

Análisis de inhibidores de los factores de la coagulación VIII y IX en pacientes con hemofilia

Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela,
Uruguay, 2019-2023

Br. González, Belén¹
Br. Guizzo, Ana¹
Br. Migueles, Alexander¹
Br. Pedemonti, Mauro¹
Br. Rebellato, Marianna¹
Br. Solari, Joaquín¹

Orientadores:
Prof. Agregada Dra. Canessa, Cecilia²
Asistente Dra. Otegui, Agustina²
Prof. Adjunta Dra. Turcatti, Paola²

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2024-Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela-Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	2
Abreviaturas utilizadas en el texto	3
RESUMEN	4
SUMMARY	5
Graphical abstract	6
INTRODUCCIÓN	7
Diagnóstico	10
Tratamiento	11
OBJETIVOS	13
Objetivo general	13
Objetivos específicos	13
METODOLOGÍA	14
Diseño del estudio	14
Criterios de inclusión y de exclusión	14
Estrategia de relevamiento de datos	14
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
AGRADECIMIENTOS	29
ANEXO	30
Gráficas	30
Tablas	31

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Cuadro N°1. Variables relevadas en el estudio

Tabla I. Frecuencia para Hemofilia A

Tabla II. Frecuencia para Hemofilia B

Tabla III. Frecuencia para Factor inhibidor VIII

Tabla IV. Frecuencia para sexo en pacientes con Hemofilia.

Tabla V. Estadísticos descriptivos para la edad de pacientes con Hemofilia.

Tabla VI. Frecuencias para APTT

Figura N°1. Distribucion por sexo de pacientes con Hemofilia.

Figura N°2. Distribución por edad de pacientes con Hemofilia.

Figura N°3. Relación tipo de Hemofilia según sexo.

Figura N°4. Procedencia según tipo de Hemofilia.

Figura N°5. Tipo de Hemofilia Congénita (A o B), según presencia o ausencia de Inhibidor.

Figura N°6. Distribución de edad en pacientes con Hemofilia congénita en presencia o ausencia de inhibidor.

Figura N°7. Clasificación según sexo en pacientes con Hemofilia congénita, en presencia o ausencia de Inhibidor.

Figura N°8. Clasificación según sexo en pacientes con Hemofilia adquirida.

Figura N°9. Distribución de edad en pacientes con Hemofilia adquirida.

Figura N°10. Clasificación según procedencia de pacientes con Hemofilia adquirida.

Figura N°11. Distribución según titulación de inhibidor en pacientes con Hemofilia adquirida.

Figura N°12. Distribución según severidad en pacientes con Hemofilia adquirida.

Figura N°13. Clasificación según tipo de Hemofilia (A o B), en pacientes con Hemofilia adquirida.

Figura N°14. Variación del aPTT, según severidad de Hemofilia.

Abreviaturas utilizadas en el texto

APTT: Tiempo de tromboplastina parcial activada

CFC: Concentrados de factor de la coagulación

FIX: Factor de la coagulación IX

FMH: Federación mundial de hemofilia

FVIII: Factor de la coagulación VIII

HA: Hemofilia tipo A

HB: Hemofilia tipo B

HC: Hemofilia congénita

HAA: Hemofilia adquirida A

HAB: Hemofilia adquirida B

HCA: Hemofilia congénita A

HCB: Hemofilia congénita B

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina G

PPN: Pool de plasma normal

TP: Tiempo de protrombina

TT: Tiempo de trombina

RESUMEN

La hemofilia congénita (HC) es un trastorno generado por el déficit de factores de la coagulación VIII o IX, lo que lleva a una tendencia a sufrir hemorragias. A pesar de los avances en su tratamiento, la formación de inhibidores contra factores de la coagulación al instaurar el tratamiento sigue siendo una preocupación, debido a que reduce su eficacia y aumenta el riesgo de complicaciones. Estos inhibidores también se pueden desarrollar en personas sin antecedentes de sangrado (hemofilia adquirida, HA), y significa una pérdida de la calidad de vida de quienes la padecen.

En este trabajo describimos la presencia de inhibidores específicos de los factores de la coagulación VIII y IX en pacientes con hemofilia congénita y adquirida, usuarios del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" entre 2019-2023. Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal. Los datos fueron obtenidos a partir del sistema ModuLab® y analizados mediante el programa estadístico JASP.

El tamaño de la población estudiada fue de 51 pacientes. 42 pacientes presentaron HCA, 5 HCB, y solo 4 presentaron HAA. Ningún paciente presentó HAB.

Del total de la población, solo el 11.76% (6/51) presentó inhibidores, siendo en todos los casos contra el factor VIII (2 de ellos HC, y 4 HA). Todos ellos presentaron hemofilia severa (FVIII menor a 1%). Ningún paciente con hemofilia B presentó inhibidor contra el FIX. Se observó una asociación entre el APTT y la dosificación de FVIII, donde a menor cantidad de factor, mayor fue la prolongación del APTT, no encontrándose relación con el resto de las pruebas globales de coagulación analizadas.

Si bien el tamaño de la población fue pequeño, se destaca la importancia de continuar estudiando esta complicación en pacientes con hemofilia para lograr avances en el conocimiento de esta patología poco frecuente pero no exenta de morbi-mortalidad.

Palabras clave: Hemofilia, hemofilia adquirida, hemofilia congénita, inhibidores factor específico, factores de la coagulación.

SUMMARY

Congenital hemophilia (CH) is a disorder caused by a deficiency of clotting factors VIII or IX, leading to a tendency to hemorrhage. Despite advances in its treatment, the production of inhibitors against clotting factors at the start of treatment remains a concern as it reduces efficacy and increases the risk of complications. These inhibitors can also develop in people with no history of bleeding (acquired hemophilia, AH), leading to a reduced quality of life for those who suffer from it.

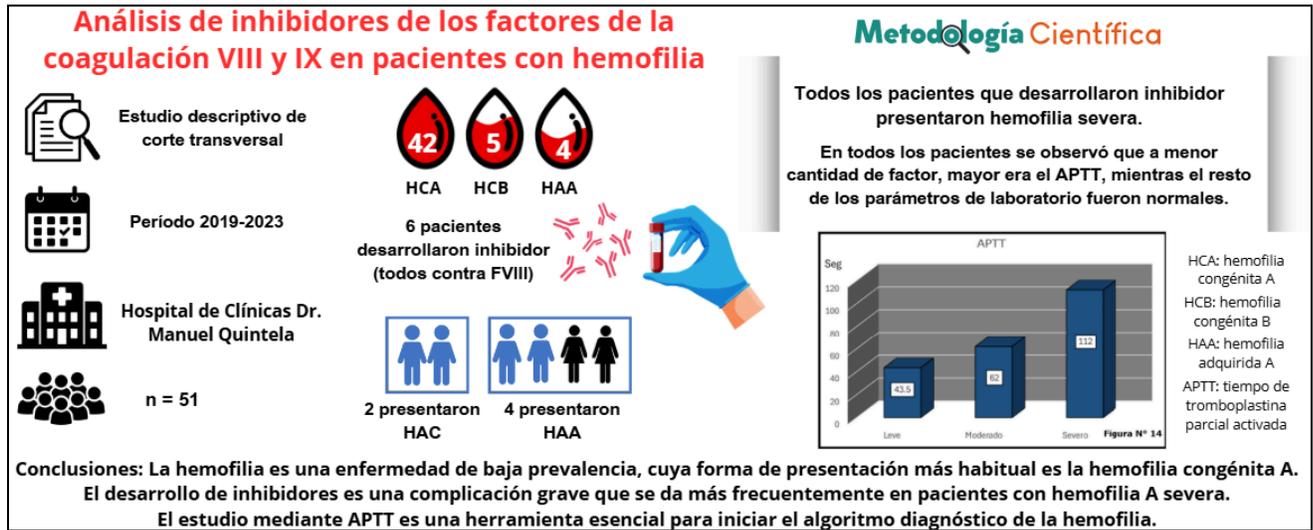
In this study we describe the presence of coagulation factors VIII and IX specific inhibitors in patients with congenital and acquired hemophilia in the Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" between 2019-2023. A descriptive, cross-sectional study was carried out. The data was obtained from the ModuLab® system and analyzed using the JASP statistical program. The studied population size was 51 patients. Forty-two patients had CHA, 5 had CHB, and only 4 had AHA. No patients had AHB.

Of the total population, only 11.76% (6/51) presented inhibitors, with all cases being against factor VIII (2 of them CH, and 4 AH). All of them presented severe hemophilia (FVIII less than 1%). No patients with hemophilia B presented inhibitors against FIX. An association was observed between APTT and FVIII dosages, where lower amounts of the latter were associated with greater APTT prolongation, and no relationship was found with the rest of the analyzed global coagulation tests.

Although the population size was small, it is important to continue studying this complication in patients with hemophilia in order to progress in the knowledge of this rare pathology, which is not exempt from morbidity and mortality.

Key Words: Hemophilia, acquired hemophilia, congenital hemophilia, specific factor inhibitors, coagulation factors.

Graphical abstract



INTRODUCCIÓN

La hemofilia A y B congénitas, son trastornos hemorrágicos poco frecuentes, hereditarios, causados por deficiencia de factor de la coagulación VIII (FVIII) o IX (FIX), respectivamente **(1)**. Estos trastornos se transmiten a través de un patrón de herencia ligado al cromosoma X, haciendo que la mayoría de los afectados sean hombres, mientras que las mujeres portadoras tienen una probabilidad del 50% de transmitir el gen con la enfermedad a sus hijos. Debe por tanto sospecharse la enfermedad en los varones con antecedentes familiares de hemofilia por línea materna, y/o aquellos que se presentan con clínica compatible **(2)**.

La hemofilia se manifiesta con sangrados, ya sean espontáneos o postraumáticos, más frecuentemente en articulaciones (hemartrosis) y músculos. La artropatía hemofílica generada por los sangrados a repetición determina remodelación de la articulación, dolor crónico y debilidad muscular periarticular, limitando el movimiento. Todo esto puede condicionar fuertemente la calidad de vida de las personas que la padecen.

Según los niveles de factor de la coagulación deficiente, la hemofilia se clasifica en severa (menor a 1%), moderada (1-5%) y leve (5-40%), lo cual se relaciona con la gravedad e intensidad de las hemorragias **(3)**.

A nivel mundial, la frecuencia de hemofilia congénita A es de 24,6 por cada 100.000 nacimientos de varones, mientras que para hemofilia B es de 5 por cada 100.000 **(4)**. En Uruguay, se estima un total de 300 pacientes con hemofilia. El Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, tiene registrados aproximadamente 100 pacientes con hemofilia congénita, de los cuales 27 presentan hemofilia A severa **(5)**.

Por otro lado, existe la hemofilia adquirida, la cual se desarrolla en personas sin antecedentes personales ni familiares de sangrado, con síntomas que pueden ser leves, moderados o graves. Ocurre cuando el sistema inmunológico produce auto-anticuerpos (inhibidores) contra el factor VIII o IX de la coagulación, alterando la hemostasia normal y generando hemorragias. Más frecuentemente se desarrolla contra el FVIII. En estos casos los anticuerpos son principalmente de tipo

inmunoglobulina G (IgG) e inhiben la función del FVIII tanto uniéndose a regiones funcionales de esta proteína, como acelerando su catabolismo y depuración **(6)**.

Al igual que la hemofilia congénita, la hemofilia adquirida se manifiesta con sangrados, pero estos son de distinta entidad. Los hematomas, los sangrados retroperitoneales, musculares, gastrointestinales y urogenitales son frecuentes, mientras que las hemartrosis son poco comunes **(7)**.

La hemofilia adquirida es un trastorno mucho menos frecuente que la congénita. Se estima que la incidencia de hemofilia A adquirida oscila entre 1 y 6 casos por millón de habitantes por año **(8)**. Los grupos de mayor incidencia son mujeres en edad reproductiva e individuos mayores de 70 años, y a diferencia de la hemofilia congénita no hay predominancia por sexo. Es importante tener en cuenta que el diagnóstico en muchos casos es subestimado y/o tardío, debido a la ausencia de sospecha clínica.

Los inhibidores también pueden desarrollarse en individuos con hemofilia congénita en el transcurso de su tratamiento, constituyendo ésta la principal complicación del mismo. Cuando estas personas son expuestas a concentrados de factor para reemplazar el factor deficiente, el sistema inmunológico podría percibir a los concentrados como proteínas extrañas y desarrollar anticuerpos contra ellos. La aparición de inhibidores es un problema mucho más frecuente en personas con hemofilia A que con hemofilia B, y la probabilidad de desarrollarlos es mayor en pacientes con hemofilia severa **(9)**.

En pacientes con hemofilia severa (A o B), el riesgo más alto de desarrollo de inhibidor ocurre durante las primeras 20 exposiciones al factor de reemplazo, luego el riesgo disminuye considerablemente **(9)**.

Se desconoce aún el por qué algunos pacientes con hemofilia congénita desarrollarán inhibidores y otros no, aunque se han identificado factores de riesgo genéticos y ambientales.

En el año 2022 en la revista "Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis" se publicó el resultado de una investigación que buscaba identificar potenciales factores de riesgo para la formación de inhibidores del FVIII, en

pacientes con hemofilia A, analizando cambios en la secuenciación de ARN y metilación de ADN. Concluyeron que en los pacientes que expresaban inhibidores había una regulación positiva de los genes implicados en la activación del sistema inmunitario **(10)**. Estos hallazgos podrían revelar nuevos objetivos terapéuticos.

Por otro lado, es conocido que las intervenciones quirúrgicas y los traumatismos que dan lugar a picos de tratamiento (definidos como episodios en los que se infunde factor por lo menos una vez al día durante 3 días consecutivos), incrementan el riesgo del desarrollo de inhibidor, así como la exposición a grandes dosis de factor a corta edad (niños).

Cabe destacar que no todas las respuestas inmunológicas en los pacientes con hemofilia generan inhibidor, en algunos casos pueden presentar anticuerpos no neutralizantes **(10)**. Estos también son anticuerpos IgG pero no afectan sitios indispensables para la función del factor. Por otro lado, algunos otros pacientes (principalmente aquellos con hemofilia B severa) podrían presentar anafilaxis, una reacción alérgica inmunológica aguda que puede ser causada por anticuerpos de tipo IgE **(10)**.

En cuanto a la hemofilia adquirida, el mecanismo de pérdida de tolerancia a los factores endógenos que causan la enfermedad aún está por descubrirse, si bien se sabe que obedece a un desequilibrio de diferentes procesos inmunológicos. Entre ellos destacan la eliminación de linfocitos T autorreactivos durante la maduración del sistema inmune, y la anergia o pérdida de linfocitos T y B con especificidad antigénica.

En el 47% de los casos se identifica un desencadenante de la enfermedad **(11)**. El estudio EACH2 (European Acquired Hemophilia Registry) informó como factores etiológicos: enfermedades autoinmunes (11,6%), malignidad (11,8%), embarazo (8,4%), infecciones (3,8%), uso de medicamentos (3,4%), gammapatía monoclonal de significado incierto (2,6%), polimialgia reumática (2,2%), enfermedades dermatológicas (1,4%), transfusión de productos sanguíneos (0,8%) y otros trastornos (2%) **(12)**.

Diagnóstico

En la Hemofilia adquirida A, el motivo de consulta es un cuadro hemorrágico de inicio reciente, abrupto y generalmente severo, sin historia previa de sangrado. Adicionalmente puede presentarse con signos y síntomas de una enfermedad subyacente, que pueda haber desencadenado el cuadro actual, como fue expuesto anteriormente.

La historia clínica y el examen físico del paciente guiarán la necesidad de solicitar estudios de coagulación. En este punto podrá observarse un APTT aislado prolongado, estando el resto de los parámetros de las pruebas globales de coagulación (TP, fibrinógeno, TT) en rango de referencia **(13)**.

Ante un APTT prolongado se debe realizar una prueba de mezcla con pool de plasma normal (PPN), con el fin de detectar la presencia de un inhibidor o déficit de factor, de la vía intrínseca. En presencia de un inhibidor, se espera que el APTT de la mezcla no corrija con el aporte del PPN. El inhibidor del FVIII presenta la peculiaridad de presentar un efecto inhibitorio el cual es tiempo y temperatura dependiente, por lo que es clave verificar dicha condición. Para ello es necesario demostrar la potenciación de la inhibición luego de la incubación de la mezcla durante una hora a 37°C. Si al cabo de ese tiempo hubo una prolongación del APTT de la mezcla incubada en relación a la mezcla no incubada, se confirma la presencia de un inhibidor contra el FVIII **(14)**.

Una vez detectada la presencia de inhibidor se realizan pruebas para conocer la titulación del mismo como son el Método Bethesda y la modificación Nijmegen-Bethesda **(15)**.

El método de Bethesda es el test más utilizado a nivel mundial para la titulación de inhibidores de factores de la coagulación. Esta prueba se basa en la inhibición de la actividad coagulante del FVIII presente en el PPN tras la incubación por 2 horas a 37 grados, en una mezcla con el plasma problema. Una unidad Bethesda/ml se define como la concentración de inhibidor que deja 50% de FVIII residual en una mezcla de partes iguales del plasma del paciente y del PPN, luego del periodo de incubación antes mencionado **(14)**.

El resultado de la actividad del FVIII presente en las mezclas de paciente y normal, se utiliza para el cálculo del porcentaje de FVIII residual (considerando el 100%

cuando no hay efecto inhibitorio). De esta manera se grafica una recta en escala semilogarítmica considerando el porcentaje de FVIII residual (eje y) y las correspondientes unidades bethesda por mililitro (UB/ml, eje x) presentes en cada una de las mezclas. El título del inhibidor se obtiene mediante la multiplicación del valor estimado por la dilución del plasma del paciente en la correspondiente mezcla **(15)**. La sensibilidad de esta técnica para detectar la presencia de inhibidores es de $\geq 0,6$ UB/mL.

Si bien el método Bethesda es reconocido como el método estándar para la titulación del inhibidor, presenta coeficientes de variación muy elevados, por lo que se han propuesto modificaciones analíticas a esta prueba, como la modificación Nijmegen **(16)**. Pero debido a su mayor costo, esta última, no es utilizada de rutina por la mayoría de los laboratorios de hemostasis.

Tratamiento

La hemofilia ha representado un desafío médico importante a lo largo de la historia. En las últimas décadas, su manejo ha evolucionado drásticamente, transformando el pronóstico y calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Los objetivos del tratamiento varían de acuerdo al tipo de hemofilia (adquirida o congénita). En el caso de la hemofilia adquirida, el tratamiento se enfoca en controlar los síntomas, tratar la causa subyacente (si esta se logra identificar), y erradicar el inhibidor.

El tratamiento de la hemofilia congénita busca detener el sangrado en el episodio agudo (tratamiento a demanda), así como prevenir su aparición o recurrencia (profilaxis primaria y secundaria, respectivamente).

La Federación Mundial de Hemofilia (FMH) indica que los Concentrados de Factor de Coagulación (CFC) son el tratamiento principal para la hemofilia grave, debido a su seguridad y eficacia. Se utilizan tanto en episodios agudos así como en la prevención de futuros episodios, y el tipo de factor dependerá del tipo de hemofilia que presente el paciente (A o B).

Por otro lado, existen los agentes de desvío (o de puenteo), que se utilizan en pacientes que presentan inhibidores, y poseen distintos mecanismos de acción para lograr la hemostasia.

Por último, existen terapias que utilizan agentes miméticos del factor de la coagulación faltante. Actualmente, el único agente aprobado es el Emicizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que imita la función del FVIII. Los inhibidores no pueden unirse al emicizumab, imposibilitando su neutralización, por lo que es el tratamiento de primera línea en pacientes con y sin inhibidores **(17)**. En nuestro país el tratamiento con emicizumab lo cubre el Fondo Nacional de Recursos (FNR) únicamente para pacientes con hemofilia A severa e inhibidores positivos, y para casos de hemofilia A severa sin inhibidores cuando son pacientes menores de 18 años **(18)**.

La profilaxis, como se dijo anteriormente, ha demostrado ser efectiva en la prevención de hemorragias graves y se ha considerado el "gold standard" en el tratamiento de la hemofilia, según la OMS y la FMH. Consiste en la administración regular de concentrados, para mantener la hemostasis con el fin de evitar complicaciones de las hemorragias. El objetivo es convertir a una persona con hemofilia grave en una con hemofilia moderada o leve, manteniendo concentraciones de factor superiores a 1 UI/dL (1%) en todo momento **(19)**.

Aunque en este estudio no se tratará la hemofilia en pacientes pediátricos, cabe destacar que en nuestro país se ha publicado la "Primer Guía práctica Clínica de Hemofilia" creada por el Programa Nacional de Atención Integral de la Hemofilia y de otras Coagulopatías (PAIHEC), cuyo objetivo es optimizar el manejo de estos pacientes con hemofilia a través de recomendaciones basadas en nueva evidencia científica **(20)**.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Caracterizar la presencia de inhibidores específicos de los factores de la coagulación VIII y IX, en pacientes con hemofilia congénita y adquirida, usuarios del Hospital de Clínicas, en un período de 5 años.

Objetivos específicos

- Determinar la proporción de pacientes con inhibidores específicos de los factores VIII y IX en la población en estudio.
- En pacientes con Hemofilia congénita, comparar edad, sexo y tipo de hemofilia (A o B) entre pacientes con inhibidores positivos, respecto a los pacientes sin inhibidores.
- En pacientes con hemofilia adquirida, categorizarlos según el tipo de hemofilia (A o B), severidad, título del inhibidor, edad, sexo y procedencia.
- Comparar Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (APTT), Tiempo de Protrombina (TP) y Fibrinógeno de los pacientes , según nivel de factor (FVIII o FIX).

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal. La población objeto de estudio incluyó a los pacientes usuarios del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 2019 y 2023. Los pacientes seleccionados presentaron una solicitud de búsqueda de inhibidores, la cual fue motivada por algunas de las siguientes situaciones clínicas: alteraciones en la crisis sanguínea, cambios en la clínica del paciente diagnosticado con hemofilia congénita, control médico en paciente con hemofilia congénita, entre otras.

Criterios de inclusión y de exclusión

Fueron incluidas todas las personas mayores de 18 años a quienes se les solicitó la búsqueda de inhibidores contra el factor VIII (FVIII) o el factor IX (FIX) de la coagulación, dentro del periodo establecido.

Debido a que la hemofilia es una enfermedad muy poco frecuente y que todos los usuarios del Hospital de Clínicas son adultos (mayores de 18 años), el número de individuos (N) que formó parte de la investigación resultó pequeño. Debido a esto, no se establecieron criterios de exclusión adicionales.

Estrategia de relevamiento de datos

Se realizó un relevamiento de los resultados de las pruebas incluidas en el estudio a partir de la base de datos del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas. Los mismos fueron obtenidos del sistema informático Modulab Gold 2.3.08*, y fueron generados por un tercero ajeno al estudio (Profesor Adjunto del Laboratorio Clínico, sector Parasitología y Micología).

Para los pacientes que contaron con más de un resultado, se seleccionó el primero de ellos. Los investigadores recibieron dichos resultados en formato Excel y

accedieron únicamente al resultado de las pruebas y a los datos descritos en la sección “análisis de datos” (variables a relevar), no conociendo en ningún momento la identidad de los pacientes. Tampoco se tuvo acceso a su historia clínica.

Las variables fueron recabadas asegurando la privacidad de los datos extraídos; en ningún caso se registraron datos identificatorios ni otra información que no se explicita a continuación.

**Modulab es un Sistema de Información De Laboratorio que almacena los datos de las analíticas de los pacientes. El mismo cuenta con opciones de estadística y exportación de resultados.*

Variables relevadas (Cuadro 1)

- Variables cuantitativas: APTT, TP, Fibrinógeno derivado, Fibrinógeno de Clauss, dosificación de factor VIII, dosificación de factor IX, Títulos de inhibidor VIII, Títulos de inhibidor IX.
- Variables cualitativas: edad, sexo, tipo de hemofilia, tipo de factor involucrado, severidad de la enfermedad, servicio de procedencia, potencia del inhibidor, presencia o ausencia de inhibidor.

Cuadro 1.

Variable	Operacionalización	Valores / Categorías / Unidades
Edad	Número de años vividos desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	<ul style="list-style-type: none"> • < 30 años • 30 a 40 años • > 40 años
Sexo	Sexo biológico de los individuos.	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
Tipo de factor involucrado	Factor en déficit que determina el tipo de	<ul style="list-style-type: none"> • Factor VIII • Factor IX

	hemofilia (A o B).	
Tipo de hemofilia	Forma de presentación de la enfermedad.	<ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia congénita • Hemofilia adquirida
Severidad de la enfermedad	Gravedad de la enfermedad según los niveles en sangre del factor de la coagulación en déficit	<ul style="list-style-type: none"> • Leve (5% a 40%) • Moderada (1% a 5%) • Severa (<1%)
Servicio de procedencia	Área del Hospital de Clínicas de la cual es derivado el paciente.	<ul style="list-style-type: none"> - Internación - Ambulatorio (Unidad Académica de Hematología / Unidad Académica de Hemoterapia y Medicina Transfusional / Clínicas Médicas A y C/ Unidad de Hemostasis y Trombosis).
Presencia o ausencia de inhibidor	Presencia o ausencia del inhibidor en la sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente
Títulos de inhibidor FVIII	Valor de inhibidor contra el factor VIII obtenido mediante el método de Bethesda	UB/mL
Títulos de inhibidor FIX	Valor de inhibidor contra el factor IX obtenido mediante el método de Bethesda	UB/mL

Potencia del inhibidor	Poder del inhibidor según la cuantificación de sus títulos.	<ul style="list-style-type: none"> • Alta: > 5 UB/mL • Baja: < 5 UB/mL
Dosificación de FVIII	Cantidad dosificada de FVIII de la coagulación en el plasma.	%
Dosificación de FIX	Cantidad dosificada de FIX de la coagulación en plasma.	%
APTT	Tiempo que tarda en coagular el plasma luego de agregar calcio, fosfolípidos y un activador de la vía intrínseca.	Segundos
TP	Tiempo que tarda en coagular el plasma luego de agregar calcio, factor tisular y fosfolípidos.	%
Fibrinógeno derivado	Medida de fibrinógeno estimada por el equipo a partir del valor de TP obtenido.	mg/dL
Fibrinógeno de Clauss	Fibrinógeno funcional, medido en plasma de forma directa, mediante un exceso de trombina en la muestra.	mg/mL

RESULTADOS

Se analizaron los datos de un total de 51 pacientes con hemofilia a los cuales se les solicitó búsqueda de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII o IX de la coagulación, en el Hospital de Clínicas entre los años 2019 y 2023. Del total de pacientes, el 90% (46/51) tenían diagnóstico de Hemofilia tipo A (congénita o adquirida) y solo el 10% (5/51) Hemofilia tipo B (**Tabla I, II**).

Dentro del total de pacientes a quienes se les solicitó el estudio de inhibidor, el 13.04% (6/46) fue positivo, siendo en su totalidad contra el FVIII (6/6). Mientras que ningún estudio resultó positivo para inhibidor del factor IX (**Tabla III**).

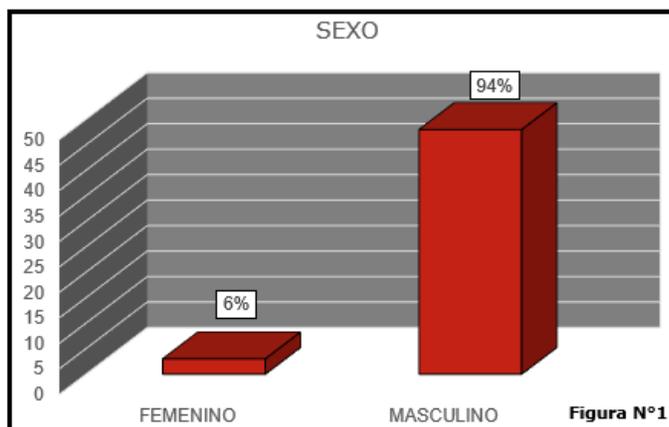
Del total de pacientes, 48 correspondieron al sexo masculino y 3 al femenino (**Tabla IV y Figura N°1**). Se puede observar que la distribución de la edad de estos pacientes se encontró entre los 19 años y los 83 años; siendo la media 40.5 años. (**Figura N°2, Tabla V**).

Frequencies for INHIBIDOR FACTOR VIII ▼

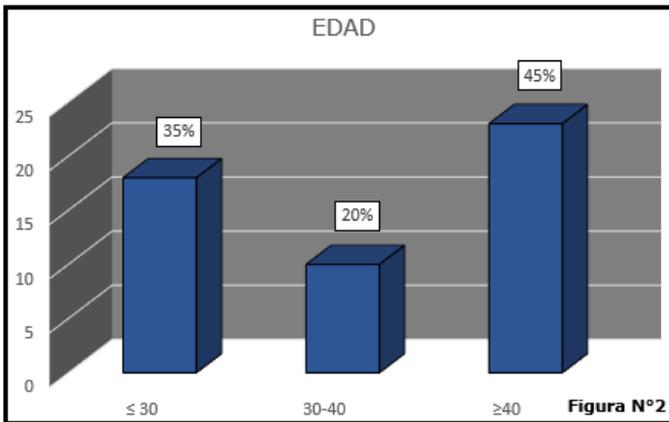
INHIBIDOR FACTOR VIII	Frequency	Percent
NEGATIVO	40	86.957
POSITIVO	6	13.043
Missing	0	0.000
Total	46	100.000

Tabla III

Distribución por sexo en pacientes con Hemofilia

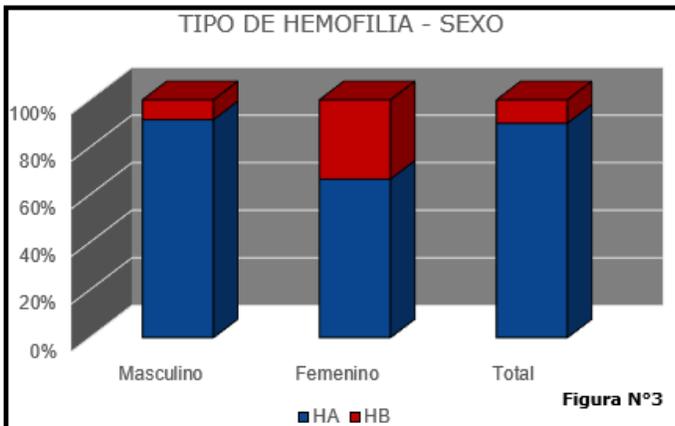


Distribución por edad en pacientes con Hemofilia



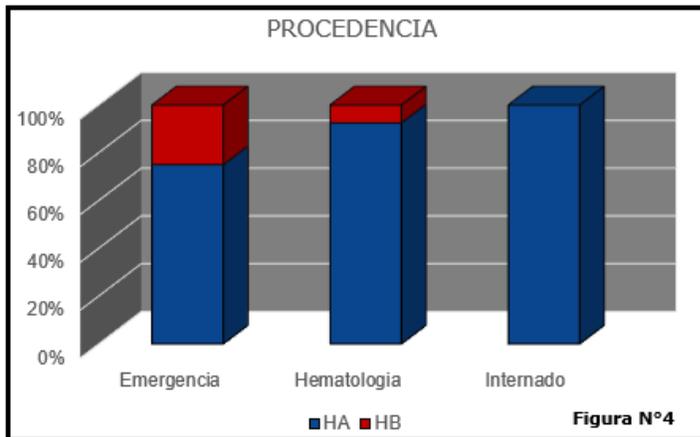
Prosiguiendo con el análisis de los datos, del total de hombres, 44 de ellos presentaron hemofilia A y 4 hemofilia B. En cuanto al sexo femenino, 2 correspondieron a hemofilia A y 1 a hemofilia B (**Figura N°3**).

Caracterización tipo de Hemofilia según sexo



Según el tipo de Hemofilia (A o B), los servicios donde provinieron las solicitudes de análisis de inhibidores fueron: servicio de emergencia, de hematología y de internación (**Figura N°4**).

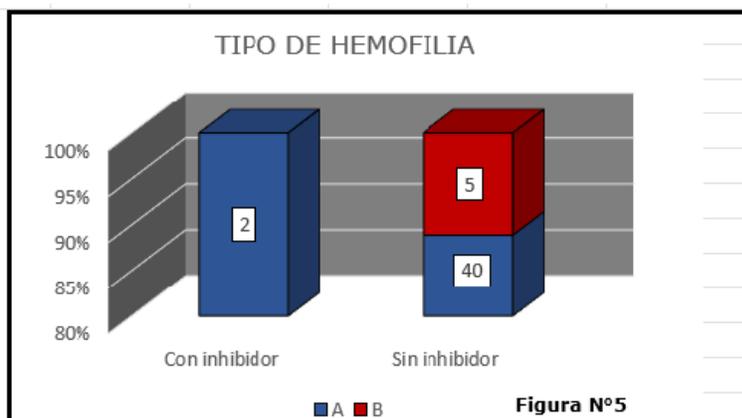
Procedencia en pacientes con Hemofilia



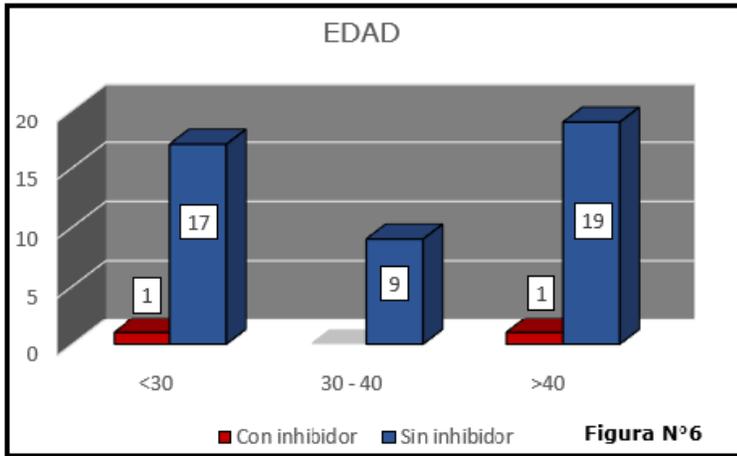
Del total de pacientes, 47 de ellos tenían diagnóstico de hemofilia congénita (A o B), todos de sexo masculino (**Figura N°7**). De estos sólo 2 (4,25%) pacientes obtuvieron resultado de inhibidor positivo, el resto de los pacientes obtuvieron un resultado negativo (95,75%) (**Figura N°5**). De los pacientes con inhibidor (n=2): uno de ellos pertenece al grupo etario < 30 años (21 años) y el otro al grupo > 40 años (58 años) (**Figura N°6**). Ambos presentaron inhibidores contra el FVIII (Hemofilia A) .

En cuanto al grupo de pacientes sin inhibidor (n=45) (**Figura N°5**): La media de edad en este grupo fue 38.97 años (rango 19 - 72 años). De ellos, 5/45 (10,86%) pacientes presentaron hemofilia B y 40/45 (89,14%) hemofilia A.

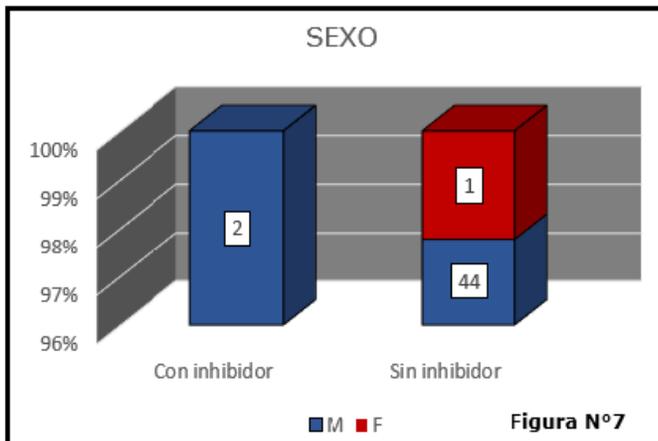
Tipo de Hemofilia (A - B) en pacientes con Hemofilia congénita en presencia o ausencia de inhibidor



Distribución de edad en pacientes con Hemofilia congénita en presencia o ausencia de inhibidor



Clasificación según sexo en pacientes con Hemofilia congénita en presencia o ausencia de inhibidor

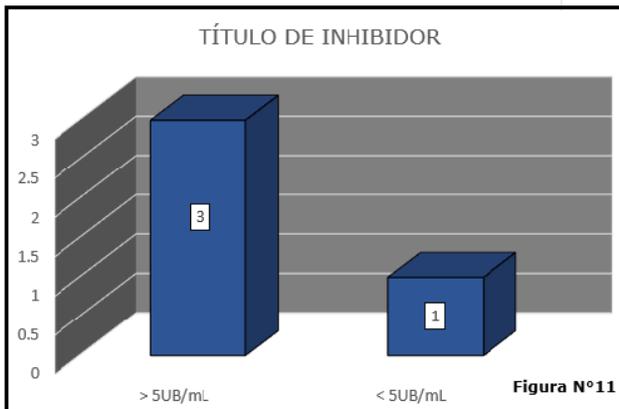


Del total de pacientes analizados, 4/51 presentaron hemofilia adquirida y todos ellos con presencia de inhibidores contra el FVIII (4/4). Con respecto al sexo, 2 pacientes pertenecen al sexo masculino y 2 al femenino (**Figura N°8**). El promedio de edad de estos pacientes fue de 58.75 años (rango 40 - 76 años) (**Figura N°9**). Según la procedencia de la solicitud, 2 provenían del servicio de emergencia, y 2 al sector de internación (**Figura N°10**).

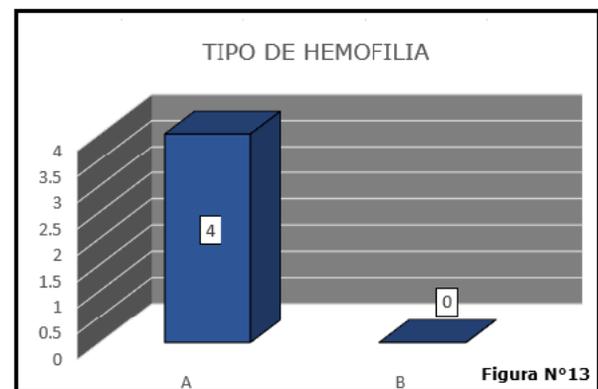
Todos los pacientes presentaron Hemofilia severa por presentar un nivel de factor VIII < 1% (**Figura N°11**).

En cuanto a la titulación del inhibidor se puede observar que únicamente un paciente presentó una titulación baja (4,4 UB/mL), mientras que los 3 restantes presentaron titulaciones mayores (14, 517, y 1069 UB/mL) (**Figura N°12**).

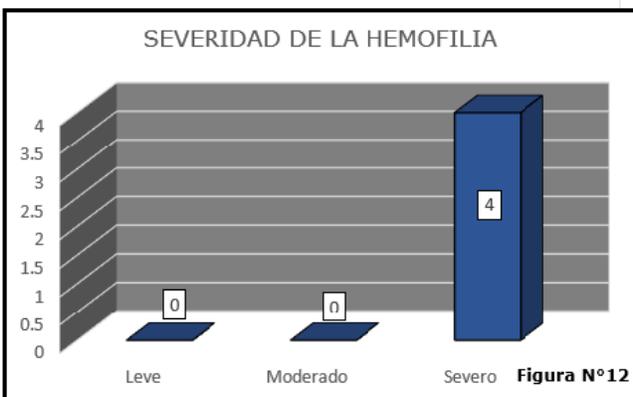
Distribución según título de inhibidor en pacientes con Hemofilia adquirida



Distribución según tipo de Hemofilia (A - B) en pacientes con Hemofilia adquirida



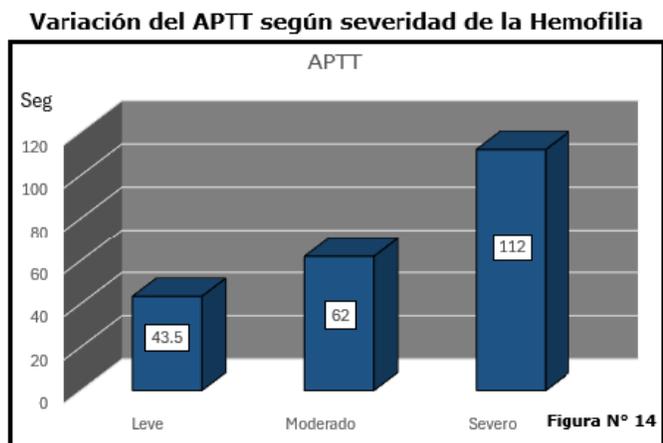
Distribución según severidad en pacientes con Hemofilia adquirida



En cuanto a la relación del nivel de FVIII con los parámetros de las pruebas globales de la coagulación analizados (TP, APTT y fibrinógeno), dado que no a todos los pacientes se les solicitaron estos estudios, se realizó un subanálisis de la población con los pacientes que contábamos con dichos datos (n = 25).

En este grupo de pacientes, no se observó una correlación entre el fibrinógeno, TP, y el nivel de FVIII, estos parámetros se encontraron dentro del rango de referencia a pesar de niveles bajos de FVIII (no encontrando relación entre las variables).

No obstante, se obtuvo una relación entre el APTT y los niveles de FVIII, donde pacientes con menor cantidad de factor obtuvieron un APTT más prolongado (**Figura N°14**).



DISCUSIÓN

La población del estudio resultó ser muy pequeña ($n = 51$), lo cual era esperable dado el conocimiento de la prevalencia de la hemofilia en nuestro país, y que solo se incluyeron a los pacientes usuarios del Hospital de Clínicas "Dr Manuel Quintela" (adultos), en un periodo de 4 años.

Del total de pacientes, el 92% (47/51) presentó hemofilia congénita (A o B), mientras que el restante 8% (4/51) presentó hemofilia adquirida A. Esto es consistente con la prevalencia de la enfermedad a nivel mundial, donde la hemofilia congénita tiene predominancia sobre la adquirida.

Ningún paciente tuvo diagnóstico de hemofilia adquirida B. Esto podría deberse a que el factor VIII tiene una estructura y función que lo hace más propenso a desarrollar anticuerpos cuando hay disrupciones inmunológicas, como enfermedades

autoinmunes, neoplasias o durante el embarazo o puerperio, en comparación con el factor IX **(21)**.

También destacamos que el 100% de los pacientes que presentaron hemofilia congénita fueron hombres, lo que es esperable debido a la herencia recesiva ligada al cromosoma X de la enfermedad.

En cambio, en el grupo de hemofilia adquirida, a pesar de contar con un número de pacientes mucho menor, se observaron tanto hombres como mujeres, lo cual también fue un hallazgo esperado, debido a que esta entidad no tiene diferencias por sexo en adultos mayores, exepctuando el pico de incidencia que se observa en mujeres en edad fértil (de 19 a 40 años) **(22)**.

Dentro del grupo de hemofilia adquirida encontramos 4 pacientes, de los cuales la totalidad provenían del servicio de emergencia y de internación. Si bien, al no tener acceso a la historia clínica, desconocemos el motivo de ingreso en dichos servicios, el hecho de que provengan de los servicios mencionados, reafirma la gravedad de la presentación de esta enfermedad.

La edad promedio del grupo de hemofilia adquirida (rango obtenido de 40 a 76 años) no coincide con los picos conocidos y mencionados para dicha enfermedad (de 19 a 40 años y de 64 a 78 años). Esto puede deberse al pequeño número de pacientes que se manejó en este grupo, siendo los resultados poco representativos. Continuando con el análisis, el número de pacientes que presentaron inhibidores contra algún factor de la coagulación (VIII o IX) también fue muy pequeño (6 pacientes), por lo cual el análisis de los datos se vio muy limitado.

Los 6 pacientes (2 con HC y 4 con HA) tuvieron un resultado positivo a la búsqueda del inhibidor del FVIII, lo cual representa un 11.76% del total. Por otra parte, no hubo ningún paciente con Hemofilia B que presentara inhibidor positivo.

De acuerdo a la literatura científica el desarrollo de inhibidores es la complicación más importante del tratamiento de la hemofilia y se presenta más frecuentemente en pacientes con hemofilia A. Sumado a esto, la complicación es más frecuente en pacientes con hemofilia severa. Esto coincide con nuestro resultado, donde todos los pacientes que desarrollaron inhibidores presentaron hemofilia severa (A o B), dado por un nivel del factor de la coagulación involucrado circulante < 1%.

El desarrollo de inhibidores es la complicación más frecuente en pacientes con hemofilia A que con hemofilia B, lo cual también se cumple en este caso (los 6 pacientes con inhibidores presentaron hemofilia A).

Resulta dificultoso realizar una comparación entre el grupo de pacientes que presentó inhibidores y el que no, dado el pequeño tamaño de la población, ya que no es estadísticamente representativa.

Con respecto a los valores obtenidos de APTT, TP y fibrinógeno, debido a que solo a 25 pacientes se les solicitaron estas pruebas globales de coagulación junto a la solicitud de inhibidor, únicamente se analizó esta subpoblación. Se observó una asociación entre los niveles de factor y el APTT, donde a menor cantidad de factor (expresado por la severidad de la enfermedad) se ve una mayor prolongación del APTT. Esta asociación es esperable y ratifica la utilidad de este estudio para iniciar el algoritmo diagnóstico ante pacientes con sospecha de hemofilia.

CONCLUSIONES

La hemofilia es una enfermedad de baja prevalencia, cuya forma de presentación más habitual es la hemofilia congénita A. Este trastorno afecta principalmente a los hombres debido a su patrón hereditario, el cual está ligado al cromosoma X.

El desarrollo de inhibidores en pacientes con hemofilia es una complicación poco frecuente pero grave. Es importante continuar estudiando este fenómeno para descubrir nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.

El estudio del tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) es una herramienta esencial para el diagnóstico precoz de la hemofilia, donde un valor elevado, junto a una presentación clínica compatible, debe hacernos sospechar la enfermedad.

A pesar de los avances en el conocimiento y tratamiento de la hemofilia, aún existen numerosas interrogantes sobre sus mecanismos de acción, opciones terapéuticas nuevas y estrategias de manejo a largo plazo. Por ello, resulta imprescindible continuar investigando para mejorar la calidad de vida de los pacientes que viven con esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, Blanchette V. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jun 24;7(1):45. doi: 10.1038/s41572-021-00278-x. PMID: 34168126.
2. Fondo Nacional de Recursos - Medicina Altamente Especializada.
3. Sambolino Fabiana, Medina Vania, Bentos Jimena, Torres Rommel, Berro Maximiliano, Canessa Cecilia et al . Evaluación de profilaxis con factor VIII de origen plasmático en pacientes con hemofilia A severa. *Rev. Méd. Urug.* [Internet]. 2022 Dic [citado 2024 Mayo 14] ; 38(4): e201.
4. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, Germini F; Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med*. 2019 Oct 15;171(8):540-546. doi: 10.7326/M19-1208. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31499529.
5. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, Blanchette V. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jun 24;7(1):45. doi: 10.1038/s41572-021-00278-x. PMID: 34168126.
6. Mingot-Castellano ME, Rodríguez-Martorell FJ, Nuñez-Vázquez RJ, Marco P. Acquired Haemophilia A: A Review of What We Know. *J Blood Med*. 2022 Nov 23;13:691-710. doi: 10.2147/JBM.S342077. PMID: 36447782; PMCID: PMC9701517.
7. Mazzucconi MG, Baldacci E, Ferretti A, Santoro C. Acquired Haemophilia A: An Intriguing Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020 Jul 1;12(1):e2020045. doi: 10.4084/MJHID.2020.045. PMID: 32670523; PMCID: PMC7340240.
8. Mingot-Castellano ME, Rodríguez-Martorell FJ, Nuñez-Vázquez RJ, Marco P. Acquired Haemophilia A: A Review of What We Know. *J Blood Med*. 2022 Nov 23;13:691-710. doi: 10.2147/JBM.S342077. PMID: 36447782; PMCID: PMC9701517.
9. Carcao M., Goudemand J. LOS INHIBIDORES EN LA HEMOFILIA: INFORMACIÓN BÁSICA Quinta edición. World Federation of Hemophilia (WFH) [Internet]. 2018, Nov. [citado 29 de mayo de 2024].
10. Liu W, Lyu C, Wang W, Xue F, Chen L, Li H, Chi Y, Ma Y, Wu R, Fang Y, Zhang L, Yang R. Risk factors for inhibitors in hemophilia A based on RNA-seq and DNA methylation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Sep 5;6(6):e12794. doi: 10.1002/rth2.12794. PMID: 36090157; PMCID: PMC9445143.
11. García-Chávez J, Majluf-Cruz A. Acquired hemophilia. *Gac Med Mex*. 2020;156(1):67-77. English. doi: 10.24875/GMM.19005469. PMID: 32026881.
12. Mazzucconi MG, Baldacci E, Ferretti A, Santoro C. Acquired Haemophilia A: An Intriguing Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020 Jul 1;12(1):e2020045. doi: 10.4084/MJHID.2020.045. PMID: 32670523; PMCID: PMC7340240.
13. Tiede, A., Collins, P., Knoebl, P., Teitel, J., Kessler, C., Shima, M., Di Minno, G., d'Oiron, R., Salaj, P., Jiménez-Yuste, V., Huth-Kühne, A., & Giangrande, P.

- (2020). International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Hematológica*, 105(7), 1791–1801.
14. Blanco Alicia, Kordich Lucia. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia. Segunda edición. Impreso en la Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires. Calle 6 N° 1344 (1900) La Plata.
 15. Carcao M., Goudemand J. LOS INHIBIDORES EN LA HEMOFILIA: INFORMACIÓN BÁSICA Quinta edición. World Federation of Hemophilia (WFH) [Internet]. 2018, Nov. [citado 29 de mayo de 2024].
 16. Carcao M., Goudemand J. LOS INHIBIDORES EN LA HEMOFILIA: INFORMACIÓN BÁSICA Quinta edición. World Federation of Hemophilia (WFH) [Internet]. 2018, Nov. [citado 22 de octubre de 2024].
 17. Castiglioni, M. B., Insagaray, J., & Rodríguez, I. (2020). Primera experiencia de tratamiento con emicizumab en un paciente con hemofilia A severa e inhibidor de alto título en Uruguay. *Anales de la Facultad de Medicina*, 7(2).
 18. Fondo Nacional de Recursos - Medicina Altamente Especializada.
 19. Castiglioni, M. B., Insagaray, J., & Rodríguez, I. (2020). Primera experiencia de tratamiento con emicizumab en un paciente con hemofilia A severa e inhibidor de alto título en Uruguay. *Anales de la Facultad de Medicina*, 7(2).
 20. Boggia B., Lemos F., Mezzano R., Tiscornia A., Segovia A. PRIMERA GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA DE HEMOFILIA. URUGUAY; 2013.
 21. Amador-Medina LF, Vargas-Ruiza ÁG. Hemofilia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(6):638-643.
 22. Carcao M., Goudemand J. LOS INHIBIDORES EN LA HEMOFILIA: INFORMACIÓN BÁSICA Quinta edición. World Federation of Hemophilia (WFH) [Internet]. 2018, Nov. [citado 30 de septiembre de 2024].

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer al personal del Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” por brindarnos los datos anonimizados para la realización de este estudio.

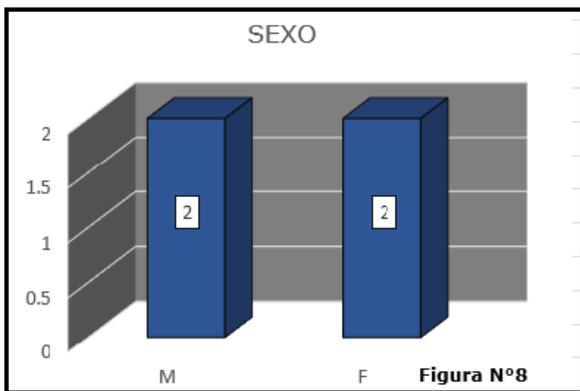
También a las docentes orientadoras Cecilia Canessa, Paola Turcatti y Agustina Otegui quienes supervisaron y trabajaron activamente con los investigadores para la realización de este proyecto.

Finalmente, destacar la participación del Departamento de Métodos Cuantitativos y la coordinadora de la Unidad Curricular de Metodología Científica Silvina Bartesaghi quien estuvo disponible en todo momento para asesorar a los participantes.

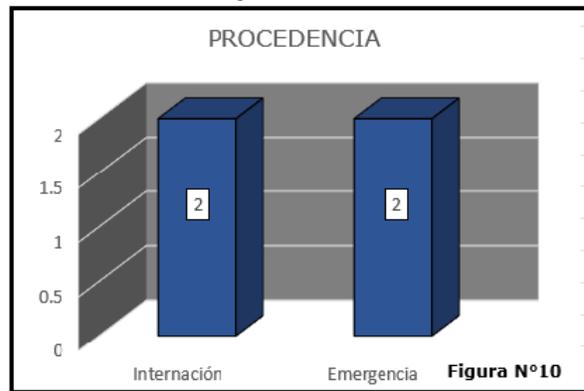
ANEXO

Gráficas

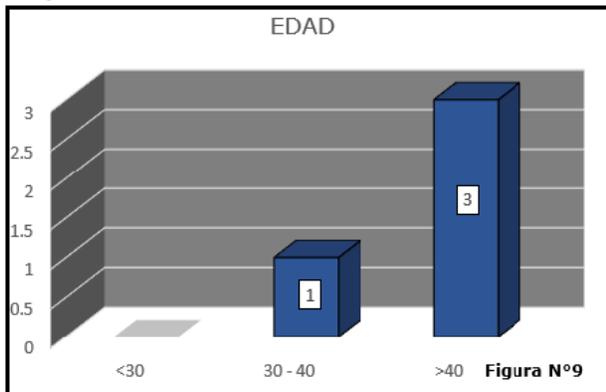
Distribución según sexo en pacientes con Hemofilia adquirida



Distribución según procedencia en pacientes con Hemofilia adquirida



Distribución de edad en pacientes con Hemofilia adquirida



Tablas

Frecuencias for Hemofilia A

Hemofilia A	Frequency	Percent
SI	46	90.196
NO	5	9.804
Missing	0	0.000
Total	51	100.000

Tabla I

Frecuencias for Hemofilia B

Hemofilia B	Frequency	Percent
NO	46	90.196
SI	5	9.804
Missing	0	0.000
Total	51	100.000

Tabla II

Frecuencias para Sexo

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
M	48	94.118
F	3	5.882
Ausente	0	0.000
Total	51	100.000

Tabla IV

Descriptive Statistics

	Edad
Valid	51
Missing	0
Mean	40.549
Std. Deviation	16.571
Minimum	19.000
Maximum	76.000

Tabla V

Frecuencias para aPTT

aPTT	Frecuencia	Porcentaje
36	1	1.887
38	1	1.887
40	1	1.887
42	1	1.887
45	1	1.887
46	5	9.434
48	2	3.774
49	1	1.887
51	1	1.887
54	1	1.887
62	1	1.887
64	1	1.887
65	1	1.887
67	1	1.887
92	1	1.887
94	1	1.887
108	1	1.887
112	1	1.887
114	1	1.887
116	1	1.887
122	1	1.887
>100	1	1.887
Ausente	26	49.057
Total	53	100.000

Tabla VI