



## Diagnóstico y tratamiento de hemofilia A adquirida durante el posparto

### RESUMEN

La hemofilia A adquirida es una diátesis hemorrágica realmente excepcional, que consiste en la aparición de autoanticuerpos (inhibidor policlonales de tipo IgG (subclases 1 y 4, en la mayoría de los casos) contra la función coagulante del factor VIII circulante, que actúa en los dominios C2, A2 y A3 de la molécula, con lo que interfieren su interacción con el factor IXa, los fosfolípidos y el factor von Willebrand. Su morbilidad y mortalidad son altas, pero no obstante su baja incidencia (1-1.5 caso por millón de habitantes por año) es el trastorno autoinmunitario más frecuente. Se comunica el caso clínico de dos pacientes; la primera de 36 años de edad que al décimo día de posparto requirió reingresar por diagnóstico de hematoma de la pared abdominal que fue necesario drenar quirúrgicamente en dos ocasiones. La paciente del caso 2 tenía 39 años y a los seis días de posparto acudió a Urgencias debido a sangrado, se le realizó un legrado terapéutico y transfundieron 3 UCH. Ante la persistencia de sangrado, que no fue posible controlar con tratamiento médico y medidas conservadoras, se realizó histerectomía terapéutica, con transfusión sanguínea posterior. Por las complicaciones hemorrágicas de esta afección y las graves consecuencias clínicas derivadas de ellas, es importante establecer un diagnóstico temprano; por ello es decisivo saber de la existencia de esta enfermedad tan infrecuente para poder evitar sus consecuencias.

**Palabras clave:** hemofilia A, posparto, diátesis hemorrágica, factor VIII, factor von Willebrand.

## Diagnosis and treatment of hemophilia A acquired during postpartum

### ABSTRACT

Acquired hemophilia A is a truly exceptional hemorrhagic diathesis, that consists of the emergence of polyclonal autoantibodies (inhibitor IgG-type (subclasses 1 and 4, in most cases) against the coagulant function of the circulating factor VIII, which acts in the domains C2, A2 and A3 of the molecule, thus interfering their interaction with the factor IXa, the phospholipids and the Von Willebrand factor. Its morbidity and mortality are high, but nevertheless its low incidence (1-1.5 cases per million population per year) is the most frequent autoimmune disorder. This paper reports the clinical case of two patients; the first one, 36 years old, who the tenth day of postpartum required re-entry due to a diagnosis of hematoma of the abdominal wall that was surgically drained twice. The patient of case 2 was 39 years old and at six days of postpartum went to the emergency room due to bleeding, she was

Ana María Castillo-Cañadas  
Carolina Serrano-Diana  
Esther López-Del Cerro,  
María Teresa Gómez-García  
Gaspar González De Merlo

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital General Universitario de Albacete, Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla La Mancha, España.

Recibido: febrero 2014

Aceptado: marzo 2014

### Este artículo debe citarse como

Castillo-Cañadas AM, Serrano-Diana C, López-Del Cerro E, Gómez-García MT, González De Merlo G. Diagnóstico y tratamiento de hemofilia A adquirida durante el posparto. Ginecol Obstet Mex 2014;82:688-696.



underwent to curettage and therapeutic transfusion of 3 UCH. Because of the persistence of bleeding, which was not possible to control with medical treatment and conservative measures, therapeutic hysterectomy was performed, with blood transfusion later. Due to the hemorrhagic complications of this condition and the serious clinical consequences derived from them, it is important to establish an early diagnosis; it is therefore critical to know the existence of this very rare disease to be able to avoid its consequences.

**Key words:** hemophilia A, postpartum, hemorrhagic diathesis, factor VIII, Von Willebrand factor.

## ANTECEDENTES

La hemofilia adquirida de tipo A es una coagulopatía adquirida poco común, causada por autoanticuerpos contra el factor VIII de la coagulación, que aparece de forma espontánea generalmente en la vida adulta.

La mayoría de los pacientes afectados por esta enfermedad son previamente sanos, pero suele relacionarse con otros trastornos autoinmunitarios, como lupus o artritis reumatoide, enfermedades malignas, ciertos medicamentos y en el posparto.

La incidencia anual es de 0.2-1 caso por millón de habitantes.<sup>1</sup> Pocas veces se inicia durante el embarazo y es algo más frecuente en el posparto, aunque no supera 7-10% de todos los casos. Existe una tendencia hemorrágica grave que suele aparecer entre los primeros días posparto y hasta los cuatro meses,<sup>1</sup> por excepción hay síntomas al año y son pacientes con hemorragias vaginales repetidas y hematomas de partes blandas inexplicables.

El diagnóstico de laboratorio se realiza con un tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado y bajas concentraciones de factor VIII.

Las plaquetas, tiempos de trombina y protrombina son normales.<sup>2</sup>

Con frecuencia requiere atención inmediata que se inicia por controlar la hemorragia aguda y luego la indicación de tratamiento inmunosupresor para controlar la producción de anticuerpos.<sup>3</sup> Sin embargo, el pronóstico es bueno en la mayoría de las pacientes y su recuperación es completa.<sup>4</sup>

Se exponen dos casos clínicos de esta rara afección de pacientes atendidas en nuestro centro en el periodo de un año. Las pacientes otorgaron su consentimiento informado de aceptación para la publicación de su caso. Se revisa la bibliografía al respecto.

### Presentación del caso 1

Paciente de 36 años de edad, sin antecedentes familiares de interés, sobre todo de afecciones relacionadas con alteraciones en la coagulación. Sin antecedentes personales de algún padecimiento médico. Por lo que se refiere a los antecedentes quirúrgicos refirió la amigdalectomía durante su infancia y un legrado por aborto en el primer trimestre, en ninguno de estos procesos existió alteración hemorrágica grave posterior ni en algún momento requirió

transfusión sanguínea. El resto de los antecedentes obstétrico-ginecológicos fueron normales.

La paciente de este primer caso acudió a nuestro centro para control de su gestación y la realización de cesárea electiva. El embarazo transcurrió sin incidencias, con análisis de control por anemia leve y fue dada de alta del hospital luego de dos días de internamiento. Al décimo día del egreso hospitalario la paciente requirió reingresar por diagnóstico de hematoma de la pared abdominal que fue necesario drenar quirúrgicamente en dos ocasiones. La anemia grave se trató con transfusión sanguínea y de plasma. A pesar de ello su situación continuó deteriorándose por lo que se le hizo estudio de coagulación donde se puso de manifiesto el tiempo de tromboplastina parcial activado de 80.6 segundos; los tiempos de trombina y protrombina fueron normales. El conteo de plaquetas fue de 466,000 y el INR de 1.17. Después de la valoración por los médicos del servicio de Hematología se le realizó determinación del factor VIII, que resultó anormal y con actividad de 5% y sin encontrar inhibidores del factor VIII, en ese momento se diagnosticó: hemofilia adquirida.

La paciente fue valorada conjuntamente por los médicos de los servicios de Obstetricia y Hematología, ante el riesgo de sangrado y coagulopatía; enseguida de la transfusión masiva se decidió ingresarla a la unidad de cuidados intensivos. Durante su ingreso se inició el tratamiento intravenoso con metilprednisolona e inmunoglobulinas, se pautó profilaxis para enfermedad tromboembólica, analgesia y frío local en la zona del hematoma. Se consideró la administración de inmunosupresores, que se descartaron, y también se pensó en la opción de administrar factores de la coagulación: factor rFVIIa, II, XI y Xa, desestimándose del mismo modo porque el sangrado se detuvo espontáneamente y ante el riesgo protrombótico que implican.

La paciente permaneció estable durante el ingreso, con función renal y hepática normales. No necesitó nuevas transfusiones de hemáties ni hemoderivados. El hematoma permaneció contenido. La hemoglobina y el hematócrito evolucionaron favorablemente. El tiempo de tromboplastina parcial activado fue de 77 segundos, las cifras de fibrinógeno de 258 mg/dL. Con esta evolución se trasladó a cargo del servicio de Obstetricia, donde se dio de alta con controles por parte del servicio de Hematología.

La paciente continuó con tratamiento decreciente de corticoesteroides durante 6 meses, lapso en el que se evidenció un tiempo de tromboplastina parcial activado de 32.5 segundos, factor VIII de la coagulación de 105% y fibrinógeno de 282. El resto del estudio de trombofilias se completó con un anticoagulante lúpico negativo, anticuerpos anticardiolipina (IgG e IgM) negativos, antitrombina III 113%, F XII 76%, proteína S 26%. APCR-V negativo. Genotipo factor V de Leiden, gen protrombina y MTHFR normales, homocisteína 4.7.

Después de seis meses de normalización de los parámetros de la coagulación, la paciente se embarazó de nuevo y el curso de la gestación transcurrió normal, con estudios analíticos y de seguimiento por parte del servicio de Hematología normales. El embarazo llegó a término y se finalizó por cesárea, sin complicaciones hemorrágicas y con puerperio normal.

### Presentación del caso 2

Paciente de 39 años de edad, con antecedentes familiares de un hermano diabético insulino dependiente y padre con una cardiopatía. No había sido intervenida en ninguna ocasión. Padeció pancreatitis aguda en 1992 y fue controlada con tratamiento médico; también padeció herpes gestacional en sus dos embarazos que se trató con corticoesteroides. El primer embarazo con-



cluyó en parto eutócico a término y el segundo en parto eutócico en la semana 35, debido a rotura de membranas. En ningún momento la paciente requirió transfusión de sangre ni de sus derivados.

Acudió a nuestro centro donde se realizó correctamente el control de la gestación para dar a luz a su segundo hijo, un parto eutócico, sin ningún tipo de complicación en el puerperio inmediato. Fue dada de alta a los dos días de su ingreso. A los seis días posteriores la paciente acudió a Urgencias debido a un sangrado y fue necesario realizarle un legrado terapéutico y transfundirle 3 UCH. Ante la persistencia de sangrado que no fue posible controlar con tratamiento médico y medidas conservadoras, se realizó histerectomía terapéutica, con transfusión sanguínea posterior.

El estudio hematológico de la paciente, previo a la intervención, evidenció un tiempo de trombo-plastina parcial activado de 105.3 segundos, AP 91%, fibrinógeno normal, plaquetas normales, INR normal y anemia moderada. La evaluación por parte de los hematólogos requirió la determinación del tiempo de trombo-plastina parcial activado con plasma normal, donde se observó la corrección del tiempo de trombo-plastina parcial activado basal, inmediatamente después de mezclar el plasma del ensayo con plasma normal; se obtuvo 49.1%. También se solicitó la dosificación factorial: FII 134%, FV 133%, FVII 65%, FVIII 2%, FX 108%, FIX 85%, FXII 72%. Se obtuvo un título de inhibidores del factor VIII de 23 unidades Bethesda (UB).

Con estos resultados se estableció el diagnóstico de hemofilia adquirida en el puerperio y se inició el tratamiento inmunosupresor corticoideo con 1 mg/kg/día de prednisona.

Luego de transcurridos varios días desde el ingreso al hospital la paciente se encontró estable y asintomática, por lo que se dio de alta con la

indicación de tratamiento con hierro oral, omeprazol y prednisona.

Trascurrida una semana, la paciente acudió con control analítico a la consulta de hematología. El tiempo de trombo-plastina parcial activado fue de 90 segundos y el título de inhibidores de 23 UB. El resto de la analítica se reportó normal. En las 24 horas previas le apareció espontáneamente un hematoma en la muñeca derecha y la rodilla izquierda, sin relación con traumatismos. En un control analítico posterior se obtuvo un tiempo de trombo-plastina parcial activado de 76 segundos y un FVIII de 3%. En ese momento la paciente tuvo extensos hematomas en vías de resolución y dolor en torno de la cadera derecha, que se irradiaba al recorrido ciático. Se le administró FEIBA IV 3000 U y se citó de nuevo; acudió a la consulta con empeoramiento de los hematomas y del dolor en la cadera derecha que le impedía sentarse y le dificultaba la marcha. La exploración física evidenció aumento del volumen de la raíz del muslo derecho, hasta el tercio medio del mismo. Lasegue positivo, Bragard negativo. No tuvo déficit motor ni sensitivo en MMII. Dolor a la rotación de la cadera. Ante esta clínica ingresó en la planta de hematología de nuestro centro. Se solicitaron pruebas de imagen que evidenciaron hematomas en el músculo glúteo medio y en la región posterior de la cabeza femoral derecha que desplazaba y contactaba con el nervio ciático, en donde condicionó su compresión, edema difuso del músculo glúteo mayor, aductor largo y músculo sartorio derecho.

Al ingreso se inició el tratamiento con complejo protrombínico activado inhibidor (FEIBA) 50 UI/kg cada 12 horas, manteniéndolo durante siete días hasta confirmar la ausencia clínica, radiológica y analítica de sangrado. Durante su ingreso fue necesario transfundirle 3 unidades hemáticas.

Ante la falta de respuesta positiva a los corticoesteroides se inició el tratamiento con ciclofosfamida oral a la dosis de 1.5 mg/kg/día e inmunoglobulinas IV 0.4/kg/día durante cinco días. Esto se acompañó de descenso paulatino de corticoesteroides; en los últimos controles se objetivó el descenso del título de inhibidores de 44 UB a 19 UB en 12 días, aunque persistió una dosificación de FVIII menor a 5%. Por la cialgia crónica secundaria al hematoma crónico se inició tratamiento con 75 mg de pregabalina cada 12 horas.

Durante su ingreso la paciente inició la deambulación y mejoría clínica; por eso después de 20 días se decidió darla de alta y tenerla en control ambulatorio.

La paciente continúa acudiendo a los controles en consulta; se inició el tratamiento decreciente de corticoesteroides hasta suspenderlos. Los estudios de imagen mostraron una lenta desaparición de los hematomas en las partes blandas. El último estudio analítico de la paciente mostró hemograma y bioquímica normales, y con respecto al estudio de coagulación el tiempo de tromboplastina parcial activado fue de 56.4 segundos, FVIII 10.9% y no se detectaron títulos de inhibidores.

## DISCUSIÓN

Por las complicaciones hemorrágicas de esta afección y las graves consecuencias clínicas derivadas de ellas, es importante establecer un diagnóstico temprano; por ello es decisivo saber de la existencia de esta enfermedad tan infrecuente para poder evitar sus consecuencias.

La hemofilia adquirida del tipo A (AHA) es un trastorno hemorrágico muy infrecuente. Lo es más en las etapas tardías de la vida, aunque existe un pequeño aumento en mujeres entre los 20-30 años de edad; en estos casos se asocia con embarazo, posparto, tumores sólidos subya-

centes y enfermedades autoinmunitarias. En casi la mitad de los casos aparece espontáneamente en individuos sin antecedentes de trastornos hemorrágicos.<sup>5</sup>

Existen pocas publicaciones acerca de la base genética del desarrollo de la hemofilia adquirida del tipo A, uno de los más importantes es el estudio de Oldenburg y sus colaboradores efectuado en 57 pacientes con hemofilia adquirida del tipo A, que mostró significativamente mayor frecuencia de HLA de clase II en los alelos DRB 16 (RM 10.2) y DQB1 0502 (RM 2.5), en comparación con los controles.<sup>6</sup>

No está claro porqué en los casos de hemofilia A clásica la hemorragia difiere de los casos de hemofilia adquirida del tipo A. Las pacientes con hemofilia adquirida del tipo A tienen con mayor frecuencia hemorragias en la piel, músculos o mucosas (por ejemplo: epistaxis, gastrointestinales, hematomas retroperitoneales y hemorragia posparto), a diferencia de la hemartrosis, que es más frecuente en pacientes con hemofilia congénita.<sup>1</sup> Las pacientes con hemofilia adquirida del tipo A tienen mayor riesgo de muerte por una hemorragia masiva que las pacientes con hemofilia congénita, esto se explica según las diferentes series por el retraso en el diagnóstico. La tasa de mortalidad en estos casos puede ser de 9.7 a 33%.<sup>7</sup>

Por lo señalado debe sospecharse hemofilia adquirida posparto en una mujer embarazada, sin tendencias a la hemorragia, sin antecedentes familiares de sangrado ni episodios personales, y que de súbito tiene síntomas de diátesis hemorrágica severa y una detección inicial de prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado. Otras pruebas de laboratorio muestran concentraciones del FVIII reducido y evidencia de la actividad de inhibidores del FVIII (valorada mediante el ensayo Bethesda o su modificación de Nijmegen).<sup>8</sup>



En los casos expuestos ambas pacientes tuvieron hemorragias graves que requirieron reposición sanguínea urgente; en una de ellas, incluso, fue necesaria la histerectomía para control del sangrado. Ninguna de las dos tenía antecedentes personales ni familiares de alteraciones hemorrágicas, por lo que no se pudo llegar al diagnóstico hasta que no se evidenció el alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado y los estudios analíticos posteriores mostraron disminución del factor VIII y la existencia de autoanticuerpos.

El tratamiento de esta enfermedad se dirige a tres escalones fundamentales; en primer lugar, detener la hemorragia, en segundo aumentar las concentraciones de FVIII endógeno y, finalmente, la reducción de las concentraciones del inhibidor.<sup>9</sup>

El tratamiento en ese primer escalón es de carácter urgente y consiste en administrar productos sanguíneos, como en los casos de nuestras pacientes, para reponer la pérdida de sangre. Es en este momento en el que la vida de la paciente peligra y cuando debe actuarse de una manera más rápida.

Enseguida se valora la necesidad de otros productos procoagulantes o agentes recombinantes, como rFVIIa (Novoseven<sup>®</sup>) y concentrado activado del complejo de protrombina (aPCC) (FEIBA<sup>®</sup>), FVIII porcino, FVIII humano o recombinante, y la desmopresina (DDAVP).<sup>10</sup> En la actualidad los agentes rFVIIa y APCC son los tratamientos de primera línea que más se prescriben porque ambos han demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con hemofilia adquirida del tipo A.

El rFVIIa se desarrolló inicialmente para el tratamiento de pacientes con hemofilia congénita, pero también se ha indicado en casos de hemofilia adquirida del tipo A<sup>11</sup> porque activa el FX directa-

mente en la superficie de las plaquetas, en el sitio de la lesión (con lo que se evita el FVIII y FIX), con lo que puede eludirse la acción de los anticuerpos inhibidores del FVIII que se encuentran en pacientes con hemofilia adquirida del tipo A.

Un análisis retrospectivo de Hay y sus colaboradores,<sup>12</sup> en el que se trataron 38 pacientes, durante 78 episodios de sangrado, mostró una respuesta en los pacientes con hemofilia adquirida del tipo A en los que se administró rFVIIa del 100%. Este fue el tratamiento de primera línea y la respuesta fue de aproximadamente 75% cuando se indicó en una etapa tardía como tratamiento de rescate. Sumner y su grupo<sup>13</sup> obtuvieron resultados similares en su metanálisis de los datos publicados en la bibliografía y del registro de hemofilia y trombosis.

Una revisión de la bibliografía informó que 7% de los pacientes tratados con rFVIIa experimentaron un episodio trombótico.<sup>14</sup> Sin embargo, el alto riesgo de sangrado, potencialmente mortal, es mayor que el riesgo de trombosis.

En el primer caso aquí expuesto se valoró utilizar este tratamiento, que finalmente se desestimó porque el sangrado se contuvo espontáneamente y por el riesgo protrombótico que posee.

En la actualidad, el único aPCC disponible es FEIBA<sup>®</sup>, que es un derivado del plasma concentrado que contiene factores de coagulación activados. Un estudio retrospectivo de 34 pacientes con hemofilia adquirida del tipo A mostró una tasa de respuesta completa, en general de 86%, con un régimen de dosificación de FEIBA de 75 U/kg cada 8-12 h con una mediana de 10 dosis para controlar la hemorragia severa.<sup>15</sup>

Este tratamiento es el que se indicó en el segundo caso aquí reportado, en quien se obtuvieron buenos resultados. La dosis prescrita en primer lugar fue de 75 U/kg, con lo que cedió el san-

grado muscular; posteriormente la dosis que se mantuvo fue de 50 U/kg cada 12 horas, durante una semana.

Las pautas actuales apoyan que la selección del tratamiento inicial se basa solo en la disponibilidad de medicamentos y las preferencias del médico, porque ambos agentes muestran una eficacia similar.<sup>16</sup> Esta recomendación se basa, principalmente, en los datos derivados del estudio FENOL.

El estudio FENOL fue un ensayo cruzado que comparó FEIBA y rFVIIa en el tratamiento con inhibidores de episodios agudos de sangrado en pacientes hemofílicos. Este estudio no logró alcanzar una meta; sin embargo, los dos agentes mostraron una alta tasa de éxito (FEIBA 80% y rFVIIa 78% ), lo que sugiere que cualquiera de los agentes podría indicarse como primera línea de tratamiento.<sup>17</sup>

El siguiente objetivo del tratamiento para pacientes con hemofilia adquirida del tipo A es la erradicación de los autoanticuerpos contra el FVIII. Aunque la resolución espontánea de los inhibidores de FVIII puede ocurrir incluso en 30% de los pacientes, la aparición es impredecible y los pacientes permanecen con un alto riesgo de hemorragia grave si los inhibidores persisten; por lo tanto, en todos los pacientes con hemofilia adquirida del tipo A se recomienda la terapia inmunosupresora para la erradicación de los inhibidores.<sup>16</sup>

El régimen terapéutico óptimo de primera línea aún no se ha establecido; sin embargo, el pilar actual para la erradicación del inhibidor incluye: inmunosupresión con esteroides y agentes citotóxicos, solos o en combinación, dependiendo de las comorbilidades de los pacientes.

Uno de los últimos estudios acerca de estos tratamientos incluyó a 294 pacientes que solo recibieron esteroides, o combinación de esteroides

y ciclofosfamida. Las tasas de respuesta, como tratamiento de primera línea para los pacientes que recibían terapia combinada, fueron similares a las reportadas en la bibliografía previa (80%). Sin embargo, la tasa de respuesta con esteroides solos fue de 58%.<sup>18</sup>

Las conclusiones de estos autores coinciden con las recomendaciones recientes, de tal manera que un régimen inicial para la erradicación del inhibidor debe incluir prednisona (1 mg/kg por d) sola durante 4-6 semanas, o combinación de ésta (1 mg/kg/día) con ciclofosfamida (50 a 100 mg al día) durante un máximo de seis semanas.

En la paciente del segundo caso se encontró falta de respuesta del inhibidor al tratamiento con corticoides, por lo que se añadió ciclofosfamida en las dosis recomendadas junto con inmunoglobulinas, lo que sí consiguió disminuir la cantidad de inhibidor, de 44 UB a 19 UB en 12 días.

En los pacientes que no reaccionan a los tratamientos previamente expuestos se han propuesto enfoques alternativos, en particular, el rituximab.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal (contra el antígeno pan-células B CD20) que induce un rápido agotamiento de los linfocitos B normales.<sup>19</sup>

En el registro EACH2 de la terapia de erradicación de los inhibidores, 51 de 331 pacientes recibieron rituximab como tratamiento de primera línea, ya sea solo o en combinación. Rituximab produjo una respuesta en 42% de los pacientes, con un porcentaje menor que el de los esteroides solos (58%) y menor que la combinación de esteroides y ciclofosfamida (80%). Las tasas de respuesta fueron más altas con regímenes que contenían rituximab + esteroides (64%) o rituximab + citotóxico (67%).<sup>18</sup>

Por lo tanto, puede aceptarse que la combinación de rituximab más un esteroide sigue



**Cuadro 1.** Tratamientos para pacientes con hemofilia adquirida del tipo A

Categorías	Tratamientos
Agentes hemostáticos	aPCC, rFVIIa, concentrado FVIII, DDAVP, antifibrinolíticos (ácido tranexámico)
Agentes inmunosupresores	Prednisona, ciclofosfamida, ciclosporina, Inmunoglobulinas IV, vincristina
Anticuerpos monoclonales	Rituximab
Otros tratamientos	Plasmaféresis

siendo una alternativa legítima (aunque menos eficaz) en pacientes sin reacción positiva solo al tratamiento con esteroides y citotóxicos, o no toleran el tratamiento citotóxico en la primera línea. En ninguna de las pacientes de este reporte fue necesario continuar hasta este escalón de tratamiento, porque con los previos se consiguió el control de la enfermedad.

## CONCLUSIÓN

La hemofilia adquirida del tipo A es una enfermedad excepcional pero tratable. Los pacientes que padecen esta afección están en constante riesgo de hemorragia severa hasta que se erradican por completo los inhibidores. Las altas tasas de mortalidad y morbilidad se relacionan con el desconocimiento de la patología y el retraso del diagnóstico. Las líneas básicas del tratamiento se orientan a evitar la hemorragia masiva, utilizar agentes procoagulantes y erradicar los inhibidores con tratamiento inmunosupresor. En la mayoría de los casos esta enfermedad tiene un buen pronóstico a largo plazo, con bajas tasas de recurrencia. El escaso número de casos existente impide realizar estudios amplios y ensayos clínicos; por ello los estudios que es necesario realizar para el tratamiento pertinente se basan casi todos en estudios retrospectivos. Es necesario incluir a estos nuevos pacientes en registros

para una evaluación y tratamiento basado en una evidencia más contundente.

## REFERENCIAS

- Collins PW, Hirsch S, Baglin T, Dolan G, Hanley J, et al. Acquired haemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109:1870-1877.
- Kitchen S, McCraw A, y Marión Echenagucia para el Comité de Ciencias de Laboratorio de la FMH. *Diagnosis of Haemophilia and Other Bleeding Disorders*. 2a ed. Montreal: WFH, 2010. Disponible en formato impreso en inglés y español. También puede descargarse gratuitamente en [www.wf.org](http://www.wf.org).
- Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler C, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired haemophilia. *Haematologica* 2009; 94:566-575.
- Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Trombosis and Haemostasis* 1995;73:1-5.
- Freire M, Botelho Teodoro R, Aparecida Nogueira D, Castanheira RitaDP, Ribeiro Filho E, Vieira de Sousa. L. Hemofilia A adquirida asociada a artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2009.
- Oldenburg J, Zeitler H, Pavlova A. Genetic markers in acquired hemophilia. *Haemophilia* 2010;16:41-5.
- 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;133:591-605.
- 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;121:21-35.
- Collins PW. Treatment of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007;5:893-900.
- Chistolini A, Ghirardini A, Tirindelli MC. Inhibitor to factor VIII in a nonhaemophilic patient: evaluation of the response to DDAVP and the in vitro kinetics of factor VIII. *Neuve Revue Francaise Haematologie* 1987;29:221-224.
- Lak M, Sharifian RA, Karimi K, Mansouritorghabeh H. Acquired hemophilia A: clinical features, surgery and treatment of 34 cases, and experience of using recombinant factor VIIa. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:294-300.
- Hay CR, Negrier C, LudlamCA. The treatment of bleeding in acquired hemophiliawith recombinant factor VIIa: a multicenter study. *Thromb Haemost* 1997;78:1463-7.
- Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia* 2007;13:451-61.



14. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost* 2004;2:1700-8.
15. Sallah S. Treatment of acquired hemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia* 2004;10:169-73.
16. Collins P, Baudo F, Heuth-Kuhne A, Ingerslev J. et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Research Notes* 2010;3:161.
17. Baudo F, Collins P, Heuth-Kuhne A, Levesque H, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012; 120:39-46.
18. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Levesque H, Nemes L, Pellegrini F, Marco P, Tengborn L, Heuth-Kuhne A. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012;120:47-55.
19. Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, Michelis MA, Zeller JA, Peerschke EI, et al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2002;100:3426-3428.