

Uso del complejo protrombínico en la hemofilia A con inhibidores del factor VIII. Reporte de un caso

Por los Dres.:

Se describe un paciente que presentó leucemia de tipo megacariopoyética como rase terminal de una mielofibrosis de evolución acelerada. Se estudió la sangre periférica mediante microscopía óptica y electrónica, y se pudo observar gran cantidad de macroplaquetas dismórficas y células blásticas que por su tamaño, características citoplasmáticas y ausencia de nucléolos, fueron clasificados como micromegacariocitos. Otro hallazgo sobresaliente fue la elevación de la HbF.

Dorticós, E. y otros. *Uso del complejo protrombínico en la hemofilia A con inhibidores del factor VIII. Reporte de un caso. Rev Cub Med 19: 2, 1980.*

Se comunica el caso de un paciente hemofílico A con un inhibidor del factor VIII y un hematoma intrabdominal. En su tratamiento se utilizaron drogas inmunosupresoras y se realizaron plasmaféresis seriadas. Como complicación presentó un absceso perirrenal. En la preparación para una lumbotomía mínima y drenaje del absceso, se utilizó, con buenos resultados, un complejo protrombínico no activado. Se comentan las indicaciones del complejo protrombínico y los posibles mecanismos que le permiten controlar el sangramiento en los pacientes hemofílicos A con inhibidores del factor VIII

La presencia de inhibidores del factor VIII en los pacientes con hemofilia A, continúa siendo una situación de difícil manejo terapéutico, fundamentalmente cuando existen episodios de sangramientos intensos, la indicación de una conducta quirúrgica, o ambos.

Los inhibidores del factor VIII frecuentemente son anticuerpos del tipo Ig G4,¹ por lo que la administración de drogas inmunosupresoras tiene una base racional.¹² En el tratamiento de esta compli-

cación también se han recomendado las plasmaféresis seriadas, así como la exsanguinotransfusión, para tratar de extraer de la circulación la mayor cantidad de anticuerpos.³⁴ También se han indicado los concentrados de factor VIII de origen humano o animal, en cantidades suficientes para neutralizar el inhibidor.¹ Recientemente han aparecido en la literatura, informes sobre el uso de concentrados de plaquetas en estos casos.⁵

Sin embargo, estas medidas terapéuticas utilizadas aisladas o conjuntamente, no proporcionan resultados satisfactorios, sobre todo cuando la tasa del inhibidor es elevada.

Especialista del departamento Clínica Adulto.
Médico especialista del departamento de coagulación.

173

En 1972, *Fekete y colaboradores* describieron el empleo del complejo protrombínico activado para controlar el sangramiento en pacientes hemofílicos con inhibidores.⁶ Con posterioridad, diferentes autores han informado sus experiencias en el tratamiento de estos enfermos, con los complejos protrom- bínicos activados y no activados.^{71B}

El objetivo de este trabajo es la comunicación de un paciente hemofílico A con un inhibidor del factor VIII, en el que se utilizó un complejo protrombini- co no activado (CPNA).

Informe del caso

Paciente BDG, de la raza blanca, de 24 años de edad, hemofílico A. Ingresó en nuestro servicio en el año 1969, con un hematoma intrab- dominal postraumático en el hemiabdomen izquierdo. El enfermo mejoró con la administración de crioprecipitado y fue dado de alta.

Evolutivamente reingresó en varias ocasiones por dolor y aumento de tamaño del tumor abdominal.

En el mes de mayo de 1975, durante uno de estos cuadros, se le realizó un urograma descendente, donde se observó un aumento de volumen del riñón izquierdo y moderada piel- caliectasia, con compresión de la unión piel- ureteral y del uréter izquierdo por el hematoma abdominal. Se planteó la conducta quirúrgica, pero el hecho de presentar un inhibidor dei factor VIII (30 U/ml), no hizo posible la intervención. Fue dado de alta con tratamiento in- munosupresor.

En diciembre de 1975 reingresó por última vez por fiebre, melena y reacción peritoneal y además aumento de volumen del tumor abdominal. Se realizó una nueva dosificación del inhibidor que fue negativa y se trató con crio- precipitado y antibióticos. El enfermo se agravó evolutivamente y se comprobó abombamiento y dolor en la fosa lumbar izquierda. Se hizo un urograma que condujo al planteamiento de una hidronefrosis con pionesfrosis, un absceso perinefrítico, o ambos. En estudios posteriores los valores del inhibidor se elevaron a 14 U/ml, por lo que se decidió no hacer la

nefrectomía. Se realizaron plasmaféresis seriadas y se inició tratamiento con ciclofosfamida en forma fraccionada, hasta una dosis total de 30 mg/kg, a pesar de lo cual los niveles del inhibidor se mantuvieron elevados (16 U/ml).

Ante la imposibilidad de una cirugía mayor se decidió realizar lumbotomía para drenaje del absceso. En la preparación quirúrgica se utilizó CPNA elaborado en el Banco de Sangre Provincial de La Habana. Se administró una cantidad total de 40 U/kilo de peso divididos en dos dosis. Se realizaron estudios de la coagulación antes de la administración del CPNA y una hora después de la primera dosis (cuadro). Después de la administración del CPNA se hizo evidente una mejoría del tiempo parcial de tromboplastina activado con kaolín (TPT-Kaolín). En estas condiciones se administró la segunda dosis del CPNA y se realizó una lumbotomía mínima con drenaje de abundante material fétido de color carmelita oscuro. El sangramiento durante el acto quirúrgico fue prácticamente nulo y posteriormente muy escaso. Después de la intervención, el paciente tuvo mejoría transitoria, pero a las 24 horas el TPT-Kaolín era de 160 segundos, con menos de 1% de factor VIII: falleció dos días después en un cuadro de sepsis generalizada.

CUADRO

Pruebas	Valores normales	Valores previos al CPNA	Valores posteriores CPNA
Tiempo de protrombina (seg)	12 - 14	14	12
TPT-Kaolín (seg)	30 - 55	120	90
Tiempo de trombina (seg)	10 ± 1	11	11
Factor II (%)	50 - 200	70	140
Factor VII (%)	68 - 170	50	75
Factor IX (%)	56 - 200	100	200
Factor X (%)	50 - 200	36	200

TPT-Kaolín = Tiempo parcial de tromboplastina activado con kaolín. CPNA = Complejo protrombínico no activado.

En el estudio necrópsico se comprobó la existencia de un hematoma crónico abscedado, que ocupaba la celda renal izquierda, englobando riñón, asas delgadas y gruesas, el páncreas, así como la suprarrenal de ese lado.

DISCUSION

El complejo protrombínico (CP) se utilizó inicialmente en el tratamiento de las deficiencias congénitas de los factores II, VII, IX ó X, pero durante los años su empleo se ha extendido a otras afecciones adquiridas,¹⁷ entre ellas:

1. Los sangramientos producidos por la sobredosis de cumarínicos.
2. Los déficits de vitamina K.
3. La enfermedad hemorrágica del recién nacido y el prematuro.
4. Las enfermedades hepáticas.
5. Los inhibidores del factor VIII.

Con el objetivo de determinar su utilidad en las diferentes afecciones, así como sus indicaciones y contraindicaciones, se constituyó en Viena en 1973 y posteriormente en 1976, un grupo de trabajo sobre el uso clínico de los concentrados que contienen factor IX.^{18,19}

Se acepta que tanto el complejo protrombínico activado, como el no activado, son útiles en el tratamiento de la hemofilia A con inhibidores del factor VIII, aunque algunos autores aconsejan su uso sólo en casos de sangramientos que comprometan la vida.

El mecanismo por el cual el complejo protrombínico es capaz de controlar el sangramiento en estos pacientes, no ha sido aún esclarecido. La actividad coagulante del complejo protrombínico probablemente está dada fundamentalmente por la presencia del factor X activado (Xa), que junto con el factor V y los fosfolípidos, convertirán la protrombina en trombina. Las grandes cantidades de factor VII acelerarían la coagulación a través del sistema extrínseco. Estos mecanismos, por lo tanto, obviarían la función del factor VIII en el proceso de la coagulación. Además, el factor Xa y la formación resultante de trombina podrían disminuir la antitrombina III circulante y mejorar la hemostasia.

A favor de este planteamiento está un trabajo en que se comprobó disminución de la actividad de la antitrombina III en el 30% de los casos que recibieron complejo protrombínico activado.²⁰

El problema que se plantea sobre la relación de los niveles de antitrombina III y fenómenos trombóticos es de gran interés, sin embargo, varios investigadores no han podido demostrar correlación. Se ha señalado que la existencia de niveles bajos de antitrombina III en las hepatopatías es un factor predisponente a las trombosis.²¹

Otro elemento que contribuiría a lograr un mejor mecanismo hemostático sería la posibilidad de que el factor IX activado sustituya al factor VIII como cofactor de las plaquetas.⁰

Vermylen demostró en su estudio que tras la inyección de complejo protrombínico activado, se observaba un aumento de la actividad coagulante de las plaquetas.²²

En el estudio realizado a varios CP, se ha confirmado la presencia de cantidades variables de la IXa, Xa y trombina. Se encontraron unas moléculas diferentes a las de los anteriores factores, con un tamaño molecular mayor que el del factor II ó el del X. Esto sugiere la idea de la existencia de un dímero de Xa o de un complejo binario intermedio Xa-II.²³

También se ha señalado la posible existencia de un componente hemostático de naturaleza desconocida, capaz de controlar la acción del inhibidor.²³

Las complicaciones más frecuentemente informadas han sido: la hepatitis, los episodios tromboembólicos y la coagulación intravascular diseminada (CID).^{17,24,25} Algunos autores señalan que no se ha demostrado que la incidencia de hepatitis sea mayor con el uso de los CP que con otros h[^].modsri-vados.⁹

En los pacientes sin inhibidores se han observado múltiples casos de CID y trombosis secundarios a la adminis-

tracion de CP. Estas complicaciones pueden ser fatales y parecen ser peores en los casos con hepatopatías.²⁵ Sin embargo, otros autores no han encontrado graves problemas con el uso de CP en enfermos hepáticos.^{20,27} Es de destacar que en los enfermos con inhibidores las complicaciones tromboembólicas no son habituales.²⁸

La utilización de heparina en dosis de 5-10 u/ml de concentrado ha sido eficaz para inhibir la trombogénesis en el conejo. Esta medida se ha utilizado en los humanos, pero en ocasiones no ha logrado evitar las trombosis.²¹

En nuestro enfermo se obtuvo una buena respuesta clínica y de laboratorio con el

CPNA, sin que se hicieran evidentes complicaciones de tromboembolismo ni CID. Su evolución fetal fue secundaria a un cuadro de sepsis generalizada a punto de partida de un absceso perirrenal. Estas complicaciones podían haber sido solucionadas con un tratamiento quirúrgico oportuno y que fue imposible practicar por la presencia del inhibidor.

Esta experiencia nos muestra una vez más lo difícil que es el manejo de estos pacientes cuando desarrollan un inhibidor del factor VIII. La efectividad del tratamiento con el complejo protrombínico en nuestro enfermo, coincide con lo informado por otros autores.^{29,31}

SUMMARY

Dorticos, E. et al. *The use of prothrombin complex in hemophilia A with factor VIII inhibitors. A case report.* Rev Cub Med 19: 2, 1980.

A case of a patient with hemophilia A, a factor VIII inhibitor and an intra-abdominal hematoma is reported. Immunosuppressive drugs were administered and serial plasmapheresis were conducted. A perirenal abscess presented as a complication. In his preparation for a minimal lumbotomy and abscess drainage a non-activated prothrombin complex was successfully used. Indications for prothrombin complex and the possible mechanisms enabling bleeding control in patients with hemophilia A and factor VIII inhibitors are commented.

RÉSUMÉ

Dorticos, E. et al. *Emploi du complexe prothrombique dans l'hémophilie A avec des inhibiteurs du facteur VIII. Rapport d'un cas.* Rev Cub Med 19: 2, 1980.

Les auteurs rapportent le cas d'un patient hémophile A avec un inhibiteur du facteur VIII et un hématome intraabdominal. Le traitement comprenait l'emploi de médicaments immunosuppresseurs et la réalisation de plasmaphéreses sériées. Comme complication, il a présenté un abcès périrénal. Dans la préparation pour une lombotomie minimale et drainage de l'abcès, on a utilisé un complexe prothrombique non activé avec des résultats satisfaisants. Les indications du complexe prothrombique sont commentées, ainsi que les possibles mécanismes lui permettant de contrôler le saignement chez les patients hémophiliques A avec des inhibiteurs du facteur VIII.

PE3KME HOPTHKOC, E. H. ED. ИpHMeHeHHe нпOTpOMÖHHOBOpO
KOMIUIeK- ca нpH reMopuimi A c HHKÖHTopaMH cbaKTopa yill.
I@\\$opMaunfl oÄHoroCJiyqan, Rev- Cub Ksd 19: 2, I98o.

B• HacTOümeü paöTe iiHcbopMHpyeTCH cjiirqaö ojmorо nautfeHTa,-
CTpa^aiomero reMotaneii A c hhhöhtopom cpaKTopa VIII h BHyT pn
öpiouihofi reMaTOMoa. B ;ie^eman aToro ñamieHTa öhjih ncnojif 30B3HH
HMMVHOCynpeCOPHHe HapKOTZKH n ÖHJffl lipOBei;eHH..CepHH HHe
iua3MaqL;jepe3H.IlöpHTOHajijfiHö aßcucc npH stom hbkjich oc JIIO\$HSHK6M.
ИpJ3 nOATOTOBKS MMHHMaJItHOif JiyMOOTOMKK H ApeHa- sca
aöciicca 6m npiiwsHeH c xodohlhmh pe3yjiLTaTамH HeakraB- hhü
npOTpoMöHHOBHH KOMiuiеKc. OöcyxwamTCH noKasaTejm npoT-
pOMÖHHOBOpO KOMn.ieKCñ H B03M0XHM3 MexaHH3MH,
n03EOJIIHiOiHHe-
KOHTpojнпoBaTB KpoBOTGHeHBe y naixEeüTa, CTpaßaamero reMo- A c
HÖHTopaMH \$aKTopa yill.

BIBLIOGRAFIA

1. Biggs, R. Human blood coagulation haemos- tasia and thrombosis. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1972.
2. Green, D. Suppression of an antibody to factor VIII by a combination of factor VIII and cyclophosphamide. Blood 37: 381, 1971.
3. Strauss, H. S. Acquired circulating anticoagulants in hemophilia A. New Engl J Med 281: 866, 1969.
4. Sultan, Y. et al. Treatment of inhibitors to factor VIII with activated prothrombin concentrate. New Engl J Med 291: 1067, 1974.
5. Bloom, At.; R. D. Mutton. Fresh-platelet transfusions in haemophilic patients with factor VIII antibody. Lancet 2: 369, 1975.
6. Fekete, L.V. et al. Auto-factor IX concentrate. A new therapeutic approach to treatment of hemophilia A patients with inhibitors. XIV International Congress of Hematology. Abstr. 295. San Paulo, Brazil, 1972.
7. Abilgaard, C. F. et al. Prothrombin complex concentrate (Konyne) for patients with factor VIII inhibitors. Blood. 44 : 933, 1974.
8. Yol ken. R. Fl.; M. VI. Filigartner. Prothrombin complex concentrates. Uses in treatment of hemophiliacs with factor-VI 11 inhibitors. Am J Dis Child 132: 291, 1978.
9. Blatt, P. M. et al. Treatment of anti-factor VIII antibodies. Throm Haemostas 38, 514, 1977.
10. Mag all on Martínez, M. y colaboradores. Nuevas perspectivas en el tratamiento sus- titutivo de los enfermos hemofílicos A con inhibidores específicos contra factor VIII. Sangre 23: 47, 1978.
11. Hampton, J. W. et al. Detectable plasma factor VIII activity demonstrated in anamnestic hemophilia after activated prothrombin concentrate. Clin Res 23: 523, 1975.
12. Kelly, P.; J. Priner. Management of factor VIII inhibitors with standard prothrombin complex concentrates. Clin Res 23: 523, 1975.
13. English, P. J. et al. Traumatic rupture of the liver in a haemophilic patient with factor VIII inhibitors. Lancet I: 1299, 1976.
14. English, P. J. et al. Factor VIII inhibitor bypassing activity. Lancet 11: 207, 1976.
15. Brackmann, M. M.; M. Egll. Inhibitors to factor VIII and IX. Workshop of Viena, 1976.
16. Sonoda, T. et al. Use of prothrombin complex concentrates in the treatment of an hemophilic patient with an inhibitor of factor VIII. Blood 47: 963, 1976.
17. Menache, D.; M. C. Guillin. The use of factor IX concentrate for patients with conditions other than factor IX deficiency. Br J Haematol 31: 247, 1975.
18. Menache, D. Clinical use of factor IX con- centrates. Throm Diath Haemorrh 33: 30, 1975.
19. Medizinische Universitätsklinik Wien and Immuno AG. Workshop on inhibitors of factors VIII and IX. Facultas-Verlag. Vienna, ___ 1977.
20. Kurczynski, E. M.: J. A. Penner. Activated prothrombin concentrate for patients with factor VIII inhibitors. New Engl J Med 291: 164, 1974.
21. Campbell, E. W, et al. Therapy with factor IX concentrate resulting in DIC and throm- boembolic phenomena. Transfusion 18: 94, 1974.
22. Vermylen, J. et al. Evidence that 'activated' prothrombin concentrates entrance platelet coagulant activity. Brit Journ Hae- mat 38: 235, 1978.
23. Tish Koff, G. M. Prothrombin complex to treat factor VIII inhibition. New Engl J Med 292: 754, 1975.
24. Menache, D. International Committee Co- munication. Report of the task force on the clinical use of factor IX concentrates. Thrombosis and Haemostasis. J Internat Soc Thromb Haemat 35: 748, 1976.
25. Marassi, A. et al. Thromboembolism following prothrombin complex concentrates and major surgery in severe liver disease. Thromb Haemost 39: 248, 1978.
26. Blatt, P. M.; H. R. Roberts. Prothrombin complex concentrates in liver disease. Lancet 11: 189, 1975.
27. Dioguardi, N.; P. M. Mannucci. Prothrombin complex concentrates in liver disease. Lancet

- 11: 188, 1976.
28. *Stenlojerg, S.; J. Jorgensen. Activated F IX Concentrate (FEIBA) used in the treatment of haemophilic patients with antibody to factor VIII. Acta Med Scand 203: 471, 1978.*
29. *Allain, J. D.; G. R. Krieger. Prothrombin- complex concentrate in treatment of classical haemophilia with factor VIII antibody. Lancet 2: 1203, 1975.*
30. *Deykin, D. Factor VIII inhibitors. New Engl J Med 191: 205, 1974.*
31. *Roberts, H. R. et al. A clinical and experimental study of acquired inhibitors to factor VIII. Blood 26: 805, 1965.*