



50

Preguntas clave en

HEMOFILIA ADQUIRIDA

AUTORES:

ABRAHAM MAJLUF CRUZ
JAIME GARCÍA CHÁVEZ



PERMANYER
www.permanyer.com



50

Preguntas clave en

HEMOFILIA ADQUIRIDA

AUTORES:

ABRAHAM MAJLUF CRUZ

JAIME GARCÍA CHÁVEZ



PERMANYER
www.permanyer.com

Autores

Abraham Majluf Cruz

*Unidad de Investigación Médica en Trombosis,
Hemostasia y Aterogénesis
IMSS
Ciudad de México
México*

Jaime García Chávez

*Servicio de Hematología
Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret
Centro Médico Nacional La Raza IMSS
Ciudad de México
México*

Índice

<i>Módulo 1</i>		
Generalidades de la hemofilia adquirida		1
<i>Módulo 2</i>		
Diagnóstico clínico de la hemofilia adquirida		5
<i>Módulo 3</i>		
Diagnóstico por laboratorio de la hemofilia adquirida		11
<i>Módulo 4</i>		
Tratamiento de la hemofilia adquirida		19
Bibliografía		29

Abreviaturas

Ac	Anticuerpo
CCPa	Concentrado de complejo protrombínico activado
CTL	Linfocitos T citotóxicos
DDAVP	Desmopresina
EvW	Enfermedad de von Willebrand
FVIII	Factor VIII
FVIII:C	Factor VIII coagulante
HA	Hemofilia adquirida
Ig	Inmunoglobulina
rFVIIa	Factor VII recombinante activado
TIS	Terapia inmunosupresora
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activada
UB	Unidades Bethesda
VWF	Factor de von Willebrand

Generalidades de la hemofilia adquirida

¿QUÉ ES LA HEMOFILIA ADQUIRIDA?

Es un trastorno adquirido de la hemostasia derivado del desarrollo sin causa aparente de autoanticuerpos (Ac) dirigidos principalmente contra el factor VIII (FVIII) y, en menor medida, contra otros factores de la hemostasia, lo que ocasiona al paciente un cuadro clínico hemorrágico con riesgo de morbilidad y mortalidad alto. Para fines de esta revisión, la mayoría de los conceptos se referirán a la hemofilia adquirida por auto-Ac contra el FVIII, si bien también se han descrito afectaciones similares para otros factores hemostásicos: V, VII, IX, X, XII y XIII¹.

¿CUÁL ES LA CAUSA DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA?

La hemofilia adquirida es una enfermedad no heredada que tiene un fondo autoinmune importante. En la mayoría de los casos, esta enfermedad aparece por la producción sin razón aparente y descontrolada de AC del tipo inmunoglobulina (Ig) G que tienen la capacidad de inducir un efecto neutralizante sobre el efecto procoagulante del FVIII de la fase fluida de la hemostasia. Por esta razón, a estos Ac se les denomina también «inhibidores». A diferencia de los casos con hemofilia A hereditaria, en los que el inhibidor es un alo-Ac producido contra

la aplicación crónica de un FVIII extraño al paciente, en la hemofilia adquirida el Ac es producido sin exposición al FVIII^{2,3}. Recientemente se ha sugerido con un nivel de evidencia fuerte que esta pérdida de la tolerancia inmunológica aparece como consecuencia de una combinación de factores genéticos y ambientales²⁻⁵.

¿CUÁL ES LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA?

La hemofilia adquirida tiene su origen en la producción de IgG (predominantemente IgG1 e IgG4), policlonales, neutralizantes, de cadenas ligeras kappa y dirigidas contra algunos *hot spots* de los dominios A1, A2 y C2 del FVIII, lo cual las hace capaces de inhibir al FVIII. Además de bloquear la función procoagulante del FVIII, estos auto-Ac pueden aumentar su depuración a gran escala, condicionando de esta manera un descenso funcional grave de la actividad coagulante del FVIII (FVIII:C). Aunque pueden estar dirigidas, teóricamente, contra cualquiera de los factores hemostásicos de la fase fluida de la hemostasia, las características tan especiales del FVIII desde el punto de vista inmunológico lo hacen el blanco fundamental para que esta enfermedad aparezca. En el diagrama de la figura 1 se representa a la molécula del FVIII y los diferentes dominios que lo constituyen. Los auto-Ac se dirigen principalmente

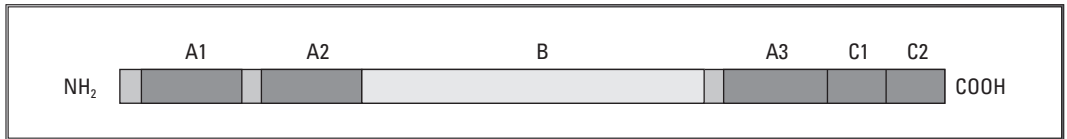


Figura 1. Dominios del FVIII humano¹.

contra los dominios A2, A3 y C2 de la molécula del FVIII. La unión del auto-Ac a estos dominios inhibe la interacción del FVIII con el factor IX activado, con los fosfolípidos y con el factor de von Willebrand (VWF)⁶. Los dominios A2-A3 son las estructuras del FVIII responsables de la unión al factor IX activado, principal componente del complejo tenasa, el cual tiene como función generar factor X activado para que, en consecuencia, se genere trombina. El bloqueo de estos dominios altera significativamente la integración del complejo tenasa, lo cual se traduce en un bloqueo de magnitud variable para la generación de trombina y en consecuencia de fibrina. El dominio C2 es un segmento de la molécula en el cual el FVIII se une al VWF y a fosfolípidos, de manera que, cuando este dominio es intervenido, se modifica significativamente la relación estabilizadora que le proporciona el VWF al FVIII. Esto resulta en un acortamiento de la vida media de este último.

¿CUÁL ES LA BASE INMUNOLÓGICA DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA?

Hasta ahora no se tiene claro por qué, repentinamente, el sistema inmunitario pierde la tolerancia al FVIII, pero se argumenta que es debido una combinación de factores genéticos y ambientales². La etiología de esta pérdida de la tolerancia inmunológica se desconoce casi completamente, aunque sabemos que existe una alteración importante del equilibrio de las células TCD4+ Th1 y Th2, lo cual permite la producción del auto-Ac y su

reactividad. El predominio de las subclases de IgG inducida por células TCD4-Th2 se asocia con concentraciones mayores de Ig y peor pronóstico, mientras que, cuando predominan los Th1, la posibilidad de respuesta al tratamiento inmunosupresor aumenta⁷. Por otra parte, se ha propuesto que existen predisposiciones genéticas (genes de respuesta inmunológica y genotipo del HLA)^{2,5}. Además, se ha descrito una asociación entre la incidencia de hemofilia adquirida y la presencia de polimorfismos del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4)¹ o expresión de los alelos DRB1*16 y DQB1*050210 del HLA clase II.

¿CUÁL ES LA INCIDENCIA DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA?

La incidencia es muy baja. La literatura mundial generalmente se remite a series de casos, registros nacionales y experiencias unicéntricas, pero con esta información se estima que se presenten, aproximadamente, 1.3-1.5 casos por millón de personas por año⁸. Como podemos apreciar, esta enfermedad cumple los criterios para ser considerada una enfermedad huérfana o de baja prevalencia, si bien es muy probable que haya un número de casos considerable que no se diagnostican debido fundamentalmente a la falta de conocimiento sobre ella por parte de los médicos de primer contacto¹. En la mayoría de los países de Latinoamérica no existe registro de la enfermedad. Los esfuerzos más grandes acerca de las enfermedades hemorrágicas se han enfocado en la hemofilia hereditaria.

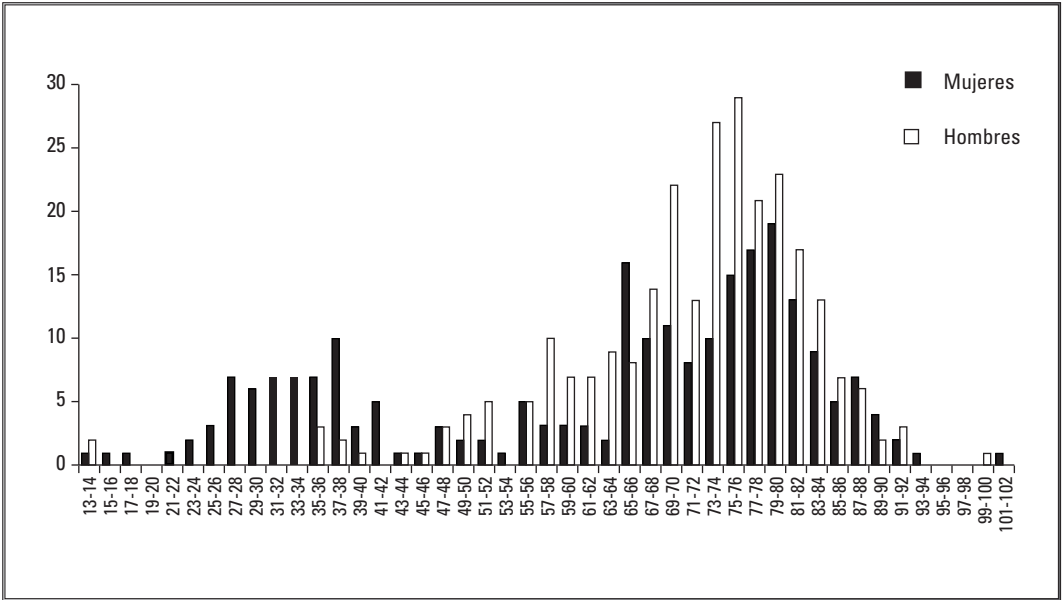


Figura 2. Distribución de frecuencias de casos de hemofilia adquirida del Registro Europeo EACH2³.

¿QUIÉNES LA PADECEN?

En la mayoría de los registros claramente se dibuja un gráfico bimodal en la tabla de frecuencias. El primer pico o moda corresponde a mujeres jóvenes en edad fértil con edades entre 19 y 40 años. La segunda moda se presenta nítidamente en personas adultos mayores con una mediana de edad de 73.9 años (64-78 años) y, además, con un predominio de los varones a razón de 1.4:1 en relación con las mujeres^{3,9}. En la figura 2, tomada del Registro Europeo de Hemofilia Adquirida, podemos apreciar esta distribución bimodal.

¿ES UNA ENFERMEDAD HEMORRÁGICA GRAVE?

Aproximadamente el 94.6% de los pacientes presentan hemorragia, la cual conlleva intrínsecamente el riesgo de muerte. De acuerdo con los registros publicados, se considera que la

mortalidad oscila entre el 9 y el 33% en estos pacientes³. Las hemorragias pueden aparecer con estímulos tan pequeños que son clínicamente irreconocibles, razón por lo que se las denomina «espontáneas»; claro está, también pueden ser postraumáticas. En el 80-90% de los eventos, estos se califican como hemorragias mayores y los sitios más frecuentes donde se presentan con esta categoría son: sistema nervioso central, aparato gastrointestinal, próstata, retroperitoneo y pulmón. Es oportuno mencionar que, algunas veces, estas hemorragias graves son provocadas por la intervención instrumental realizada con fines diagnósticos (biopsias y venopunciones) o bien con fines de tratamiento general (como la colocación de catéteres y sondas). Las muertes por hemorragia ocurren, generalmente, dentro de las primeras semanas de evolución, en cambio, las muertes tardías se asocian a la enfermedad de base y al tratamiento inmunosupresor, el cual hace susceptible al paciente a infecciones^{3,10}.

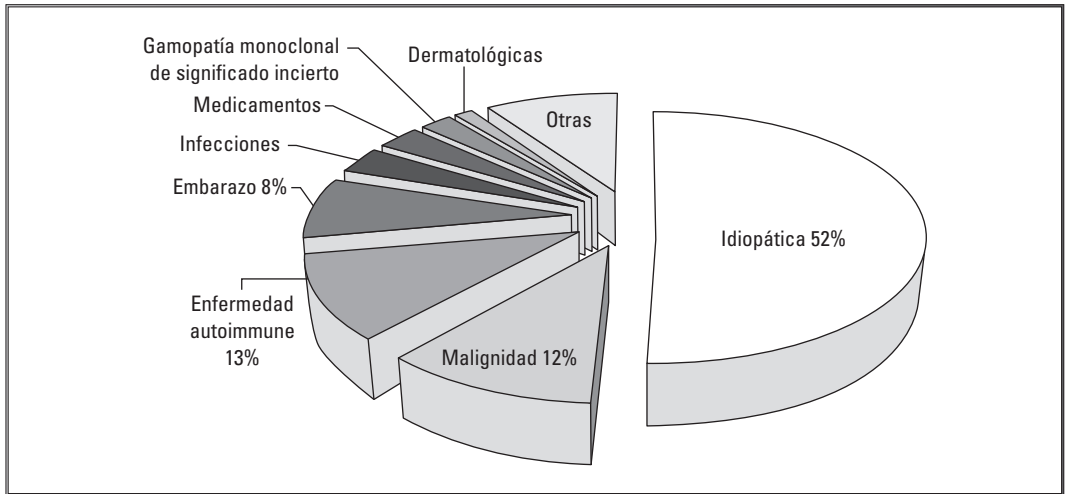


Figura 3. Distribución de la hemofilia adquirida de acuerdo con su naturaleza primaria o secundaria (adaptada de Knoebl, et al.²¹).

¿ES UNA ENTIDAD PRIMARIA O SECUNDARIA A OTRAS PATOLOGÍAS?

El 52% de los casos son idiopáticos, es decir, los pacientes no presentan una enfermedad concomitante, sin embargo, en el restante 48% existe una asociación franca con una enfermedad perfectamente conocida, por ejemplo: a) alteraciones inmunológicas como lupus

eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad del injerto contra huésped en un paciente trasplantado, esclerosis múltiple, pénfigo, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, asma o reacciones alérgicas graves; b) enfermedades linfoproliferativas y otros tumores sólidos (linfomas, leucemias, macroglobulinemia de Waldenström, cáncer de próstata y pulmón), y c) puerperio en primíparas dentro de los tres primeros meses¹¹ (Fig. 3).

Diagnóstico clínico de la hemofilia adquirida

¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES DIFERENCIAS CLÍNICAS CON LA HEMOFILIA HEREDITARIA?

A pesar de que en los dos tipos de hemofilia está involucrado el FVIII y un Ac, hay diferencias notables entre las dos entidades, como podemos apreciar fácilmente en el cuadro comparativo que se presenta en la tabla 1.

¿CUÁNDO DEBE SOSPECHARSE UNA HEMOFILIA ADQUIRIDA?

En el primer contacto, el perfil clínico de estos pacientes está conformado por dos elementos fundamentales. El primero es el clínico, dado generalmente por equimosis extensas típicas, hemorragia por mucosas o, inclusive, hemorragias internas. Todo esto en pacientes sin historia de hemorragia anormal que acuden a consulta justamente por este cuadro clínico. Esencialmente, la presencia de esta enfermedad rara debe considerarse en pacientes ancianos y mujeres durante o luego del parto, previamente sanos y en quienes el cuadro hemorrágico es de inicio reciente, abrupto y generalmente grave. El segundo elemento es paraclínico y está dado, fundamentalmente, por un tiempo

de tromboplastina parcial activada (TTPa) muy prolongado que no se corrige al mezclar con plasma normal. Este alargamiento aislado del TTPa es la característica fundamental en los estudios de laboratorio. Las demás pruebas hemostáticas, como el recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina, el fibrinógeno y el tiempo de trombina, están normales en la gran mayoría de los casos. Cuando esto no es así, es factible considerar que el paciente está entrando en una etapa más grave de la enfermedad.

La presencia de estos dos componentes es suficiente para sospechar hemofilia adquirida, sobre todo si el paciente pertenece a cualquiera de los siguientes grupos de riesgo: pacientes con otras enfermedades autoinmunes, con cáncer, enfermos de más de 60 años y mujeres embarazadas o en el periodo posparto. Otro grupo de pacientes en quienes se debe descartar hemofilia adquirida son aquellos que no tienen hemorragia clínica pero presentan un TTPa prolongado, que no se corrige con plasma y no tiene una prueba positiva para el anticoagulante lúpico¹²⁻¹⁴. Es muy importante que el clínico, aun no siendo especialista en hemostasia, conozca este enfoque, que le permitirá diagnosticar precozmente la enfermedad, con el fin de derivar al paciente al hematólogo para su atención integral. Las especialidades de primer contacto suelen ser

Tabla 1. Principales diferencias entre hemofilia adquirida y hereditaria

Hemofilia adquirida	Hemofilia hereditaria
Principalmente adultos mayores	Habitualmente en la infancia
No tiene un patrón hereditario	Patrón de herencia ligada al cromosoma X
Relación 1:1 hombres:mujeres	La gran mayoría son varones
Hemartrosis raras	Hemartrosis común
Auto-Ac con cinética tipo II	Alo-Ac con cinética tipo I
Sin correlación entre la concentración de FVIII:C y la gravedad de la hemorragia	Correlación entre la concentración de FVIII:C y la gravedad de la hemorragia
Mortalidad elevada	Sin impacto inmediato en la mortalidad

Adaptado de Weibert K⁹².

urgencias, medicina familiar, ginecología/obstetricia y medicina interna.

¿CUÁL ES EL CUADRO CLÍNICO DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA?

La hemofilia adquirida es una enfermedad autoinmune rara que representa un riesgo alto de morbilidad y mortalidad para el paciente. Debido a su rareza, se cuenta con una experiencia limitada en términos de la evidencia clínica, ya que la mayor parte de las referencias de esta enfermedad se limitan a casos clínicos aislados¹⁵. Las características clínicas fundamentales están determinadas, principalmente, por la presencia de hemorragia y, secundariamente, por la presencia de síndrome anémico cuando la pérdida hemática ha sido muy grande. Por supuesto, ya que se trata de una enfermedad adquirida y casi siempre asociada a una patología primaria, las características clínicas de esta última imprimirán una huella clínica específica en cada paciente. Por ejemplo, cuando se asocia a cáncer, el cuadro clínico de la hemofilia adquirida quedará matizado por la presencia del cuadro clínico de la neoplasia.

¿QUIÉNES SON LOS MÉDICOS DE PRIMER CONTACTO PARA ESTOS PACIENTES?

El paciente acude primariamente a los Servicios de Urgencias, Ginecología, Obstetricia, Medicina familiar, Medicina Interna u Oncología. En general, estos especialistas no sospechan la enfermedad y suele ocurrir que al paciente se le realicen maniobras invasivas con el afán de una atención completa; sin embargo, en el contexto de estos pacientes con un problema tan grave de la hemostasia, estas resultan contraproducentes, ya que aumentan aún más el riesgo y la cantidad de hemorragia o, en el peor de los casos, llevan la situación a estados críticos por hemorragia masiva o en órganos vitales. El diagnóstico final se realiza muy tardíamente (hasta con 30 días de retraso), en parte porque no se tiene conciencia del problema y, como consecuencia, no se tienen argumentos nosológicos de peso para enviarlo al especialista⁸.

La hemofilia adquirida, la mayor parte de las veces, tiene una presentación francamente aguda, agresiva y explosiva. Comúnmente, el paciente tiene una patología de base o primaria

que se agudiza por la aparición de hemorragia y, ocasionalmente, por un síndrome anémico agudo también. Ya que el paciente acude generalmente a los Servicios de Urgencias, casi siempre el médico que tiene el primer contacto con un enfermo con hemofilia adquirida es un médico especialista en urgencias médicas o un médico internista¹⁶. Por esto, la responsabilidad de estos especialistas es grande, porque deben tener un índice de sospecha alto con relación a esta patología para establecer las medidas terapéuticas tempranas que permitan mejorar el pronóstico del paciente, ya que la primera parte del tratamiento, el agudo, casi siempre recae en este tipo de especialistas, mientras que en la fase estable y de resolución definitiva del problema es donde el especialista en hematología toma un papel importante.

¿CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS DE LA HEMORRAGIA EN LA HEMOFILIA ADQUIRIDA?

A diferencia de las hemofilias congénitas, los pacientes con la variante adquirida tienen típicamente hematomas grandes y difusos. Usualmente, estos hematomas son dolorosos y pueden llegar a provocar anemia en el paciente. Otras manifestaciones incluyen hematomas musculares y en mucosas, incluyendo gastrointestinales y genitourinarias. La hemorragia también puede complicar a un paciente postoperado o con heridas en fase de curación. Se han descrito casos con hemorragias retroperitoneales¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, a diferencia de los pacientes con hemofilia A hereditaria, las hemorragias en articulaciones e intracraneales son significativamente menos frecuentes, aunque se han descrito complicando la evolución de algunos pacientes^{17,18,20}.

¿CÓMO ES LA HEMORRAGIA DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA ASOCIADA AL EMBARAZO?

El cuadro clínico de la hemofilia adquirida asociada al embarazo tiene algunas características que es necesario resaltar. La sintomatología puede ser extraordinariamente heterogénea, tanto en su presentación como en su intensidad. En un estudio se informó que las hemorragias fueron siempre moderadas o graves y que la mitad de estos episodios no tuvieron un factor desencadenante bien definido, por lo que se describieron como «espontáneas»²¹. De manera relevante, se ha descrito que hasta el 75% de las mujeres con hemofilia adquirida asociada al embarazo son primigrávidas²². Las hemorragias son casi siempre subcutáneas, en mucosa o retroperitoneales; las hemartrosis son muy raras. En algunos casos, la hemorragia aparece hasta seis semanas después del parto. En algunas pocas mujeres la enfermedad aparece durante el embarazo. La hemofilia adquirida asociada al embarazo se caracteriza por tener un pronóstico relativamente mejor, ya que incluso pueden ocurrir remisiones espontáneas y el índice de mortalidad es más bajo que en otras variedades (hasta un 6%)²³; incluso, los auto-Ac maternos pueden desaparecer sin tratamiento²⁴. Si se hace el seguimiento prenatal adecuado de la embarazada es factible diagnosticar la presencia de una hemofilia adquirida simplemente por el alargamiento del TTPa cuando se solicita, por ejemplo, como parte de un estudio preoperatorio o cuando aparece una hemorragia leve. Por supuesto, esto permite una atención más expedita y quizá una mejoría del pronóstico. Hasta un tercio de estas pacientes no requerirán ningún tipo de tratamiento²⁵. Sin embargo, en cualquier momento pueden aparecer episodios hemorrágicos graves hasta que el inhibidor sea erradicado exitosamente²³.

¿QUÉ PASA CON UN BEBÉ QUE NACIÓ DE UN EMBARAZO COMPLICADO CON UNA HEMOFILIA ADQUIRIDA?

Se han descrito varios casos en los cuales ocurrió transferencia *in utero* del inhibidor hacia el hijo; sin embargo, las complicaciones hemorrágicas en este son, generalmente, muy raras. En una serie, solo se registraron dos casos en los cuales aparecieron episodios hemorrágicos clínicamente evidentes: una hemorragia intracraneal en un niño y una hemorragia posquirúrgica grave en otro^{24,26}. Una vez que el auto-Ac de la madre se depura en el hijo, el cuadro clínico desaparece, si es que alguna vez se presentó. No hay manera de que el hijo vuelva a tener este problema. La manera más efectiva y menos costosa de seguir la evolución del niño es realizar un seguimiento de su TTPa, que debería acortarse hasta normalizarse en un plazo no mayor a seis semanas.

¿OTRAS COMORBILIDADES COMPLICAN A LOS PACIENTES CON HEMOFILIA ADQUIRIDA?

Las hemorragias musculares pueden generar una pérdida hemática grande, pero también, si no son tratadas a tiempo y adecuadamente, pueden generar isquemia vascular o nerviosa debida a compresión²⁷. Esto puede ocurrir en pacientes que se presentan con hematomas grandes de los miembros inferiores, en los cuales se puede establecer erróneamente el diagnóstico de trombosis venosa profunda²⁷. Evidentemente, el uso de antiplaquetarios o anticoagulantes en estos casos puede inducir la aparición de hemorragias masivas. La formación de abscesos es siempre otra posibilidad importante si el tratamiento se retrasa. Las hemorragias de músculos profundos como

las del psoas pueden ser difíciles de diagnosticar y pueden confundirse con un cuadro de abdomen agudo que lleva a los pacientes a que se les practiquen innecesariamente cirugías abdominales. La realización de cualquier procedimiento quirúrgico puede ser extraordinariamente complejo por el riesgo hemorrágico alto, que puede incluso llevar a la muerte al paciente: extracciones dentales, biopsias o colocación de catéteres centrales.

¿CON CUÁLES ENTIDADES CLÍNICAS SE HACE EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL?

Es oportuno mencionar que las pruebas de escrutinio y confirmatorias pueden ser interpretadas erróneamente y conducir a tratamientos inapropiados. Una coagulopatía hereditaria leve o moderada puede pasar clínicamente desapercibida, pero manifestarse tardíamente con un cuadro hemorrágico. Esta posibilidad se puede descartar fácilmente tanto por anamnesis dirigida como por las mezclas de plasma normal en el TTPa, el cual, en caso de corregir, nos indicará con mucha certeza que existe una deficiencia de factores hemostásicos y descarta la presencia de un inhibidor. Otra condición que frecuentemente puede confundirse es la presencia del anticoagulante lúpico, un auto-Ac dirigido contra proteínas que se unen a los fosfolípidos de los reactivos que se utilizan para realizar las pruebas hemostásicas, el cual, por lo tanto, se manifiesta como un alargamiento del TTPa con un patrón de no corrección con plasma normal. Sin embargo, existe una diferencia notable entre el auto-Ac de la hemofilia adquirida, que requiere tiempo y temperatura para manifestarse completamente, y el anticoagulante lúpico, que no requiere ni del tiempo ni de la temperatura, además de que se asocia clínicamente con un cuadro trombofílico en lugar de hemofílico²⁸. Un caso

mucho más complicado es cuando en el mismo paciente conviven el anticoagulante lúpico y el auto-Ac anti-FVIII²⁹. Si bien debe considerarse para el diagnóstico diferencial la coagulación intravascular diseminada, esta puede descartarse fácilmente, ya que en ella el patrón del coagulograma arroja un perfil de deficiencia múltiple de factores y no de inhibición. Por otro lado, se puede identificar fácilmente una entidad clínica normalmente asociada a esta entidad grave y por laboratorio hay datos característicos del consumo, como el aumento de dímero D y trombocitopenia³⁰.

¿CUÁLES SON LAS CAUSAS DE MUERTE EN UN PACIENTE CON HEMOFILIA ADQUIRIDA?

Hasta un 8% de los pacientes mueren tempranamente en el curso de la enfermedad

(mediana de 19 días luego del diagnóstico), debido generalmente a una hemorragia incontrolable^{25,31}. Las muertes dentro de la primera semana después del diagnóstico son causadas principalmente por hemorragias pulmonares o gastrointestinales. Las hemorragias tanto intracraneales como retroperitoneales se asocian con una mortalidad más tardía en la evolución del paciente⁸. La muerte del paciente puede estar asociada directamente a la hemofilia adquirida o bien a la enfermedad concomitante o a los efectos secundarios del tratamiento de la enfermedad de base (quimioterapia, por ejemplo). Se ha descrito que la mortalidad asociada al tratamiento de base puede ser similar o incluso más alta que la asociada a la hemorragia^{21,32-34}. La hemofilia adquirida relacionada al embarazo es la excepción a este respecto, ya que la supervivencia llega a ser del 100% luego de una mediana de 13 meses de seguimiento³².

Diagnóstico por laboratorio de la hemofilia adquirida

¿CUÁLES SON LAS PRUEBAS DE ESCRUTINIO?

Las pruebas de escrutinio se les aplican a los pacientes que tienen un cuadro hemorrágico actual, pero que no tienen antecedentes de hemorragia anormal. El protocolo de estudio se inicia con la prueba básica por excelencia en estos casos, el TTPa. Este suele encontrarse prolongado en relación al testigo normal y la anormalidad no se corrige con la mezcla de plasma o *pool*, lo cual, de hecho, nos indica la presencia de un inhibidor que está bloqueando el flujo de reacciones enzimáticas que se reflejan, precisamente, en el TTPa. El tiempo de trombina y el tiempo de protrombina generalmente se encuentran en valores normales.

¿EXISTE UNA PRUEBA SIMPLE QUE SUGIERA LA POSIBILIDAD DE HEMOFILIA ADQUIRIDA EN UN SUJETO SIN ANTECEDENTES HEMORRÁGICOS?

El TTPa es una prueba simple, disponible casi en cualquier hospital, rápida, perfectamente estandarizada y económica. Todo paciente con alargamiento de esta prueba debe ser sometido a un interrogatorio riguroso y a la búsqueda de datos clínicos de hemorragia. El diagnóstico de hemofilia adquirida debe sospecharse

en todo paciente con o sin complicaciones hemorrágicas desde el punto de vista clínico, pero en quien, sin encontrarse bajo tratamiento con anticoagulantes, se presenta con un alargamiento aislado e inexplicable del TTPa. El abordaje del paciente con esta prueba alargada se muestra en la figura 4. En este contexto, dos pruebas son útiles para confirmar la sospecha diagnóstica. Una es la prueba de correcciones con plasma, la cual, cuando muestra que sí existe corrección, sugiere la presencia de una deficiencia de factores. La otra es la prueba que permite establecer la presencia del anticoagulante lúpico.

¿CÓMO SE CONFIRMA EL DIAGNÓSTICO?

Un principio básico para los Servicios de Urgencias es que todo TTPa prolongado siempre debe ser estudiado (Fig. 4). Hay que recordar que, casi siempre, el TTPa está prolongado aisladamente, es decir, los otros dos tiempos de coagulación, las plaquetas y el fibrinógeno están normales. El siguiente paso en la ruta diagnóstica confirmatoria desde el punto de vista del laboratorio consiste en realizar la medición funcional del FVIII:C, el cual se encontrará en niveles muy inferiores al rango normal. El siguiente y definitivo paso es la cuantificación de la potencia del inhibidor mediante las pruebas de Bethesda y/o Nijmegen-Bethesda, las cuales

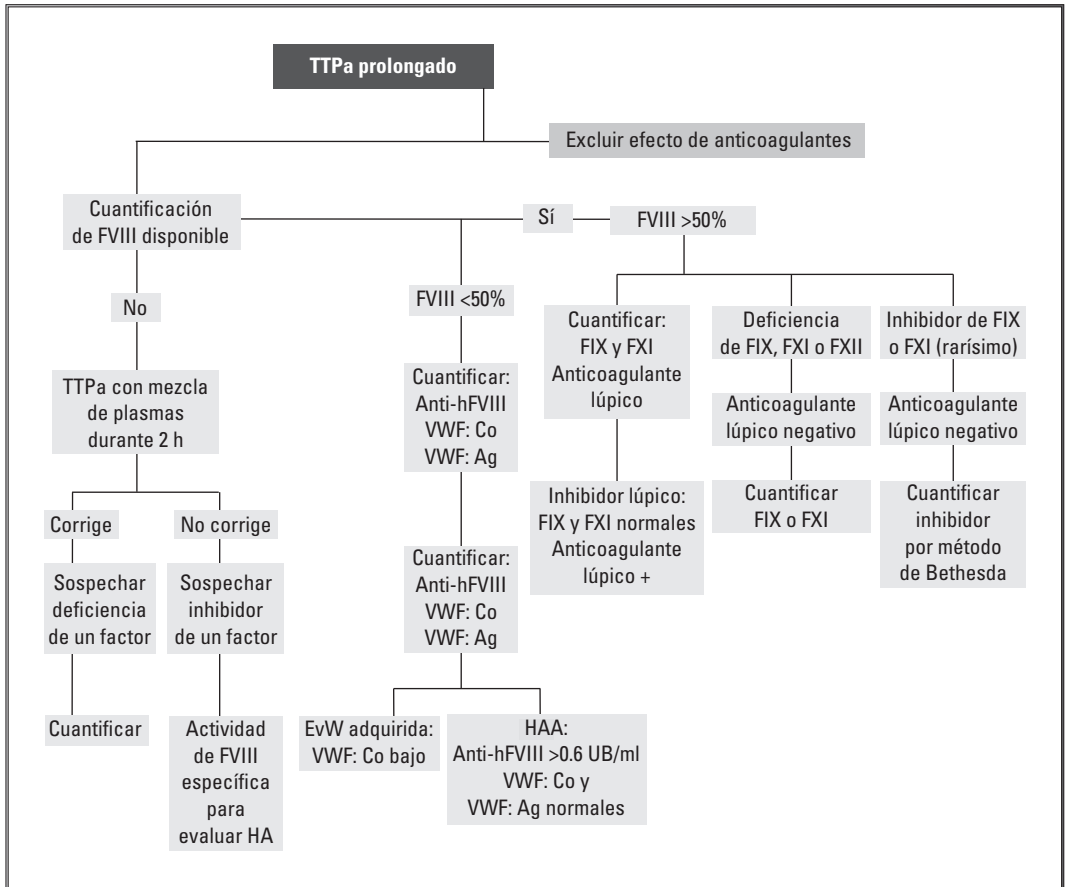


Figura 4. Análisis crítico del TTPa prolongado. EvW: enfermedad de von Willebrand; HA: hemofilia adquirida; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; VWF: factor de von Willebrand.

expresarán el título del inhibidor en unidades Bethesda (UB). Debe asentarse claramente que 1 UB se refiere a la cantidad del inhibidor del paciente que neutraliza el 50% del FVIII:C circulante, 2 UB neutralizan el 75%, 3 UB el 87.5 y así sucesivamente. El coeficiente de variación de estas pruebas es muy alto, cercano al 50%, lo cual significa que los resultados aún son muy variables, lo cual condiciona tanto falsos positivos como negativos. Hay algunos procedimientos diagnósticos que aún no están estandarizados ni aceptados universalmente, por

ejemplo, pruebas diagnósticas como calentar a 56 °C la muestra con el fin de desnaturalizar el FVIII:C residual y aumentar la sensibilidad para detectar el Ac. También se puede medir el Ac con una técnica de ELISA, pero tiene muchos falsos negativos³⁵⁻³⁷. En algunos laboratorios se puede hacer la prueba de ELISA para establecer la presencia de estos auto-Ac anti-FVIII o incluso pruebas más específicas, sin embargo, son pruebas complejas y caras, características que las hacen poco accesibles en la gran mayoría de hospitales³⁸.

¿EXISTEN FACTORES PRONÓSTICOS DE LABORATORIO PARA LA RESPUESTA Y LA SUPERVIVENCIA?

Los principales factores asociados con un mal pronóstico tanto para la remisión como para la supervivencia son: las concentraciones de FVIII:C iguales o inferiores a 1 UI/dl al momento del diagnóstico, una puntuación mayor de 2 en la escala funcional (estatus *performance*) de la Organización Mundial de la Salud, la asociación de la hemofilia adquirida con neoplasias y el fracaso para alcanzar la remisión completa. Los factores de buen pronóstico son básicamente dos: alcanzar la remisión completa y edad al diagnóstico menor a 65 años^{12,39}. En términos generales, la hemofilia adquirida es una enfermedad potencialmente curable con agentes inmunosupresores y/o inmunomoduladores, los cuales inducen la remisión al erradicar el auto-Ac, situación que requiere tiempo. Sin embargo, como veremos más adelante, el tratamiento inicial comprende, desde luego, la terapia hemostásica y simultáneamente la inmunosupresión concomitante.

¿CUÁL ES LA MEJOR TÉCNICA DE MEDICIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA?

Existen en el mercado varias técnicas de medición tanto para el FVIII:C como para el inhibidor del FVIII. En términos generales, las podemos dividir en métodos funcionales y antigénicos. Entre los primeros básicamente hay dos tipos: coagulométricos y cromogénicos. Para los antigénicos se utiliza generalmente la técnica de ELISA. Las mediciones hechas por métodos cromogénicos tienen algunas ventajas: son robustas técnicamente, fáciles de usar y el anticoagulante lúpico no las interfiere. Sus inconvenientes son que es una técnica costosa

y que es sensible a la interferencia de heparinas, lipemia, hemólisis y anticoagulantes orales directos. Esta técnica suele dar resultados de FVIII:C más bajos que con la técnica coagulométrica. Es útil para resolver algunas inconsistencias que pueden encontrarse con la técnica coagulométrica. Esta última se basa fundamentalmente en el TTPa y tiene ventajas indiscutibles: es la técnica más utilizada en todo el mundo y su procesamiento es automatizado. Sin embargo, está influenciada por variables como la cantidad y calidad de fosfolípidos que se adicionan, el requerimiento de activadores y el nivel residual de FVIII:C en el plasma, entre otros. Por ejemplo, y muy importante, la técnica coagulométrica en general, informa los valores de FVIII:C entre un 50 y un 100% por arriba de su contraparte cromogénica. Finalmente, cualquiera de las técnicas para medir el inhibidor tiene un coeficiente de variación muy alto, hasta del orden del 40%, lo cual representa un problema de precisión y exactitud a nivel global. Por lo accesible y más practicado, además de ser más económico, creemos que el método coagulométrico es, por ahora, el más recomendable para nuestro medio. También aquí cabe la recomendación de que una vez que se elija una técnica de monitoreo, es conveniente seguir la vigilancia con esa misma técnica.

¿CUÁL ES EL PRINCIPIO TEÓRICO DE LAS PRUEBAS CONFIRMATORIAS?

Cuando se sospecha un inhibidor, el factor afectado y la magnitud de su presencia deben ser identificados. Para cuantificarlo el método Bethesda es el más utilizado⁴⁰; consiste en cuantificar la cantidad residual del FVIII:C en una mezcla que contiene cantidades iguales de plasma normal y de plasma del paciente diluido seriadamente (1:2, 1:4, 1:8 y

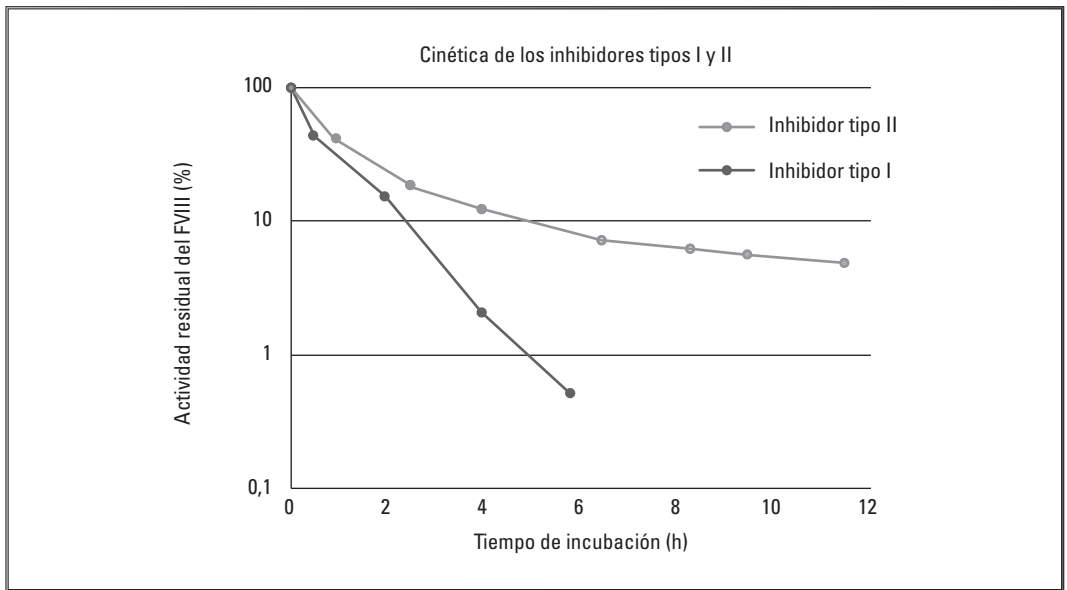


Figura 5. Cinética de los inhibidores tipos I y II.

así sucesivamente), la cual se incubaba a 37 °C durante dos horas. El nivel del FVIII aumenta con la dilución. La relación de la cuantificación del inhibidor (1.0 UB) que se emplea en la prueba es la recíproca del valor de la dilución del plasma del paciente que permite el 50% de inhibición. Se puede hacer una modificación denominada Nijmegen que permite una cuantificación más precisa cuando los niveles del inhibidor son muy bajos. En esta prueba se adiciona un *buffer* a la prueba Bethesda para mantener el plasma en pH fisiológico durante 2-3 horas para permitir la estabilización del FVIII en el plasma control³⁶. Aunque estas pruebas son muy útiles en la hemofilia hereditaria, la determinación exacta del auto-Ac en la hemofilia adquirida es más difícil debido a que tiene una cinética tipo II, ya que el complejo adquirido inhibidor-FVIII puede tener alguna actividad residual de FVIII:C aún en presencia de concentraciones altas de inhibidor. Por lo tanto, idealmente deberían medirse las concentraciones de

Ac unidos a FVIII para tener una idea clara de la cantidad de inhibidores en un paciente con hemofilia adquirida⁴¹. Esto se puede hacer mediante técnica ELISA, con un método de gel de agarosa, por inmunoprecipitación o por un método que utiliza microperlas fluorescentes⁴²⁻⁴⁵. Este último parece el mejor método, ya que no se afecta por la presencia o ausencia de FVIII:C residual, lo que permite la detección de Ac sin la influencia de este factor o por la presencia de anticoagulante lúpico o heparina.

¿CUÁL ES LA CINÉTICA TIPO II QUE PRESENTA EL INHIBIDOR ADQUIRIDO ANTI-FVIII?

En contraposición con la cinética tipo I del alo-Ac de la hemofilia hereditaria, el auto-Ac de la hemofilia adquirida se comporta con una cinética de tipo II. La diferencia se observa muy bien en la figura 5: en la cinética del tipo I, la actividad residual del FVIII:C cae drásticamente

en la medida que pasa el tiempo de incubación de la muestra, de manera saturable y en línea recta hasta que el valor del FVIII:C es cero. En otras palabras, la inactivación por el Ac es lineal y dependiente de la temperatura y el tiempo. En cambio, el inhibidor adquirido condiciona una caída inicial recta, muy parecida a la cinética tipo I, pero después se comporta como una meseta; la concentración del FVIII:C residual no baja hasta cero. Es muy importante asimilar la imagen de la figura 5 porque, para fines prácticos, lo que nos dice es que en el caso de la hemofilia adquirida el nivel del FVIII:C residual nunca debe interpretarse como en el caso de la hemofilia hereditaria. En otras palabras, un paciente con FVIII:C residual del 20% se puede comportar clínicamente como lo haría un paciente con un nivel muy inferior²⁸.

¿EL INHIBIDOR CAUSANTE DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA ES SIMILAR AL DE LA HEMOFILIA HEREDITARIA?

No. La cinética de los auto-Ac anti-FVIII es completamente diferente de la de los alo-Ac que aparecen en la hemofilia A hereditaria como resultado a la exposición a moléculas exógenas aun cuando ambos se dirigen contra la misma molécula hemostásica. La mayoría de los inhibidores del FVIII se unen a los dominios A2 (454-509), A3 (1804-1819) o C2 (2181-2243)^{44,46,47}. Mientras que los Ac anti-C2 interfieren con la unión del FVIII a los fosfolípidos y al VWF, los inhibidores dirigidos contra A2 y A3 bloquean la unión a los factores X y IX activados, respectivamente, lo que impide la formación del complejo diezasa. La mayoría de los alo-Ac generados en la hemofilia hereditaria son inhibidores tipo I (o de cinética de primer grado), inhiben al FVIII en relación lineal a su concentración y son capaces de inhibir totalmente al factor en concentraciones altas. En

contraste, los auto-Ac de la hemofilia adquirida tiene un perfil no lineal (inhibidores tipo II). Específicamente, estos inhibidores muestran una inhibición inicial rápida pero luego presentan un equilibrio de fase durante el cual algo de actividad residual del FVIII puede encontrarse luego de incubarse con concentraciones máximas del inhibidor durante un periodo suficientemente largo²³ (Fig. 5). Sin embargo, esta actividad residual no correlaciona ni con el título del inhibidor ni con la tendencia hemorrágica. Los pacientes con hemofilia adquirida con FVIII identificable tienen hemorragias más graves que los hemofílicos congénitos a niveles comparables de FVIII:C. La adición de concentraciones de FVIII en exceso no es suficiente para neutralizar la actividad inhibitoria de los inhibidores tipo II *in vitro*, lo cual hace más difícil el tratamiento de la hemofilia adquirida. Generalmente, las dosis altas de FVIII son ineficaces en pacientes que tienen títulos muy altos de inhibidor.

¿CUÁLES SON LOS ERRORES DE LABORATORIO MÁS FRECUENTES EN EL CONTEXTO DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA?

Podemos distinguir fundamentalmente dos tipos de errores, unos de medición y otros de interpretación. Para los primeros es muy importante que la medición del inhibidor contemple que es un Ac que se hace evidente durante el proceso de incubación a 37 °C. No debe obviarse este paso, ya que, de no hacerlo, se puede confundir fácilmente con un anticoagulante de tipo lúpico, con heparinoides o con sustancias con efecto similar. El otro error muy común es la interpretación de los resultados. Por ejemplo, durante el estudio del caso, el médico solicita la medición de otros factores hemostáticos con IX, XI o X, los cuales, si se miden por un método coagulométrico, resultarán

muy bajos. Esto es debido a que la medición funcional se basa en el TTPa, sin embargo, esta prueba se encuentra intervenida por el inhibidor del FVIII y por esta razón los resultados son falsos positivos. Ya que la anormalidad del TTPa sugerirá una deficiencia de estos factores, el médico puede interpretar erróneamente el caso como una deficiencia múltiple de factores y actuar terapéuticamente en consecuencia. No es común que un Ac esté dirigido contra diferentes epítomos de varios de los factores hemostáticos, por lo tanto, la medición antigénica o funcional cromogénica aclarará las cosas. Otro error de interpretación, derivado de la cinética del tipo II que caracteriza al inhibidor del FVIII, es suponer que una concentración razonable de FVIII:C (15-30%) le confiere protección hemostática al paciente. Este es un error frecuente; el médico no debe olvidar que un juicio similar es válido para la hemofilia hereditaria, en donde la cinética del inhibidor es de tipo I o saturable, pero no guarda la misma relación para el caso de la hemofilia adquirida. Una concentración de FVIII:C del 20% de FVIII:C puede exhibir un fenotipo hemorrágico significativo.

¿CUÁLES SON LOS PROBLEMAS DETECTADOS QUE RETRASAN O DIFICULTAN EL DIAGNÓSTICO?

En nuestra experiencia, el principal factor de retraso del diagnóstico es la falta de conocimiento por el personal médico de la existencia de esta patología. En parte debido a su baja prevalencia, tampoco se enseña en las escuelas de medicina ni durante el posgrado. Los médicos del primer contacto habitualmente no han tenido la experiencia formativa en estas entidades huérfanas. Es conveniente hacer notar que incluso en la formación de especialistas en hematología, a la hemofilia adquirida no se le da la dimensión de urgencia para el

diagnóstico y tratamiento. Por otro lado, hacen falta laboratorios especializados en hemostasia que tengan la certificación que avale un buen control de calidad en su funcionamiento. En general, este perfil no lo cumplen, a veces, ni los centros médicos de tercer nivel. En suma, pondríamos en primer lugar la falta de conocimiento de la hemofilia adquirida entre el personal médico de primer contacto, un hecho que abarca incluso al hematólogo. En segundo lugar, el laboratorio es muy importante en dos sentidos: primero en lo intrínseco técnicamente hablando, y también creemos que hace falta comunicación entre los médicos y el laboratorio para intercambiar conceptos en aras de una correcta interpretación del fenómeno estudiado.

¿CÓMO MEJORAR EL DIAGNÓSTICO Y ATENCIÓN DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA?

Desde nuestro punto de vista, es imperativo que se diseñen estrategias educativas a mediano y largo plazo para aumentar la conciencia entre los médicos de primer contacto acerca de que la hemofilia adquirida existe, que es una enfermedad curable y manejable en un alto porcentaje. Tampoco es difícil sospecharla; bastan unas pruebas básicas hemostáticas e interpretar el cuadro clínico en la población de riesgo que está bien identificada. Una vez con la sospecha clínica y de laboratorio, el médico de primer contacto debe canalizar al paciente al siguiente nivel de atención. Resolviendo este primer reto, el siguiente blanco es el laboratorio de hematología en los segundos y terceros niveles de atención, a quienes también habrá que hacerles notar su importancia en el proceso diagnóstico de la enfermedad y la necesidad de afinar los procesos internos con certificaciones externas que garanticen la precisión y exactitud en las pruebas diagnósticas que nos

informan. Un tercer punto, un poco más complicado, pero no insalvable, es incorporar el tema a los programas educativos de los médicos en formación, tanto en pregrado como en el posgrado de hematología. Por último, en Latinoamérica nos hace falta un registro

regional, no solo de hemofilia adquirida, sino de todas las enfermedades de baja prevalencia (también llamadas «huérfanas»), ya que el subregistro es enorme y, por lo tanto, desconocemos mucho de lo que realmente afecta a la población.

Tratamiento de la hemofilia adquirida

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPIOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO?

El lograr un resultado favorable con el tratamiento en un paciente con hemofilia adquirida depende de la selección del mejor tratamiento basado en el establecimiento, lo más expedito posible, del diagnóstico certero, ya que la enfermedad puede complicarse en cualquier paciente con la muerte temprana⁴⁸. El tratamiento descansa sobre dos grandes escenarios: a) controlar la hemorragia (si es que está presente clínicamente) o prevenir su reaparición, y b) la erradicación del inhibidor²³. Es común que se requiera indicar un tratamiento hemostático pronto, el cual depende de la gravedad y localización de la hemorragia. Algunos tratamientos invasivos tales como la evacuación de hematomas o su drenaje no deben realizarse a menos que sean absolutamente necesarios, preferentemente, hasta que el inhibidor haya sido erradicado¹⁸. Esto se debe a que, ya que no hay pruebas completamente fiables para evaluar la respuesta coagulante del enfermo, nunca puede garantizarse una hemostasia mínima apropiada incluso con el mejor tratamiento disponible²⁵. Asimismo, las venopunciones deben limitarse en la medida de lo posible. Es muy importante informar al paciente respecto de la aparición de síntomas tempranos de hemorragia, acerca de la prevención de

traumatismos y para evitar el uso de ciertos medicamentos, especialmente los analgésicos no esteroideos.

¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES GENERALES NO FARMACOLÓGICAS EN LA ATENCIÓN PRIMARIA?

Muchas de las hemorragias que ponen en peligro la vida de estos pacientes no son espontáneas, sino provocadas por intervenciones médicas realizadas con el afán de una mejor atención. Las más comunes son las punciones venosas, colocación de catéteres y sondas, toma de biopsias y otros procedimientos invasivos con fines diagnósticos o de monitoreo, como la toma de la presión arterial de manera muy frecuente⁴⁹. Estas complicaciones, además de que están descritas en la literatura, las hemos vivido en nuestros centros de trabajo y están muy asociadas al hecho de que el manejo inicial de los pacientes corre a cargo de los médicos de primer contacto, quienes no están familiarizados con la enfermedad. Por lo tanto, sugerimos fuertemente que, entre las recomendaciones generales para los pacientes con probable hemofilia adquirida, se eviten todos estos procedimientos invasivos en tanto no sean estrictamente necesarios. Si acaso se requieran sin postergación, habrán de realizarse solo si el

paciente ya tiene instalado el tratamiento hemostático específico. Con esta acción simple se podrían reducir significativamente las hemorragias graves iatrógenas⁵⁰.

¿TODOS LOS PACIENTES CON HEMOFILIA ADQUIRIDA REQUIEREN TRATAMIENTO HEMOSTÁTICO?

Aproximadamente, del 20 al 30% de los pacientes no requieren tratamiento hemostático al momento del diagnóstico, por ejemplo, el paciente con equimosis extensas las cuales, por sí mismas, no constituyen una indicación para usar medicación hemostática. En estos pacientes se debe iniciar inmediatamente la terapia de erradicación del inhibidor y, a menos que presenten hemorragia clínica evidente o descontrol hemodinámico por hipovolemia, no deben iniciar tratamiento hemostático de inmediato. Otro grupo de pacientes que no requiere tratamiento es aquel que no tiene datos clínicos hemorrágicos aunque tengan el inhibidor y deficiencia funcional del FVIII:C. Cualquier otro escenario de hemorragia clínica, paraclínica o de riesgo hemorrágico alto deberá recibir tratamiento hemostático de inmediato, específicamente las hemorragias musculares, genitourinarias, gastrointestinales, retroperitoneales, articulares, pulmonares y del sistema nervioso central. Desde luego, los pacientes a quienes se va a someter a cualquier procedimiento invasivo pequeño o cirugías mayores deben recibir este tratamiento inmediatamente antes y después de este⁵¹.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO HEMOSTÁTICO DE LA HEMORRAGIA NO GRAVE?

Existen varios puntos que requieren subrayarse respecto del tratamiento ideal de la

hemofilia adquirida. En primer lugar, ya que la aplicación de un tratamiento está limitada por la disposición de recursos de la unidad que recibe al enfermo, todas las consideraciones que se hacen a partir de este punto pueden parecer realmente utópicas para algunos médicos. Sin embargo, como para toda enfermedad, es necesario estar informado acerca de todas las posibilidades terapéuticas existentes, aunque no se las tenga a mano. Debe recordarse siempre que la intensidad del tratamiento hemostático está determinada por la localización e intensidad de la hemorragia^{1,30,52}. Sobre esta base, debe considerarse que, aunque los tratamientos de elección son los agentes de puenteo y el FVIII porcino recombinante, si no se dispone de alguna de estas alternativas y si el título del inhibidor es <5 UB, pero se tiene la posibilidad de monitorear frecuente y adecuadamente las concentraciones de FVIII:C (siempre que se mantenga $>5\%$), puede bastar con mantener el aporte de oxígeno, dar tratamiento de soporte general e intentar aumentar la concentración endógena de FVIII con desmopresina^{53,54}, la cual tiene la ventaja de tener un costo bajo y ser segura; sin embargo, no aumenta el FVIII hasta niveles terapéuticos y tiene un efecto taquifiláctico bien demostrado. El ácido tranexámico, un agente fibrinolítico ampliamente usado en diversos escenarios hemorrágicos, se recomienda por algunas guías. Su aplicación más aceptada es cuando existe hemorragia en mucosas. Si se utiliza concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa), el ácido tranexámico nunca debe indicarse en las 12 horas previas¹.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO HEMOSTÁTICO DE PRIMERA LÍNEA DE LA HEMORRAGIA GRAVE?

Desgraciadamente, la mayoría de las hemorragias en la hemofilia adquirida son graves e

Tabla 2. Agentes hemostáticos de primera línea para hemofilia adquirida. Simultáneamente con el tratamiento debe iniciarse terapia inmunosupresora. La actividad del FVIII debe monitorearse continuamente. No existen estudios donde se hayan comparado todas estas alternativas terapéuticas unas con otras, por lo que la elección del agente se basa más en la existencia de alguno de ellos, en la experiencia del médico y en cuestiones económicas. La eficacia hemostática se basa en la evaluación clínica y el cambio a otro agente debe considerarse luego de 12 a 24 horas. Una vez que se logra la hemostasia, la frecuencia de las dosis de cualquiera de estos tratamientos debe disminuirse tanto como sea posible para prevenir el riesgo de trombosis. Estos tratamientos no deben indicarse si el nivel del FVIII está aumentando, si no existe riesgo mayor de hemorragia o si no existe hemorragia. Es muy importante considerar la profilaxis antitrombótica si los niveles de FVIII son mayores del 50%

Agente	Dosis recomendada	Comentarios
Terapia de reemplazo		
rpFVIII	<ul style="list-style-type: none"> – Si no existe inhibidor anti-rpFVIII: 50-100 U/kg c/2-3 h y redosificar como se necesite – Si existe inhibidor anti-rpFVIII: 200 U/kg para hemorragia grave – 50-100 U/kg para hemorragia moderada – Redosificar como se necesite 	Primera línea de tratamiento (si hay), sobre todo en los casos más graves Puede monitorearse con TTPa Reemplaza el componente deficiente Eficacia probada Menos efectivo si existen Ac cruzados Generación potencial de Ac Requiere monitoreo estrecho Primera línea si: No hay Ac anti-rpFVIII Existe cuantificación de FVIII La hemorragia pone en riesgo una extremidad
Agentes de puenteo		
CCPa	<ul style="list-style-type: none"> – 50-100 U/kg cada 8-12/h – No exceder 200 U/kg/día 	Eficacia probada Sin pruebas para monitoreo Potencial trombótico Primera línea si: No existe rpFVIII Existe Ac anti-rpFVIII >10 UB No existe cuantificación de FVIII En hemorragia no grave
FVII recombinante activado	<ul style="list-style-type: none"> – 70-90 µg cada 2-3 h hasta lograr la hemostasia – Posteriormente, dosificar como se necesite 	Eficacia probada Sin pruebas para monitoreo Vida media corta Potencial trombótico Primera línea si: Existe Ac anti-rpFVIII >10 UB Si no hay cuantificación de FVIII En hemorragia no grave La hemorragia pone en riesgo una extremidad

Ac: anticuerpo; CCPa: Concentrado de complejo protrombínico activado; rpFVIII: factor VIII porcino recombinante; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; TIS: terapia inmunosupresora; UB: unidades Bethesda.

incluso pueden ser mortales, y la anemia es el otro factor altamente influyente en el tratamiento del paciente. Por lo tanto, en la medida en que la hemorragia progresa, se requiere más de la terapia hemostática y del monitoreo de su eficacia, la cual está dada por la mejoría

clínica y del nivel de hemoglobina. La primera línea de tratamiento debería ser la administración de FVIII recombinante porcino, ya que el auto-Ac está dirigido, hipotéticamente, contra epítomos humanos (Tabla 2). Desde este punto de vista, la aplicación de este factor, que tiene

características hemostáticas similares a las del humano, parece altamente deseable. Se ha descrito el uso de un agente de puenteo con dosis masivas de FVIII en una dosis que permita la neutralización del inhibidor. Sin embargo, es muy difícil determinar la cantidad de FVIII requerido, ya que hacer el cálculo de la vida media del FVIII es muy difícil debido a la naturaleza del inhibidor (tipo II), al contrario de lo que ocurre con el inhibidor tipo I de la hemofilia hereditaria.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO HEMOSTÁSICO DE SEGUNDA LÍNEA DE LA HEMORRAGIA GRAVE?

No obstante, en la realidad, la primera línea de tratamiento para una hemorragia grave son los agentes de puenteo. El CCPa contiene los factores II (protrombina), VII, IX y X, es decir, aporta factores activados capaces de obviar la presencia del FVIII para la generación adecuada de trombina^{55,56} (Tabla 2). El FVII activado recombinante (rFVIIa) permite la hemostasia al hacer un puenteo desde la vía extrínseca, evitando así a la intrínseca^{57,58}. Así, aunque no exista el FVIII o esté inhibido, se genera suficiente cantidad de trombina en el paciente. En la mayor parte de los estudios, la tasa de efectividad ha sido discretamente mayor con rFVIIa vs. CCPa, pero significativamente mayor con estos dos últimos que con FVIII o desmopresina (93.3 vs. 68.3%; $p = 0.003$). Asimismo, se han establecido diferencias en términos de seguridad entre rFVIIa y CCPa favoreciendo al primero, pero no son significativas⁹. Respecto al CCPa, diversos estudios demostraron su eficacia en dosis de 50-100 UI/kg cada 8 a 12 horas. Es muy importante no pasar de 200 UI/kg/día. Sabemos que puede ser útil hasta entre el 76 y el 89% de los casos^{56,59}. Incluso dosis inferiores a la recomendada generalmente pueden ser útiles (35-80 UI/kg cada 8 a 24 h)⁵⁹. Por otra parte, se ha informado de la eficacia del

CCPa en pacientes con manifestaciones hemorrágicas leves pero crónicas a manera de profilaxis y con un 50% de la dosis recomendada⁴⁹. La evidencia acerca del rFVIIa como primera línea de tratamiento en hemofilia adquirida es grande. Como en el paciente con hemofilias hereditarias, se sugiere emplear 90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 2 a 3 horas y disminuir la dosis de acuerdo con la respuesta del paciente^{1,8,30}. En diversas series su eficacia llega hasta el 100% de los casos (81-100%)^{8,60-62}.

¿LOS AGENTES DE PUENTEO DEBEN UTILIZARSE ALTERNADA O SIMULTÁNEAMENTE?

El rFVIIa y el CCPa pueden administrarse juntos. Esta alternativa se ha empleado con éxito en algunos pocos pacientes con hemofilia A hereditaria con inhibidor y con hemofilia adquirida^{30,55,58,63}. Esta variante terapéutica puede considerarse en casos de hemorragia grave resistente al tratamiento con aFVIIIr o con CCPa administrados en monoterapia a las dosis y frecuencia máximas recomendadas⁵². En cualquier caso, será siempre una opción contemplada en régimen de hospitalización bajo la tutela de un profesional con experiencia en coagulopatías.

¿CÓMO SE HACE EL MONITOREO DEL TRATAMIENTO HEMOSTÁSICO DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA?

Como ya se ha mencionado, es muy difícil hacer el monitoreo por laboratorio del paciente con hemofilia adquirida, razón por la cual la respuesta clínica se vuelve la estrategia más frecuentemente aplicada en estos pacientes⁶⁴. En el paciente con hemofilia A y con inhibidor, calcular el efecto que tiene una dosis de FVIII en el paciente es hipotéticamente posible, ya que se trata de inhibidores tipo I. Sin embargo,

Tabla 3. Riesgo de trombosis en pacientes tratados con agentes de puenteo

Estudio	Tratamiento	n	Trombosis (%)
Summer ¹	rFVII	139	6 en 4 pacientes (2.9)
Ingerslev ²	Agentes combinados o alternados	9	55
Baudo ³	rFVII	174	2.9
	CCPa	63	4.8
	FVIII/desmopresina	70	0
Seita ⁴	rFVII	132	2.3
Borg ⁵	rFVII	28	0
	CCPa	6	0
Tiede ⁶	rFVII	63	5
	rFVII/ácido tranexámico	21	10

CCPa: concentrado de complejo protrombínico activado; rFVII: factor VII recombinante.

en la hemofilia adquirida los inhibidores tienen un patrón de respuesta tipo II, lo cual hace muy difícil evaluar todos los aspectos de vigilancia en el laboratorio. El problema, por supuesto, se hace más evidente en los pacientes con títulos muy altos de inhibidor (>16 UB). Por lo tanto, quizá la alternativa más efectiva sea monitorear frecuentemente el estado clínico hemostático junto con la cuantificación del FVIII y el TTPa. A este respecto, el monitoreo con tromboelastografía puede ser una opción en el futuro inmediato.

¿CUÁLES SON LOS PUNTOS TORALES DE EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON AGENTES DE PUENTEO?

Salvo contadas evidencias, ninguno de los dos agentes de puenteo ha demostrado ser efectivo en todos los pacientes. No existe un estudio con la calidad suficiente que haga preferible a uno respecto al otro^{12,65}. Debe recordarse que tienen algunos puntos a considerar a la hora de utilizarlos. En primer lugar, las dosis que empleamos en los casos con hemofilia adquirida son extrapolaciones de las indicadas

en pacientes con hemofilia congénita con inhibidor. Además, la duración óptima del tratamiento no se ha establecido con certeza y con mucha frecuencia las dosis se mantienen hasta conseguir el control de la hemorragia, aunque algunos autores recomiendan, empíricamente, administrar dosis adicionales para prevenir la reaparición de la hemorragia³⁰. Otro inconveniente muy importante es la ausencia de pruebas de laboratorio que permitan monitorear su efecto, lo que termina en la evaluación clínica como gran herramienta de control de la enfermedad.

¿CUÁLES SON LOS PUNTOS TORALES DE SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON AGENTES DE PUENTEO?

Los efectos adversos directos son escasos y, aunque generalmente justificables por la condición de gravedad del enfermo, siempre deben tenerse en mente. Sin duda, la posibilidad de trombosis es la complicación más temida (Tabla 3). Ya que una gran cantidad de pacientes con hemofilia adquirida tienen una patología de fondo con tintes protrombóticos es muy

importante ajustarse a las dosis recomendadas y tratar de detener los tratamientos en el momento justo. Dos ejemplos son, primero, el paciente de edad avanzada con riesgo aterotrombótico alto y cáncer; otro es una mujer luego del parto, es decir, cursando también con un estado protrombótico. Aunque la trombotogenicidad potencial tanto del aFVIIIr como del CCPa es baja⁹, esta complicación debe considerarse siempre por el médico tratante^{66,67}.

¿QUÉ HACER EN CASO DE REQUERIR ANTICOAGULACIÓN TERAPÉUTICA O TROMBOPROFILAXIS?

Nuevamente, debido a la baja prevalencia de la hemofilia adquirida, no se cuenta con evidencia científica para responder esta pregunta. Sin embargo, a los médicos tratantes esta pregunta les causa un problema para la toma de decisiones toda vez que, en general, son pacientes con factores de riesgo para trombosis y, peor aún, son tributarios de anticoagulación total por sus comorbilidades. El problema es que deben recibir un tratamiento a base de agentes hemostáticos potentes como parte del tratamiento integral de la hemofilia adquirida. Ante esta situación, solo contamos con recomendaciones de expertos, las cuales sugieren algunas líneas generales de tratamiento para la tromboprofilaxis: emplear solo medidas físicas como medias elásticas o compresión neumática intermitente en tanto el FVIII.C se encuentre por debajo del 50% de actividad funcional; una vez alcanzado este nivel, el paciente puede recibir tromboprofilaxis farmacológica y lo mismo es aplicable al paciente que tenga indicada la anticoagulación terapéutica completa^{9,13,33,58}. Por supuesto, esto es solo una recomendación, ya que la personalización del tratamiento en todo paciente es absolutamente necesaria.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA LA ERRADICACIÓN DEL INHIBIDOR?

Debe mencionarse que la opción ideal no se conoce. El tratamiento de primera línea más utilizado y recomendado se basa en el potencial inmunosupresor de los esteroides (1 mg/kg/día), solos o asociados a ciclofosfamida administrada a bajas dosis (1-2 mg/kg/día), entre 3 y 5 semanas¹ (Tabla 4). Por desgracia, la evidencia de la eficacia terapéutica se basa en series pequeñas y revisiones retrospectivas. Solo dos estudios prospectivos mostraron respuestas de casi el 60% con la combinación, lo cual fue mejor que con solo esteroides (42%), aunque el tamaño de la muestra fue muy bajo^{68,69}. Algunos registros muestran una ventaja no significativa de la combinación sobre la monoterapia con esteroides (80 vs. 70%, respectivamente)¹. Además, aparentemente, no hay diferencia significativa en términos de supervivencia global y libre de enfermedad entre los dos tipos de tratamiento⁵¹. Este tipo de inmunosupresión combinada aunada a las comorbilidades del enfermo (edad, multipatología, desequilibrio actual) lleva implícito el riesgo de citopenias e infecciones secundarias (33-53% de los casos)⁵¹; entre un 11 y un 12% de la mortalidad asociada a la hemofilia adquirida se atribuye a estas complicaciones^{12,33}. En el caso de la hemofilia adquirida posparto, se sabe que la ciclofosfamida puede tener un efecto leucemógeno significativo y un probable efecto sobre la fertilidad¹².

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA PARA ERRADICACIÓN DEL INHIBIDOR?

El tratamiento de segunda línea es el rituximab (Tabla 4). La mayoría de las revisiones y guías lo señalan como el tratamiento de

Tabla 4. Opciones de primera línea para tratamiento inmunosupresor. El promedio de tiempo para la respuesta (FVIII >50 %) es 5 semanas. Los pacientes con FVIII <1% al diagnóstico requieren tiempos significativamente mayores para alcanzar la remisión comparados con los pacientes con >1 de actividad de FVIII y requieren quizá más de la terapia combinada. La actividad del FVIII, así como la del inhibidor, deben monitorearse al menos una vez a la semana de acuerdo con la evolución clínica. La terapia debe individualizarse según las condiciones clínicas del paciente, la enfermedad primaria, los estados patológicos concomitantes y los factores pronósticos (FVIII <1%, inhibidor >20 UB/ml, presencia de Ac anti-rpFVIII, etc.), si están disponibles

Inmunosupresión de primera línea	Dosis recomendada	Comentario
Esteroides	Prednisona 1 mg/kg/día Dexametasona 40 mg/día/4-7 días*	Poco probable que sea efectiva antes de 3 semanas en pacientes con FVIII <1% o con inhibidor >20 UB/ml al diagnóstico Monitorear los eventos adversos
Esteroides y ciclofosfamida	Esteroides en dosis similares a las de arriba Ciclofosfamida v.o. 1-2 mg/kg/día Ciclofosfamida IV 5 mg/kg cada 3-4 semanas*	Respuestas más rápidas pero mayor posibilidad de eventos adversos Mayor posibilidad de respuestas completas Monitorear mielosupresión
Esteroides y rituximab	Esteroides en dosis similares a las de arriba Rituximab IV 375 mg/m ² /semana durante 4 semanas Rituximab 100 mg/semana durante 4 semanas*	El rituximab no se recomienda como monoterapia inicial a menos que las demás terapias estén contraindicadas
Comentarios		

*Evidencia pobre en hemofilia adquirida, pero con datos publicados en otras patologías autoinmunitarias.
rpFVIII: factor VIII porcino recombinante.

elección si el de primera línea falla^{1,12,30,52}. El rituximab es un anticuerpo monoclonal híbrido murino/humano con especificidad para unirse al antígeno CD20 de los linfocitos B. Se cree que su efecto inmunosupresor se debe a la disminución del Ac responsable de la actividad anti-FVIII. Se inicia en dosis semanales de 375 mg/m²/semana durante cuatro semanas¹². Requiere varias semanas o meses para conseguir la erradicación del inhibidor. En un análisis de 42 casos, se mostró que la erradicación se logró en el 78.6% de los pacientes, independientemente de que usaran previamente o no otro inmunosupresor⁷⁰. Algunos autores consideran al rituximab una buena alternativa si el título del inhibidor es >200 UB⁷¹, sin embargo, la evidencia acerca de esto es escasa, por lo cual, casi siempre, en estos casos se inicia con tratamiento combinado⁷². En general, sabemos que el porcentaje de erradicación es del 60%⁵⁸,

siendo mayor en pacientes tratados con rituximab y otros fármacos inmunosupresores frente a la monoterapia, aunque en algunas series el rituximab no fue más eficaz que los esteroides (77 vs. 61%) y el tiempo hasta remisión fue mayor (mediana = 32 vs. 64 días). La tasa de recaída en enfermos tratados con rituximab parece menor que con esteroides más ciclofosfamida o esteroides solos (4, 14 y 19%, respectivamente)³⁹. Se ha publicado cierta evidencia positiva acerca del rituximab en dosis de 100 mg/m²⁷³. En la hemofilia adquirida asociada al embarazo, el rituximab parece muy eficaz, aunque los casos descritos corresponden a tratamientos indicados luego de la falta de respuesta a esteroides y con títulos altos de inhibidor⁷⁴. En resumen, es evidente que se requieren estudios prospectivos, grandes y aleatorizados para definir el mejor tratamiento de erradicación del inhibidor en esta patología.

¿CUÁLES SON LAS DEFINICIONES OPERACIONALES DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR?

La finalidad del tratamiento inmunosupresor es la erradicación del auto-Ac y por tal motivo entendemos que el paciente se encuentra en remisión completa cuando el título del inhibidor es <0.6 UB y el FVIII:C está en niveles funcionales $>50\%$ ¹². La recaída se califica como tal cuando, al suspender el inmunosupresor, vuelve a aparecer el inhibidor a títulos crecientes y asociado a un descenso progresivo del FVIII:C⁹. Remisión estable se entiende como la persistencia de la remisión completa después de haber suspendido la TIS.

¿EXISTEN OTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO DE ERRADICACIÓN DEL AUTO-AC?

No existe evidencia acerca de que algún inmunosupresor sea superior para el tratamiento de la hemofilia adquirida o de que alguno pueda ser elegido según el estado hemorrágico del paciente o el título del inhibidor. Por lo tanto, la terapia de primera línea está determinada por la evaluación de la condición de base y los eventos adversos probables⁶³. Aunque la hemorragia asociada a la hemofilia adquirida es siempre potencialmente mortal, las infecciones no son despreciables en estos enfermos y pueden ser la causa de la muerte hasta en (neumonía y sepsis, principalmente)⁷⁵. Por lo tanto, como en cualquier otro tipo de paciente que requiere TIS prolongada, es necesaria una vigilancia estrecha de su estado inmunológico. Además de los agentes inmunosupresores que ya se mencionaron antes, se han empleado la azatioprina, la ciclosporina e, incluso, agentes antineoplásicos como ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, micofenolato, tacrolímús,

cladribina, azatioprina y vincristina. De todos estos, el uso de monoterapia con prednisona o en combinación con ciclofosfamida se emplea comúnmente y puede ofrecer respuestas importantes^{51,63,68}. Asimismo, se han utilizado dosis altas de Ig intravenosa como apoyo, pero no deben usarse, hasta ahora, como terapia inicial⁸. También se han descrito tratamientos combinados con quimioterápicos como el esquema con ciclofosfamida, vincristina y prednisona, aunque la evidencia por lo que deben indicarse solo cuando todas las demás opciones han fallado. En los casos de hemofilia adquirida secundaria a lupus eritematoso sistémico parece que la ciclosporina en dosis de 10-15 mg/kg/día es muy útil^{76,77}.

¿QUÉ ES LA INMUNOADSORCIÓN?

Además de las opciones descritas anteriormente, en la actualidad es posible considerar otros dos tipos de tratamientos, los cuales, sin embargo, no están globalmente aceptados ni disponibles. La inmunoadsorción y la inmunotolerancia son tratamientos alternativos. La inmunoadsorción es un procedimiento que, técnicamente, tiene como sustrato el hacer pasar el plasma del paciente por una columna cargada con una sustancia específica, la cual tiene como característica el ser capaz de eliminar los auto-Ac presentes. Se utiliza, generalmente, en casos muy agudos y graves⁷⁸. La técnica más empleada se basa en la columna de sefarosa a la cual se adhiere proteína A proveniente de estafilococos. Esta proteína A es extraordinariamente afín a las Ig humanas. La otra manera de hacer estas columnas es cargarlas con una Ig policlonal, la cual reconoce, a su vez, a las Ig humanas. Esta es una estrategia terapéutica cara y complicada y solo está disponible en algunos centros. Además, nunca puede tenerse la certeza de que la erradicación sea sostenida a lo largo del tiempo.

¿QUÉ ES LA INMUNOTOLERANCIA?

Este tratamiento también es caro y esto hace que su disponibilidad sea muy limitada. Tampoco asegura la erradicación sostenida del inhibidor. En esta variante terapéutica, el objetivo es inducir un estado de inmunotolerancia que module nuevamente la generación de auto-Ac. Es decir, la administración crónica y en dosis altas de FVIII induciría una estimulación inmunitaria que aumentaría la sensibilidad de las clonas productoras del auto-Ac a la acción de los fármacos citotóxicos coadministrados⁵. Aunque esta técnica ha sido útil en mayor o menor medida en hemofilia hereditaria, es técnicamente compleja y cara. Quizá solo sea aplicable en los casos en los que existen recidivas de la hemofilia adquirida y ya que la frecuencia de estos casos es muy baja, el uso de la inmunotolerancia en estos pacientes parece poco probable^{12,30}.

¿CUÁL ES EL PRONÓSTICO DE UNA HEMOFILIA ADQUIRIDA?

El pronóstico depende del curso clínico que tome la enfermedad, el cual está determinado, sobre todo, por la gravedad de la hemorragia y por la enfermedad subyacente. Las remisiones completas «espontáneas» se han informado en entre el 25 y el 36% de los pacientes, sobre todo en los casos relacionados con el parto y el uso de medicamentos^{25,34,48}. El retraso en establecer el diagnóstico empeora significativamente el pronóstico. La evidencia muestra que la supervivencia global puede llegar a ser de entre un 69 y un 78%. Una vez que se alcanza la remisión, la supervivencia global es similar a la de la población general o la afectada por el fenómeno primario (por ejemplo, cáncer), es decir, la hemofilia adquirida no imprime un factor negativo sobre la vida del paciente²¹. Sabemos que la edad es el único factor que

puede afectar negativamente la supervivencia⁸, pero que a mayor actividad basal de FVIII y cuando el título del inhibidor es <16 UB el pronóstico mejora significativamente⁷⁹.

¿CUÁLES SON LAS PROBABILIDADES DE RECAÍDA?

Como para casi todo lo que sabemos de hemofilia adquirida, el conocimiento acerca de este punto es muy limitado, por lo que cada caso debe personalizarse. Cuando se logra la remisión, el paciente debe ser monitoreado frecuentemente, ya que existe siempre el riesgo de recurrencia. Una vez alcanzada la remisión, los pacientes deben tener un seguimiento clínico y por pruebas de laboratorio, toda vez que existe un riesgo de recaída de entre un 12 y un 20% en los siguientes dos años^{10,12,51,80}. Toda la información disponible sugiere que los pacientes que alcanzaron la remisión con rituximab tienen una menor tasa de recaída³⁴. En caso de una recaída, se sabe que los esquemas recomendados para la reinducción del paciente no difieren de los originalmente descritos para la inducción y solo en caso de refractariedad se recomienda intentar esquemas que incluyan otros fármacos que no se hayan utilizado antes³⁴. En el caso de la hemofilia asociada al embarazo, el riesgo de recurrencia en los embarazos subsecuentes parece ser muy bajo; sin embargo, la paciente debe ser informada acerca de esta posibilidad. Generalmente, la recaída puede ser tratada exitosamente con el mismo tratamiento que se instituyó inicialmente.

¿CÓMO SE MONITOREA AL PACIENTE UNA VEZ QUE ALCANZÓ LA REMISIÓN?

Nuevamente, las recomendaciones son muy generales, por lo que la personalización del paciente es muy importante. Se recomienda

medir semanalmente el título de inhibidor y el nivel funcional del FVIII:C en tanto recibe el tratamiento inmunosupresor. Se ha propuesto, por ejemplo, que la actividad del FVIII se monitoree cada mes durante los primeros seis meses, cada dos a tres meses en los siguientes seis meses y cada seis meses durante todo el seguimiento^{1,81}. Otra propuesta es que una vez alcanzada la remisión, durante la etapa de vigilancia propiamente, se realicen las mismas mediciones pero con periodicidad mensual los primeros seis meses espaciando paulatinamente a cada tres a cuatro meses durante otros seis meses para, finalmente, seguir cada seis meses durante dos años. Es importante resaltarle al paciente que debe acudir a su médico en caso de notar nuevamente una hemorragia no justificada³⁴.

¿CUÁLES SON LOS RETOS PARA LA HEMOFILIA ADQUIRIDA EN LATINOAMÉRICA?

A nuestro juicio, el principal reto es el retraso del diagnóstico, fundamentalmente porque el médico de primer contacto no conoce la enfermedad. Es decir, el principal desafío es educar al equipo de salud para que incorpore esta enfermedad a la lista de posibilidades diagnósticas, sobre todo en los Servicios de Urgencias, Ginecología, Oncología y Geriatría. En el terreno del tratamiento, sobre todo en los pacientes de edad avanzada, los retos derivan del hecho que los pacientes son una población frágil, sensible a la inmunosupresión e infección secundaria, factores que pueden

causar la muerte, y no necesariamente por la hemofilia adquirida, sino por sepsis. Debido a que son un grupo con muchas comorbilidades (algunas de las cuales implican tratamiento con antiplaquetarios o anticoagulantes potentes), al cual se le va a proporcionar medicación con un potencial muy alto para generar trombina (agentes de puenteo, altas dosis de FVIII, DDA-VP y/o antifibrinolíticos), quizá algunos de estos enfermos requieran profilaxis antitrombótica amén de otros tratamientos, como en el caso de la diabetes o insuficiencias orgánicas varias. Otro desafío es el poco acceso a centros de diagnóstico de laboratorio especializados que cumplan con los requisitos de certificación en los procesos con la precisión y exactitud requeridas tanto para el diagnóstico como para el monitoreo del tratamiento y la evolución. Otro reto es generar un registro regional de los casos, toda vez que desconocemos casi por completo nuestra realidad epidemiológica, con el objetivo de tener datos propios que retroalimenten al sistema de salud y desarrollar políticas y guías dirigidas a corregir las deficiencias de los diferentes procesos. No contamos con un registro regional, si acaso, tenemos la experiencia aislada de los grandes centros médicos. Una mención especial, aunque no sea un reto pero si una necesidad que debemos conocer, es el papel que tendrán en el tratamiento de la hemofilia adquirida los nuevos medicamentos hemostáticos del tipo de los Ac monoclonales y los rebalanceadores hemostáticos, los cuales ya se utilizan en la hemofilia hereditaria en etapas clínicas III y IV.

Bibliografía

- Collins PW, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S, et al. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: A guideline from UKHCDO. *Br J Haematol*. 2013;162:758-73.
- Oldenburg J, Zeitler H, Pavlova A. Genetic markers in acquired haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 3):41-5.
- Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;432-7.
- Tiede A, Eisert R, Czwalinna A, Miesbach W, Scharrer I, Ganser A. Acquired haemophilia caused by non-haemophilic factor VIII gene variants. *Ann Hematol*. 2010;89:607-12.
- Pavlova A, Zeitler H, Scharrer I, Brackmann HH, Oldenburg J. HLA genotype in patients with acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2010;16:107-12.
- Franchini M, Lippi G. Acquired haemophilia A. *Adv Clin Chem*. 2011;54:71-80.
- Reding MT, Lei S, Lei H, Green D, Gill J, Conti-Fine BM. Distribution of Th1- and Th2-induced anti-factor VIII IgG subclasses in congenital and acquired haemophilia patients. *Thromb Haemost*. 2002;88:568-75.
- 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;109:1870-7.
- Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, et al.; EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012;120:39-46.
- 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.
- Franchini M, Capra F, Nicolini N, Veneri D, Manzato F, Baudo F. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: A systematic review. *Med Sci Monit*. 2007;13:RA55-61.
- 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;94:566-75.
- Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): Results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2015;125:1091-7.
- Aouba A, Rey G, Pavillon G, Jougle 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;18:339-44.
- Sakurai Y, Takeda T. Acquired hemophilia A: A frequently overlooked autoimmune hemorrhagic disorder. *J Immunol Res*. 2014;1:1-10.
- Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collin PW, Knoebl P, Leissing CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017;92:695-705.
- Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al.; Working Group on Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine. Polish recommendations on the management of acquired haemophilia A. *Med Prakt* 2011;10:42-51.
- Collins P, Budde U, Rand JH, Federici AB, Kessler CM. Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 3):49-55.
- Flisiński M, Windyga J, Stefańska E, Huszcza S, Donderski R, Maniutis J. Acquired hemophilia: a case report. *Pol Arch Med Wewn*. 2008;118:228-33.
- Micic D, Williams EC, Medow JE. Cerebellar hemorrhage as a first presentation of acquired Hemophilia A. *Neurocrit Care*. 2011;15:170-4.
- 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;10:622-31.
- Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, Lévesque H, Marco P, et al.; EACH2 registry contributors. Pregnancy-associated acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG*. 2012;119:1529-37.
- Franchini M, Mannucci PM. Acquired hemophilia A: A 2013 update. *Thromb Haemost*. 2013;110:1114-20.
- Lulla RR, Allen GA, Zakariya A, Green D. Transplacental transfer of postpartum inhibitors to factor VIII. *Haemophilia*. 2010;16:14-7.
- Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol*. 2010;148:183-94.
- Ries M, Wolfel D, Maier-Brandt B. Severe intracranial hemorrhage in a newborn infant with transplacental transfer of an acquired factor VIII:C inhibitor. *J Pediatr*. 1995;127:649-50.
- Zdziarska J, Musiał J. Acquired hemophilia A: an underdiagnosed, severe bleeding disorder. *Pols Arch Med*. 2014;124:200-6.
- Mingot-Castellano ME, Nuñez R, Rodríguez-Martorell FJ. Hemofilia adquirida: epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:314-22.
- Ames PR, Graf M, Archer J, Scarpato N, Iannaccone L. Prolonged activated partial thromboplastin time: Difficulties in discriminating coexistent factor VIII inhibitor and lupus anticoagulant. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21:149-54.
- Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood*. 2008;112:250-5.

31. Cugno M, Gualtierotti R, Tedeschi A, Meroni PL. Autoantibodies to coagulation factors: From pathophysiology to diagnosis and therapy. *Autoimmun Rev*. 2014;13:40-8.
32. 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;119:1529-37.
33. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Lévesque H; SACHA Study Group. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquisée) registry. *Haemophilia*. 2013;19:564-70.
34. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F, et al.; EACH2 registry collaborators. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012;120:47-55.
35. Sahud MA. Factor VIII inhibitors. Laboratory diagnosis of inhibitors. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26:195-203.
36. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: Improved specificity and reliability. *Thromb Haemost*. 1995;73:247-51.
37. Favaloro EJ, Verbruggen B, Miller CH. Laboratory testing for factor inhibitors. *Haemophilia*. 2014;20(Suppl 4):94-8.
38. Werwitzke S, Geisen U, Nowak-Gottl U, Eichler H, Stephan B, Scholz U, et al. Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. *J Thromb Haemost*. 2016;14:940-7.
39. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): Results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2015;125:1091-7.
40. Kasper CK, Aledort L, Aronsonet D. Proceedings: a more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haem*. 1975;34:612.
41. Pruthi RK, Nichols WL. Autoimmune factor VIII inhibitors. *Curr Op Hematol*. 1999;6:314-22.
42. Bird P. Coagulation in an agarose gel and its application to the detection and measurement of factor VIII antibodies. *Br J Haematol*. 1975;29:329-40.
43. Cassidy PG, Triplett DA, LaDuca FM. Use of the agarose gel method to identify and quantitate factor VIII-C inhibitors. *Am J Clin Pathol*. 1985;83:697-706.
44. Scandella D, Mattingly M, Prescott R. A recombinant factor VIII A2 domain polypeptide quantitatively neutralizes human inhibitor antibodies that bind to A2. *Blood*. 1993;82:1767-75.
45. Krudysz-Amblo J, Parhami-Seren B, Butenas S. Quantitation of anti-factor VIII antibodies in human plasma. *Blood*. 2009;113:2587-94.
46. Fulcher CA, Mahoney SG, Roberts JR, Kasper CK, Zimmerman TZ. Localization of human factor FVIII inhibitors epitopes to two polypeptide fragments. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1985;82:7728-32.
47. Franchini M. Postpartum acquired factor VIII inhibitors. *Am J Hematol*. 2006;81:768-73.
48. Baudo F, Caimi T, de Cataldo F. Diagnosis and treatment of acquired hemophilia. *Haemophilia*. 2010;16:102-6.
49. Zanon E, Milan M, Gamba G, Ambaglio C, Saggiolato G, Spiezia L, et al. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) for the treatment and prevention of bleeding in patients with acquired haemophilia: A sequential study. *Thromb Res*. 2015;136:1299-302.
50. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, Shapiro A, Smith H, Chowdary P, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2015;21:162-70.
51. Delgado J, Jiménez-Yuste V, Hernando-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: Review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003;121:21-35.
52. Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: An overview for clinical practice. *Eur J Haematol*. 2015;95(Suppl 81):36-44.
53. Collins PW. Treatment of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5:893-900.
54. Haberichter SL. VWF and FVIII: the origins of a great friendship. *Blood*. 2009;113:2873-4.
55. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*. 2004;10:169-73.
56. Dunkley SM, Yang K. The use of combination FEIBA and rFVIIa bypassing the rapy, with TEG profiling, in uncontrollable bleeding associated with acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2009;15:828-30.
57. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: A multicentre study. *Thromb Haemost*. 1997;78:1463-7.
58. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetsis S. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: A critical appraisal. *Haemophilia*. 2007;13:451-61.
59. Goudemand J. Treatment of bleeding episodes occurring in patients with acquired haemophilia with FEIBA: The French experience [abstract]. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 3):P014.
60. Tiede A, Amano K, Ma A, Arkhammar P, el Fegoun SB, Rosholm A, et al. The use of recombinant activated factor VII in patients with acquired haemophilia. *Blood Rev*. 2015;29(Suppl 1):S19-25.
61. Al-Mondhry HAB, Ma A, Kessler CM, Fisher M, Gut RZ, Cooper DL. US experience with recombinant factor VIIa (rFVIIa) for surgery in acquired hemophilia (AH): analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society (HTRS) registry. *Blood*. 2012;120:3372.
62. Takedani H, Shima M, Horikoshi Y, Koyama T, Fukutake K, Kuwahara M, et al. Ten-year experience of recombinant activated factor VII use in surgical patients with congenital haemophilia with inhibitors or acquired haemophilia in Japan. *Haemophilia*. 2015;21:374-9.
63. Collins PW. Treatment of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5:893-900.
64. Sakurai Y, Takeda T. Acquired hemophilia A: A frequently overlooked autoimmune hemorrhagic disorder. *J Immunol Res*. 2014;1:1-10.
65. Zeng Y, Zhou R, Duan X, Long D, Yang S. Interventions for treating acute bleeding episodes in people with acquired hemophilia A. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD010761.
66. Nicolaidis AN, Bredt HK, Carpenter P, Coccheri S, Conard J, de Stefano V, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2005;24:1-26.
67. 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;23:69-70.
68. Green D, Rademaker AW, Briet A. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost*. 1993;70:753-7.
69. Borg JY, Lévesque H; SACHA study group. Epidemiology and one year outcomes in patients with acquired hemophilia in France [abstract]. *J Thromb Haemost*. 2007;5(Suppl 1):O-M-062.
70. Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired anti-bodies to factor VIII. *Haematologica*. 2007;92:66-71.
71. 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;13:46-50.
72. Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, Boggio L, Green D, Wexler BB, et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: A proposed treatment algorithm. *Haemophilia*. 2005;11:13-9.
73. Wermke M, von Bonin M, Gehrisch S, Siegen G, Enhinger G, Plazbeker U. Successful eradication of acquired factor VIII inhibitor using single low-dose rituximab. *Haematologica*. 2010;95:521-52.

74. Bonfanti C, Crestani S, Frattini F, Sissa C, Franchini M. Role of rituximab in the treatment of postpartum acquired haemophilia A: A systematic review of the literature. *Blood Transfus.* 2015; 13:396-400.
75. Tanaka I, Amano K, Taki M, Oka T, Sakai M, Shirahata A, et al. A 3-year consecutive survey on current status of acquired inhibitors against coagulation factors in Japan: analysis of prognostic factors. *Jap J Thromb Hemostas.* 2008;19:140-53.
76. Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol.* 2005;80:55-63.
77. Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Misra N, Horn MP, Villard S, Pashov A, et al. The prevalence of proteolytic antibodies against factor VIII in hemophilia A. *N Eng J Med.* 2002;346:662-7.
78. Knöbl P, Derfler K. Extracorporeal immunoadsorption for the treatment of haemophilic patients with inhibitors to factor VIII or IX. *Vox Sang.* 1999;77:57-64.
79. Krudysz-Amblo J, Parhami-Seren B, Butenas S. Quantitation of anti-factor VIII antibodies in human plasma. *Blood.* 2009;113: 2587-94.
80. Sborov DW, Rodgers GM. Acquired hemophilia A: A current review of autoantibody disease. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012; 10:19-27.
81. Toschi V, Baudo F. Diagnosis, laboratory aspects and management of acquired hemophilia A. *Intern Emerg Med.* 2010;5:325-33.
82. Webert K. Acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:735-41.

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2020 Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2020 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISBN de colección: 978-84-9926-832-3

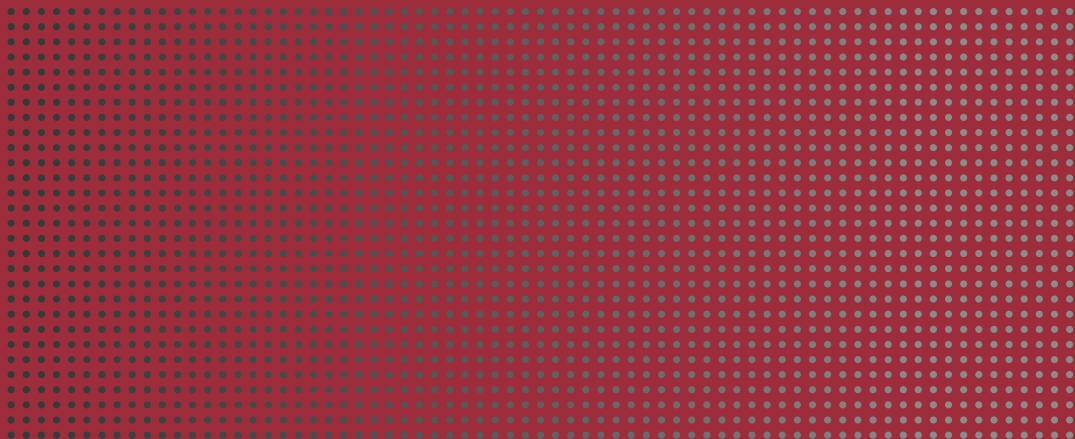
ISBN: 978-84-18150-08-1

Ref.: 5618AX191

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.



Con el apoyo de



CLA20H00001