

Hemofilia A adquirida: reporte de un caso y revisión de la literatura

Acquired haemophilia A: case report and literature review

► Claudia Sossa^{1,2}, Sara Jiménez^{1,3}, Ángela Peña^{1,2}, Luis Salazar^{1,2}, William Castellanos^{1,2}, Julián Gelves⁴

¹Departamento de Hematología y Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Fundación Oftalmológica de Santander, Clínica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL) (Bucaramanga, Colombia).

²Facultad de Medicina, Departamento Medicina Interna, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB) (Bucaramanga, Colombia).

³Banco de Sangre Higuera Escalante, Fundación Oftalmológica de Santander, Clínica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL) (Bucaramanga, Colombia).

⁴Departamento Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander (UIS) (Bucaramanga, Colombia).

Resumen

La hemofilia adquirida A es una enfermedad autoinmune rara caracterizada por la presencia de autoanticuerpos contra el factor VIII de la coagulación; se manifiesta clínicamente como un síndrome hemorrágico, principalmente mucocutáneo, subcutáneo y en tejidos blandos. La etiología es idiopática en la mayoría de los casos; sin embargo, en los pacientes con patologías asociadas, las más frecuentes son enfermedades del colágeno, tumores sólidos, puerperio, tumores hematolinfoides y medicamentos. Está asociada con una morbilidad y mortalidad significativas, fundamentalmente en los pacientes de mayor edad. Describimos el caso de una mujer de 90 años, que debutó con sangrado subcutáneo severo asociado a prolongación del aPTT. En el abordaje diagnóstico, se encontró una actividad del factor VIII marcadamente disminuida y niveles de inhibidores contra el factor VIII elevados (120 BU/ml), sin antecedente previo de trastornos de la coagulación. Se inició tratamiento con corticoides y se adicionó posteriormente ciclofosfamida, logrando disminuir los títulos del inhibidor y acortar el aPTT; no obstante, la paciente falleció a las tres semanas debido a un ataque cerebro-vascular isquémico no relacionado con el tratamiento instaurado.

Palabras clave: Hemofilia adquirida A, autoanticuerpos, factor VIII, unidades Bethesda, corticosteroides, ciclofosfamida, factor VII recombinante activado.

Abstract

Acquired haemophilia A (AHA) is a very rare autoimmune disease characterized by presence of autoantibodies to circulating factor VIII; it manifests clinically as a hemorrhagic syndrome, especially with mucocutaneous, subcutaneous and soft tissues bleeding. Etiology is idiopathic in most cases; the other possible etiologies include collagen diseases, solid tumors, postpartum, hematolymphoid malignancies and drugs. Mortality depends on age, being majority of deaths in elderly people. We described a 93-years-old woman presenting with a severe subcutaneous bleeding showing a prolonged partial thromboplastin time. In the diagnostic approach we found a diminished factor VIII-activity and high inhibitor titer (120 Bethesda units/ml) without a previous history of coagulation disorders. We initiated treatment with corticosteroids and then we added cyclophosphamide to achieve a reduction in the inhibitor titers and short the aPTT, however, patient died after three weeks due to an ischemic stroke unrelated to the prescribed treatment.

Key words: Acquired haemophilia A, autoantibodies, factor VIII, Bethesda units, corticosteroids, cyclophosphamide, recombinant activated factor VII.

Introducción

La hemofilia adquirida A (HAA) es una enfermedad autoinmune poco frecuente causada por la producción súbita de un autoanticuerpo contra epítopes, que genera neutralización o aclaramiento acelerado del factor VIII plasmático en individuos sin historia previa de hemostasia anormal¹. Hace parte de las entidades que se desarrollan por la presencia de anticuerpos circulantes. La mayoría de los anticuerpos circulantes son

inhibidores específicos, que inactivan un único factor de la coagulación. Existe otro tipo de inhibidores no específicos, como los relacionados con el anticoagulante lúpico, que pueden afectar al sistema de coagulación en varios puntos².

El factor VIII es el más comúnmente afectado por anticuerpos adquiridos específicos. La mayoría de anticuerpos o inhibidores contra el factor VIII son IgG y más específicamente IgG4, los cuales no fijan el complemento³. Sin embargo, en enfermedades linfoproliferativas,

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Claudia Sossa, MD, Departamento de Hematología y Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Fundación Oftalmológica de Santander, Clínica Carlos Ardila Lülle (Bucaramanga, Santander, Colombia).
Centro Médico FOSCAL, piso 9, módulo 61 (Bucaramanga, Santander). **Correo electrónico:** csossa@unab.edu.co
Fecha de recepción: 15 de junio de 2010. **Fecha de aprobación:** 1 de septiembre de 2012.

se han descrito también anticuerpos IgM e IgA contra el factor VIII⁴. Los inhibidores de la hemofilia adquirida son de tipo II, es decir, tienen una cinética compleja que no permite una inhibición completa de la actividad del factor VIII⁵.

La incidencia de la HAA varía según la serie de casos publicada. En general, la frecuencia global es de 1 caso por millón de habitantes/año (0.2 a 1.5 casos millón de habitantes/año)⁶. La frecuencia de casos aumenta con la edad, siendo en menores de 16 años alrededor de 0.045 personas/millón/año y en mayores de 85 años hasta 16.6 personas/millón/año⁷.

La edad media al diagnóstico es 74 años, y presenta una relación hombre/mujer cercana a 1:1. Hasta el 85% de los casos ocurren después de los 60 años; el otro pico de una curva bifásica lo aporta, con menos frecuencia, el grupo de edad entre 20 y 30 años, donde aparecen los casos de inhibidores relacionados con el posparto¹.

La morbimortalidad es alta, principalmente en adultos mayores, a causa del alto subdiagnóstico de la enfermedad de base subyacente, de los efectos tóxicos de la inmunosupresión y del elevado potencial para desarrollar sangrados fatales.

La hemofilia adquirida B (inhibidores contra el factor IX) es aún más rara, al igual que la enfermedad por inhibidores contra el factor V, XI e, incluso, XIII⁸. En el 50% de los casos, no se encuentra causa subyacente, especialmente en el adulto mayor, en parte, porque es más difícil investigarlos de manera intensiva e invasiva o porque la edad avanzada es un factor de riesgo adicional independiente para tener hemofilia adquirida⁹. El otro 50% se distribuye en frecuencia entre enfermedades autoinmunes, asociada a embarazo/

puerperio, neoplasias sólidas y hematolinfoides, afecciones dermatológicas y algunos medicamentos, tal como se muestra en la figura 1¹.

La HAA asociada al embarazo/puerperio (7%-21%) es una complicación rara que constituye la causa principal de hemofilia adquirida en menores de 40 años. Usualmente ocurre durante la primera gestación, en los primeros tres meses posparto y hasta un año después de este evento, pero también puede presentarse como complicación hemorrágica durante el parto¹⁰. El inhibidor que circula en el torrente sanguíneo de la madre puede afectar los niveles del factor VII del feto¹¹. A continuación se describe el caso de una mujer de 90 años con HAA.

Descripción del caso

Se trata de una mujer que ingresó al servicio de urgencias por historia de 15 días de aparición súbita y espontánea de equimosis, inicialmente en extremidades superiores, extendiéndose posteriormente a cuello, tórax anterior y extremidades inferiores. Cinco días antes del ingreso, el sangrado subcutáneo aumentó y aparecieron hematomas en miembros superiores, asociados a edema, calor y dolor intenso sobre las lesiones, sin historia de trauma o uso de anticoagulantes. Dos días previos al ingreso tuvo fiebre no cuantificada (figura 2).

Dentro de la historia se encontró constipación y dolor abdominal tipo cólico en hemiabdomen inferior desde seis meses antes, sin sangrado rectal, pérdida de peso o hematuria. Presenta de hipertensión arterial (HTA) desde hace 20 años en manejo con losartán y obesidad desde hace 40 años. Sin historia personal ni

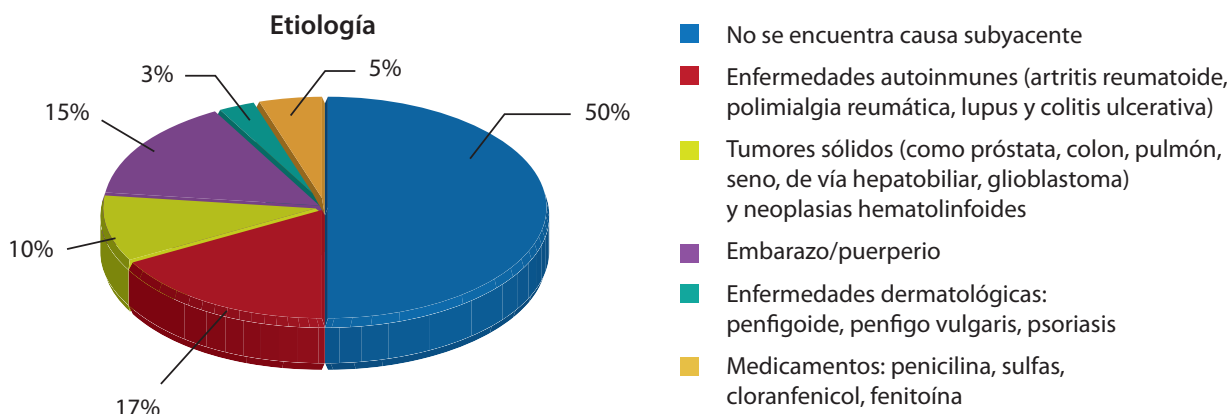


Figura 1. Etiología de la hemofilia adquirida A.

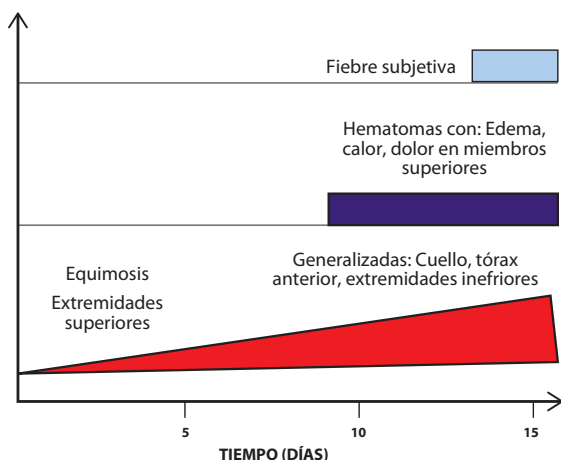


Figura 2. Presentación clínica previa al ingreso.

familiar de episodios hemorrágicos similares al actual. Negó tabaquismo o consumo de alcohol.

Al ingreso, tuvo una tensión arterial en 150/85 mm Hg, taquicardia, taquipnea, sin fiebre, peso: 90 kg, y un índice de masa corporal (IMC) de 35 kg/m². No se documentó sangrado oral ni adenomegalias, ni alteraciones en el tórax o el abdomen. Sin embargo, si se encontraron extensos hematomas en los antebrazos, equimosis en tórax anterior, cuello, miembros inferiores y abdomen (figuras 3a y 3b).

Los exámenes de laboratorio iniciales se registran en la tabla 1. Nivel de aPTT (tiempo parcial de

tromboplastina activada) prolongado más de 180 segundos, tiempo de protrombina (TP) normal. Prueba de mezclas (aPTT cruzado) sin acortamiento o corrección. Los niveles de factor VIII de la coagulación (tabla 2) fueron menores al 1%, títulos del inhibidor contra el factor VIII elevados, niveles de factores IX y XI normales, y anticoagulante lúpico negativo. Se interpretó como HAA con inhibidores específicos contra el factor VIII. Se inició tratamiento para erradicación del inhibidor contra el factor VIII con metilprednisolona 1 gramo endovenoso cada día durante tres días, seguido de prednisona 80 mg/día, previa desparasitación dual. Dos semanas después, se adicionó ciclofosfamida a 2 mg/kg/día oral a la monoterapia con corticoides. No presentó sangrado activo con riesgo para la vida que indicara manejo con agentes *bypass*.

Requirió inserción de un catéter venoso central por difícil acceso venoso periférico, utilizándose como profilaxis del sangrado tres dosis de factor VII recombinante activado (rFVIIa) (novoseven) a 7 mg (70 mcg/kg), dosis única antes del catéter venoso central, y, luego del procedimiento, se indicó 8 mg cada 2 horas por 3 dosis (90 mcg/kg/dosis). Presentó sangrado en el sitio de inserción del catéter que fue controlado con el rFVIIa. En el seguimiento del laboratorio semanal, se evidenció disminución de los títulos del inhibidor, sin mejoría en los niveles de factor VIII (tabla 3). Posteriormente, la



Figuras 3a y 3b. Hematomas extensos en miembros superiores y equimosis torácicas, de cuello y miembro inferior izquierdo.

Tabla 1. Estudios del paciente al momento del ingreso

Cuadro hemático	Hb: 9.4 g/dl	Plaquetas	322.000 mm ³
	Leucocitos: 13.500 mm ³	TP	10 segundos
Función hepática	Normal	INR	0.97
Función renal	Normal	aPTT	> 180 segundos
Uroanálisis	Bacteriuria y leucocituria, no hematuria	Dímero D	Normal
Electrolitos	Normales	Fibrinógeno	Normal

Tabla 2. Resultados de actividad de factores de la coagulación y títulos de inhibidor contra factor VIII

Estudios relacionados con la coagulación	
aPTT	> 180 seg. (VN 31-36 seg.)
Factor VIII	Alterado 0.6% (VN 50-150%)
Factor IX	Normal 61% (VN 50-150%)
Factor XI	Normal 70% (VN 50-150%)
Títulos de inhibidor contra factor VIII	120 10.5 UB/ml ¹ unidades Bethesda (valor normal: 0,6)
Anticoagulante lúpico	Negativo

VN, valor normal

Tabla 3. Resultados de la actividad del factor VIII y títulos de inhibidor contra el factor VIII durante la estancia hospitalaria de la paciente hasta su fallecimiento

Examen	Ingreso	Semana 1	Semana 2	Semana 3
aPTT	> 180 seg.	> 120 seg.	74.1 seg.	Fallece
Actividad de factor VIII	0.6%	0.5%	0.9%	
Títulos de inhibidor UB/ml¹ (unidades Bethesda)	120	68	40	

paciente fallece tres semanas posteriores al ingreso debido a un ataque cerebro-vascular isquémico.

Se realizaron estudios adicionales de laboratorio e imaginológicos para investigar la etiología subyacente de la hemofilia adquirida de la paciente, todos normales; sin documentarse tumor maligno o enfermedad autoinmune. No se efectuó estudio de médula ósea, endoscopia digestiva superior ni colonoscopia, por considerarlos procedimientos con riesgo de sangrado. Se interpretó como HAA de naturaleza idiopática.

Discusión

El paciente con HAA consulta generalmente por aparición súbita y espontánea de sangrados inusuales (diátesis hemorrágica leve a severa), sin embargo, hasta un 6% de los pacientes no presenta sangrado al momento del diagnóstico¹². Es característico que el paciente refiera el inicio de sangrado como severo, prolongado e inesperado, sin trauma previo, o durante un posoperatorio o en posparto temprano.

Las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes son el sangrado subcutáneo, seguido por el sangrado muscular, gastrointestinal, genitourinario, y retroperitoneal. A diferencia de la hemofilia congénita, por razones

desconocidas, la hemartrosis es ocasional¹. La complicación más temida es el sangrado en sistema nervioso central, aunque es la manifestación menos frecuente de todas¹³. En el estudio EACH2, hubo 474 casos de sangrado en pacientes con HAA, de los cuales el 70% fueron severos y el 30% leves a moderados; el 77% de los sangrados fueron espontáneos, el 8.4% por trauma, el 8.2% en posquirúrgicos y el 3.6% en el posparto¹⁴.

De todos los episodios de sangrado, un 25%-33% de los casos son leves o moderados y no requieren tratamiento hemostático¹⁵. El sangrado es más severo y amenaza la vida más frecuentemente comparado con la hemofilia A congénita con inhibidores¹⁶. El riesgo de sangrado que eventualmente amenaza la vida en el paciente con HAA permanece activo mientras no se erradique el inhibidor contra el factor implicado.

Las muertes por sangrado han disminuido notablemente, con una mortalidad actual entre el 3%-20% comparado con el 40% en los años 80, gracias al desarrollo de la terapia farmacológica hemostática efectiva, su mayor disponibilidad entre los países y el mejor entendimiento de la enfermedad¹⁷.

El hallazgo típico para sospechar una hemofilia A adquirida es un aPTT prolongado, TP normal, con función y recuento plaquetario normales, sin historia de consumo de anticoagulantes o antiagregantes¹⁸. Al encontrar un aPTT prolongado, como el caso de la paciente (> 180 seg.), es necesario confirmar el resultado; después de ratificar el aPTT prolongado, se debe determinar si la prolongación es causada por la deficiencia de un factor o por la presencia de un inhibidor, para lo cual se deben realizar determinaciones del aPTT, luego de mezclar iguales volúmenes de plasma del paciente con plasma normal: si el aPTT se acorta en más del 50% de la diferencia entre los tiempos de coagulación del plasma normal y el plasma del paciente, se interpreta como deficiencia de un factor de la coagulación; si no se acorta lo suficiente (menos del 50% de la diferencia), se considera presencia de inhibidores o anticoagulantes circulantes. Subsecuentes estudios de laboratorio deben estar encaminados a evaluar la especificidad del inhibidor; si el inhibidor es específico para un solo factor de la coagulación, la actividad procoagulante del factor es neutralizada sobre el tiempo, y de esta manera, mediciones del factor de una mezcla de plasma del paciente y plasma normal a los 0, 60 y 120 minutos puede demostrar una progresiva disminución

de la actividad en el tiempo, mientras los niveles de los otros factores de coagulación permanecen estables¹⁹. Si el inhibidor es inespecífico, habrá más de un factor de la coagulación comprometido (VIII, IX, XI, XII) y, en tal caso, es necesario hacer las pruebas necesarias para establecer la presencia de un anticoagulante lúpico²⁰.

Cuantificar el inhibidor es importante para orientar el manejo de los sangrados y para evaluar la terapia a largo plazo. El inhibidor es medido en unidades Bethesda. Una unidad Bethesda se define como la dilución del plasma del paciente que neutralizará el 50% de una unidad de factor VIII agregado en dos horas a 37°C; se consideran títulos bajos aquellos menores de 5 BU/ml y títulos altos los mayores a 5 BU/ml²¹.

En nuestro caso, se determinó la actividad del factor VIII de la coagulación, encontrándose marcadamente disminuida, con títulos del inhibidor contra factor VIII en 120 BU/ml y niveles de factores IX, XI normales, anticoagulante lúpico negativo.

El tratamiento de los pacientes con HAA tiene en cuenta cinco objetivos básicos²²:

1. Control del sangrado.
2. Erradicación del inhibidor.
3. Tratamiento del trastorno subyacente.
4. Proteger al paciente contra traumas o procedimientos invasivos no esenciales. Mantener en el mínimo las venopunciones.
5. Educar al paciente en reconocimiento temprano de síntomas.

Control del sangrado: no hay evidencia de gran poder que permita soportar decisiones terapéuticas en HAA, por lo que muchas de las recomendaciones a continuación se basan en experiencia clínica de especialistas que han tratado a este tipo de pacientes⁹. Cuando los episodios hemorrágicos son severos, se requiere tratamiento hemostático temprano para reducir la morbimortalidad, independiente de los títulos de inhibidor y la actividad del factor VIII, ya que la incidencia de sangrados fatales alcanza hasta el 9% en un estudio reciente²³. La eficacia de los agentes hemostáticos *bypass* no es predecible, por lo tanto, hay que evaluar al paciente clínicamente y hacer controles seriados de hemoglobina para estimar la respuesta al tratamiento. Las indicaciones para iniciar tratamiento hemostático son sangrado activo severo, sangrado de sistema nervioso central, retroperitoneal, retrofaringeo

o musculares, prevención de hemorragia en pacientes que van a ser sometidos a cirugía o procedimientos invasivos, como en el caso de esta paciente, quien tenía indicado un catéter venoso central.

El tratamiento hemostático se lleva a cabo con dos agentes *bypass* de la coagulación, que son efectivos para lograr control de sangrado en la hemofilia adquirida, cuya función es desviar y dirigir el mecanismo de la coagulación a través de la vía extrínseca²⁴; son el tratamiento base de la hemofilia adquirida con altos títulos de inhibidor. En Colombia, se dispone de: 1) Factor VII recombinante activado (novoseven - rFVIIa): dependiendo de los estudios revisados, el tratamiento con novoseven como primera línea de tratamiento ha demostrado efectividad completa o parcial entre el 91%-95%²⁵⁻²⁷. Cuando se usa en segunda línea, es efectivo en un 80%-86% de los casos, con una mediana de duración del tratamiento de seis días (rango 1-33 días). Se usa a dosis estándar de 70-90 mcg/kg/dosis cada 2 horas en sangrado severo y 90 mcg/kg/dosis cada 3 horas en sangrado leve a moderado, hasta que se logre la hemostasia²⁸. 2) Concentrado de complejo protrombínico activado derivado del plasma (FEIBA, *factor eight inhibitor bypassing activity*)²⁹. Contiene predominantemente factores II, IX, X inactivos y VII activado, es efectivo en el 94-100% de los sangrados moderados y en el 76% de los severos^{30,31}. La mediana de tratamiento fue de cinco días (rango 2-10 días). Se usa a dosis de 50-100 U/kg cada 8 horas, pero con la precaución de no excederse de 200 U/kg en 24 horas, por el riesgo de trombosis⁹.

La decisión de escoger uno de los agentes como tratamiento dependerá de la respuesta previa del paciente, del esquema de dosis, del uso de productos derivados de plasma y del costo se debe tener en cuenta que ninguno ha demostrado ser superior al otro en HAA por ausencia de estudios. Si el agente *bypass* que se escoge falla en detener el sangrado, el otro debe ser utilizado rápidamente. El evento adverso más temido es la trombosis; se ha reportado desde el 2% a 8.6% de eventos trombóticos, los cuales han sido principalmente arteriales, entre ellos tromboembolismo pulmonar, infarto agudo de miocardio y enfermedad cerebro-vascular isquémica^{14,27}.

Otros agentes que han sido previamente utilizados de segunda línea para control del sangrado son:

- Factor VIII humano: es inadecuado usarlo, porque los inhibidores circulantes contra el factor VIII

rápida lo inactivan. Sin embargo, es una alternativa de segunda línea cuando los títulos de inhibidores contra el factor VIII son bajos y no se dispone de agentes *bypass*³².

- Factor VIII porcino: en la hemofilia adquirida, los títulos de inhibidores contra el factor VIII porcino son del 5% a 10% comparado con los títulos humanos; por lo tanto, el factor VIII porcino podría lograr nivel hemostático en situaciones en que el factor VIII humano es inefectivo³³; no obstante, el factor VIII porcino fue sacado del mercado en el 2004 por contaminación viral del producto.
- Desmopresina: es un análogo sintético de la vasopresina. Su efecto es aumentar los niveles de factor VIII, factor de Von Willebrand y del activador de plasminógeno tisular; además, acorta el aPTT y el tiempo de sangrado, secundariamente. Se usa en infusión, especialmente en sangrados menores (musculares o mucosos) con inhibidores menores a 5 BU/ml. La dosis estándar es 0.3 mcg/kg y la máxima de 24 mcg. Eleva entre 3-5 veces el valor basal de factor VIII, sobre todo 1 hora después de completar la infusión y con una vida media del factor VIII circulante de cerca de 2.5 horas³⁴.

Erradicación del inhibidor: tan pronto se realiza el diagnóstico de hemofilia adquirida, el paciente debe entrar en esquema de inmunosupresión, con el fin de erradicar el inhibidor^{15,35}. Las posibilidades de tratamiento incluyen corticoide solo, citotóxicos (ciclofosfamida, azatioprina, vincristina, micofenolato: mofetilo), combinación de ellos, rituximab, ciclosporina A, plasmáferesis, inmuoabsorción e inmunotolerancia al factor VIII.

El mejor esquema es el que logre llevar más pacientes a remisión completa y en el menor tiempo posible. De todos los pacientes con hemofilia adquirida, el 25% hace remisión espontánea¹³. Adicionalmente, con cualquier esquema, la tasa de recaída es del 10% a 20%. Previamente, se ha estudiado la respuesta al tratamiento inmunosupresor para erradicar el inhibidor sin mostrar diferencias significativas entre prednisolona oral sola o con ciclofosfamida^{6,36}. Sin embargo, en el estudio EACH2, al analizar 331 pacientes aleatorizados a prednisona sola vs. prednisona + ciclofosfamida oral (2-3 mg/kg/día), se evidenció favorabilidad con una mejoría en 3.25 veces para la terapia combinada. La remisión completa se logró en el 70% de los pacientes con tratamiento combinado, muy similar a la literatura previa. Mientras que la monoterapia con prednisolona

mostró remisión en solo el 48% de los casos (76% en estudios previos)³⁷ la duración de remisión sostenida y la mortalidad fueron similares.

La inmunoglobulina humana intravenosa no es útil en hemofilia adquirida como monoterapia; la tasa de respuesta es la mitad a la de los que remiten espontáneamente³⁸. El rituximab ha tomado fuerza en el manejo de hemofilia adquirida, pero los estudios no demuestran superioridad a otros esquemas. Serviría como segunda línea después de corticoide + ciclofosfamida³⁹. Algunos responden luego de fallar al tratamiento de primera línea. Cuando se ha utilizado como monoterapia, la eficacia para remisión completa es solo del 42%. En politerapia, combinado con corticoide y otros inmunosupresores, las tasas de respuesta son similares a corticoide + ciclofosfamida²¹. La ciclosporina A tiene al menos cinco reportes de casos en los que ha evidenciado que ha inducido remisión completa después de fallar la primera línea de manejo⁴⁰. La inmunotolerancia se basa en usar factor VIII en combinación con agentes inmunosupresores. El fundamento es que el factor VIII estimula a las células productoras de anticuerpos para que se dividan, momento en el cual se tornan más susceptibles a los agentes citotóxicos. Los reportes de casos han demostrado remisión completa hasta del 93%⁴¹.

Pronóstico y recaída: en promedio, recaen el 20% de todos los pacientes que lograron remisión completa antes de 7.5 meses (rango: 1 semana-14 meses)³⁷. El EACH2 mostró que, si se trataba con solo corticoide, recae el 18%; con esteroide + ciclofosfamida, el 12%; y con rituximab, el 1%, todos en un seguimiento de cuatro meses. No se conoce el total de recaídas a largo plazo y depende esencialmente de la educación del paciente para reportar síntomas de sangrado o hematomas tempranamente. Hasta un 25%-36% de los pacientes hacen remisión espontánea y erradicación de inhibidores sin tratamiento inmunosupresor, pero no es posible predecir quiénes lo harán⁴². Lo que se busca con el tratamiento inmunosupresor es mantener una respuesta sostenida (inhibidor negativo y actividad del factor VIII arriba del 50%).

En nuestro caso, se inició el tratamiento inmunosupresor con prednisona al momento del diagnóstico; posteriormente, se adicionó la ciclofosfamida, por no mejoría en los niveles del factor y sustentados en la literatura con resultados a favor de la terapia combinada.

A pesar de la disminución progresiva de los títulos de inhibidor, acortamiento moderado del aPTT y no aparición de nuevos episodios de sangrado, no logramos la erradicación del inhibidor, dado el tiempo de seguimiento muy corto. Utilizamos dosis profilácticas de rFVIIa previo a la inserción de catéter venoso central, consiguiéndose realizar el procedimiento sin complicaciones hemorrágicas. La paciente a la tercera semana sufre un ataque cerebro-vascular (ACV) isquémico y fallece. Este desenlace fatal tiene una base multifactorial condicionado por la edad avanzada, el antecedente de HTA, la postración y el tratamiento inmunosupresor; incluso, no podemos descartar que el factor VII recombinante haya contribuido a precipitar el ACV, pues se reportó

que, entre 700.000 pacientes tratados con rFVIIa, 18 sufrieron trombosis como efecto secundario, y, de estos, el 83% tenía factores de riesgo para trombosis. En el caso descrito, la paciente presentaba al menos cuatro factores de riesgo para trombosis de los mencionados: > 55 años, obesidad, HTA e inmovilización^{43,44}. Es por esto por lo que en los pacientes con edad avanzada y con factores de riesgo para trombosis debemos estar alerta cuando utilizamos agentes *bypass*, y algunos autores⁴³ recomiendan trombotoprofilaxis, principalmente en los pacientes que alcanzan niveles normales de factor VIII.

En la HAA, tanto el control del sangrado como la erradicación del inhibidor han de iniciarse tan rápido como el diagnóstico se haya confirmado.

Referencias

1. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):622-31.
2. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2012 Feb 8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x. [Epub ahead of print].
3. Webert KE. Acquired Hemophilia A. *Semin Thromb Hemost*. 2012 Sep 1. [Epub ahead of print].
4. Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol*. 2005;80(1):55-63.
5. Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:432-7.
6. Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:226-35.
7. Tufano A, Coppola A, Guida A, Cimino E, De Gregorio AM, Cerbone AM, et al. Acquired haemophilia a in the elderly: case reports. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2010;2010:927503.
8. Sossa C, Jiménez S. Inhibidores contra los factores de la coagulación adquiridos espontáneamente: hemofilia B adquirida. *Medunab*. 2003;6(16):36-8.
9. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2009;94(4):566-75.
10. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, Lévesque H, Marco P, et al. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG*. 2012 Aug 20. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03469.x. [Epub ahead of print].
11. Franchini M. Postpartum acquired factor VIII inhibitors. *Am J Hematol*. 2006;81(10):768-73.
12. Baudo F, Caimi T, de Cataldo F. Diagnosis and treatment of acquired haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(102):102-6.
13. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes*. 2010;3:161.
14. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012;120(1):39-46.
15. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003;121(1):21-35.
16. Coppola A, Favalaro EJ, Tufano A, Di Minno MN, Cerbone AM, Franchini M. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I-acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(5):433-46.
17. Aouba A, Rey G, Pavillon G, Jouglu E, Rothschild C, Torchet MF, et al. Deaths associated with acquired haemophilia in France from 2000 to 2009: multiple cause analysis for best care strategies. *Haemophilia*. 2012;18(3):339-44.
18. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Laboratory, clinical and therapeutic aspects of acquired hemophilia A. *Clin Chim Acta*. 2008;395(1-2):14-8.
19. Kitchen S, McCraw A. Diagnóstico de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación: manual de laboratorio. 2ª ed. Montreal: Federación Mundial de Hemofilia; 2010.
20. Bowyer A, Smith J, Woolley AM, Kitchen S, Hampton KK, Maclean RM, et al. The investigation of a prolonged APTT with specific clotting factor assays is unnecessary if an APTT with Actin FS is normal. *Int J Lab Hematol*. 2011;33(2):212-8.
21. Field JJ, Fenske TS, Blinder MA. Rituximab for the treatment of patients with very high-titre acquired factor VIII inhibitors refractory to conventional chemotherapy. *Haemophilia*. 2007;13(1):46-50.
22. Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol*. 2010;148(2):183-94.
23. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year

- national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007;109(5):1870-7.
24. Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost*. 2012;10(8):1478-85.
 25. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost*. 1997;78(6):1463-7.
 26. Baudo F, de Cataldo F, Gaidano G; Italian registry of acquired hemophilia. Treatment of acquired factor VIII inhibitor with recombinant activated factor VIIa: data from the Italian registry of acquired hemophilia. *Haematologica*. 2004;89(6):759-61.
 27. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia*. 2007;13(5):451-61.
 28. Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2004;2(6):899-909.
 29. Cromwell C, Aledort LM. FEIBA: a prohemostatic agent. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(3):265-7.
 30. Holme PA, Brosstad F, Tjønnfjord GE. Acquired haemophilia: management of bleeds and immune therapy to eradicate autoantibodies. *Haemophilia*. 2005;11(5):510-5.
 31. Holmström M, Tran HT, Holme PA. Combined treatment with APCC (FEIBA®) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A--a two-centre experience. *Haemophilia*. 2012;18(4):544-9.
 32. Kasper CK. Human factor VIII for bleeding in patients with inhibitors. *Vox Sang*. 1999;77 Suppl 1:47-8.
 33. Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood*. 1993;81(6):1513-20.
 34. Franchini M, Lippi G. The use of desmopressin in acquired haemophilia A: a systematic review. *Blood Transfus*. 2011;9(4):377-82.
 35. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol*. 2006;133(6):591-605.
 36. Green D, Rademaker AW, Briët E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost*. 1993;70(5):753-7.
 37. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012;120(1):47-55.
 38. Crenier L, Ducobu J, des Grottes JM, Cerny J, Delaunoy C, Capel P. Low response to high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acquired factor VIII inhibitor. *Br J Haematol*. 1996;95(4):750-3.
 39. Boles JC, Key NS, Kasthuri R, Ma AD. Single-center experience with rituximab as first-line immunosuppression for acquired hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2011;9(7):1429-31.
 40. Pardos-Gea J, Altisent C, Parra R, Vilardell-Tarres M, Ordi-Ros J. Acquired haemophilia A. First line treatment with calcineurin inhibitors and steroid pulses: a 10-year follow-up study. *Haemophilia*. 2012;18(5):789-93.
 41. Lian EC, Villar MJ, Noy LI, Ruiz-Dayao Z. Acquired factor VIII inhibitor treated with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Am J Hematol*. 2002;69(4):294-5.
 42. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost*. 1981;45(3):200-3.
 43. Katgi A, Ataca P, Kahraman S, Piskin O, Ozcan MA, Demirkan F, et al. Ischemic stroke after recombinant factor VIIa treatment in acquired hemophilia A patient. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(1):69-70.
 44. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA*. 2006;295(3):293-8.