

INHIBIDORES DE LA COAGULACION *

DR. MONTERO C. **

DR. CORDERO R. **

DR. BARRANTES A. **

Se entiende por inhibidores de la coagulación, aquellas sustancias capaces de inhibir la acción biológica de uno o más factores de la coagulación.

Normalmente existen en el organismo sustancias con este tipo de propiedades, pero su función es mantener el equilibrio dinámico de la hemostasis.

Dentro de éstas se encuentran sustancias como la heparina, la antitrombina III y otras más.

La presente comunicación se refiere exclusivamente a los inhibidores adquiridos.

Con las nuevas técnicas biológicas y particularmente con las inmunológicas, se ha visto que la mayoría de los inhibidores adquiridos son inmunoglobulinas, con características de anticuerpos, que sólo neutralizan un factor específico de la coagulación. (4).

a) Inhibidores en hemofilia A y B.

En la práctica médica nos encontramos con una mayor incidencia de inhibidores del factor VIII y del IX, por ser las Hemofilias A y B las deficiencias congénitas más frecuentes de un factor de la coagulación.

1. Incidencia: sobre la incidencia de los inhibidores en estas enfermedades, hay gran contradicción en los reportes de la literatura,

con extremos que van del 2 al 20% en la Hemofilia A (3, 13, 14, 26). Sin embargo, los estudios más recientes sobre grandes poblaciones de hemofílicos, dan una incidencia del 4-6% (14, 15) en la Hemofilia A y 2.8% en la Hemofilia B. (22).

Los inhibidores se presentan con mayor frecuencia en la Hemofilia severa, con niveles no cuantificables del Factor deficiente (en esta subpoblación alcanza porcentajes hasta de 20%). (3)

Los sujetos predispuestos a desarrollar inhibidores, lo hacen por lo general, después de las primeras aplicaciones del factor carente. Esto explica algunas publicaciones que reportan un porcentaje más alto en la edad pediátrica. (10).

En nuestro Centro de Hemofílicos tenemos aproximadamente un porcentaje de 8% y curiosamente todos adultos y hemofílicos A. (2).

2. Etiología: el desarrollo de anticuerpos hacia los Factores VIII y IX, en pacientes hemofílicos, parece claramente relacionado con la exposición al factor carente (10, 14, 28). No hay casos bien documentados de aparición de inhibidores, en pacientes hemofílicos, que no hayan sido transfundidos.

Algunos pacientes han desarrollado inhibidores después de una o pocas transfusiones. (10). En niños la incidencia de inhibidores aumenta con el aumento de las exposiciones al Factor, hasta alcanzar un máximo a los 50-100 días acumulativos de exposición (28). Después de este grado de exposición, los datos de Straus sugieren que el desarrollo de inhibidores decrece marcadamente, sin llegar a cero. (28).

La razón por la cual la mayor parte de los hemofílicos no desarrollan anticuerpos, a pesar de las transfusiones, no es claro.

* Resumen de la conferencia dictada en Medellín, Colombia, en el I Curso Latinoamericano sobre Hemostasis y Trombosis, organizado por la Sociedad Colombiana de Hematología y el Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis - (Grupo CLAHT). (Junio 24, 1977).

** Servicio de Hematología, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social.

La Dra. Biggs encontró que la incidencia de inhibidores en la población hemofílica, no ha dado ninguna evidencia de correlación entre el tipo HLA y la presencia o ausencia de inhibidores. (17).

El concepto de tolerancia inmunológica puede también ser invocado para explicar el fenómeno de formación de anticuerpos anti-factor VIII. Los pacientes con hemofilia A han sido clasificados en dos grupos con el uso de anticuerpos humanos anti Factor VIII. La incubación de plasma normal con estos anticuerpos da una pérdida de la actividad del inhibidor del Factor VIII. Cuando plasmas de hemofílicos libres de inhibidores son probados en su habilidad para neutralizar anticuerpos antifactor VIII, se ha encontrado un 10% de hemofílicos que neutralizan los anticuerpos por poseer en su molécula alterada de Factor VIII algunos sitios antigénicos presentes en la molécula normal de Factor VIII. (6). A estos sitios antigénicos se le denomina material de Reacción Cruzada (CRM).

Es interesante que existen pacientes con Hemofilia A severa, "CRM negativos", es decir, sin ningún material en su plasma capaz de neutralizar inhibidores humanos de Factor VIII. (6). Estos individuos pueden no ser tolerantes al Factor VIII y por lo tanto, pueden reconocer el Factor VIII transfundido como ajeno y responder con la formación de anticuerpos. (22).

La presencia de anticuerpos en Hemofilia A leve, fenómeno raro, no puede ser explicado por pérdida de la tolerancia, debido a que estos pacientes tienen cantidades medibles de actividad procoagulante de Factor VIII (22). El material de reacción cruzada ha sido medido en la Hemofilia B, encontrándose en aproximadamente un 25% de ellos. (22). Al igual que en la Hemofilia A, se ha sugerido que los pacientes CRM negativos presentan una mayor predisposición a desarrollar inhibidores. (22).

Es posible que un polimorfismo genético del Factor VIII normal exista en la población en general (22). Así, aún aquellos pacientes que sintetizan moléculas del Factor VIII detectable inmunológicamente, pueden ser expuestos a moléculas de Factor VIII antigénicamente diferentes del propio, (22). Si el Factor VIII transfundido ha sido parcialmente desnaturalizado en el proceso de concentración, es posible que nuevos determinantes antigénicos sean ex-

puestos, a los cuales el hemofílico no es tolerante. (24). También se pueden crear alteraciones en la molécula del Factor VIII por el proceso de manufactura de concentrados comerciales. (22).

3. Propiedades de los inhibidores: los inhibidores son específicos hacia la actividad procoagulante del factor carente, pero no hacia la de otros factores de la coagulación. (9, 23).

La reacción entre el factor y el inhibidor es de primer orden, y se ha demostrado que el inhibidor puede eliminarse por repetidas adiciones del factor carente. (23).

Los inhibidores del Factor VIII no interfieren en la actividad del Factor Von Willebrand, medida por la retención de plaquetas en columna de perlas de vidrio (5), o por la agregación plaquetaria en respuesta a la ristocetina. (29).

Por técnicas de naturalización con antiseros anti-inmunoglobulinas humanas, se ha visto que todos los inhibidores son neutralizados específicamente con antiseros anti-IgG (7, 23).

4. Clínica: el desarrollo de inhibidores en la Hemofilia, representa una de las complicaciones más temidas de la terapia sustitutiva, no porque aumenten los sangrados, sino porque complican el tratamiento.

Una vez formado, los títulos del anticuerpo tienden a persistir por largos, aunque variables, períodos de tiempo. (28), detectables hasta después de 1-2 años, aún cuando el hemofílico no haya sido expuesto a nuevo contacto con el Factor carente. (16)

Cuando los títulos del inhibidor han descendido a niveles no detectables, una nueva infusión del Factor carente, invariablemente lleva a una respuesta anamnésica, que provocará un marcado incremento en el título del anticuerpo, usualmente superior a los formados con la anterior estimulación. Este aumento se hace ya evidente a los 3-4 días, alcanzando el máximo a las 3 semanas. (18, 28).

En pocos casos de Hemofilia leve han aparecido inhibidores que han desaparecido espontáneamente, sin que se manifieste la respuesta anamnésica a una nueva aplicación del Factor. (10).

Cuando aparecen inhibidores en la hemofilia leve, los niveles del factor caen a

cero. La manifestación clínica predominante será la transformación clínica en una Hemofilia grave.

Por otra parte, el comportamiento del inhibidor será diferente a lo que sucede en la Hemofilia grave, pues desaparece en un período de tiempo mucho más corto (3-6 meses). (22).

b) Inhibidores del Factor VIII y Factor IX en pacientes no hemofílicos.

Ocasionalmente se pueden encontrar inhibidores del Factor VIII o IX en pacientes no hemofílicos.

Se han reportado aproximadamente 30 casos de mujeres que han desarrollado una diátesis hemorrágica, debido a un inhibidor específico del Factor VIII, en un período comprendido entre una semana a un año posterior a un parto normal. (22). Más frecuentemente el inhibidor apareció posterior al alumbramiento de un primogénito, con la característica de que el embarazo y el parto fueron normales. (19). Un caso nuestro no publicado, se manifestó a los doce meses del parto. La persistencia del inhibidor es muy variable, pudiendo ir de 3-4 meses a 11 años, en nuestro caso persistió por aproximadamente 8 meses. En la mayor parte de los casos, un nuevo embarazo no ha provocado reacción anamnésica. (3).

Hay también pocos casos de inhibidores del Factor VIII reportados (20 casos) en pacientes con enfermedades del colágeno, tales como: artritis reumatoide (25), lupus eritematoso diseminado (8), arteritis temporal (30) y algunos síndromes de "traslapo" (12). Se han descrito otros casos en dermatopatías, como pénfigo, dermatitis herpetiforme, eritema multiforme buloso y otras dermatopatías inespecíficas.

Los niveles de Factor VIII en estos casos oscilan entre 2 y 10% con algunos casos en los cuales era de 0%. (8, 12).

Los inhibidores del Factor IX, prácticamente presentan las mismas características de los anteriores, sólo que son menores los reportes.

c) Diagnóstico de inhibidores

La presencia de inhibidores se debe siempre sospechar cuando el tratamiento sustitutivo no produce, desde el punto de vista hemostático, los resultados esperados.

Todo paciente hemofílico, A o B, debe ser estudiado periódicamente, para detectar la presencia de inhibidores circulantes. Este concepto debe ser la regla en los pacientes que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos, o de rehabilitación intensa que van a necesitar terapia sustitutiva.

La detección temprana de inhibidores es fundamental. Cuando se sospecha su presencia, cualquier esfuerzo debe ser hecho para establecer el diagnóstico.

Existen muchos métodos para la detección de inhibidores. Todos se basan en la falla que presenta un plasma normal en corregir el tiempo de coagulación de un plasma de hemofílico en estudio.

Estos métodos difieren en el tipo de dilución, temperatura y tiempo de incubación, así como el tipo de prueba de coagulación empleada.

Los resultados de las pruebas de coagulación de tamizaje, en presencia de inhibidores, no difieren de aquéllas de un hemofílico severo sin inhibidores.

La presencia de inhibidores sólo puede ser detectada por los métodos de mezclas de plasma.

d) Tratamiento

Debido a la respuesta anamnésica, el tratamiento de elección para episodios de sangrados menores, debe ser a base de medidas generales sintomáticas, con reposo, inmovilización, hielo y analgésicos, absteniéndose *absolutamente* de emplear fuentes de factor carente (sangre, plasma, crios, concentrados).

Cuando la terapia de reemplazo se hace necesaria, se debe recurrir al suministro de grandes cantidades de factor carente, con el doble propósito de neutralizar el inhibidor circulante y alcanzar niveles de actividad procoagulante suficiente para garantizar una buena hemostasia.

El tratamiento teóricamente ideal sería romper el complicado mecanismo de la formación de anticuerpos.

Los avances de la inmunología han servido para curar o al menos mejorar el pronóstico de muchas enfermedades que tienen por común denominador la producción de auto-anticuerpos, dirigidos contra algunas estructuras de su propio organismo a través de la inhibición de la síntesis de inmunoglobulinas.

Los intentos de inmunosupresión realizados en hemofílicos con inhibidores, no han dado los resultados esperados y muchas publicaciones al respecto son contradictorias (3, 20, 21, 27). Las drogas usadas básicamente son dos: los córticoesteroides suprarrenales y la ciclofosfamida, empleada en diferentes esquemas de dosis, tanto independiente como asociadas. El resultado ha sido, por lo general el mismo: la poca o nula efectividad.

La plasmaferesis terapéutica ha dado mejores resultados, siendo un procedimiento relativamente fácil de ejecutar y con el cual se logra eliminar una gran cantidad de inhibidor circulante, además de suministrar factor carente capaz de neutralizar los inhibidores no eliminados.

La combinación de estos tres métodos (la plasmaferesis terapéutica que permite la eliminación de grandes cantidades de inhibidores; la inmunosupresión, que teóricamente inhibe la síntesis de más anticuerpo y el suministro adecuado de fuentes de factor carente), representa la forma más racional de tratar un episodio sangrante potencialmente mortal en un hemofílico con inhibidores.

En los últimos años se ha experimentado mucho el uso de los concentrados activados de Factor IX en los hemofílicos A con inhibidores (1). El fundamento teórico se basa en la hipótesis de superar el peldaño interrumpido en la cascada hemostática, con un exceso del peldaño precursor. No obstante de que el procedimiento tenga pocos años de uso, en la literatura se encuentran muchas publicaciones, en su mayoría contradictorias. Aun más, últimamente han aparecido reportes de complicaciones trombóticas fatales (1, 11). Como toda medida terapéutica nueva, necesita de mayor experiencia para comprobar su eficacia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ABILDGAARD, C.F.; MARCIA BRITTON and JANET HARRISON:
Prothrombin complex concentrate (Konyne) in the treatment of hemophilic patients with factor VIII inhibitors. *The Journal of Pediatrics* 88: 200. 1976.
- 2.—BARRANTES, A.; MONTERO, C.; CORDERO, R.:
Clasificación y valoración clínica de 40 pacientes hemofílicos. *Acta Méd. Cost.* 19: 59, 1976.
- 3.—BIDWELL, E.:
Acquired inhibitors in hemophilia. *Ann. Rev. Med.* 20: 63. 1969.
- 4.—BIGGS, R.:
Jaundice and antibodies directed Factors VIII and XI patients treated for haemophilia or Christ's disease in the United Kingdom. *Br. J. Haematol.* 26: 313. 1974.
- 5.—BOUNA, B.N.; J.J. SIXMA, S. DE GRAAF, Y. WIEGERINCK; J.A. VAN MOURIK, I.A. MOCHTAR:
Factor VIII antigen and platelet retention in a glass bead column. *Br. J. Haematol.* 25: 645. 1973.
- 6.—DENSON, K.W.E.; R. BIGGS, M.E. HADDON, R. BORRETT, K. COBB:
Two types of Hemophilia (A+ and A-): A study of 48 cases. *Br. J. Haematol.* 17: 163. 1969.
- 7.—GOBBI, F.:
Sindrome Emorrágica da anticoagulante circulante. *Boll. Soc. Med. Chirurgical di Modena.* 60: 1. 1960.
- 8.—GOBBI, F.; M. STEFANINI:
Circulating anti AHG anticoagulant in a patient with pulus erythematous disseminatus. *Acta Haematol. (Basel)* 28: 155-1962.
- 9.—HOUGIE, C.:
Studies on an acquired anticoagulant directed against Factor VIII. *J. Lab. Clin. Med.* 70: 384. 1967.
- 10.—KASPER, C.K.:
Incidence and course of inhibitors among patients with classic hemophilia. *Tromb. Diath. Haemorrh.* 30: 264. 1973.
- 11.—KASER, C.K.:
Prothrombin complex concentrates and thrombosis. *N'Engl. J. Med.* 290: 404, 1974.
- 12.—LOPACIUKS, A. NALECZYNSHA, H. CZAJA, I. WALEWSKA, S. PAWELSKI:
Circulating anticoagulant against Factor VIII coexistent with some immunologic reactions in a female. *Thromb. Diath. Hemorrhag.* 11: 444. 1964.
- 13.—MANNUCCI, P.M.; Z.M. RUGGERI:
Circulating anticoagulants in haemophilia. *Lancet* 2: 1360, 1970.
- 14.—MARGOLIUS, A. Jr.; D.P. JACKSON, O.D. RATNOFF:
Circulating anticoagulants: A Study of 40 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 40: 145. 1961.
- 15.—NILSSON, I.M.; M. BLOMBACK, B. WICHEL:
Inhibitor in hemophilia. *Proc. VII Congr. World Fed. Haemophilia.* Tehran, 1971.
- 16.—NILSON, I.M.; U. HEDNER, L. HOLMBERG:
Suppression of Factor VIII antibody by combined Factor VIII and cyclophosphamide. *Acta Med. Scand.* 195: 65. 1974.

- 17.—RACHELEFSKY, G.S.; P.I. TERASAKI;
R. KATZ; E.R. STIEHM:
Increased prevalence of W 27 in juvenile
rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 290:
892. 1974.
- 18.—RIZZA, C.R.; R. BIGGS:
The treatment of patients who have.
Factor VIII antibodies. *Br. J. Haematol.*
24: 65. 1973.
- 19.—ROBBOY, S.J., E.J. LEWIS; P.H. SCHUR;
R.W. COLMAN:
Circulating anticoagulants to Factor VIII.
Am. J. Med. 49: 742. 1970.
- 20.—RUGGERI, Z.M.; P.M. MANNUCCI:
L'inibitore del Fattore VIII negli emofilici:
Studi clinico di 21 casi. Proc.: incontro In-
ternazionale sull'emofilia. Roma 29-30 Gen-
naio 1972.
- 21.—RUGGERI, Z.M.; P.M. MANNUCCI, J.P.:
Allain and D. Frommel. Preliminary trial
of Cyclophosphamide in the management of
hemophiliacs with Factor VIII inhibitors.
Annals of the N. York Academy of Sciences
240: 412. 1975.
- 22.—SANDOR, S.; SHAPIRO, M.D. and MAE
HULTIN, M.D.:
Acquired inhibitors to the Blood coagula-
tion Factor. *Seminars in thrombosis and*
hemostasis. 337-385, apr. 1975.
- 23.—SHAPIRO, S.S.:
The immunologic character of acquired in-
hibitors of antihemophilic globulin (Factor
VIII) and the kinetics of their interaction
with Factor VIII. *J. Clin. Invest.* 46: 147 -
1967.
- 24.—SHAPIRO, S.S.; R.R. HOLBURN:
Pathophysiology of anticoagulants in he-
mophilia A and B. In: KM Brinkhous
(Ed.): *Hemophilia and new hemorrhagic*
States. Univ. of North Carolina Press, Cha-
pell Hill, 1970, pp. 141 - 151.
- 25.—SISE, H.S.; J. GAUTHIER; J. DESFOR-
GES, R. BECKER:
Spontaneous circulating anticoagulant (Fac-
tor VII). *Am. J. Med.* 32: 964. 1962.
- 26.—SOULIER, J.P.; M.J. LARRIEU:
Differentiation of hemophilia into two
groups: A study of thirty-three cases. *N.*
Engl. J. Med. 249: 547. 1953.
- 27.—STEIN, R.S.; HEMOPHILIA:
Cyclophosphamide and Factor VIII Con-
centrate. *Ann. Intern. Med.* 81: 706. 1974.
- 28.—STRAUSS, H.S.:
Acquired circulating anticoagulants in He-
mophilia A. *N. Engl. J. Med.* 281: 866-
1969.
- 29.—WEISS, H.J.; J. ROGERS, H. BRAND:
Defective Ristocetin Induced platelet ag-
gregation in von Willebrand's disease and
its correction by Factor VIII. *J. Clin. Invest.*
52: 2697. 1973.
- 30.—WHITFIELD, A.G.W.; M.J. MEYNELL;
B.M. FESSEY; W.A. HUDSON:
A circulating anticoagulant occurring after
temporal arteritis and controlled by corti-
costeroids therapy. *J. Clin. Pathol.* 15: 357-
1962.