

INHIBIDORES EN HEMOFILIA: INFORMACIÓN BÁSICA

Cuarta edición

Donna M. DiMichele

Regional Hemophilia Care Center
Weill Medical Collage of Cornell University
Nueva York, Estados Unidos

Este artículo se publicó originalmente en "Community Alert", de la Fundación Nacional de Hemofilia (Estados Unidos), y se reimprime nuevamente con la amable autorización de la fundación y de la doctora DiMichele.

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia, 1997; revisado 2000, 2004, 2008.

© World Federation of Hemophilia, 2008

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, www.wfh.org. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo o de su personal.

Serie monográfica Tratamiento de la hemofilia
Editor de la serie:
Dr. Sam Schulman

Índice

Introducción	1
Incidencia y naturaleza de los inhibidores.....	1
¿Quién desarrollará un inhibidor y por qué?	2
Tratamiento de hemorragias en presencia de inhibidores.....	3
Inmunotolerancia: Tratamiento de los inhibidores.....	4
Inhibidores: El futuro	5

Inhibidores en hemofilia: Información básica

Donna M. DiMichele

Introducción

A lo largo de su vida, las personas con hemofilia luchan contra las complicaciones tanto de su enfermedad como de su tratamiento. Uno de los problemas más serios es el desarrollo de un inhibidor. Un inhibidor es un tipo de anticuerpo. La función de los anticuerpos en el organismo es tratar de destruir sustancias que no reconocen. El organismo de una persona con hemofilia A ó B puede crear inhibidores dirigidos contra el factor VIII ó IX, después de la administración del tratamiento para reemplazar el factor carente. El anticuerpo se adhiere al factor VIII ó IX y neutraliza — o inhibe — su capacidad para detener una hemorragia.

Generalmente, un inhibidor se detecta en una de dos formas: Aunque la persona con hemofilia no muestre síntomas, el inhibidor puede ser descubierto durante las pruebas de rutina realizadas en una evaluación integral. También puede sospecharse la existencia de un inhibidor cuando, repentina e inesperadamente, la hemorragia no se detiene tan pronto como debiera, en respuesta al tratamiento con factor.

Por lo general, la presencia de un inhibidor se confirma utilizando una prueba de sangre específica llamada ensayo Bethesda para inhibidores. En la actualidad, el ensayo a menudo se realiza usando la modificación Nijmegen al método original, para mejorar la precisión de la prueba. La cantidad de anticuerpos puede medirse utilizando esta prueba y se reporta como una cifra en unidades Bethesda o como un título Bethesda. Entre más alto sea el número de unidades Bethesda (o entre más alto el título Bethesda), más inhibidores se encontrarán presentes.

Cuando se detecta un anticuerpo, por lo general se clasifica como de alta o baja respuesta, dependiendo de la forma en la que estimule al sistema inmune de una persona después de repetidas exposiciones al factor VIII ó IX. Si el sistema inmune presenta una reacción rápida y fuerte, la cantidad de inhibidores dirigida contra

el factor VIII ó IX puede elevarse rápidamente a niveles muy altos (reflejados en un título de por lo menos 5 unidades Bethesda). Si no hay exposición adicional al factor, el título del inhibidor puede descender a un nivel bajo, pero para que este proceso ocurra podrían pasar meses o años. Un inhibidor con estas características generalmente se denomina de alta respuesta. Por otro lado, el sistema inmune puede ser estimulado de manera que su respuesta a la exposición al factor sea más lenta y débil, y el título del inhibidor permanezca bajo (generalmente inferior a las 5 unidades Bethesda). En general, este tipo de inhibidor se conoce como de baja respuesta. Las características de un inhibidor pueden variar con el tiempo y, en algunas ocasiones, los inhibidores han demostrado ser transitorios; es decir, desaparecen espontáneamente en unas cuantas semanas o meses, sin inmunotratamiento (véanse párrafos siguientes).

Incidencia y naturaleza de los inhibidores

Con base en varios estudios internacionales, se estima que la frecuencia del desarrollo de anticuerpos en personas con hemofilia A severa (menos del 1% de factor) o moderadamente severa (entre 1 y 5% de factor) se encuentra entre 20 y 33%. Entre las personas con hemofilia B los inhibidores son mucho menos frecuentes y sólo afectan al 1-6%. No obstante, el desarrollo de inhibidores de factor IX puede relacionarse con una reacción alérgica leve o grave durante la administración de factor IX.

El riesgo de desarrollar un inhibidor no permanece igual a lo largo de la vida de una persona con hemofilia. Históricamente, se ha informado que la mayoría de los inhibidores se desarrollan durante la infancia, a una edad promedio de 12 años. No obstante, en estudios realizados durante los pasados 20 años, principalmente en personas con hemofilia A severa, el desarrollo de inhibidores ocurrió a una edad promedio de entre 1 y 2 años, y

después de un promedio de 9-12 tratamientos. El riesgo de desarrollar un inhibidor es mayor durante las primeras 50 exposiciones al factor VIII recombinante (fabricado mediante ingeniería genética). Aunque el riesgo disminuye considerablemente después de 200 días de tratamiento, se ha documentado una baja tasa de desarrollo de nuevos inhibidores durante la sexta década de la vida.

Históricamente, con el uso de productos derivados de plasma humano, cerca del 80% de los inhibidores eran del tipo de alta respuesta y muy pocos desaparecían espontáneamente. No obstante, en estudios más recientes, posiblemente debido a una vigilancia más estrecha, se han observado más inhibidores del factor VIII transitorios o de baja respuesta.

El desarrollo de inhibidores no es común entre personas con un padecimiento moderado (niveles de factor mayores al 5%), pero puede ocurrir. Esto es particularmente cierto cuando la persona lleva consigo una alteración en el gen del factor VIII (mutación) que la predispone. Desafortunadamente, información similar sobre la naturaleza de los inhibidores del factor IX se encuentra menos disponible debido a la poca frecuencia de este problema entre la población con hemofilia B.

Por último, se sabe que los inhibidores se forman sólo contra ciertas partes de la proteína del factor VIII. Curiosamente, esto ocurre independientemente de que el inhibidor se desarrolle en respuesta al factor VIII recombinante o derivado de plasma, y de que su naturaleza sea de alta o baja respuesta. Los investigadores ya están utilizando esta información en un intento por diseñar productos de factor VIII con menor potencial para estimular el desarrollo de inhibidores. Todavía es necesario que la proteína del factor IX sea sometida a estudios similares.

¿Quién desarrollará un inhibidor y por qué?

El desarrollo de inhibidores ocurre más frecuentemente en personas con ciertas condiciones hereditarias. Como se mencionó anteriormente, las probabilidades de desarrollar inhibidores son mayores en personas con

hemofilia A que en aquéllas con hemofilia B. La frecuencia de inhibidores es más alta entre quienes padecen hemofilia severa o moderadamente severa. El desarrollo de inhibidores ocurre con mayor frecuencia de lo previsto en personas con hemofilia A severa y un historial familiar de anticuerpos contra el factor VIII. El origen étnico también cuenta. Por ejemplo, las personas de ascendencia africana con hemofilia A tienen más posibilidades de desarrollar inhibidores del factor VIII que las personas caucásicas. Todas estas observaciones sugieren que la genética de la hemofilia podría ser importante. Ahora entendemos que, de entre los varios cientos de mutaciones que hasta ahora se han descrito en los genes de los factores VIII y IX, se ha descubierto que algunos tienen una mayor relación con el desarrollo de inhibidores que otros. Las personas con mutaciones genéticas de supresión grandes, completas o múltiples parecen ser particularmente vulnerables.

El sistema inmune de una persona también desempeña un papel importante en la reacción del organismo al factor VIII ó IX. Hasta ahora, las características de la interacción de las células T y las células B, así como de diversas proteínas indicadoras de inhibidores se han identificado como potencialmente importantes en el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Los investigadores estudian activamente genes tanto de la hemofilia como no hemofílicos y el sistema inmune, así como sus interacciones, para obtener más respuestas.

Por otro lado, problemas relacionados con la terapia en sí podrían influenciar el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Situaciones de tratamiento potencialmente importantes que podrían afectar adversamente el desarrollo de inhibidores en algunas personas con hemofilia A severa incluyen la profilaxis quirúrgica y otras exposiciones de gran intensidad al factor VIII (duración y dosis total). De manera opuesta, la profilaxis periódica podría disminuir el riesgo de desarrollo posterior de inhibidores. La influencia del tipo de producto, por ejemplo, recombinante en comparación con derivado de plasma, sigue siendo controvertida. Estos problemas también están siendo investigados.

Parece ser que el riesgo de desarrollo de inhibidores en casos de hemofilia A severa es

complejo y multifactorial. Actualmente, debido a que es relativamente poco común, hay poca información sobre la manera en la que las circunstancias relacionadas con el tratamiento pudieran afectar el desarrollo de inhibidores en casos de hemofilia B.

Tratamiento de hemorragias en presencia de inhibidores

El tratamiento de las hemorragias hemofílicas en una persona con inhibidores puede resultar una ardua experiencia. En personas con inhibidores de baja respuesta y bajos títulos Bethesda, con frecuencia puede administrarse terapia con productos de reemplazo de factor VIII ó IX. En estos casos, por lo general hay buen control de hemorragias, tanto de las leves como de las más graves, aunque podrían requerirse dosis más altas de factor y/o infusiones más frecuentes (o continuas) para superar el anticuerpo. No obstante, cuando los títulos Bethesda reflejan una gran cantidad de anticuerpos en el sistema, generalmente no es posible el tratamiento específico con factor VIII ó IX porque el inhibidor neutraliza aún altas dosis de factor. En raras ocasiones, cuando existen altos niveles de inhibidores, pero se presenta una hemorragia que pone en peligro la vida y que sólo puede ser tratada con terapia de factor específica, gran parte de los anticuerpos pueden eliminarse del organismo mediante un proceso llamado plasmaféresis o adsorción inmune. Ésta es sólo una medida temporal, puesto que la administración del factor estimulará al cuerpo para producir grandes cantidades de nuevos anticuerpos en los días subsiguientes. Para la mayoría de los episodios hemorrágicos, la persona con hemofilia e inhibidores de alta respuesta generalmente tendrá que depender de un tratamiento alternativo (terapia de circunvalación) elegido y dosificado con base en circunstancias tales como características del inhibidor, naturaleza y gravedad de la hemorragia, edad, y patrón de respuesta del individuo al tratamiento, independientemente de que la persona sea candidata al tratamiento de inmunotolerancia o esté sometida a éste (véanse párrafos siguientes) y, en el caso de muchas personas, acceso a los diversos productos terapéuticos.

Tanto para la hemofilia A como para la B, la selección de productos en el seno de la comunidad global de hemofilia incluye concentrados de complejo de protrombina (CCP), un concentrado de complejo de protrombina activada (CCPA), y factor VII recombinante activado (FVIIra).

El CCPA y los CCP son derivados de plasma viralmente atenuados, y contienen factores de coagulación activados que estimulan la formación de un coágulo y detienen la hemorragia, circunvalando de esta manera el requerimiento específico del factor VIII ó IX. El CCPA, usado en el tratamiento de hemorragias con inhibidores desde finales de los años 70, ha resultado eficaz para el tratamiento de 60-90% de las hemorragias musculoesqueléticas, así como para profilaxis en cirugías mayores y menores. Generalmente, se inyectan dosis de 50 a 100 unidades/kg cada 8-24 horas, dependiendo de la gravedad de la hemorragia.

No obstante, hay varios inconvenientes que limitan el uso —y la satisfacción— de este tratamiento. Por su propia naturaleza, este tipo de terapia es de corta acción y cuando se administra con demasiada frecuencia puede, paradójicamente, provocar más hemorragias o coagulación excesiva. Este problema de coagulación puede empeorar si se utilizan fármacos antifibrinolíticos (Amicar® o Cyclokapron®) junto con CCPA ó los CCP. Además, debido a que estos productos contienen pequeñas cantidades de factor VIII y grandes cantidades de factor IX, también pueden estimular la producción de nuevos anticuerpos del factor VIII en la hemofilia A y del factor IX en la hemofilia B.

El FVIIra también circunvala la necesidad de factor VIII ó IX en personas con hemofilia A ó B y con inhibidores. Los estudios han demostrado que el FVIIra es eficaz para la prevención y el tratamiento de hemorragias articulares, para el tratamiento de hemorragias que ponen en peligro la vida, así como para la prevención de hemorragias quirúrgicas. Debido a que este producto también es de corta acción, para detener una hemorragia podrían requerirse dosis múltiples de 90 µ/kg o mayores, inyectadas cada 2-6 horas. Se ha informado que dosis únicas de 270 µg/kg también han resultado eficaces para la prevención y el

tratamiento de hemorragias articulares. No obstante, la dosis óptima todavía está siendo evaluada.

Aunque se ha informado de episodios de coagulación excesiva, como los descritos en el caso del CCPA, con el uso intensivo del FVIIra, éstos parecen ser suficientemente inusuales para permitir dosis frecuentes, así como el tratamiento concomitante con fármacos antifibrinolíticos cuando sea necesario. Puesto que este producto es recombinante y no contiene factor VIII ó IX, la re-estimulación del anticuerpo del factor VIII ó IX deberían ser teóricamente menos problemáticas que con el uso de productos derivados de plasma. Por consiguiente, con frecuencia constituye la terapia de circunvalación preferida en el caso de niños que están a la espera de una disminución de los títulos del inhibidor antes de iniciar la terapia de inmunotolerancia. Por la misma razón, este producto es el tratamiento hemostático preferido para hemorragias en presencia de inhibidores del factor IX y reacciones alérgicas que los acompañan. Un estudio clínico que compara la eficacia del CCPA y del FVIIra demostró una tendencia hacia una eficacia equivalente en el tratamiento de hemorragias articulares. En este momento, ambos tipos de agentes circunvaladores desempeñan una función en el control de hemorragias hemofílicas en presencia de inhibidores de alta respuesta.

Inmunotolerancia: Tratamiento de los inhibidores

Aunque existen varias opciones terapéuticas para las hemorragias hemofílicas en personas con inhibidores, no hay ninguna que pueda garantizar tan buenos resultados como el tratamiento específico con factor VIII ó IX. Por consiguiente, las personas con inhibidores con frecuencia padecen muchas más complicaciones ortopédicas y que ponen en peligro la vida, debidas a su hemofilia, y tienen mayores limitaciones en su vida cotidiana que aquéllas que no han desarrollado un inhibidor.

Por lo tanto, para la mayoría de estas personas, la erradicación del inhibidor es la mejor opción. El único método actualmente disponible para lograrlo es un proceso llamado inmunotolerancia.

La inducción a la tolerancia inmune (ITI) comprende la administración periódica (diaria o varias veces por semana) de dosis variables de factor VIII ó IX, durante un período de semanas hasta años, en un esfuerzo por hacer que el sistema inmune tolere el factor VIII ó IX; es decir, acondicionar al sistema inmune para que acepte mejor el tratamiento con el factor de coagulación carente, sin producir más anticuerpos. Si bien es larga y costosa, la ITI es eficaz en 70-85% de los casos de inhibidores del factor VIII, de acuerdo con 30 años de experiencia de uso. Sin embargo, un porcentaje de éxito menor, cercano al 30%, se observa a menudo en caso de inhibidores del factor IX. La ITI exitosa se define tanto por la ausencia de anticuerpos residuales (un título Bethesda negativo), como por un retorno a la farmacocinética normal del factor (es decir, comportamiento normal del factor en el cuerpo).

La información recolectada a través de los padrones internacionales, alemanes y norteamericanos sobre inmunotolerancia permite una mejor comprensión de las características tanto del inhibidor como de la ITI, y es más probable que ésta se relacione con resultados exitosos tanto para la hemofilia A como para la B. Estos resultados han sido mejor descritos en el caso de la ITI para la hemofilia A e incluyen principalmente bajo nivel histórico del título máximo del inhibidor, títulos previos a la ITI menores a 10 unidades Bethesda, y título máximo más bajo durante la terapia de tolerancia. Otros factores que podrían ser importantes para predecir el éxito de la terapia incluyen edad al inicio de la ITI, interrupción de la terapia, así como periodo transcurrido entre la ocurrencia del inhibidor y el inicio de la terapia de tolerancia.

El impacto de la dosis de factor VIII y el tipo de producto en el resultado de la ITI sigue siendo incierto. A falta de información que indique lo contrario, la principal opinión de consenso es que la ITI debería realizarse usando el producto con el que apareció el inhibidor. En algunas circunstancias podría preferirse el uso de factor VIII derivado de plasma que contenga factor von Willebrand.

La cuestión que rodea a la dosis óptima posiblemente se aclare en un futuro cercano, gracias a un estudio internacional actualmente en curso, diseñado a fin de determinar el

método más eficaz para administrar la terapia de inmunotolerancia a niños con inhibidores de alta respuesta al factor VIII y parámetros de riesgo favorables. Se espera que la ITI con regímenes de bajas dosis, de probarse su eficacia, incremente el acceso a escala mundial a esta estrategia de erradicación de inhibidores. A falta de información más definitiva que demuestre lo contrario, hay un amplio consenso a escala mundial respecto a que los pacientes con inhibidores del factor VIII cuya terapia tenga mayor riesgo de fracasar deberían someterse regímenes de ITI con dosis diarias mayores.

Desafortunadamente, los conocimientos son mucho menores para predecir el éxito de la ITI en casos de hemofilia B. La mayoría de los inhibidores del factor IX aparecen en personas con supresiones importantes o completas del gen del factor IX, y su aparición a menudo está relacionada con reacciones alérgicas graves. Esta inusual e inexplicada reacción inmunológica por lo general excluye la conclusión exitosa de la ITI y con frecuencia desemboca en complicaciones renales (síndrome nefrítico) que casi nunca se observan en casos de hemofilia A. Por estos motivos, se recomienda que en estos casos la ITI se realice con extrema precaución y estrecha vigilancia de este problema, o que no se lleve a cabo.

Para finalizar, conforme los investigadores mejoran su comprensión de la forma en la que el sistema inmunológico humano reconoce y responde al factor de coagulación, la modulación inmune dirigida podría convertirse en la estrategia terapéutica preferida. Varias de estas estrategias se utilizan actualmente en algunos pacientes con inhibidores de los factores VIII y IX, aunque su eficacia y seguridad generales no se conocen todavía. Se está investigando la eficacia y seguridad de uno de estos fármacos, el rituximab, para inhibidores del factor VIII. No obstante, antes de poder diseñar intervenciones óptimas es necesario realizar muchas más investigaciones sobre la manera en la que el sistema inmunológico desarrolla y erradica estos anticuerpos.

Inhibidores: El futuro

A pesar de la grave naturaleza de esta complicación de la hemofilia, hay motivos para que una persona con inhibidores se sienta optimista. Nunca antes tanto investigadores como médicos habían demostrado tanto interés sobre el problema del desarrollo de inhibidores. Este esfuerzo intensivo y de colaboración en la investigación, eventualmente desembocará en el conocimiento requerido para tratar este problema de manera más eficaz y, aún más importante, para prevenirlo en su totalidad.



1425 René Lévesque Blvd. W., Suite 1010 Montréal, Québec H3G 1T7 CANADA
Tel.: (514) 875-7944 Fax: (514) 875-8916
www.wfh.org