

# HEMOFILIA ADQUIRIDA

**Paul Giangrande**

Centro de Hemofilia y Unidad de Trombosis de Oxford  
Oxford, Reino Unido

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia

© World Federation of Hemophilia, 2005

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, **www.wfh.org**. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia  
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010  
Montréal, Québec H3G 1T7  
CANADA  
Tel.: (514) 875-7944  
Fax: (514) 875-8916  
Correo electrónico: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)  
Página Internet: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo o de su personal.

Editor de la serie  
Dr. Sam Schulman

## Índice

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Resumen.....                       | 1 |
| Características clínicas .....     | 1 |
| Epidemiología .....                | 2 |
| Diagnóstico de laboratorio .....   | 2 |
| Tratamiento clínico.....           | 3 |
| Hemofilia adquirida posparto ..... | 5 |
| Referencias.....                   | 6 |
| Glosario.....                      | 8 |



---

---

# Hemofilia adquirida

---

---

Paul Giangrande

---

---

## Resumen

La hemofilia clásica es un trastorno de la coagulación hereditario debido a la deficiencia ya sea de factor VIII o factor IX. Esto por lo general se relaciona con problemas hemorrágicos desde una edad temprana y las hemorragias articulares constituyen una característica típica. La hemofilia adquirida es un trastorno poco común, debido a la producción de autoanticuerpos en la vida adulta, los cuales inactivan al factor VIII. Las manifestaciones clínicas típicas de la forma adquirida son púrpura cutánea extensa y hemorragias internas; las hemorragias articulares no son una característica notable. Ambos sexos resultan afectados y puede haber trastornos subyacentes identificables. El diagnóstico se basa en el hallazgo de bajas concentraciones de factor VIII, sumado a la presencia en el plasma de un inhibidor cuya acción depende del tiempo. El tratamiento del trastorno incluye el uso de un concentrado de complejo de protrombina activada (e.g., FEIBA) o de factor VII recombinante activado (NovoSeven) para controlar los episodios hemorrágicos. Además, la inmunosupresión con esteroides por lo general es eficaz para reducir la producción de inhibidores y lograr un incremento sostenido en la concentración de factor VIII. El rituximab es un prometedor agente nuevo para el tratamiento de este trastorno.

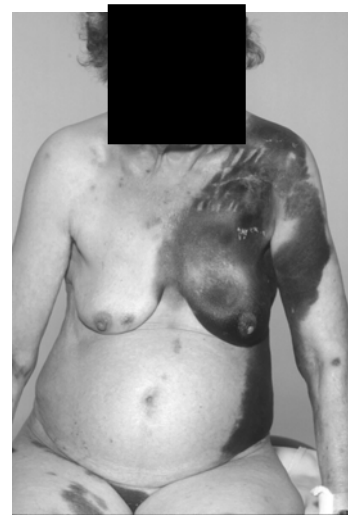
## Características clínicas

La forma clásica de la hemofilia produce una tendencia hemorrágica congénita relacionada con la disminución de la concentración de factor VIII (ó IX). Al igual que el daltonismo, la herencia de la hemofilia está vinculada al sexo, de modo que los varones resultan afectados, aunque la hemofilia sea transmitida por mujeres portadoras, quienes por lo general no tienen problemas hemorrágicos importantes. En cambio, la hemofilia adquirida es un trastorno típico de la edad mediana y ocurre de igual forma en ambos sexos. Se debe al desarrollo de autoanticuerpos contra el factor VIII, y la

disminución resultante en la concentración del factor está relacionada con una tendencia hemorrágica importante. No obstante, el patrón de hemorragia observado en la hemofilia adquirida es muy diferente al observado en la forma congénita, más común. Mientras que las hemorragias articulares (hemartrosis) son la característica principal de la hemofilia congénita severa, éstas son poco comunes en la hemofilia adquirida, en la que las principales manifestaciones son hemorragias cutáneas (púrpura) y en tejidos blandos. Las figuras 1 y 2 ilustran ejemplos representativos de púrpura extensa debido a hemofilia adquirida.



**Figura 1:** Púrpura extenso sobre los costados de un hombre de 62 años con hemofilia adquirida.



**Figura 2:** Púrpura extenso sobre pecho y abdomen de una mujer de 78 años con hemofilia adquirida.

El motivo del patrón hemorrágico diferente en la hemofilia adquirida sigue siendo desconocido: no hay una alteración demostrable de la función plaquetaria. En un sondeo de 24 casos que recibieron tratamiento en un solo centro durante un periodo de 28 años, púrpura y hemorragias en tejidos blandos fueron los problemas que manifestaron la inmensa mayoría de 23 casos [1]. La hemorragia en tejidos blandos puede agravarse rápidamente y convertirse en síndrome compartimental. Otras manifestaciones incluyeron hematuria (4 casos), hemorragia gastrointestinal (2 casos) y hemorragia posparto prolongada (4 casos). Este estudio también enfatizó la naturaleza potencialmente mortal del trastorno, ya que 3 pacientes (11% de la cohorte) murieron debido a complicaciones hemorrágicas. Otros estudios han demostrado una mortalidad similar, en el rango de 8-22%, ocurriendo el mayor riesgo durante las primeras semanas posteriores a la manifestación [2, 3, 4]. Se reconoce que con frecuencia existe un padecimiento médico subyacente relacionado con este trastorno autoinmune. En varios sondeos se ha reconocido una relación con otros trastornos autoinmunes, enfermedades malignas, ciertos medicamentos, y embarazo. En aproximadamente la mitad de todos los casos, no existe una causa subyacente obvia y el padecimiento es clasificado como idiopático [2].

## Epidemiología

La hemofilia adquirida es mucho menos común que la forma hereditaria, y afecta de 1 a 4 personas por millón. Al igual que en la forma hereditaria convencional, el trastorno aparece en todos los grupos étnicos y tiene prevalencia a escala mundial. Puede afirmarse con certeza que el padecimiento con frecuencia no se reconoce o se confunde con otros trastornos de la coagulación adquiridos, tales como la coagulación intravascular diseminada (CID). Las presentaciones de casos en instituciones y conferencias a escala local pueden ayudar a incrementar la conciencia respecto al padecimiento entre profesionales de la salud dedicados a otras disciplinas.

Típicamente, el padecimiento se presenta a partir de la edad mediana. Pocas veces ocurre durante la infancia, cuando la aparición de un

inhibidor en pruebas de laboratorio de un niño hasta entonces sano es mucho más probable que represente la presencia de un anticoagulante lúdico (anticuerpo antifosfolipídico). En un análisis de datos recopilados de 20 sondeos que agrupaban a 249 pacientes, la mediana de edad de los pacientes con hemofilia adquirida fue de 64 años, con un rango de 8-93 años [5]. En un estudio realizado en el Reino Unido (población: 58 millones), se informó de 240 casos durante la década 1985-1996 [6]. La edad de estos pacientes abarcó de 20 a 99 años y solo 24 de ellos (10%) tenían menos de 50 años al momento del diagnóstico. Un diagnóstico subyacente, como cáncer o embarazo, se identificó en 98 pacientes (41%) de estos grupos.

## Diagnóstico de laboratorio

Los hallazgos típicos de la hemofilia adquirida son un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) prolongado y bajas concentraciones de factor VIII. Los tiempos de trombina y protrombina son normales, al igual que el conteo y la función de las plaquetas. Pueden usarse estudios de mezclas para demostrar la presencia de un inhibidor del factor VIII, cuya acción depende del tiempo. Los detalles de la metodología para detectar en muestras de plasma anticuerpos inhibidores del factor VIII y su cuantificación pueden encontrarse en las secciones 13 y 23 del manual de laboratorio de la FMH, *Diagnóstico de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación* [7]. Es importante distinguir los inhibidores anti-factor VIII de los anticuerpos antifosfolipídicos (o "lupus anticoagulant") encontrados más frecuentemente. En tales casos, no se observará una corrección del TTPA basal inmediatamente después de mezclar el plasma de la prueba con plasma normal.

Los anticuerpos en la hemofilia adquirida están invariablemente dirigidos hacia el factor VIII y no hacia el factor IX. Por lo general, los anticuerpos son anticuerpos IgG4 policlonales (rara vez IgM o IgA). La mayoría de los anticuerpos se unen al dominio 44-kD A2 y/o al dominio 72-kD C2 del factor VIII y no fijan complemento.

La cinética de interacción entre el factor VIII y el anticuerpo inactivador en la hemofilia adquirida

es poco usual y difiere del patrón común observado en la hemofilia congénita complicada por el desarrollo de inhibidores. El perfil muestra un patrón de inactivación no lineal (cinética tipo II), con cierta actividad residual del factor VIII, identificable aún después de la incubación del anticuerpo en altas concentraciones y durante cierto tiempo. La ausencia de inactivación completa del factor VIII, aun en altas concentraciones, se debe al hecho de que en la hemofilia adquirida los anticuerpos pueden reaccionar con el factor VIII para formar un complejo con cierta actividad residual del factor VIII [8]. Lo que esto significa en la práctica es que los pacientes con hemofilia adquirida pueden tener concentraciones basales de factor VIII mensurables, aun en presencia de elevados valores cuantitativos de anticuerpos inhibidores.

### Tratamiento clínico

La hemofilia adquirida es un trastorno poco común y la probabilidad de problemas hemorrágicos importantes es elevada. Por ende, se recomienda que dichos pacientes reciban tratamiento en unidades de hemostasia especializadas que cuenten con la experiencia necesaria y hemoderivados disponibles.

Debe recordarse que muchos de los pacientes con este trastorno son ancianos y frágiles, y por lo tanto pueden ser particularmente vulnerables a los efectos adversos de los esteroides, tales como diabetes mellitus, psicosis, osteoporosis y desarrollo de cataratas. También puede haber cuestiones éticas relacionadas con las decisiones sobre qué tan lejos llegar con las investigaciones de una patología subyacente, con la obtención de un consentimiento verdaderamente informado, así como con el costo del tratamiento [9]. Por lo menos, debería recopilarse un historial completo para determinar otros problemas médicos y realizar un examen físico con un panel limitado de pruebas sanguíneas y exámenes radiológicos a fin de poner de relieve un padecimiento subyacente.

Los medicamentos recientemente recetados deben revisarse cuidadosamente, ya que se ha informado de la aparición de hemofilia adquirida como reacción adversa muy poco

frecuente a ciertos medicamentos. Los medicamentos implicados en informes de casos publicados incluyen antibióticos (tales como penicilina, sulfonamidas y ciprofloxacina), fármacos inmunomodificadores (interferón, fludarabín), psicotrópicos (fenitoína, flupentixol, zuclopentixol) y el agente antiplaquetario clopidogrel. Sin embargo, esta no constituye de manera alguna una lista exhaustiva y debe tomarse en cuenta la posibilidad de que cualquier medicamento recetado recientemente pudiera haber provocado el trastorno hemorrágico.

Los principales productos disponibles para el tratamiento de episodios hemorrágicos son concentrados de complejo de protrombina activada (tales como FEIBA, que contiene factores VII, IX y X activados) y factor VII recombinante activado (NovoSeven). La elección final del producto y la dosis la determina el lugar y la gravedad de la hemorragia. Debe señalarse que aun la púrpura cutánea muy extensa no necesariamente requiere tratamiento.

FEIBA es un concentrado derivado de plasma, sometido a un solo tratamiento de inactivación viral con vapor de calor seco [10]. Se administran por infusión intravenosa dosis en el rango de 50-100 unidades, pero es importante no exceder un total de 200 unidades/kg dentro de un periodo de 24 horas, ya que esto podría estar relacionado con un riesgo de tromboembolismo venoso. Un sondeo retrospectivo reciente de 34 pacientes con hemofilia adquirida, documentó una tasa general de respuesta completa de 86%, con un régimen de dosis típico de 75 unidades/kg administradas cada 8-12 horas [11]. La mediana de dosis requeridas para controlar una hemorragia severa fue de 10, en comparación con una mediana de 6 dosis para un episodio clasificado como "moderado". No hay una manera sencilla de vigilar la respuesta a FEIBA en el laboratorio, y debe confiarse en el juicio clínico.

El factor VII recombinante activado (NovoSeven) es un agente alterno que tiene la ventaja de no presentar riesgo de transmisión de virus y otros patógenos transportados por la sangre. Un estudio clínico inicial de 74 episodios hemorrágicos en 34 pacientes con hemofilia

adquirida documentó una buena respuesta en 75% de los episodios hemorrágicos y una respuesta parcial en 17% más [4]. Estos pacientes no habían respondido a tratamiento previo con otros hemoderivados, por lo que puede esperarse que el porcentaje de respuesta en nuevos pacientes que todavía no han recibido otros productos sea todavía mayor. Desde entonces, varios estudios más pequeños en informes de casos han reforzado la eficacia de este agente para el tratamiento de la hemofilia adquirida. La vida media es relativamente corta y de alrededor de 2.5 horas, por lo que podrían requerirse dosis frecuentes. Un régimen de dosis típicas sería de 90-120 microgramos/kg, administrados cada 3 horas hasta que se controle la hemorragia. Como en el caso de FEIBA, la vigilancia de laboratorio no es sencilla. La respuesta al tratamiento se evalúa mejor con bases puramente clínicas, aunque existe un paquete específico para la prueba del factor VIIA disponible comercialmente; no obstante, también pueden utilizarse pruebas de factor VII para vigilar el tratamiento. Después de la administración del factor VII recombinante activado se observará una reducción del tiempo de protrombina (TP).

Se han publicado informes de casos de trombosis arterial relacionados con el uso de factor VII recombinante activado, incluyendo un caso de infarto de miocardio específico en un paciente con hemofilia adquirida [12]. Aunque es difícil cuantificar el riesgo a la luz de tales informes de casos aislados, parece que la cautela es indispensable en el tratamiento de pacientes con factores de riesgo cardiovasculares documentados.

Es probable que el factor VIII humano sea rápidamente inactivado por un título considerable de anticuerpos inhibidores y, por ende, carezca de uso práctico aun en dosis elevadas. Anteriormente, el factor VIII porcino (Hyate: C) se utilizó ampliamente para el tratamiento de la hemofilia adquirida [3]. Esto se apoyaba en el fundamento de que la estructura del factor VIII porcino era suficientemente similar a su equivalente humano para tener cierto efecto hemostático, pero al mismo tiempo era suficientemente diferente para ser menos susceptible a ser inactivada por anticuerpos circulantes. Este producto derivado de plasma ya no se encuentra disponible, pero se está

desarrollando una nueva versión mediante ingeniería genética y es muy probable que pronto se encuentre disponible una versión recombinante del factor VIII porcino.

El tratamiento de la hemofilia adquirida incluye dos aspectos. Es necesario administrar agentes hemostáticos a fin de controlar los episodios hemorrágicos en sí, pero también es necesario administrar cierto tipo de tratamiento inmunosupresor para suprimir la producción del anticuerpo inhibidor subyacente. Se recomienda el inicio de la terapia inmunosupresora tan pronto como se establezca el diagnóstico de hemofilia adquirida. El tratamiento usual incluye la administración de prednisolona (prednisona) en dosis de 1 mg/kg, combinada con ciclofosfamida oral en dosis de 50-100 mg/día. Este régimen está basado en los resultados de un estudio clínico aleatorio [2]. En lugar de ésta última, puede administrarse azatioprina en caso de mujeres en edad de procrear. El tratamiento debería continuarse hasta por seis semanas con vigilancia periódica. La mayoría de los pacientes responderán bien a este tratamiento combinado. No obstante, las recaídas son comunes cuando se han interrumpido los medicamentos o disminuido las dosis. Lo anterior puede ser problemático ya que no es factible continuar este tratamiento a largo plazo. Una opción es utilizar estímulos periódicos de terapia con esteroides a fin de mantener una concentración satisfactoria de factor VIII, pero también debería considerarse el uso de otros agentes inmunosupresores.

En años recientes ha quedado claro que el rituximab puede ser un valioso agente para el tratamiento de la hemofilia adquirida. Este anticuerpo monoclonal anti-CD20 se utiliza principalmente para el tratamiento del linfoma, debido a su afinidad con los linfocitos B. Sin embargo, se ha aplicado con éxito para el tratamiento de diversos padecimientos autoinmunes, incluyendo la trombocitopenia autoinmune. El régimen de tratamiento usual incluye cuatro infusiones intravenosas por separado de 375 mg/m<sup>2</sup> cada una, administradas a intervalos semanales. Por lo general se observa una respuesta clínica dentro de la semana siguiente a la primera infusión, con un incremento en la concentración de factor VIII y el correspondiente decrecimiento en el título del inhibidor [13, 14, 15, 16]. Debe recordarse

que el rituximab no está aprobado por ninguna de las principales autoridades reguladoras para el tratamiento de la hemofilia adquirida y es probable que su uso “al margen de las especificaciones” para el tratamiento de este trastorno requiera una aprobación previa en muchas instituciones. Ahora existe un consenso general respecto a que el uso del rituximab debería considerarse cuando los pacientes presentan resistencia a la terapia primaria o en pacientes en los que es preferible evitar el uso de esteroides y/o citotóxicos. Algunos grupos han asumido el punto de vista de que el rituximab también debería considerarse como terapia inicial cuando el título de anticuerpos es elevado desde el principio [17].

Otro agente inmunosupresor que se ha utilizado para el tratamiento de la hemofilia adquirida cuando otro tratamiento no ha funcionado es la 2-clorodeoxiadenosina, que fue tanto eficaz como bien tolerada en un pequeño estudio de solo seis pacientes que no se habían curado con el tratamiento convencional [18].

La ciclosporina también se ha utilizado en varios casos [19, 20, 21, 22] y parece ser eficaz particularmente cuando el lupus eritematoso es el trastorno subyacente. El tratamiento a largo plazo requerirá vigilancia adecuada de concentraciones plasmáticas a fin de minimizar la toxicidad, y la ciclosporina está contraindicada cuando hay insuficiencia renal.

Las infusiones de inmunoglobulina también pueden ser útiles. Un estudio prospectivo (no aleatorio) con inmunoglobulina evaluó la respuesta a dosis de 1 g/día x 2 o 0.4 g x 5 días en 16 pacientes con hemofilia adquirida [23]. El porcentaje de respuesta fue de 30%, con un rango de tiempo de respuesta de 6.5-40 días. Se observó una mejor respuesta en pacientes con títulos de inhibidor iniciales más bajos (el rango en el grupo de pacientes fue de 0.5-1228 UB).

Un meta análisis de 249 casos mostró un porcentaje de recuperación total del 74%, después de una mediana de seguimiento de 12 meses [5]. El porcentaje de mortalidad relacionada con inhibidores fue de 11%. Las características para un mal pronóstico identificadas en el análisis fueron: edad al

momento del diagnóstico (<65 años mejor que ≥ 65 años; lograr una recuperación total (sí mejor que no); naturaleza de la enfermedad subyacente (enfermedades malignas peores que otras).

## Hemofilia adquirida posparto

Esta situación merece mención especial porque presenta características singulares. La hemofilia adquirida posparto es una complicación poco común, pero grave, del embarazo. La tendencia hemorrágica es a menudo grave y con frecuencia requiere tratamiento inmediato. No obstante, el pronóstico es bueno y en un análisis de 51 casos el resultado general fue favorable, con una tasa de supervivencia del 97% a los dos años [24]. Entre estas pacientes hubo tres muertes debidas a hemorragias, a los 1, 5 y 36 meses. Este estudio demostró que el mayor riesgo se presentó después del primer embarazo. La mediana de edad de las mujeres fue de 28 años y el promedio de aparición de los síntomas fue de dos meses después del parto. La hemorragia vaginal persistente fue el síntoma más común, reportado en 17 de los 51 casos. El título de anticuerpos es a menudo elevado en casos de hemofilia posparto y la mediana del título de inhibidores en esta serie fue de 20 unidades Bethesda (UB). La probabilidad de recuperación total (RC=ausencia de inhibidor y normalización de la actividad del factor VIII) fue de casi 100% a los 30 meses. Parece que todos los inhibidores posparto terminarán por desaparecer espontáneamente en el transcurso de unos meses. Administrar un ciclo de inmunosupresión acelera la recuperación unos cuantos meses, pero no afecta la tasa total de respuesta. La mediana de tiempo para lograr la recuperación total en pacientes que no recibieron tratamiento fue de 16 meses, en comparación con 12 meses cuando solo se administraron esteroides, y 8 meses con inmunosupresión ± esteroides. El médico debe decidir en casos individuales si el probable efecto benéfico de la terapia inmunosupresora puede exceder el pequeño pero definitivo riesgo que conlleva este tratamiento. Dado el tiempo que tarda en desaparecer el inhibidor, debería recomendarse a las mujeres que utilicen algún método anticonceptivo hasta lograr la recuperación.

Los limitados datos disponibles sugieren que puede haber una recurrencia del inhibidor durante embarazos subsecuentes, pero no que ésta sea inevitable. En un sondeo internacional inicial se informó de una tasa de recurrencia de 0/11 embarazos [25]. Datos del padrón italiano de hemofilia adquirida mostraron resultados similares, con una tasa de recurrencia de 0/4 [26]. El único estudio que documentó casos de recurrencia fue un sondeo de centros en América del Norte [27]. Se documentó que tres de 14 mujeres con hemofilia adquirida posparto tuvieron seis embarazos subsecuentes. Hubo una respuesta anamnésica en cuatro de estos embarazos y no hubo recurrencia en los otros dos.

## Referencias

1. Yee TT, Taher A, Pasi KJ, Lee CA. A survey of patients with acquired haemophilia in a haemophilia centre over a 28-year period. *Clinical and Laboratory Haematology* 2000; 22(5):275-278.
2. Green D, Lechner K. A survey of 214 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thrombosis and Haemostasis* 1981; 45(3):200-203.
3. Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of acquired haemophilia. *Blood* 1993; 81(6):1513-1520.
4. Hay CRM, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 78(6):1463-1467.
5. Delgado J, Jiménez-Yuste V, Hernández-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *British Journal of Haematology* 2003; 121(1): 21-35.
6. Rizza CR, Spooner RJD, Giangrande PLF on behalf of the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Treatment of haemophilia in the United Kingdom 1981-1996. *Haemophilia* 2001; 7(4):349-359.
7. Kitchen S, y McCraw A, para el Comité de Ciencias de Laboratorio de la FMH. *Diagnóstico de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación*. Montreal, Canadá: FMH, 2000. Disponible en formato impreso en inglés y español. También puede descargarse gratuitamente por Internet en [www.wfh.org](http://www.wfh.org).
8. Biggs R, Austen DEG, Denson KWE, Borrett R, Rizza CR. The mode of action of antibodies which destroy factor VIII. II. Antibodies which give complex concentration graphs. *British Journal of Haematology* 1972; 23(2):137-155.
9. Starr JM. Treating acquired haemophilia: an ethical conundrum. *Age and Ageing* 2001; 30(1):87-88.
10. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P, and the members of the French FEIBA study group. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis* 2003; 77(6):1113-1119.
11. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia* 2004; 10(2): 169-173.
12. Guillet B, Pinganaud C, Proulle V, Dreyfus M, Lambert T. Myocardial infarction occurring in a case of acquired haemophilia during the treatment course with recombinant activated VII. *Thrombosis and Haemostasis* 2002; 88(4):698-699.
13. Kain S, Copeland TS, Leahy MF. Treatment of refractory autoimmune (acquired) haemophilia with anti-CD20 (rituximab). *British Journal of Haematology* 2002; 119(2):578.
14. Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, Michelis MA, Zeller JA, Peerschke EIB, Weksler BB, Schechter GP. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2002; 100(9):3426-3428.
15. Jy W, Gagliano-DeCesare T, Kett DH, Horstman LL, Jimenez JJ, Ruiz-Dayao Z

- et al. Life-threatening bleeding from refractory acquired FVIII inhibitor successfully treated with rituximab. *Acta Haematologica* 2003; 109(4): 206-208.
16. Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 2004; 103(12):4424-4428.
  17. Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, Boggio L, Green D, Weksler BB, Wiestner A, Schechter GP. Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm. *Haemophilia* 2005; 11(1):13-19.
  18. Sallah S, Wan JY. Efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine in refractory factor VIII inhibitors in persons without hemophilia. *Blood* 2003; 101(3):943-945.
  19. Schulman S, Langevitz P, Livneh A, Mortinowitz U, Seligsohn U, Varon D. Cyclosporine therapy for acquired factor VIII inhibitor in a patient with systemic lupus erythematosus. *Thrombosis and Haemostasis* 1996; 76(3): 344-346.
  20. Petrovic M, Derom E, Baele G. Cyclosporine treatment of acquired hemophilia due to factor VIII antibodies. *Haematologica* 2000; 85(8):895-896.
  21. Au WY, Lam CCK, Kwong YL. Successful treatment of acquired factor VIII inhibitor with cyclosporin. *Haemophilia* 2004; 10(1):98-100.
  22. Maize JC, Cohen JB. Cyclosporine controls epidermolysis bullosa acquisita co-occurring with acquired factor VIII deficiency. *International Journal of Dermatology* 2005; 44(8):692-694.
  23. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood* 1995; 86(2):797-804.
  24. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Postpartum factor VII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thrombosis and Haemostasis* 1995; 73(1):1-5.
  25. Collier BS, Hultin MB, Hoyer LW, Miller F, Dobbs JV, Dosik MH, Berger ER. Normal pregnancy in a patient with a prior postpartum factor VIII inhibitor: with observations on pathogenesis and prognosis. *Blood* 1981; 58(3): 619-624.
  26. Baudo F, de Cataldo F for the Italian Association of Haemophilia Centres (AICE). Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003; 110(3):311-314.
  27. Solymoss S. Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. *American Journal of Hematology* 1998; 59(1):1-4.

## Glosario

**Anticuerpo:** Proteína producida por el sistema inmune que ataca sustancias ajenas al cuerpo.

**Autoanticuerpo:** Anticuerpo que ataca el tejido saludable de la persona que lo produce.

**Concentrado de complejo de protrombina activada (CCPA):** Concentrado derivado de plasma que contiene muchos factores de la coagulación activados. Estos factores de la coagulación activados pueden eludir ciertas etapas del proceso de coagulación y se utilizan para el tratamiento de personas con inhibidores de los factores VIII ó IX.

**Congénito:** Presente al nacer. Se refiere a rasgos o trastornos que se heredan u ocurren durante la gestación hasta el momento del nacimiento.

**Cutáneo:** Relacionado con la piel.

**Factor VIII porcino:** Concentrado de factor VIII elaborado a partir de sangre de cerdos, principalmente usado para el tratamiento de personas con inhibidores del factor VIII.

**Hemartrosis:** Hemorragia en una cavidad articular, como hombro, codo, cadera, rodilla o tobillo.

**Hematuria:** Sangre en la orina causada por hemorragia en los riñones o la vejiga.

**Hemorragia:** Término general para sangrado, ya sea interno o en la superficie, con pérdida importante de sangre. Puede aparecer por lesión de los vasos sanguíneos o por una deficiencia de ciertos elementos sanguíneos necesarios, tales como proteínas con actividad coagulante o plaquetas.

**Idiopático:** Que ocurre sin causa conocida.

**Inhibidor:** Anticuerpos creados por el cuerpo para combatir cosas que percibe como ajenas y que previenen, o inhiben, el funcionamiento de una sustancia, como una proteína de factor sanguínea.

**Posparto:** Posterior al alumbramiento.

**Púrpura:** Padecimiento caracterizado por hemorragias cutáneas.

**Recombinante:** Proceso para la fabricación de proteínas utilizando tecnología de ingeniería genética. Las proteínas recombinantes son copias sintéticas de proteínas que se encuentran en el plasma sanguíneo humano.

**Síndrome compartimental:** Padecimiento en el que el incremento de la presión (causado, por ejemplo, por una hemorragia) en una región cerrada del cuerpo restringe la circulación y puede dañar nervios, vasos sanguíneos y tejidos.

**Tiempo de protrombina (TP):** Prueba que mide la capacidad de coagulación de la sangre. Un TP prolongado puede ser indicador de anticoagulantes o de deficiencias en los factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VII y X.

**Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA):** Prueba que mide la capacidad de coagulación de la sangre. Junto con un tiempo de protrombina normal, un TTPA prolongado constituye la prueba más útil para detectar deficiencias de los factores VIII, IX, XI y XII.

**Título:** Medida estándar de la potencia o concentración de un componente, por volumen en una solución.

**Unidades Bethesda (UB):** Medida para la concentración de un inhibidor en la sangre. La concentración de UB indica la potencia del inhibidor y puede usarse para determinar la eficacia de las infusiones de factor.

**Vida media:** Tiempo que transcurre para que un factor infundido pierda la mitad de su potencia.