se deberá utilizar agentes bypaseantes.

- *Alto título de inhibidor (≥ 5 UB/ml):*

- rFVIIa: 90-120 µg/kg en bolo endovenoso 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).

ó

- 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 deterioro 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).

Los antifibrinolíticos pueden ser considerados asociado 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.^(12, 13) En pacientes con hemofilia A e inhibidor de alta respuesta debe evitarse el tratamiento con factor VIII o CCPa ante eventos hemorrágicos menores (este

último contiene bajos niveles de factor VIII), para no elevar el título de inhibidor e impedir el uso de factor VIII ante hemorragias severas.⁽⁴⁾

Un enfoque alternativo en pacientes con inhibidor de factor VIII podría ser el uso de factor VIII no humano (porcino), pero ha generado reactividad cruzada con el FVIII humano. Actualmente está indicado en tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia adquirida.⁽¹¹⁾

Algunos pacientes con hemofilia A leve-moderada e inhibidor, que presentan niveles de FVIII cuantificables basales, pueden ser tratados con éxito con DDAVP.⁽¹⁾ La DDAVP debe utilizarse para el tratamiento de hemorragias leves o procedimientos quirúrgicos menores, monitoreando cuidadosamente los dosajes de factor VIII, ya que el tratamiento con DDAVP conlleva un riesgo de taquifilaxia.⁽⁴⁾

Hay datos muy limitados sobre el enfoque terapéutico óptimo para erradicar los inhibidores en pacientes con hemofilia A no severa. Los inhibidores que surgen en estos pacientes a menudo tienen una cinética y un fenotipo de hemorragia similar a los pacientes con inhibidor adquirido del factor VIII. En consecuencia, se reportan estrategias inmunosupresoras con más frecuencia para erradicarlo.⁽¹⁴⁾

En pacientes con hemofilia congénita e inhibidor se observó una respuesta sostenida después del tratamiento con Rituximab en aproximadamente el 50%, la tasa de respuesta se eleva al 75% en pacientes con hemofilia leve-moderada. Este patrón diferente de respuesta, la cual es muy similar a la observada con Rituximab en la hemofilia adquirida, podría ser debido a la peculiar naturaleza de los inhibidores en pacientes con hemofilia A congénita leve-moderada, que pueden actuar como autoanticuerpos (dirigidos contra el factor VIII residual del paciente) y alloanticuerpos (dirigidos contra el factor VIII exógeno).⁽¹⁵⁾

El Rituximab es un tratamiento de primera línea útil para erradicar inhibidores en pacientes con hemofilia A no severa.

Los inhibidores de baja respuesta (≤ 5 UB/ml) pueden ser transitorios y desaparecer espontáneamente, incluso a pesar del tratamiento a demanda con concentrados de factor VIII. Ante inhibidores de alta respuesta (> 5 BU/ml) o baja respuesta pero persistentes, las opciones de tratamiento incluyen: la inducción de tolerancia inmune (ITI), fármacos inmunomoduladores, y la observación con la evitación de

la re-exposición a los concentrados de factor VIII.⁽¹⁶⁾
 Conclusión: Los pacientes con hemofilia A no severa presentan sangrados ante traumatismos y/o procedimientos quirúrgicos/invasivos. El desarrollo de un inhibidor aumenta los eventos hemorrágicos en dichos pacientes y aumenta su morbi-mortalidad.

Los pacientes con hemofilia A no severa tienen riesgo de desarrollar inhibidor a lo largo de toda su vida, especialmente si son expuestos a dosis altas de factor VIII, como por ejemplo ante cirugías. Por lo que es importante realizar un control estricto del mismo, para diagnóstico temprano, principalmente ante situaciones de riesgo.

Es mandatorio en los pacientes que tengan respuesta a la desmopresina y no presenten contraindicaciones para la misma, el uso de dicha droga ante eventos hemorrágicos leves y procedimientos quirúrgicos menores; evitando así la exposición al factor VIII para disminuir el riesgo de desarrollo de inhibidor.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

- Franchini, M., E.J. Falavero, and G. Lippi, *Mild hemophilia A*. J Thromb Haemost, 2010. **8**(3): p. 421-32.
- Wight, J. and S. Paisley, *The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review*. Haemophilia, 2003. **9**(4): p. 418-35.
- Eckhardt, C.L., et al., *Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A*. Blood, 2013. **122**(11): p. 1954-62.
- d'Oiron, R., et al., *Impact of choice of treatment for bleeding episodes on inhibitor outcome in patients with mild/moderate hemophilia a and inhibitors*. Semin Hematol, 2006. **43**(1 Suppl 1): p. S3-9.
- Giuffrida, A.C., et al., *Inhibitors in mild/moderate haemophilia A: two case reports and a literature review*. Blood Transfus, 2008. **6**(3): p. 163-8.
- Schwaab, R., et al., *Significance of F8 missense mutations with respect to inhibitor formation*. Thromb Haemost, 2013. **109**(3): p. 464-70.
- Eckhardt, C.L., et al., *Inhibitor incidence after intensive FVIII replacement for surgery in mild and moderate haemophilia A: a prospective national study in the Netherlands*. Br J Haematol, 2012. **157**(6): p. 747-52.
- Eckhardt, C.L., et al., *Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review*. J Thromb Haemost, 2011. **9**(10): p. 1948-58.
- Franchini, M. and P.M. Mannucci, *Hemophilia A in the third millennium*. Blood Rev, 2013. **27**(4): p. 179-84.
- Eckhardt, C.L., et al., *Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A*. J Thromb Haemost, 2015.
- Teitel, J.M. and M. Sholzberg, *Current status and future prospects for the prophylactic management of hemophilia patients with inhibitor antibodies*. Blood Rev, 2013. **27**(2): p. 103-9.
- Srivastava, A., et al., *Guidelines for the management of hemophilia*. Haemophilia, 2013. **19**(1): p. e1-47.
- Morfini, M., *Rapid rFVIIa enhanced on demand dosing in haemophilia inhibitor patients*. Eur J Haematol, 2015.
- van Velzen, A.S., et al., *Inhibitors in nonsevere haemophilia A: outcome and eradication strategies*. Thromb Haemost, 2015. **114**(20150416).
- Franchini, M. and P.M. Mannucci, *Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand?* Br J Haematol, 2014. **165**(5): p. 600-8.
- Lim, M.Y., et al., *Rituximab as first-line treatment for the management of adult patients with non-severe hemophilia A and inhibitors*. J Thromb Haemost, 2014. **12**(6): p. 897-901.