

Júlia Sanchis Boix

**ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA: REVISIÓN
SISTEMÁTICA.**

TRABAJO DE FINAL DE GRADO

Dirigido por la Dra. M^a Reyes Aguinaco Culebras

Servicio de Hematología,

Grado de Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI

Tarragona

2024

RESUMEN / RESUM / ABSTRACT

Introducción: La hemofilia A adquirida (HAA) es una enfermedad hematológica infrecuente cuya manifestación principal es la hemorragia. Afecta de manera idiopática a pacientes sanos que desarrollan autoanticuerpos contra el Factor VIII de coagulación. Los sangrados causados por la enfermedad pueden ser graves y potencialmente mortales. Por eso, la importancia de esta revisión recae en las claves para un diagnóstico y tratamiento precoz, así como en definir las nuevas opciones terapéuticas que puedan mejorar la supervivencia.

Materiales y métodos: se realiza la búsqueda en la base de datos Pubmed, con los filtros de artículos completos gratuitos, análisis de serie de casos y revisiones sistemáticas publicadas los últimos 5 años.

Resultados: Obtuvimos un total de 12 artículos descartando los que no cumplían los requisitos. En estos artículos se recopilan un total de 34 pacientes diagnosticados de hemofilia A adquirida.

Discusión: se detalla la clínica, las pruebas complementarias y tratamiento pertinentes en cada caso. Resaltar la importancia de la edad, el sexo, las enfermedades relacionadas y las comorbilidades de cada paciente.

Introducció: L'hemofília A adquirida (HAA) és una malaltia hematològica infreqüent la manifestació principal de la qual és l'hemorràgia. Afecta de manera idiopàtica pacients sans que desenvolupen autoanticossos contra el Factor VIII de coagulació. Els sagnats causats per la malaltia poden ser greus i potencialment mortals. Per això, la importància d'aquesta revisió recau en les claus per a un diagnòstic i un tractament precoç, així com en definir les noves opcions terapèutiques que puguin millorar la supervivència.

Materials i mètodes: es fa la cerca en la base de dades Pubmed amb els filtres d'articles complets gratuïts, anàlisi de sèrie de casos i revisions sistemàtiques publicades els últims 5 anys.

Resultats: Vam obtenir un total de 12 articles descartant els que no complien els requisits. En aquests articles es recopilen un total de 34 pacients diagnosticats d'hemofília A adquirida.

Discussió: es detalla la clínica, les proves complementàries i tractament pertinents a cada cas. Ressaltar la importància de l'edat, el sexe, les malalties subjacents i les comorbilitats dels pacients.

Introduction: Acquired hemophilia A (AAH) is a rare hematologic disease whose main manifestation is hemorrhage. It idiopathically affects healthy patients who develop autoantibodies against coagulation Factor VIII. Bleeding caused by the disease can be severe and life-threatening. Therefore, the importance of this review lies in the keys to early diagnosis and treatment, as well as in defining new therapeutic options that may improve survival.

Materials and methods: We searched in the database Pubmed with the filters of free full articles, case series analysis and systematic reviews in the last 5 years.

Results: once discarded those that did not meet the requirements we obtained a total of 12 articles. In these 12 articles, a total of 34 patients were diagnosed with acquired hemophilia A.

Discussion: Symptomology, complementary tests and pertinent treatment in each case are detailed. Highlight the importance of age, sex, underlying diseases and comorbidities.

Palabras clave: hemofilia adquirida, hemorragia, Factor VIII, auto-anticuerpos anti Factor VIII.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	- 5 -
1.1. HEMOSTASIA.....	- 5 -
1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA HEMOFÍLIA ADQUIRIDA.....	- 8 -
DIFERENCIAS ENTRE LOS INHIBIDORES DE LA HEMOFÍLIA CONGÉNITA Y ADQUIRIDA	- 8 -
1.3. EPIDEMIOLOGÍA Y ENFERMEDADES ASOCIADAS.....	- 9 -
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	- 9 -
1.5. MANEJO TERAPÉUTICO DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA	- 11 -
TRATAMIENTO HEMOSTÁSICO	- 11 -
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.....	- 12 -
2. OBJETIVOS.....	- 13 -
3. MATERIALES Y METODOS	- 13 -
3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	- 13 -
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	- 13 -
4. RESULTADOS.....	- 13 -
4.1. DIAGRAMA DE FLUJO	- 13 -
5. DISCUSIÓN	- 25 -
5.1. SEXO Y EDAD	- 25 -
5.2. ENFERMEDADES SUBYACENTES Y COMORBILIDADES.....	- 25 -
5.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	- 26 -
5.4. PRUEBAS DE LABORATORIO Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	- 27 -
5.5. TRATAMIENTO	- 27 -
6. CONCLUSIONES	- 29 -
7. BIBLIOGRAFIA	- 31 -
8. ANEXOS.....	- 33 -

1. INTRODUCCIÓN

La hemofilia A adquirida (HAA) es una enfermedad autoinmune infrecuente cuya manifestación principal es la hemorragia. Afecta de manera idiopática a pacientes previamente sanos, sin coagulopatías, que desarrollan autoanticuerpos neutralizantes dirigidos mayormente contra el Factor VIII de coagulación. Su incidencia aumenta con la edad, siendo más frecuente su diagnóstico en ancianos, y aproximadamente en la mitad de los casos se ha relacionado con causas subyacentes tales como enfermedades autoinmunes, neoplasias y el embarazo.

Aunque se trata de una afección rara, los sangrados pueden llegar a ser graves y potencialmente mortales. Por eso, entre los objetivos principales de esta revisión se encuentra determinar las claves para un diagnóstico y tratamiento precoz, así como definir las nuevas opciones terapéuticas que pueden mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

1.1. HEMOSTASIA

La hemostasia es un proceso complejo que tiene dos función principales; en condiciones fisiológicas mantiene la sangre circulante en fase líquida y en situaciones patológicas evita la salida de sangre desde el espacio intravascular a través de un vaso lesionado. Tras la lesión de un vaso sanguíneo se desencadenan una serie de mecanismos para formar un coágulo estable mediante una red de fibrina.¹ La respuesta hemostásica se divide en tres procesos:

- A. Hemostasia primaria:** se inicia a los pocos segundos de dañarse el endotelio y finalizará con la formación del tapón plaquetario. Esta consta de cuatro fases:
- Adhesión: consiste en la exposición del colágeno y el FvW al lesionarse el endotelio. Estas dos moléculas se acabarán uniendo a proteínas de la membrana de las plaquetas.
 - Activación: La unión del colágeno y FvW a sus receptores en la plaqueta, va a producir la activación y cambio conformacional de las plaquetas.
 - Secreción: La activación plaquetaria favorece la liberación de calcio desde los gránulos densos, lo que conlleva un cambio morfológico de las plaquetas. A nivel de la membrana plasmática se producen cambios que resultan en la exposición de proteínas que quedan en la parte interna y de cargas negativas fosfolípídicas de la membrana plaquetar.

- Agregación: La exposición de cargas negativas en la superficie de la plaqueta facilitará la activación posterior de los factores de coagulación. Además, la exposición de receptores que estaban dentro de la membrana y la expresión de receptores de los agonistas liberados en los gránulos permiten la agregación de las plaquetas. ^(1,2)

B. Hemostasia secundaria: consiste en una cascada de eventos que finalizará con la formación de un coágulo de fibrina a partir de fibrinógeno. Esta formará una malla definitiva que reforzará al tapón plaquetario inicial, formándose un coágulo definitivo. En este proceso participarán varias proteínas procoagulantes (factores de coagulación) y proteínas anticoagulantes (las más importantes son antitrombina, proteína C y proteína S) que regulan y controlan el proceso de coagulación evitando una coagulación generalizada.³ Este proceso se explica mediante el modelo celular de la coagulación (Fig. 1)¹. Este modelo propone que el inicio de la coagulación depende del complejo formado por el Factor Tisular (FIII) unido a fosfolípidos y al FVII activado (FVIIa), y que las reacciones posteriores ocurren en la superficie celular para generar trombina. Según este modelo, la coagulación ocurre en tres fases, que ocurren simultáneamente en diferentes superficies celulares:

- Iniciación: Comienza con la interacción del FT y el FVIIa. El FT se expresa de manera abundante en algunos tipos celulares como fibroblastos o células musculares lisas y en células activadas (monocitos, neutrófilos, etc., que pueden sintetizarlo y expresarlo en su membrana tras ser estimulados por citoquinas, FIIa o endotoxinas). El FVII circula activado en pequeñas cantidades y su interacción con el FT es fundamental en el inicio de la coagulación. El complejo FVIIa/FT activa a los factores X y IX, y el factor Xa formado, generará pequeñas cantidades de trombina de manera local.⁴
- Amplificación: Esta fase es dependiente de que las membranas plaquetarias estén activadas. Para la activación plaquetaria es muy importante el cambio de polaridad de las cabezas negativas de los fosfolípidos, lo que permite su interacción con los factores de la coagulación.¹

La pequeña cantidad de trombina producida durante la fase de iniciación es esencial para amplificar el proceso. La trombina es potente activador plaquetario y retroalimenta de manera positiva el sistema al activar a los factores V, VIII y XI. Finalmente, el complejo IXa/VIIIa se ensambla en la superficie plaquetaria y genera grandes cantidades de factor X. El papel de este complejo eventualmente supera la del complejo VIIa/FT en la producción de Xa, ya que es 50 veces más eficiente. ^(1,4)

- Propagación: En la fase de iniciación se activan con éxito los factores X y IX, así como los cofactores V y VIII activados mediante una pequeña producción de trombina. Después, el factor IX junto con el FVIIIa como cofactor, se unen a la membrana plaquetaria dando lugar al complejo *tenasa*. Este complejo "ten-asa" se denomina así por ser el encargado de activar el FX a FXa. La mayoría del factor Xa se forma fisiológicamente mediante el complejo de tenasa y no a través de la activación del complejo FT/VIIa. El factor Xa inicia el ensamble del complejo de *protrombinasa*, constituido por el factor Xa y el FVa como cofactor. Este complejo es el encargado de transformar la protrombina a trombina, dando lugar a grandes cantidades trombina, con la posterior formación de fibrina y del coágulo. La trombina activará por otro lado el FXIII y el TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina), que se encargará de estabilizar el coágulo. ^(1,4)

En ausencia del factor VIII (como en la hemofilia A) y del factor IX (hemofilia B), la iniciación de la coagulación es normal (dependiente del complejo FT/VIIa); no obstante, se alterará la fase de propagación, dando lugar a una mala formación del coágulo y una hemostasia inadecuada.¹

- C. Fibrinólisis:** La fibrinólisis consiste en la formación de la plasmina, que tiene como función digerir la fibrina. Para que se forme plasmina necesitamos que se libere activador tisular de plasminógeno (t-PA) el cual actuará sobre el plasminógeno para formar plasmina. Esta última se encarga de degradar las redes de fibrina.

Entre los productos de degradación se encuentra el dímero-D, cuya detección indica que se ha activado el proceso de fibrinólisis. Este sistema tiene tres inhibidores principalmente, el PAI (Inhibidor del Activador del Plasminógeno), la alfa-2-antiplasmina y el TAFI (Inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina)⁵

1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA HEMOFÍLIA ADQUIRIDA

Los autoanticuerpos detectados en la HAA se producen por una desregulación de los mecanismos de tolerancia inmune. La alteración de la respuesta inmune desencadena la producción de una población de IgG policlonales. Hay diferentes subgrupos de células T CD4+ implicadas en la producción de anticuerpos anti-FVIII: las células Th1 que estimulan las células B para producir anticuerpos Ig G1 y las Th2 que darán lugar a anticuerpos Ig G4. Dentro de los subgrupos de IgG, las más importantes son las Ig G4, dado que se ha encontrado una correlación entre la cantidad de anticuerpos IgG4 anti-FVIII y un título inhibitor alto.⁶

El FVIII circula en plasma como una cadena pesada (dominios A1, A2 y B) unida de forma no covalente con la cadena ligera (dominios A3, C1 y C2). Los inhibidores del FVIII van dirigidos principalmente contra los epítomos A2 y C2.^{7,8} Como resultado de la inhibición, impiden la unión del FVIII a otros factores de la coagulación, como el Factor de von Willebrand, los fosfolípidos de membrana y la proteína C activada. También se han detectado autoanticuerpos con actividad proteolítica sobre el FVIII, de modo que no inhiben el factor, sino que actúan acelerando su aclaramiento.⁷

DIFERENCIAS ENTRE LOS INHIBIDORES DE LA HEMOFÍLIA CONGÉNITA Y ADQUIRIDA

La hemofilia congénita es una enfermedad ligada al cromosoma X que puede precisar tratamiento sustitutivo con FVIII de origen recombinante o plasmático. Como complicación pueden desarrollarse aloanticuerpos tras la exposición al FVIII. Además, estos aloanticuerpos son capaces de dirigirse a varios epítomos simultáneamente. Sin embargo, en la hemofilia adquirida se trata de **autoanticuerpos** que se dirigen principalmente contra un único epítomo.⁸

La otra diferencia que es importante resaltar entre las dos entidades es el patrón de inactivación del factor (**Fig. 2**)⁷. En la hemofilia A hereditaria, los aloanticuerpos inhiben al FVIII de manera lineal o tipo 1. Es decir, a mayor concentración de anticuerpos se consigue una mayor neutralización del FVIII, hasta conseguir una neutralización completa.

Por otro lado, en la hemofilia A adquirida, los anticuerpos suelen presentar un patrón de inactivación no lineal o de tipo 2, que consiste en una primera fase de inactivación rápida seguida de una fase de equilibrio más lenta en la que se pueden detectar niveles residuales del FVIII.⁶ Debido a este tipo de cinética, los autoanticuerpos no llegan a neutralizar totalmente al factor VIII, por lo que éste se puede detectar incluso en presencia de elevados valores de

anticuerpos inhibidores. Por este motivo las concentraciones de factor VIII cuantificables no se pueden correlacionar con la gravedad de las hemorragias en la hemofilia adquirida.⁸

1.3. EPIDEMIOLOGÍA Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

La hemofilia A adquirida es una enfermedad autoinmune que no afecta a un órgano específico. Su incidencia se estima en 1,5 casos/millón de habitantes/año, con una incidencia que aumenta con la edad^{7,8}. Presenta una distribución por edades bimodal, con un pico de incidencia alrededor de los 30 años que representa a una pequeña cantidad de mujeres que han desarrollado la enfermedad después del parto. El segundo pico se sitúa entre los 68 y 80 años, englobando a la mayoría de los pacientes afectados de HA, sin diferencia de sexos.⁹ Esta enfermedad generalmente será idiopática en la mitad de los casos, aunque en ocasiones se relaciona con otras patologías. **(tabla 1)**^{7,8,9}

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El patrón de hemorragia que se produce en la hemofilia adquirida es muy diferente al observado en la forma congénita. Mientras que las hemorragias articulares, las hemartrosis, son patognomónicas de la hemofilia congénita grave, éstas son poco comunes en la hemofilia adquirida. Las principales manifestaciones de esta última son las hemorragias cutáneas (púrpura) y en tejidos blandos, que en ocasiones se pueden agravar y ocasionar un síndrome compartimental.¹⁰ Estos sangrados aparecen de forma aguda, espontánea o traumática, en pacientes sin historia previa de hemorragia.

Otro tipo de manifestaciones menos frecuentes son los hematomas retroperitoneales, hemorragias gastrointestinales y urológicas. Los episodios y la gravedad de las hemorragias no están relacionados ni con los niveles de FVIII residual ni con el título de inhibidor por lo que no hay niveles de referencia de FVIII o de inhibidor con el que guiarse para iniciar el tratamiento hemostático.⁷

En casos en los que la hemorragia se produce en mujeres con historia reciente de embarazo y postparto, se debe prestar especial atención debido a las grandes complicaciones que puede desencadenar. Los sangrados suelen producirse durante los cuatro primeros meses del puerperio, aunque puede acontecer hasta un año después. Clínicamente se suele manifestar como un sangrado ginecológico anormal. Se trata de casos graves que deben abordarse rápidamente, ya que cursan con sangrados uterinos severos que pueden llegar a finalizar con

la histerectomía de la paciente. No obstante, en muy pocas ocasiones se han detectado estos inhibidores durante el embarazo, el momento del parto o tras abortos.¹¹

Un diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de las hemorragias son cruciales para optimizar el tratamiento de la HAA. Los diagnósticos de HAA a menudo se retrasan debido a la falta de reconocimiento de este raro trastorno por parte de los médicos que no están familiarizados con la enfermedad¹². Para facilitar el trabajo de los médicos sin experiencia directa con esta patología, se ha propuesto un algoritmo⁷ simplificado que permite finalmente la confirmación del diagnóstico y descartar otras entidades con algunas características comunes.

En primer lugar, la hemofilia adquirida se debe sospechar ante todo paciente que presente:

- Alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) sin justificación aparente y tiempo de protrombina (TP) normal. Lo primero que hay que descartar es que el paciente no tome fármacos anticoagulantes que puedan explicar la alteración de la coagulación.
- Hemorragias agudas espontáneas sin historia previa personal o familiar de sangrados, especialmente en pacientes ancianos y mujeres en puerperio. No obstante, hasta un 5% de los pacientes debutan con alteración de los parámetros de laboratorio y ausencia de clínica hemorrágica.⁸

A continuación, se recomienda realizar el test de mezclas en plasma normal, ya que se trata de una prueba sencilla que permite orientar rápidamente el diagnóstico y ayuda a realizar el diagnóstico diferencial. Los inhibidores del FVIII dependen del tiempo y la temperatura, por lo que se deben comparar los resultados del TTPa inmediatamente cuando se realiza la mezcla y después de 2 h de incubación a 37°C.¹² En función de los resultados, se dividen en:

- Corrección del TTPa (acortamiento del TTPa de al menos el 50%): se debe al déficit de factores de coagulación.
- TTPa alargado: Las principales enfermedades en las que persiste el alargamiento del TTPa son la hemofilia adquirida y el síndrome antifosfolipídico (SAF). para descartar SAF se medirán los niveles de anticoagulante lúpico.
- Para confirmar el diagnóstico de HA los niveles del FVIII deben ser <50% y los niveles de inhibidores frente al factor VIII deben ser >0,6 UB/mL.⁸

Hay diferentes pruebas que permiten cuantificar los inhibidores anti- FVIII, siendo el método de detección más utilizado el método Bethesda. Una unidad Bethesda se corresponde con la concentración de inhibidor necesaria para neutralizar el 50% del factor VIII añadido durante una incubación de 2 horas, expresado en unidades Bethesda por mL (UB/mL). El método Bethesda presenta una cierta limitación debido a su variabilidad. Esto produjo modificaciones en las variantes como la estabilización del pH plasmático, el empleo de plasma deficiente en FVIII como muestra de referencia, y otras, para originar una versión nueva, llamada Bethesda modificado o Nijmegen. Esta, aunque supera a la original, todavía es mejorable: el porcentaje de falsos positivos y falsos negativos es alto (puede ser hasta del 32% y del 5% respectivamente).⁸ Existen otras técnicas, como la detección de los anticuerpos anti FVIII mediante el análisis inmuno-absorbente ligado a enzimas (ELISA).¹²

1.5. MANEJO TERAPÉUTICO DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA

Las manifestaciones clínicas de la HAA tienen una alta morbimortalidad secundaria a la gravedad de los cuadros hemorrágicos que la caracterizan y a la fragilidad de muchos de los pacientes que la padecen, sobre todo los pacientes ancianos y pluripatológicos. Para conseguir la correcta estabilización del paciente, el tratamiento tendrá un triple objetivo: control del sangrado, erradicación del inhibidor y tratamiento de la causa subyacente si se detecta.

La rapidez y adecuación del tratamiento y manejo es primordial. En presencia de eventos hemorrágicos, el tratamiento consiste en controlar el sangrado agudo y erradicar el inhibidor, minimizando así el riesgo de sangrado persistente, que se mantendrá si el inhibidor anti-FVIII está presente. Si bien el tratamiento de las hemorragias agudas es una prioridad clave en la atención de la HAA, no todos los pacientes sangran y no todas las hemorragias requieren intervención.^{12,13}

TRATAMIENTO HEMOSTÁSICO

La necesidad de tratamiento hemostático se dará en los que presenten hemorragia grave y disminución de la hemoglobina. A los pacientes con alto riesgo de hemorragia (cirugía reciente, parto reciente, úlcera péptica, etc.) se les realizará profilaxis para evitar el sangrado. Por otro lado, se recomienda cancelar cualquier procedimiento invasivo no necesario, y en caso de ser imperativo, se deberá realizar bajo cobertura hemostática.^{12,13}

Es importante individualizar cada caso y valorar el riesgo/beneficio, dado que cualquier tratamiento hemostático se asocia con un riesgo de eventos arteriales y trombóticos, particularmente en pacientes ancianos y aquellos con factores de riesgo. Por eso, en algunos pacientes con sangrado leve/moderado sin disminución significativa de hemoglobina no se utiliza la terapia hemostática inmediata.

Las guías internacionales recomiendan como primera línea de tratamiento hemostático los agentes bypass, como el FVII recombinante activo (rFVIIa) y el concentrado de complejo protrombínico activado (APCC) o el uso de FVIII porcino recombinante (rpFVIII). Los inhibidores de HAA a veces pueden tener reacciones cruzadas con rpFVIII. Por este motivo, se debe considerar la cuantificación de los títulos del inhibidor de rpFVIII antes de usar el factor recombinante porcino. También existe otro tipo de fármacos clásicos como el FVIII humano o la desmopresina, actualmente menos utilizados.

En los cinco últimos años se han publicado varios casos tratados con Emicizumab off-label. Es un anticuerpo monoclonal biespecífico y recombinante que se une al factor IX y factor X mimetizando la función del factor VIII. Su indicación aprobada es en profilaxis de pacientes con hemofilia A sin inhibidor.^{12,13}

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

El objetivo de la terapia inmunosupresora (IST) es reducir el riesgo de hemorragia impidiendo la producción del anti FVIII, por lo que se recomienda su inicio inmediatamente después del diagnóstico. Se han observado remisiones espontáneas en pacientes no tratados con IST, pero este resultado es impredecible.^{8,12}

Dentro de los agentes terapéuticos más utilizados encontramos los corticoesteroides, solos o en combinación con ciclofosfamida, rituximab y otros citotóxicos menos utilizados como la azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, cladribina, vincristina o poliquimioterapia según esquema CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona).^{8,12}

2. OBJETIVOS

- Actualización del conocimiento en hemofilia adquirida mediante revisión sistemática.
- Describir el tratamiento actual y nuevas líneas de tratamiento.
- Comparar los beneficios de los nuevos tratamientos respecto a los conservadores.
- Detectar los pacientes vulnerables a los cuales van dirigidos estas nuevas terapias.

3. MATERIALES Y METODOS

A continuación, se describe cómo se ha realizado la estrategia de búsqueda de esta actualización de la literatura basada en series de casos publicados.

3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la consecución de los objetivos de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática cuya finalidad es exponer las piezas clave para el diagnóstico y abordaje de la HAA. Los artículos se han obtenido a partir de bases de datos electrónica Pubmed.

Los términos utilizados para la búsqueda fueron: (ACQUIRED HEMOFILIA A) AND (DIAGNOSIS) AND (TREATMENT). Los filtros utilizados en la búsqueda han sido: *texto completo libre*, *Revisión a propósito de casos*, *Revisión Sistemática*, *publicado en los últimos 5 años*.

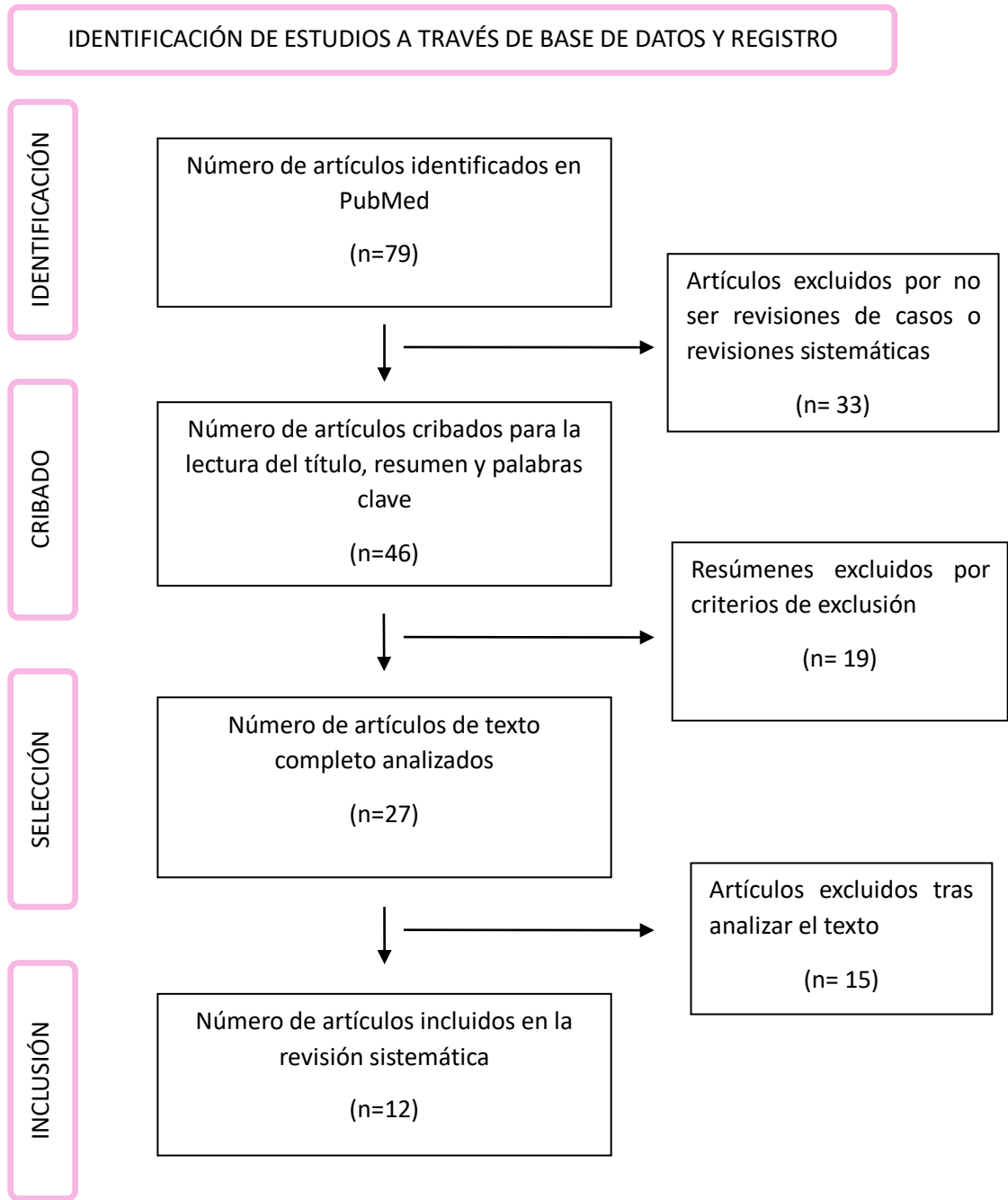
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- La búsqueda de bibliografía se restringió a revisiones sistemáticas y revisiones a propósito de casos en adultos que fueron diagnosticados de hemofilia A adquirida.
- Como dato de exclusión se ha escogido COVID-19.
- Únicamente se han seleccionado artículos escritos en español e inglés.

4. RESULTADOS

4.1. DIAGRAMA DE FLUJO

Figura 4. *Proceso de identificación y selección de estudios*



Nota: Elaboración propia

En la búsqueda inicial de artículos en la base de datos PubMed mediante el uso de palabras claves indicadas anteriormente, se obtuvo un total de 79 artículos (Figura 4). De los 79 artículos, se descartaron 33 al seleccionar el tipo de artículos deseados (siendo estos únicamente las revisiones de casos y revisiones sistemáticas). De los 46 artículos restantes, se descartan 19 artículos tras la revisión del “Abstract”. Finalmente se incluyen en la revisión sistemática **12** artículos. Ningún artículo descartado en la búsqueda inicial fue rescatado.

AUTORES Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	SEXO Y EDAD	ENFERMEDAD RELACIONADA	SÍNTOMAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Y. Ren <i>et al</i> 2022 ⁽¹⁴⁾	Revisión de la literatura a propósito de un caso	Hombre 27 años	Infección crónica VHB	<p>Sangrado gingival, hematuria y hematoquecia de 6 días de evolución.</p> <p>EF: Áreas de equimosis en el tronco, brazos y parte superior de los muslos</p> <p>TC: derrame pleural, abdominal y pélvico, edema de pared abd-pélvica, de grasa subcutánea y tejidos blandos</p>	<p>PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 6,4 (VN: 14-17) TTPA (s): 84 (VN: 28-45) TP: Ligeramente alargado FVIII%: 1 (VN: 60-150) Inh. FVIII (UB): 1,5 (VN: 0-0,6)</p> <p>Tiempo desde ingreso hasta diagnóstico: 21 días</p>	<p>Tratamiento inicial: Infusión de glóbulos rojos y plasma, crioprecipitado.</p> <p>➔ No resolución sangrado.</p> <p>Tratamiento tras diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemostásicos: No - TIS: Prednisona. <p>RC: 3 meses después del ingreso</p>
S.Y. Chung <i>et al</i> 2021 ⁽¹⁵⁾	Revisión de un caso	Hombre 65 años	<p>Ninguna</p> <p>AP: HTA, DLP Hipotiroidismo EPOC Abuso de sustancias hasta hacía 1 año</p>	<p>Disnea, diaforesis y dolor torácico. Hematomas espontáneos de 1 semana de evolución.</p> <p>EF: Hematomas bilaterales de tejidos blandos.</p> <p>TC toraco-abdomino-pélvico: No lesión sospechosa de neoplasia maligna oculta.</p> <p>Complicaciones: Fasciotomía en brazo derecho por síndrome compartimental. Sangrado continuo de herida quirúrgica. Confusión y pérdida de conciencia: intubación.</p>	<p>PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 5,4 TTPA (s): 85 Test de mezclas: NO corregido, presencia de inh. TP: Normal FVIII%: 0 Inh. FVIII (UB): 176</p> <p>ESTUDIO AUTOINMUNE: Negativo.</p> <p>Tiempo desde ingreso hasta diagnóstico: 4 días tras cambio de hospital.</p>	<p>Tratamiento inicial: Infusión de glóbulos rojos, plaquetas y plasma. 3 productos de FVIII.</p> <p>➔ Hemorragia NO controlada.</p> <p>Tratamiento tras diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemostásicos: rFVIIa - TIS: Triple terapia: <ul style="list-style-type: none"> { Dexametasona { Rituximab { Ciclofosfamida <p>RC: 3 meses después del ingreso hospitalario.</p>

AUTORES Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	SEXO Y EDAD	ENFERMEDAD RELACIONADA	SÍNTOMAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
B. Sokolowska et al 2021 ⁽¹⁶⁾	Revisión de un caso	Hombre 57 años	Ninguna AP: Ictus Alcoholismo Sarna	Pérdida del conocimiento sin focalidad neurológica. Edema y hematomas subcutáneos en miembro superior izquierdo. 1 ^{er} día de hospitalización: Convulsiones resueltas con diazepam. 2 ^o día de hospitalización: Aparición de hematomas en miembro superior derecho. TC: Hemorragia en sistema ventricular alrededor del septum pellucidum. No signos de lesión craneal.	PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 6,2 TTPA (s): 94,6 Test de mezclas: NO corregido, presencia de inh. FVIII%: 1.5 Inh. FVIII (UB): 272 Tiempo desde ingreso hasta diagnóstico: 11 días tras ingreso.	Tratamiento inicial: Infusiones de plasma fresco congelado. Tratamiento tras D: - Hemostásicos: rFVIIa - TIS: Prednisona. Ciclofosfamida RC: 5 semanas y media después tras ingreso.
P. Shen et al 2020 ⁽¹⁷⁾	Revisión de un caso	Mujer 51 años	LES AP: No otros antecedentes de interés	1 ^a consulta: eritema múltiple, astenia, poli-artralgias y trombocitopenia. Se pide el estudio de anticuerpos. 2 ^a consulta: Astenia y sangrado subcutáneo de 1 semana de evolución. EF: Equimosis subcutáneas en extremidades y parte inferior del abdomen izquierdo. Edema bilateral en EEII. ECO Doppler: hematoma en la El izquierda, derrame pericárdico y ascitis.	ESTUDIO AUTOINMUNE: ANA: + Anti- Ro: + PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 5,5 Plaquetas/L: 37x10 ⁹ TTPA (s): 65,7 TP: Ligeramente alargado FVIII%: 2% Inh. FVIII (UB): 8,5 Tiempo desde ingreso hasta diagnóstico: 12 días tras segundo ingreso.	Tratamiento inicial: Prednisona, infusión de glóbulos rojos, plaquetas, plasma... → Progresión de la enfermedad Tratamiento tras D: - Hemostásicos: rFVIIa. - TIS: { Metilprednisolona Ciclofosfamida RC: 4 meses después del 2 ^o ingreso.

AUTORES Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	SEXO Y EDAD	ENFERMEDAD RELACIONADA	SÍNTOMAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
M. Pauls <i>et al</i> 2021 ⁽¹⁸⁾	Revisión de un caso	Mujer 61 años	CPCP en estadio avanzado AP: HTA Diabetes tipo II Enfermedad coronaria	Fatiga, anemia, sangrado GI activo, FRA y celulitis bilateral en EEII. Tras ingreso episodios recurrentes de hematoquecia y melena. RX tórax: Masa en LSD y linfadenopatía mediastínica. TC: Extravasación en duodeno proximal. Masa hiliar derecha, ganglios mediastínicos agrandados. Derrame pleural bilateral y metástasis suprarrenal bilateral.	PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 4,6 (Mín. 3,9) TTPA (s): 49 FVIII%: <1 Inh. FVIII (UB): 6 Tiempo desde ingreso hasta diagnóstico: 45 días.	Tratamiento inicial: Más de 30 transfusiones de glóbulos rojos. Embolización arterial duodenal para controlar posible sangrado. Tratamiento tras D: - Hemostásicos: rFVIIa + rpFVIII. - TIS: Prednisona. RC: 3 meses tras ingreso
R. Shein <i>et al</i> 2020 ⁽¹⁹⁾	Revisión de la literatura a partir de una serie de casos	CASO 1 Mujer 43 años	VIH con carga viral indetectable. Diagnosticada 2 años antes. Tuberculosis en tratamiento. Diagnosticada 2 meses antes.	Hemartrosis bilateral de rodilla y hematomas en MMII de dos semanas de evolución. Sin antecedentes de hemofilia congénita en la familia.	PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 3 TTPA (s): 140.1. Test de mezclas: NO corregido, presencia de inh. FVIII%: 0 Inh. FVIII (UB): 218 ESTUDIO AUTOINMUNE: ANA, anti ds-DNA, anticoagulante lúpico y hepatitis B y C negativos.	Tratamiento inicial: Transfusiones de glóbulos rojos. Tratamiento tras D: - Hemostásicos: No - TIS: { Corticoesteroides Ciclofosfamida Clorambucilo RC: 9 meses tras ingreso

		<p>CASO 2</p> <p>Mujer 45 años</p>	<p>VIH en tratamiento ARV. Diagnosticada 2 semanas antes.</p>	<p>Hematuria no dolorosa, presencia de grandes hematomas en MMII y aparición de equimosis con facilidad.</p> <p>Tras el ingreso varios episodios de re- aparición de sangrado en forma de hematomas bilaterales de MMII.</p>	<p>PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 5.9 TTPA (s): 150.3. Test de mezclas: NO corregido, presencia de inh. FVIII%: 0 Inh. FVIII (UB): 629 (pico máx. 1106)</p> <p>ESTUDIO AUTOINMUNE: ANA, anti ds-DNA, anticoagulante lúpico y hepatitis B y C negativos.</p>	<p>Tratamiento inicial: Transfusiones de glóbulos rojos.</p> <p>Tratamiento tras D:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TIS: <ul style="list-style-type: none"> ⎵ Corticoesteroides ⎵ Ciclofosfamida ⎵ Rituximab. - Hemostásicos: Múltiples dosis de aPCC. <p>RC: 7 meses tras el ingreso.</p>
		<p>CASO 3</p> <p>Hombre 50 años</p>	<p>Ninguna</p> <p>AP: HTA</p>	<p>Hematoma cervical y episodios de melena.</p>	<p>PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 7.1 TTPA (s): 172.5 FVIII%: 2.9 Inh. FVIII (UB): 172.65</p> <p>ESTUDIO AUTOINMUNE: Anticoagulante lúpico lig +</p>	<p>Tratamiento tras D:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemostásicos: aPCC + ácido tranexámico. - TIS: Prednisona. Ciclofosfamida <p>RC: 1 mes tras el ingreso.</p>
		<p>CASO 4</p> <p>Mujer 84 años</p>	<p>Ninguna</p> <p>AP: HTA, DLP Hipotiroidismo EPOC</p>	<p>Hematoma sublingual de 6 semanas de evolución y posterior propagación al cuello anterior, sin compromiso de la vía aérea.</p>	<p>PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 10.7 TTPA (s): 117.4 FVIII%: 0.8 Inh. FVIII (UB): 33.67</p>	<p>Tratamiento tras D:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemostásicos: No. - TIS: MPD/Prednisona. Ciclofosfamida <p>RC: 2 meses tras el ingreso.</p>

AUTORES Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	SEXO Y EDAD	ENFERMEDAD RELACIONADA	SÍNTOMAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
G. Sidarous <i>et al</i> 2022 ⁽²⁰⁾	Revisión de un caso	Hombre 56 años	Esclerosis múltiple desde hace 6 años. En tratamiento y bien controlada AP: Diabetes tipo II Enfermedad coronaria	Edema y hematomas en MMSS y MI izquierdo de 5 semanas de evolución asociado a dolor. EF: Edemas y sensibilidad en parte interna de MMII y equimosis en brazo izquierdo. TC: Hematoma difuso de iliopsoas.	PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 9 TTPA (s): 105.9 Test de mezclas: NO corregido, presencia de inh. FVIII%: <1 Inh. FVIII (UB): 130 ESTUDIO AUTOINMUNE: ANA, anti ds-DNA, anticoagulante lúpico y hepatitis B y C negativos. ESTUDIO DE MALIGNIDAD: -	Tratamiento tras D: - Hemostáticos: 6 dosis aPCC. - TIS: Rituximab. Corticoesteroides. RC: 5 semanas tras el ingreso.
M. Yamamoto <i>et al</i> 2021 ⁽²¹⁾	Revisión de un caso	Hombre 69 años	Enfermedad linfoproliferativa de células T y NK asociada al virus de Epstein-Barr <u>Diagnóstico:</u> 1 año y medio antes. AP: Diabetes tipo II HTA ERC	Dolor en espalda baja y pierna derecha. RM: Hematoma del músculo iliopsoas derecho. No detección de neoplasias malignas.	PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 6.6 TTPA (s): 81.3 Test de mezclas: NO corregido, presencia de inh. FVIII%: <1 Inh. FVIII (UB): 8 ESTUDIO AUTOINMUNE: ANA, anti ds-DNA, anticoagulante lúpico negativos.	Tratamiento tras D: - Hemostáticos: rFVIIa. - TIS: Prednisona a dosis altas. Tras remisión se mantuvo durante 13 meses a dosis bajas. RC: 1 mes tras el ingreso.

AUTORES Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	SEXO Y EDAD	ENFERMEDAD RELACIONADA	SÍNTOMAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
D. Mohamad-Zadeh <i>et al</i> 2023 ⁽²²⁾	Revisión de un caso	Mujer 62 años	Artritis reumatoide diagnosticada 11 años antes. Tratada con MTX AP: Diabetes tipo II HTA	Equimosis cutánea y sangrado gingival de dos semanas de evolución. EF: Se observan múltiples parches equimóticos en el tronco y las extremidades. Se detecta gingivorragia en cavidad bucal.	PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 11.7 TP: Normal TTPA (s): 87 Test de mezclas: NO corregido, presencia de inh. FVIII%: 2 Inh. FVIII (UB): 4 ESTUDIO AUTOINMUNE: ANA, anti ds-DNA, anticoagulante lúpico negativos.	Tratamiento tras D: - Hemostásicos: No se administraron ante ausencia grave de sangrado. - TIS: Rituximab a dosis altas + Prednisona a dosis bajas RC: 6 meses tras el ingreso.
K. Hess <i>et al</i> 2019 ⁽²³⁾	Revisión de un caso	Hombre 91 años	Ninguna AP: Válvula mitral HTA HBP FA	Hematuria que persiste tras 5 semanas de evolución. Cistoscopia: No significativa de origen urológico que explique la hematuria. → Una semana después: dolor en parte inferior derecha del abdomen. TC: gran hematoma intramuscular en iliopsoas derecho secundario a sangrado continuo.	PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 6.8 TP: Normal TTPA (s): >100 FVIII%: <1 Inh. FVIII (UB): 44	Tratamiento tras D: - Hemostásicos: 12 unidades rFVIIa. - TIS: Prednisona + ciclofosfamida Tratamiento tras recaída: - Hemostásicos: rFVIIa + emicizumab. - TIS: Ciclofosfamida RC: 6 meses tras el ingreso.

AUTORES Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	SEXO Y EDAD	ENFERMEDAD RELACIONADA	SÍNTOMAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
E. Zanon <i>et al</i> 2020 ⁽²⁴⁾	Revisión de una serie de casos	CASO 1	Ninguna	Mareo y debilidad en MMII	PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 9.7 TTPA (s): Alargado FVIII%: 10.7 Inh. FVIII (UB): 6.1 *Inh. Anti rpFVIII: Negativo	Tratamiento tras D: - Hemostáticos: aPCC. Tras resolución incompleta de hemorragia IC se sustituye por rpFVIII. Una vez resuelto aPCC para evitar resangrado. - TIS: Corticosteroides + ciclofosfamida RC: 20 días tras inicio del tratamiento.
		CASO 2	Adenocarcinoma pulmonar	Grandes hematomas en hombro izquierdo y hemitórax, cara y región periorbitaria de una semana de evolución. *A pesar del tratamiento hemostático, el sangrado no se había resuelto y el hematoma torácico aumentó de tamaño.	PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 6,3 TTPA (s): Alargado FVIII%: 2 Inh. FVIII (UB): 55 *Inh. Anti rpFVIII: Inhibidor de bajo título. Sin impacto en niveles rpFVIII.	Tratamiento tras D: - Hemostáticos: aPCC + ácido tranexámico. Tras resolución incompleta de hematoma se sustituye por rpFVIII. Una vez resuelto aPCC profiláctico. - TIS: Corticosteroides.
		CASO 3	Ninguna	Disnea, seguida de síncope y dolor en el lado derecho.	PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 6,8 TTPA (s): 65 FVIII%: 0.3 Inh. FVIII (UB): 88 *Inh. Anti rpFVIII: Negativo	Tratamiento tras D: - Hemostáticos: Inicialmente rpFVIII. Después aPCC para evitar recurrencia. - TIS: Corticosteroides + Ciclofosfamida.

			Cardiopatía isquémica			RC: 35 días tras inicio del tratamiento.
CASO 4	Hombre 72 años	Ninguna AP: EPOC	Hematuria y hematoma espontáneo en la pierna derecha. Complicaciones: Persistencia de hematuria y aparición de hemartrosis en rodilla izquierda.	PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 5,8 TTPA (s): 75 FVIII%: 1,5 Inh. FVIII (UB): 8 *Inh. Anti rpFVIII: Negativo. Tiempo desde ingreso hasta diagnóstico: 11 días.	Tratamiento tras D: - Hemostásicos: Inicialmente rpFVIII. Tras necesidad de soporte nutricional se cambió por aPCC. Finalmente se reinició el rpFVIII. - TIS: Corticosteroides + ciclofosfamida. Después se reemplazó por rituximab.	RC: 1 mes tras inicio de tratamiento
CASO 5	Hombre 81 años	Artritis reumatoide AP: Vasculopatía carotídea Cáncer de mama unilateral	Hospitalizado por un SCASEST. Se detectó anemia severa y se empezó el estudio para detectar su origen. A los pocos días aparecieron hematomas subcutáneos en MMSS y MMII, así como en el paladar blando. Complicaciones: vesícula biliar distendida que fue tratada quirúrgicamente.	PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 5,7 TTPA (s): Alargado FVIII%: 0.3 Inh. FVIII (UB): 110 *Inh. Anti rpFVIII: Inhibidor de bajo título. Tiempo desde ingreso hasta diagnóstico: 4 días.	Tratamiento tras D: - Hemostásicos: rpFVIII a dosis bajas debido a presencia concomitante de SCA. Debido a presencia de inh. rpFVIII Se reemplazó por aPCC. - TIS: Corticosteroides + ciclofosfamida. Después se reemplazó por rituximab.	RC: 2 meses tras inicio de tratamiento

		<p>CASO 6</p> <p>Hombre 86 años</p>	<p>Posible cáncer de pulmón</p> <p>AP: FA, SCA GMSI ERC</p>	<p>Hematoma en cavidad oral. Dos meses antes episodio de sangrado bucal y hematoma en MS izquierdo.</p>	<p>PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 11 TTPA (s): Alargado FVIII%: 1.6 Inh. FVIII (UB): 1.8 *Inh. Anti rpFVIII: Negativo. Tiempo desde ingreso hasta diagnóstico: 60 días</p>	<p>Tratamiento tras D:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemostásicos: rpFVIII. - TIS: Corticosteroides + ciclofosfamida.
		<p>CASO 7</p> <p>Hombre 77 años</p>	<p>Ninguna</p> <p>AP: Psoriasis GMSI</p>	<p>Epistaxis de varios meses de duración y gran hematoma en el íleo-psoas.</p>	<p>PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 8 TTPA (s): Alargado FVIII%: 1.1 Inh. FVIII (UB): 6 *Inh. Anti rpFVIII: Negativo</p> <p>Tiempo desde ingreso hasta diagnóstico: 1 día</p>	<p>Tratamiento tras D:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemostásicos: Inicio con rFVIIa. Debido a persistencia de sangrado se cambia por rpFVIII + ácido tranexámico. - TIS: Corticosteroides. Tras persistencia de sangrado se cambia por rituximab. <p>RC: 2 meses tras inicio de tratamiento</p>
		<p>CASO 8</p> <p>Mujer 84 años</p>	<p>Ninguna</p> <p>AP: Cáncer de mama Enfermedad coronaria</p>	<p>Presencia de hematoma muscular en el MI derecho. Poco después el hematoma también se expandió hacia MI inferior izquierdo. Cuatro días después, tras inicio de rFVIIa aparición de hematuria.</p>	<p>PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 8 TTPA (s): Alargado FVIII%: 0 Inh. FVIII (UB): 292 *Inh. Anti rpFVIII: Negativo</p> <p>Tiempo desde ingreso hasta diagnóstico: 4 días.</p>	<p>Tratamiento tras D:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemostásicos: Inicio con rFVIIa. Tras inicio de hematuria se sustituye por rpFVIII - TIS: Prednisona + ciclofosfamida. <p>RC: 2 meses tras inicio de tratamiento</p> <p>Tratamiento tras D:</p>

		CASO 9 Hombre 84 años	Pemfigoide ampolloso No otros AP	Inicialmente presentó un gran hematoma en MS izquierdo. Dos meses después aparición de grandes hematomas en MMII, tórax y cara. TC: aumento de hematoma torácico y sangrado inicial en las cavidades torácicas.	PRUEBAS LABORATORIO: Hb (g/dL): 6 TTPA (s): Alargado FVIII%: 1 Inh. FVIII (UB): 128 *Inh. Anti rpFVIII: Negativo Tiempo desde ingreso hasta diagnóstico: 30 días.	- Hemostáticos: Inicio con rFVIIa. Debido a aumento de sangrado se sustituye por rpFVIII - TIS: Corticoesteroides. Tras persistencia de sangrado se añade ciclofosfamida.
--	--	--	--	--	--	--

AUTORES Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	SEXO Y EDAD	ENFERMEDAD RELACIONADA	SÍNTOMAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
P. Knöebl <i>et al</i> 2021 ⁽²⁵⁾	Revisión de la literatura a propósito de 12 casos	12 pacientes 6 hombres 6 mujeres Media de edad: 74 años Rango de edad: (51-87 años) 6 pacientes > 75 años	Todos los pacientes presentaban comorbilidades que dificultaron la terapia inmunosupresora. AP: 6/12: FRCV y enfermedad vascular. 5/12: Sd. metabólico con diabetes e HTA. 2/12: Infecciones activas. 1/12: EII crónica extensa.	Todos los pacientes presentaron hematomas cutáneos extendidos que ocurrieron espontáneamente. 10/12: Hematomas musculares superficiales. 8/12: Hemorragia grave 6/12: Antecedentes de cirugía mayor y sangrado por herida quirúrgica. 5/12: Hematomas en íleo-psoas . . 1/12: Sangrado retroperitoneal.	PRUEBAS LABORATORIO: TTPA: Alargado en todos los pacientes Media FVIII%: <1 Media Inh. FVIII (UB): 22,3 Tiempo desde ingreso hasta diagnóstico: 4 días (1-36)	Tratamiento tras D: - Hemostáticos: Inicio con agentes baipás. Se cambia por emicizumab tras respuesta insuficiente. Gran mejora del sangrado a los 3 días de tto con emicizumab + rFVIIa a dosis bajas hasta respuesta hemostática visible. - TIS: 10/12 prednisona + 12/12 rituximab off-label a dosis bajas. RC: 176 días de media. Un paciente murió el día 82 por peritonitis.

5. DISCUSIÓN

A continuación, se expondrá la discusión de este trabajo a partir de los resultados obtenidos.

5.1. SEXO Y EDAD

Se recopila un total de 34 pacientes divididos en 12 artículos. Del total de estos pacientes 21 eran hombres y 13, mujeres. Respecto a la edad, la media de ambos sexos se localiza en los 70 años, siendo el más joven de 27 años y el más viejo de 91 años. No hay diferencias entre la media de los pacientes dividida por sexos.

Por lo que respecta a la edad, podemos destacar que la mayoría de los pacientes que desarrollan esta enfermedad son pacientes de edad avanzada, aunque en menor frecuencia, puede afectar a adultos jóvenes. Respecto al sexo vemos que se ha producido en ambos, aunque sí que se observa una ligera predominancia en el género masculino y no se encuentran diferencias en las franjas de edad. No obstante, el resultado puede variar al no incluirse pacientes en estado de puerperio en ningún estudio.

5.2. ENFERMEDADES SUBYACENTES Y COMORBILIDADES

Las enfermedades más frecuentemente asociadas a la hemofilia han sido las de naturaleza autoinmune. En la revisión, 5 pacientes fueron diagnosticados previamente de enfermedad autoinmune (E. Zanon *et al* 2020, D. Mohamad-Zadeh *et al* 2023, G. Sidarous *et al* 2022, P. Shen *et al* 2020) destacando la artritis reumatoide como la más habitual. Siguiendo en orden de frecuencia, en 4 de ellos se detectaron procesos neoplásicos (E. Zanon *et al.* 2020, M. Yamamoto *et al* 2021, M. Pauls *et al* 2021) y 3 pacientes padecían enfermedades infecciones virales de tipo VIH y VHB (R. Shein *et al* 2020, Y. Ren *et al* 2022).

En más de la mitad de los casos no se hallaron otras enfermedades asociadas por lo que se consideró la etiología como idiopática.

Por otro lado, debemos estudiar las comorbilidades de los sujetos porque el estado previo de estos determinará la intensidad del tratamiento. Las enfermedades de naturaleza cardiovascular fueron las más se repitieron, presentes en 21 de los 34 pacientes. Dentro de estos, 6 eran pacientes cardiopatas con antecedentes de infartos agudos de miocardio sufridos previamente (E. Zanon *et al* 2020, G. Sidarous *et al* 2022). El segundo tipo de enfermedades más frecuentes fueron las endocrinas. Concretamente 12 pacientes eran diabéticos tipo II y 7 tenían dislipemia.

De los 34 pacientes, sólo en 4 de ellos no se registraban enfermedades previas en el momento del diagnóstico de hemofilia adquirida (E. Zanon *et al* 2020, P. Shen *et al* 2020, R. Shein *et al* 2020, Y. Ren *et al* 2022).

5.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes, 28 de 34, presentaron sintomatología hemorrágica cutánea y hematomas en tejidos blandos. Los sangrados de partes blandas se manifestaron de distinta forma según el origen del sangrado:

- Hematomas subcutáneos en miembros superiores y/o miembros inferiores-> 21 pacientes (S.Y. Chung *et al* 2021, B. Sokolowska *et al* 2021, P. Shen *et al* 2020, R. Shein *et al* 2020, G. Sidarous *et al* 2022, M. Yamamoto *et al* 2021, D. Mohamad-Zadeh *et al* 2023, E. Zanon *et al* 2020, P. Knöebl *et al* 2021)
- Herida quirúrgica en intervenciones recientes -> 6 pacientes (P. Knöebl *et al* 2021)
- Hematuria -> 5 pacientes (Y. Ren *et al* 2022, R. Shein *et al* 2020, K. Hess *et al* 2019, E. Zanon *et al* 2020, P. Knöebl *et al* 2021)
- Hematoquecia y melenas -> 3 pacientes (Y. Ren *et al* 2022, M. Pauls *et al* 2021, R. Shein *et al* 2020)
- Hematoma en cavidad oral -> 3 pacientes (R. Shein *et al* 2020, E. Zanon *et al* 2020)
- Otras localizaciones de inicio de sangrado menos frecuentes fueron: encías (2 pacientes) (Y. Ren *et al* 2022, D. Mohamad-Zadeh *et al* 2023), nivel cervical (1 paciente) (R. Shein *et al* 2020), epistaxis (1 paciente) (E. Zanon *et al* 2020) , estómago (1 paciente) (M. Pauls *et al* 2021), retroperitoneo (1 paciente) (P. Knöebl *et al* 2021). Sólo en un caso el sangrado se manifestó inicialmente a modo de hemartrosis bilateral de rodilla (R. Shein *et al* 2020). En otro caso la hemartrosis se desencadenó por persistencia de sangrado.

Al realizar pruebas de imagen se detectaron sangrados intracraneales en 2 ocasiones (B. Sokolowska *et al* 2021, E. Zanon *et al* 2020) y hematomas musculares a nivel del íleo-psoas en 10 ocasiones.

5.4. PRUEBAS DE LABORATORIO Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hay cuatro parámetros que se incluyeron en el estudio analítico de todos los pacientes, con resultados alterados en todos ellos: disminución de la hemoglobina, el tiempo de tromboplastina parcial activada alargado, la actividad del FVIII disminuida y los niveles del inhibidor del FVIII, cuantificados mediante el método Bethesda, aumentados. La prueba de mezclas se realizó en 7 pacientes (S.Y. Chung *et al* 2021, R. Shein *et al* 2020, B. Sokolowska *et al* 2021, M. Yamamoto *et al* 2021, D. Mohamad-Zadeh *et al* 2023) y no se corrigió en ninguna ocasión, lo que evidenció la presencia del inhibidor. El tiempo de trombina se analizó en 5 ocasiones (S.Y. Chung *et al* 2021, P. Shen *et al* 2020, K. Hess *et al* 2019, D. Mohamad-Zadeh *et al* 2023) y resultó normal. En el estudio en que se utilizó el rFVIIIp como agente by-pass (E. Zanon *et al* 2020) se cuantificó los títulos del inhibidor de rpFVIII para prevenir reacciones cruzadas con los inhibidores producidos en la HAA.

Por otro lado, se realizó el estudio autoinmune en 6 pacientes (S.Y. Chung *et al* 2021, R. Shein *et al* 2020, P. Shen *et al* 2020, M. Yamamoto *et al* 2021, D. Mohamad-Zadeh *et al* 2023). En todos ellos resultó negativo excepto en 1 paciente (P. Shen *et al* 2020) afecto de LES con anticuerpos ANA y anti-Ro positivos.

En cuanto a pruebas complementarias, se realizaron un total de 11 pruebas adicionales para complementar el estudio en pacientes cuyos síntomas eran menos específicos. En 8 pacientes se realizó un body- TAC (Y. Ren *et al* 2022, Sokolowska *et al* 2021, M. Pauls *et al* 2021, G. Sidarous *et al* 2022, K. Hess *et al* 2019, E. Zanon *et al* 2020), a 1 paciente (M. Yamamoto *et al* 2021) se realizó una RM, a 1 paciente (P. Shen *et al* 2020) se le realizó una ecografía y por último, a 1 paciente (K. Hess *et al* 2019) se le realizó un cistoscopia para determinar el origen de la hematuria.

El tiempo medio de demora en el diagnóstico fue de 11 días.

5.5. TRATAMIENTO

La gran mayoría de los pacientes necesitaron inicialmente tratamiento sintomático con transfusiones de hematíes, plaquetas, pools de plasma, crioprecipitado o vitamina K1, entre otros. Sin embargo, el tratamiento principal consistió en el control del sangrado con el uso de agentes baipás o hemostáticos y la erradicación del inhibidor mediante terapia inmunosupresora.

Si nos centramos en la clase de fármacos, se administró como tratamiento inmunosupresor:

- Corticoides (32 pacientes – 94,1%)
- Rituximab (19 pacientes – 55,8%)
- Ciclofosfamida (15 pacientes – 44,1%)
- Clorambucilo (1 paciente – 2,9%)

Casi todos los pacientes se sometieron a una terapia en la que se asociaron diversos fármacos. En 15 pacientes se utilizó corticoesteroides y rituximab. En 10 pacientes se usaron corticoesteroides junto con ciclofosfamida y en 4 pacientes se llegó a utilizar tri- terapia: corticoesteroides, ciclofosfamida y rituximab. Los corticoesteroides se administraron como monoterapia en 4 ocasiones. En 1 paciente se utilizó la combinación de corticoesteroides, ciclofosfamida y clorambucilo.

Por otro lado, se administró como tratamiento hemostático:

- FVII recombinante activo (rFVIIa) (21 pacientes – 61,7%)
- Emicizumab (13 pacientes – 38,2%)
- FVIII porcino recombinante (rpFVIII) (12 pacientes – 35,3%)
- Concentrado de complejo protrombínico activado (aPCC) (8 pacientes – 23,5 %)
- Ácido tranexámico (3 pacientes – 8,8%)
- FVIII humano (1 paciente – 2,9%)

Lo más habitual fue el uso concomitante o alternado de un agente baipás con otro fármaco. En 13 pacientes inició el tratamiento con rFVIIa y se continuó con emicizumab (13 pacientes) como tratamiento de soporte para evitar el reinicio de sangrado, dado que se administra vía subcutánea semanalmente y permite un manejo ambulatorio de los pacientes. Todos estos pacientes tenían en común la edad avanzada y enfermedades crónicas que limitaron el tratamiento clásico por riesgo de trombosis.

En 4 pacientes se inició el tratamiento con rFVIIa y se sustituyó por rpFVIII para el control del sangrado. En todas las ocasiones se detectó la ausencia de anti- rpFVIII para evitar las reacciones cruzadas.

En 5 pacientes se alternó el aPCC y el rpFVIII en distinto orden según la respuesta de los pacientes, aunque una vez controlado el sangrado se administraron dosis bajas de aPCC a corto plazo para evitar recaídas.

Por último, los agentes baipás se utilizaron en monoterapia en 4 ocasiones en caso del rFVIIa y en 3 ocasiones en caso del aPCC. Cabe destacar que en 4 pacientes no se utilizó terapia hemostásica y el sangrado se resolvió mediante la asociación de fármacos inmunosupresores.

El tratamiento farmacológico fue suficiente para resolver el cuadro en 32 de los 34 pacientes. Un paciente precisó de embolización arterial duodenal para controlar el origen del sangrado y otro falleció debido a una hemorragia retroperitoneal no controlada. La remisión completa de los pacientes se alcanzó en una media de 130 días o 4 meses y 10 días.

6. CONCLUSIONES

1. La HAA es un trastorno autoinmune poco frecuente que afecta principalmente a pacientes de edad avanzada y no predomina en ningún sexo.
2. En aproximadamente la mitad de los casos se produce de manera idiopática, aunque también puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes, procesos neoplásicos o infecciones virales.
3. Esta enfermedad afecta a pacientes de edad avanzada y la coexistencia de comorbilidades de origen cardiovascular deben tenerse siempre en cuenta en la correcta elección y uso de agentes hemostáticos, dado que los agentes baipás tienen mayor riesgo de trombosis. En menor frecuencia también sufren diabetes, patología que limita el uso de corticoides.
4. La sospecha clínica es una herramienta muy importante, aunque en esta entidad puede resultar inespecífica. Los cuadros hemorrágicos pueden llegar a ser muy graves y la localización más frecuente fueron la hemorrágica cutánea y hematomas en tejidos blandos, presentes en un 82% de los pacientes.
5. Las pruebas de laboratorio permiten establecer un diagnóstico de sospecha ante un TTPA alargado y hemoglobina baja. El diagnóstico definitivo se realizó en todos los pacientes al cuantificar unos niveles de FVIII <50% y niveles de inhibidores frente al FVIII

>0,6 UB/mL. El test de mezclas, que se realizó en uno de cada 5 pacientes, es de interés para obtener un diagnóstico rápido, pero no es imprescindible para el diagnóstico.

6. Las pruebas de imagen pueden ser útiles para localizar el origen del sangrado en pacientes con síntomas menos comunes.
7. Los agentes terapéuticos actuales, administrados precozmente y a las dosis adecuadas, son capaces de controlar la gran mayoría de las hemorragias y resolver totalmente el cuadro clínico. Por ello es imprescindible acortar el tiempo de demora en el diagnóstico, que en los casos estudiados fue de 11 días de media.
8. Los corticoesteroides son los inmunosupresores más empleados. Se administraron en el 94% de los pacientes, en monoterapia o combinados. Es muy importante iniciar lo antes posible la TIS, ya que el riesgo de hemorragia persiste mientras se detecte el inhibidor anti-FVIII.
9. El emicizumab podría representar una alternativa terapéutica válida en la profilaxis de las hemorragias en pacientes con HAA. Sus principales ventajas potenciales están representadas por la administración subcutánea, resolución más rápida de las hemorragias, menor necesidad de fármacos hemostáticos tradicionales, menor riesgo de nuevas hemorragias, alta hospitalaria y seguimiento ambulatorio más tempranos, especialmente en pacientes.
10. Tras la revisión de los casos en los últimos 5 años, no se extraen grandes diferencias respecto a los casos previos. Por ello considero necesario la expansión del conocimiento sobre esta patología mediante nuevos estudios clínicos y seguimiento a largo plazo para evaluar el riesgo-beneficio y establecer las pautas de tratamiento.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Flores-Rivera OI, Ramírez-Morales DK, Meza-Márquez JM, Nava-López JA. Fisiología de la coagulación [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 23 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cmas142c.pdf>
2. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 [citado el 23 de mayo de 2024];359(9):938–49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18753650/>
3. Osaki T, Ichinose A. Current views of activating and regulatory mechanisms of blood coagulation. *Nihon Rinsho* [Internet]. 2014 [citado el 23 de mayo de 2024];72(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25163309/>
4. Gómez Baute R, Guerra Alfonso T, Dita Salabert L, Fernández Águila J, Cabrera Zamora M. Teoría celular de la coagulación: de las cascadas a las membranas celulares. *Medisur* [Internet]. 2011 [citado el 23 de mayo de 2024];9(2):146–55. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2011000200011
5. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev* [Internet]. 2015 [citado el 23 de mayo de 2024];29(1):17–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294122/>
6. Mazzucconi MG, Baldacci E, Ferretti A, Santoro C. Acquired Haemophilia a: An intriguing disease: Acquired Haemophilia a. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado el 23 de mayo de 2024];12(1):e2020045. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4084/mjh.2020.045>
7. Mingot-Castellano ME, Núñez R, Rodríguez-Martorell FJ. Hemofilia adquirida: epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017;148(7):314–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.030>
8. Singh N, Singh Lubana S, Dabrowski L. Acquired hemophilia A: A potentially fatal bleeding disorder. *Cureus* [Internet]. 2020 [citado el 23 de mayo de 2024];12(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32714682/>
9. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* [Internet]. 2017 [citado el 23 de mayo de 2024];92(7):695–705. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28470674/>
10. Adquirida H. TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA [Internet]. *Wfh.org*. [citado el 23 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1187.pdf>
11. Ejaz A, O’Doherty C, Sharpley FA, Curry N, Shapiro S, Desborough MJR. Acquired haemophilia A diagnosed during pregnancy. *Obstet Med* [Internet]. 2023 [citado el 23 de mayo de 2024];16(1):56–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37139513/>
12. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica* [Internet]. 2020 [citado el 23 de mayo de 2024];105(7):1791–801. Disponible en: <https://haematologica.org/article/view/9931>
13. Zanon E. Acquired hemophilia A: An update on the etiopathogenesis, diagnosis, and treatment. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2023 [citado el 23 de mayo de 2024];13(3):420. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36766524/>

14. Ren Y, Jian T, Jian X, Yu G, Cui S. Diagnosis and treatment of acquired factor VIII deficiency: a case report and literature review. *J Int Med Res* [Internet]. 2022 [citado el 23 de mayo de 2024];50(10):030006052211328. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36281058/>
15. Chung SY, Shen JG, Sticco KL. Acquired haemophilia A: successful treatment of a patient using upfront immunosuppressive therapy and haemostatic agents. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2021 [citado el 23 de mayo de 2024];14(6):e242876. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34155028/>
16. Sokołowska B, Kozińska J, Szczepanek D, Wąsik et al. An epileptic seizure and haemorrhage into the ventricular system of the brain as the first manifestations of acquired haemophilia A – Case report. *Ann Agric Environ Med* [Internet]. 2021;28(3):531–3. Disponible en: <https://www.aaem.pl/pdf-140306-68449?filename=An%20epileptic%20seizure%20and.pdf>
17. Shen P, Li J, Tu S, Chen G, Chen C. Acquired hemophilia A in a woman with systemic lupus erythematosus: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 [citado el 23 de mayo de 2024];99(43):e22926. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000022926>
18. Pauls M, Rydz N, Nixon NA, Ezeife D. Paraneoplastic acquired haemophilia A in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) in the era of immunotherapy. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2021 [citado el 23 de mayo de 2024];14(1):e236973. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33509862/>
19. Shein R, du Toit J, Goeijenbier M, du Toit C, Verburgh E. HIV-associated and idiopathic-acquired haemophilia A: A single-centre case series from Cape Town, South Africa. *Neth J Med* [Internet]. 2020 [citado el 23 de mayo de 2024];78(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641545/>
20. Sidarous GK, Roy AM, Sasapu A. Acquired hemophilia A in a patient with multiple sclerosis. *Perm J* [Internet]. 2022 [citado el 23 de mayo de 2024];26(2):153–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35933672/>
21. Yamamoto M, Shindo M, Sumi C, Igarashi S, Saito T, Tsukada N, et al. Acquired hemophilia A associated with Epstein–Barr-virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disease: A case report. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021 [citado el 23 de mayo de 2024];100(16):e25518. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000025518>
22. Mohamadzadeh D, Assar S, Farsad F. Acquired hemophilia A treated with rituximab in a 62-year-old female with rheumatoid arthritis: a case-based review. *Reumatismo* [Internet]. 2023 [citado el 23 de mayo de 2024];75(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38115777/>
23. Hess KJ, Patel P, Joshi AM, Kotkiewicz A. Utilization of emicizumab in acquired factor VIII deficiency. *Am J Case Rep* [Internet]. 2020 [citado el 23 de mayo de 2024];21:e922326-1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12659/ajcr.922326>
24. Zanon E, Pasca S, Borchiellini A, Lodigiani C, Molinari AC, Ambaglio C, et al. Susoctocog-alfa (Obizur®) in the treatment of nine elderly patients with acquired haemophilia A: an Italian multicentre real world experience. *Blood Transfus* [Internet]. 2020 [citado el 23 de mayo de 2024];18(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698943/>
25. Knoebl P, Thaler J, Jilma P, Quehenberger P, Gleixner K, Sperr WR. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A. *Blood* [Internet]. 2021 [citado el 23 de mayo de 2024];137(3):410–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766881/>

8. ANEXOS

Figura 1: Modelo celular de la coagulación¹

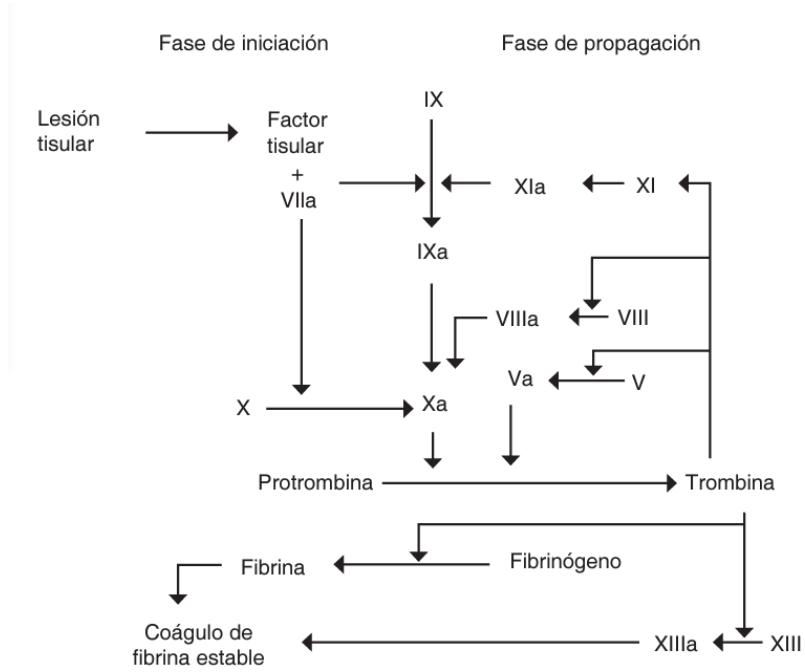


Figura 2: Cinética de inhibición frente al Factor VIII.⁷

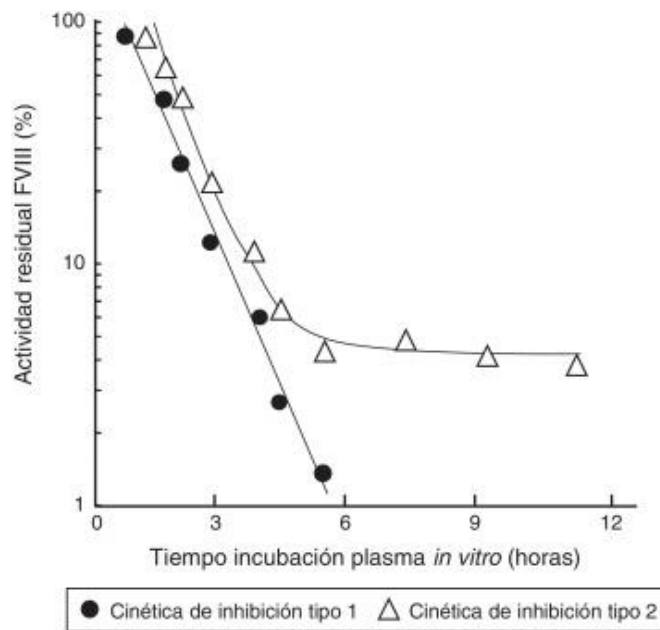


Tabla 1. *Enfermedades asociadas a la hemofilia adquirida*^{7,8,9}

<p>Enfermedades autoinmunes Lupus eritematoso Artritis reumatoide Esclerosis múltiple Arteritis de la temporal síndrome de Sjögren Anemia hemolítica autoinmune Síndrome de Good-Pasture Miastenia gravis Enfermedad de Graves Hipotiroidismo autoinmune Enfermedad inflamatoria intestinal Colitis ulcerosa Purpura trombocitopénica idiopática</p> <p>Enfermedades dermatológicas Psoriasis Pénfigo</p> <p>Enfermedades respiratorias Asma EPOC</p> <p>Enfermedades hematológicas Leucemia linfática crónica Linfoma no Hodgkin Eritroleucemia Enfermedad de Waldenström Mielofibrosis Mieloma múltiple Síndrome mielodisplásico</p> <p>Embarazo y puerperio</p> <p>Transfusiones múltiples</p> <p>Diabetes</p>	<p>Fármacos Penicilinas Sulfamidas Fenitoína Cloranfenicol Metildopa Levodopa Interferón alfa Interferón pegilado Fludarabina Clopidogrel Antidepresivos (tioxantinas, flupentixol, flufenazina) Hidralacina Acetaminofén</p> <p>Neoplasias Próstata Pulmón Colon Páncreas Estomago Conductos biliares Cabeza Cuello Cérvix Mama Melanoma Riñón</p> <p>Infecciones virales VHC VHB VIH</p>
--	---

Figura 3. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de hemofilia adquirida⁷

