

Hemofilia A adquirida: reporte de un caso

Acquired Hemophilia A. A case report

*Juan José Rivas¹, Esteban Castro², Luisa Vindas³, Joaquín Marchena⁴, Lilliana Calvo⁵,
María Fernanda Sánchez⁶, Jusara Ortiz⁷.*

¹Microbiólogo químico clínico, especialista en Hematología y Gerencia de Salud. Hospital México, CCSS.

²Microbiólogo químico clínico, especialista en Hematología. Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica.

³Microbióloga química clínica, especialista en Hematología. Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica.

⁴Microbiólogo químico clínico, especialista en Hematología. Área de Salud de Alajuelita, Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica.

⁵Microbióloga química clínica, especialista en Hematología. Laboratorio Clínico, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

⁶Microbióloga química clínica, especialista en Hematología. Hospital de las Mujeres Adolfo Carit Eva, Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica.

⁷Microbióloga química clínica, especialista en Hematología. Hospital Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social.

Correspondencia: jjrivasm@ccss.sa.cr

Recibido: 07/03/2020; aceptado para publicación: 22/12/2020.

Resumen

La hemofilia A adquirida (HAA) es un trastorno hemorrágico raro, sin embargo, es muy severo. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra el factor VIII de la coagulación. A pesar de que el 50% de los autoanticuerpos son de origen idiopático, existen factores de riesgo reconocidos para la HAA, como la presencia de enfermedades autoinmunes. Se presenta el caso clínico de una paciente femenina de 55 años, con historial de 10 años de artritis reumatoide, que consulta por equimosis grandes y dolorosas en miembro superior izquierdo, sin trauma previo. Al realizar exámenes de laboratorio, se determina un tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado, por lo que se realizan otros estudios; finalmente, se encuentra disminución del factor VIII y método de Kasper positivo, lo que, confirma la sospecha clínica de HAA. La paciente respondió al tratamiento con factor VII recombinante, prednisona y ciclofosfamida, y se mantiene con profilaxis. El caso concuerda con lo reportado en otros estudios dada la enfermedad autoinmune de fondo, la hemostasia previa normal y la inexistencia de historial de sangrado en la paciente. Las pruebas de laboratorio concuerdan con el diagnóstico, descartan los principales diagnósticos diferenciales y permiten el manejo clínico oportuno de la enfermedad.

Palabras clave

Hemofilia A adquirida, deficiencia de factor VIII adquirida, inhibidores contra factores de coagulación.

Abstract

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare but severe hemorrhagic disorder characterized by autoantibodies against coagulation factor VIII. Although 50% of autoantibodies have an idiopathic origin, there are well recognized risk factors for AHA, such as autoimmune diseases. We present the clinical case of a 55-year-old female patient, with a 10-year history of rheumatoid arthritis, who consulted for large, painful bruises on the left upper extremity without prior trauma. Within the laboratory tests, a prolonged activated partial thromboplastin was found; then, other studies were carried out; finally, a decrease in factor VIII, and a positive Kasper method confirmed the clinical suspicion of AHA. The treatment with recombinant factor VII, prednisone and cyclophosphamide was successful, and was kept with prophylaxis. This case matches other reports in literature given the underlying autoimmune disease, the normal previous haemostasis, and the lack of history of bleeding. The laboratory tests correlate with diagnosis, discard the main differential diagnoses, and allow a proper clinical management of the disease.

Keywords

Acquired hemophilia A, acquired Factor VIII deficiency, blood coagulation factor inhibitors.

Introducción

La hemofilia A adquirida (HAA) es un trastorno hemorrágico raro, pero a su vez es muy severo. Se caracteriza por una deficiencia en la función del factor VIII de la coagulación (FVIII), ya sea por la producción de autoanticuerpos que causan la neutralización o el aclaramiento acelerado del FVIII del plasma (1). Esta condición que afecta a ambos sexos (2), se presenta en la población general con una incidencia de uno a cuatro casos por millón por año, aumenta con la edad (1-4).

Los factores de riesgo bien reconocidos para HAA son enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide), tumores sólidos, enfermedades linfoproliferativas y embarazo (aparece particularmente en el postparto). Sin embargo, en aproximadamente un 50% de los pacientes, la HAA sucede aparentemente en ausencia de otra enfermedad concomitante, es decir, los autoanticuerpos contra FVIII son de origen idiopático (1,3-7,12).

El diagnóstico de HAA se basa típicamente en tres aspectos. Primero, un historial

personal o familiar negativo de eventos de sangrado o ensayos de coagulación normales hasta el presente episodio. Segundo, la detección inicial y aislada de un tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) prolongado, que no se puede corregir realizando pruebas de mezcla con y sin incubación (8). Y tercero, la identificación subsiguiente de la reducción en la actividad coagulante del FVIII (FVIII:C) con evidencia de actividad inhibitoria contra el FVIII (detectada y medida por el ensayo de Bethesda o por la modificación de Nijmegen) (4, 9-10).

Las hemorragias en pacientes con HAA suelen aparecer de forma repentina y espontánea; sin embargo, aproximadamente en el 25% de los casos ocurren después de un trauma o procedimientos invasivos (11). Cuando existen sangrados, por lo general, la enfermedad es grave o puede ser peligrosa, y requiere tratamiento hemostático y transfusiones. También puede ser leve, con aproximadamente el 25% de los pacientes que no requieren tratamiento hemostático (1,5). La tasa de mortalidad resultante del sangrado es alta y se reportó entre 7.9% y 22% (1,3,5,12).

El sangrado clínico observado no se correlaciona con el nivel de FVIII o el título del inhibidor, y difiere de la hemofilia hereditaria. Sangrados en la piel, músculos o tejidos blandos y membranas mucosas (por ejemplo, epistaxis, hemorragias gastrointestinales y urológicas, hematomas retroperitoneales y sangrado posparto) son más comunes, mientras que hemorragia en las articulaciones (hemartrosis) es inusual, lo cual es una característica típica de la deficiencia congénita de factor VIII (12,13).

Caso Clínico

Se presenta el caso de una femenina de 55 años, con diagnóstico de artritis reumatoide desde hace 10 años, trabaja como oficinista de recursos humanos. Tiene historial de hipertensión y diabetes; además, ha asistido a controles en el servicio de neumología. El 08 de diciembre del 2017, consultó en un hospital de segundo nivel de complejidad de la

Caja Costarricense de Seguro Social por ocho meses de evolución de disnea, tos no productiva, pérdida de peso y sudoración nocturna. Se determinó que la causa de su cuadro clínico era la presencia de nódulos pulmonares reumatoideos, ya que se descartó mediante laboratorio agentes infecciosos que pudiesen provocar los problemas pulmonares. Se mantuvo controlada la artritis reumatoide con leflunomida, hidroxicloroquina, prednisona y metotrexato.

El 18 de enero del 2018, se presentó a consulta por equimosis grandes y dolorosas en la cara anterior del brazo y antebrazo izquierdo, sin aparente trauma previo. No reportó dolor articular. Se le realizaron exámenes de laboratorio, en los cuales se obtuvo hemoglobina en 9.7 g/dl, leucocitos en $9.93 \times 10^3/\mu\text{l}$, plaquetas en $339 \times 10^3/\mu\text{l}$, tiempo de protrombina (TP) en 14.6 segundos, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTP) en 66.9 segundos. Dada la alteración en el TTP se envió a interconsulta con el servicio de hematología. El 29 de enero del 2018 acudió a dicho servicio donde se practicaron estudios más amplios de hemostasia (ver tabla 1), y se realizó el diagnóstico de hemofilia A adquirida.

Tabla 1. Resultados de laboratorio realizados en el servicio de hematología especializada

Prueba	Resultado	Intervalo de Referencia	Prueba	Resultado	Intevalo de referencia
TP	97 %	79-121 %	Factor XII	65-%	60-140%
TTP (sílica)	53.4 s	29-40 s	TTP sensible a inhibidor lúpico	55.6 s	34-45 s
Índice de Rosner (ICA)	10.86 %	< 12-%: Negativo por inhibidores	Índice de Rosner	10.07-%	< 12-%: Negativo por inhibidores
Fibrinógeno	3.47 g/l	2-4.2 g/L	dRVVT Screen	32.1 s	37-43 s
Factor VIII	3-%	60-19-%	Razón dRVVT Screen	0.78	<1.2: Negativo
Factor IX	138-%	60-150-%	Screening inhibidor lúpico	Negativo	
Factor XI	71-%	60-140%	Tiempo trombina	14.4 s	14-21 s

El 01 de febrero del 2018, se repitieron algunos análisis de laboratorio, donde el índice de Rosner se obtuvo en 11.8%, la cuantificación del factor VIII fue de 1%, y se realizó el método de Kasper para la detección de inhibidores adquiridos, el cual resultó positivo; de

esta manera se confirmó el diagnóstico clínico. Inicialmente, el tratamiento indicado correspondió a complejo coagulante anti-inhibidor (FEIBA), prednisona y ciclofosfamida.

El 08 de marzo del 2018, se obtuvo el índice de Rosner en 14.3%, la cuantificación del factor VIII fue de 2% y se realizó la prueba de Bethesda con un resultado de 28 unidades Bethesda/ml. Ese mismo día, se mostró asintomática por lo que se le redujo la dosis de prednisona. El 07 de abril del 2018, presentó un hematoma grande y doloroso en su brazo izquierdo, por lo cual se decidió cambiar el FEIBA por factor VII recombinante, siempre manteniendo la prednisona y la ciclofosmamida. Posterior a esto la paciente mejora y se mantiene con profilaxis.

Discusión

La hemofilia adquirida (HA) se encuentra asociada con un amplio conjunto de situaciones fisiológicas y enfermedades, una de las más frecuentes son las enfermedades autoinmunes. En el caso clínico presentado, se trata particularmente de una femenina con artritis reumatoide (AR) de 10 años de evolución; se presume que esta enfermedad es la causa principal del desarrollo de la hemofilia adquirida (14).

Como se mencionó anteriormente, la HA es un trastorno hemorrágico autoinmune originado por el desarrollo de autoanticuerpos específicos que inhiben a alguno de los factores de la coagulación, siendo la diana más frecuente el FVIII. Estos anticuerpos anti-FVIII son habitualmente policlonales, de subclase IgG4 y se unen a epítomos tanto de la cadena pesada (al dominio A2), como de la cadena ligera (a los dominios C2) y, con menos frecuencia, al dominio A3. Se conocen al menos dos mecanismos mediante los cuales estos autoanticuerpos ejercen su acción inhibitoria: el primero de ellos es impidiendo la unión del FVIII a otros factores de la coagulación como el factor de von Willebrand (FvW), a fosfolípidos de membrana y a la proteína C activada; el segundo

mecanismo conocido es debido a la presencia de autoanticuerpos con actividad proteolítica sobre el FVIII, no inhibitoria, acelerando el aclaramiento del factor (15).

Aunque hasta el momento no se sabe cuáles son exactamente las causas que propician el desarrollo de estos autoanticuerpos inhibidores del FVIII, se conoce que la combinación de factores ambientales y genéticos conlleva a falla en la tolerancia inmunitaria y causa el desarrollo de anticuerpos contra el factor VIII. Además, ciertos HLA de clase II y polimorfismos de antígenos linfocitarios T citotóxicos (CTLA-4) se han identificado en estos casos con alta frecuencia (15,16).

Lo anterior es justamente significativo en el caso clínico presentado, ya que la paciente ha sufrido de AR durante varios años, la cual ha sido tratada con diferentes fármacos que tienen propiedades inmunomoduladoras e inmunosupresoras, y que producen efectos antiproliferativos y antiinflamatorios (14). La leflunomida es uno de los agentes antirreumáticos consumidos por la paciente, y debido a las propiedades mencionadas anteriormente, surge la interrogante de si este pudo causar cambios en el sistema inmunológico que podrían contribuir a la aparición de un inhibidor en el curso clínico de la AR. Aunque en diferentes investigaciones se mencionan posibles asociaciones entre este fármaco y la aparición de HAA, no hay datos suficientes, ni contundentes, sobre una relación causal directa entre la leflunomida y la probabilidad de inducir la formación de inhibidores de los factores de coagulación. Aunque en esta paciente la diátesis ocurrió durante el tratamiento con leflunomida, probablemente fue la enfermedad subyacente la causa principal del desarrollo de la HA, independientemente de los medicamentos que se hayan consumido.

En cuanto a la sospecha clínica de HAA, se debe considerar su presencia ante la aparición aguda de hemorragias anormales en cuantía o localización en pacientes sin coagulopatía previa (15). En la paciente del caso clínico presentado, esto es uno de los hallazgos que

lanzan una señal de alarma al médico, ya que ella se presentó a consulta por equimosis grandes y dolorosas en su brazo izquierdo sin aparente trauma previo y sin reporte de dolor articular, y anteriormente no reportaba ningún trastorno anormal de su hemostasia.

Diagnóstico de laboratorio de la HAA

En diferentes textos e investigaciones es posible encontrar diferentes algoritmos diagnósticos para la HAA. Algunos son más complejos que otros (17-19), pero todos coinciden en que la HAA debe sospecharse en un paciente sin historia personal o familiar de sangrado previa, que consulte con manifestaciones clínicas como las descritas, y que el diagnóstico debe corroborarse en un laboratorio con experiencia (18).

En términos generales, el diagnóstico de HAA incluye el hallazgo de un TTPa alargado sin corrección en el estudio de mezclas, niveles disminuidos de la actividad coagulante del FVIII y la evidencia del inhibidor (18).

Como se observa en la tabla 1, la primera prueba que debe llamar la atención es el TTPa prolongado en una paciente con hemostasia previa normal. Este hallazgo obliga a considerar la presencia de un anticoagulante lúpico, el uso de terapia anticoagulante, la deficiencia de algunos factores o bien la presencia de algunos inhibidores (17). El tiempo de trombina es normal y permite excluir la heparina como interferencia en el análisis (18, 20). El anticoagulante lúpico se descarta utilizando las pruebas de *screening* con el veneno de víbora de Russel (dRVVT-Screen) que resultan negativas (21,22).

Existen dos posibles razones para tener un TTPa prolongado: la deficiencia de factores o la presencia de inhibidores. Para confirmar la presencia de una deficiencia de factor o la presencia de un inhibidor se realiza una prueba de mezclas relación 1:1 con plasma normal. En dicha prueba, el TTP debe corregir su valor cuando el alargamiento se debe a una deficiencia de factor; si no lo hace, puede deberse a la presencia de un inhibidor de algún factor de la coagulación (23). Es importante recordar que los anticuerpos anti-FVIII

son temperatura y tiempo dependientes, de manera que el estudio de mezclas debe realizarse también con incubación de 1-2 horas a 37°C para lograr evidenciar su presencia. El índice de Rosner permite verificar si el estudio de mezclas corrige o no el TTPa; sin embargo, contrario a lo esperado, la paciente tiene un índice de Rosner menor a 12% en dos estudios y hasta en el análisis del 08 de marzo este se positiviza, correlacionando ahora sí con la presencia de inhibidores (22). No se tiene el dato específico en este caso si la prueba de mezclas fue incubada a 37°C o no, lo que podría explicar que los índices de Rosner no concuerden inicialmente con el diagnóstico de la paciente. Se menciona que la prueba de mezclas no es una prueba que esté bien estandarizada y puede no tener la suficiente especificidad y sensibilidad para confirmar o descartar una HAA. A pesar de que su fundamento es sencillo, puede verse afectada por factores relacionados con el paciente o el laboratorio, como la naturaleza y la fuerza del inhibidor, la elaboración del *pool* del plasma normal, la sensibilidad de los reactivos y el método utilizado para interpretar los resultados (21,23).

Ya que el TTP está prolongado, el TP es normal y la prueba de mezclas no es suficientemente robusta para confirmar o descartar una HAA, es conveniente estudiar los factores VIII, IX, XI y XII debido a su participación en la vía de la coagulación evaluada con el TTP (17,23,24). En el caso en estudio, la paciente tiene un nivel de FVIII de 3% con factores IX y XI normales, y el FVIII se mantiene bajo en todos los análisis siguientes. Solicitar el estudio de todos estos factores junto con el estudio de mezclas puede proporcionar bastante información que oriente la decisión médica con mayor rapidez (17,18).

Al continuar con el algoritmo diagnóstico, la paciente tiene los niveles de FVIII bajos, manifestaciones clínicas sugestivas de HAA y un diagnóstico base de AR relacionado con el desarrollo de esta patología, de manera que las siguientes pruebas solicitadas buscan

confirmar la HAA. La demostración de la presencia del inhibidor tiempo y temperatura dependiente se hace a través de ensayos como el de Kasper. Este ensayo permite evidenciar la prolongación del TTPa en una mezcla de plasma del paciente con un *pool* normal, evaluado posterior a una incubación de dos horas a 37°C (25). En el caso de la paciente dicha prueba resulta positiva.

El ensayo utilizado para medir la potencia de los inhibidores es el de Bethesda (19,20). Este ensayo asume una relación logarítmica (cinética tipo 1) entre la concentración del inhibidor y el efecto en la disminución de la actividad coagulante del FVIII; sin embargo, esa relación no ocurre en los inhibidores presentes en la HAA que tienen una cinética tipo 2. Esto podría explicar por qué en algunos casos de HAA este ensayo no logra predecir correctamente el riesgo de sangrado y la respuesta al tratamiento, y solo proporciona una estimación aproximada de la potencia del inhibidor (17). El 08 de marzo, en el ensayo de Bethesda, se obtiene un título de 28 unidades Bethesda/ml, que puede considerarse como un título alto (26).

Diagnóstico diferencial de HAA

Un aspecto de suma importancia a considerar en el estudio de la HAA, radica en que si las pruebas de laboratorio no se analizan correctamente pueden llevar a diagnósticos erróneos, y, potencialmente, a recibir tratamientos que pueden exponer al paciente a riesgo de hemorragias graves. Por estas razones, se deben analizar todos los posibles diagnósticos diferenciales, los cuales se basan en descartar coagulopatías congénitas que hayan pasado desapercibidas, coagulación intravascular diseminada (CID), la presencia de anticoagulante lúpico y el síndrome de Von Willebrand adquirido (15,18).

Con la finalidad de descartar las coagulopatías congénitas, se debe realizar el test de mezclas y la dosificación de niveles plasmáticos de factores de la vía intrínseca y común (27).

En relación con el anticoagulante lúpico, este está más relacionado con dos entidades: la primera, el síndrome antifosfolipídico, donde se observa una clínica frecuentemente trombótica en lugar de hemorrágica; la segunda entidad se relaciona con procesos autoinmunes. Cabe recalcar que otro hecho que puede afectar el diagnóstico de HAA es la coexistencia de autoanticuerpos contra el FVIII y anticoagulante lúpico en el mismo paciente: si los niveles del FVIII son inferiores al 15%, el test de Russell diluido (para identificar el anticoagulante lúpico) podría verse afectado. En estos casos se recomienda utilizar el ratio entre el tiempo de textarina y el de ocarina, el primero dependiente de fosfolípidos y el segundo no, ambos basados en el tiempo de protrombina. La textarina es un derivado del veneno de la serpiente café del este australiano, llamada *Pseudonoja textilis*, mientras que la ocarina es derivada del veneno de la serpiente llamada *Echis carinatus*, y cataliza la conversión de protrombina a trombina por la vía de formación del intermediario meizotrombina, la cual tiene actividad proteasa hacia el fibrinógeno y las plaquetas. En presencia de anticoagulante lúpico, el tiempo de textarina se prolonga debido a su dependencia con fosfolípidos, y se aumenta el ratio textarina-ocarina (27). Sin embargo, esta prueba no es de rutina en la práctica clínica.

Para descartar el síndrome de Von Willebrand adquirido, basta con observar una prolongación en la prueba de TTPa realizada a la mezcla de plasma del paciente con plasma normal, en el tiempo cero y después de la incubación a las dos horas a 37°C. El paciente con HAA va a presentar una corrección del TTPa en el tiempo cero y prolongación del TTPa a las dos horas de incubación (15,18).

Con respecto al diagnóstico diferencial de HAA con CID, en esta última existe un agotamiento por consumo de los factores de la coagulación y se prolonga el TTPa, el cual corrige al realizar el estudio de mezclas. Además, en la CID, se da consumo de plaquetas; por lo tanto, hay trombocitopenia, aumento de dímero D y una disminución generalizada

de casi todos los factores de la coagulación, no de uno en específico.

Tratamiento de HAA

Los objetivos terapéuticos en los pacientes con HAA van orientados en tres aspectos: control y prevención del sangrado, tratamiento de la enfermedad subyacente y erradicación del inhibidor. Para el control y prevención del sangrado, se administran terapias con agentes puentes como el concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa) y el factor VII activado recombinante. Con respecto a la terapia de reemplazo, se puede administrar el factor VIII porcino recombinante, el cual comparte homología suficiente con el FVIII humano para preservar la actividad coagulante. Este es de origen plasmático y se empleó con éxito en el pasado, pero dejó de utilizarse en el 2004 por problemas relacionados con la transmisión de virus y reacciones anafilácticas. Esto cambió con la reciente aparición del factor VIII porcino recombinante carente de dominio B (OBI-1), cuyo proceso de fabricación minimiza el riesgo de transmisión de patógenos. Cabe recalcar que las características farmacocinéticas son similares a las del humano y su medición en el plasma del paciente es factible (15,19).

Con respecto al tratamiento para erradicar el inhibidor, existen los de primera línea (esteroides y ciclofosfamida) y los de segunda línea como el rituximab que se utiliza si fracasa el tratamiento de primera línea. El rituximab corresponde a un anticuerpo monoclonal contra el CD20 de la superficie de linfocitos B; tiene, además, un efecto inmunosupresor que bloquea la síntesis de inmunoglobulinas y, por lo tanto, de autoanticuerpos contra el FVIII. Es una buena alternativa cuando el título de inhibidores es alto; sin embargo, se requieren ensayos amplios prospectivos y aleatorizados para conocer la eficacia, seguridad y definir su uso como tratamiento de primera línea (15,28). Ocasionalmente se han usado otros fármacos, principalmente inmunosupresores y citotóxicos, pero su uso queda restringido al fracaso de las dos primeras líneas. Existen

otras estrategias como la inmunoadsorción y la inmunotolerancia. La primera consiste en la remoción extracorpórea de autoanticuerpos por plasmaféresis terapéutica, en columnas de sefarosa cargadas con proteína A estafilocócica afin a inmunoglobulinas humanas, o con el uso de anticuerpos policlonales dirigidos contra inmunoglobulinas humanas. Esta técnica es cara, compleja, está disponible solo en centros altamente calificados y no asegura la erradicación a largo plazo. Otro de los métodos utilizados es la inducción de inmunotolerancia. Por ejemplo, el protocolo Budapest consiste en administrar FVIII en diferentes concentraciones, ciclofosfamida y metilprednisolona, lo cual ha resultado en la erradicación del inhibidor en más del 90% de los casos tratados; no obstante, este método es laborioso y requiere de más estudios (15, 27, 29).

Cabe recalcar que, actualmente, las recomendaciones para la elección del tratamiento de HAA están basadas principalmente en la severidad clínica de las manifestaciones hemorrágicas más que en la actividad coagulante residual del FVIII o en la concentración del inhibidor (17). A la paciente se le mantiene con FEIBA y factor VIIa recombinante; lo anterior se justifica dado que existe una mayor eficacia reportada con el uso de estos dos medicamentos que con concentrados de FVIII, además de que como se mencionó anteriormente el ensayo de Bethesda parece no predecir la respuesta al tratamiento con FVIII (17, 30, 31). Se recomienda, además, el uso de agentes inmunosupresores para suprimir y erradicar la formación del autoanticuerpo e inducir la remisión de la HAA (17,32), como en el caso de la paciente que recibe prednisona y ciclofosfamida. No hay pruebas de laboratorio validadas para determinar si se ha alcanzado un nivel terapéutico óptimo, por lo que el manejo recae en la evaluación médica (33).

El reporte de este caso concuerda con lo descrito en otras publicaciones en cuanto a los ejes básicos para realizar el diagnóstico de HAA (4, 810). En primer lugar, al tratarse de una paciente con una enfermedad autoinmune de fondo que concuerda con uno de los

factores de riesgo de la enfermedad, y que previo al episodio de sangrado tenía historial y pruebas de coagulación normales. Las pruebas de laboratorio realizadas confirman la presencia de inhibidor y la disminución del FVIII y descartan los principales diagnósticos diferenciales, afirmando el valor de los estudios de laboratorio en el diagnóstico de un caso como este. Además, se logra la prescripción del tratamiento correcto, así como el manejo oportuno del caso, para una enfermedad que, si bien es rara y de baja incidencia, podría volverse severa sin la terapia y la evaluación médica adecuadas, debido a su naturaleza de trastorno hemorrágico.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores presenta conflictos de interés.

Referencias

1. Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood*. 2008; 112(2): 250-5.
2. Buczma A, Windyga J. Acquired haemophilia. *Pol Arch Med Wewn*. 2007; 117(5-6): 241-241.
3. Peter C, Sybil H, Trevor B, Gerard D, John H, Michael M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007; 109(5):1870-7.
4. Delgado J, Jiménez-Yuste V, Hernández-Navarro F. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003; 121(1): 21-35.
5. Baudo F, De Cataldo F. Acquired hemophilia: acritical bleeding syndrome. *Haematologica* 2004; 89(1): 96-100.
6. Baudo F, De Cataldo F. Acquired haemophilia in the elderly. En: Balducci L, Ershler W, de Gaetano G, editores. *Blood Disorders in the Elderly*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 389-407.
7. Meiklejohn D, Watson H. Acquired haemophilia in association with organ-specific autoimmune disease. *Haemophilia*. 2001; 7(5):523-5.
8. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *J Thromb Haemost*. 1995; 73(2): 247-51
9. Baudo F, Caimi T, De Cataldo F. Diagnosis and treatment of acquired haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16(102):102-6.
10. Coppola A, Capua M, Di Minno M, et al. Acquired Hemophilia: An Overview on Diagnosis and Treatment. *J Atheroscler Thromb*. 2009; 2(2): 29-32.
11. Baudo F, Mostarda G, de Cataldo F. Acquired factor VIII and factor IX inhibitors: survey of the Italian haemophilia centers (AICE). *Haematologica*. 2003; 88 Suppl

- 12: 93–9.
12. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *J Thromb Haemost.* 1981; 45(3): 200–3.
 13. Boggio L, Green D. Acquired hemophilia. Reviews in Clinical and Experimental. *Hematology.* 2001; 5(4): 389–404.
 14. Drobiecki A, Pasiarski M, Hus I, Sokolowska B, Watek M. Acquired hemophilia in the patient suffering from rheumatoid arthritis: case report. *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* 2013;24(8), 874-880.
 15. Mingot-Castellano ME, Núñez R, Rodríguez-Martorell FJ. Hemofilia adquirida: epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. *Medicina Clínica.* 2017;148(7), 314-322.
 16. Benardete-Harari, DN, Sánchez-Cárdenas AG, Nellen-Hummel H, Halabe-Cherem J, Meraz-Ávila D. Hemofilia adquirida. Una causa rara de hemorragia obstétrica. *Medicina Interna de Mexico.* 2015:31(2)
 17. Tiede A, Werwitzke S, Scharf R. Laboratory Diagnosis of Acquired Hemophilia A: Limitations, Consequences, and Challenges. *Semin Thromb Hemost.* 2014;1(212).
 18. Kessler C, Knobl P. Acquired haemophilia : an overview for clinical practice. *Eur J Haematol.* 2015;81:36–44.
 19. Kruse-Jarres R, Kessler CM, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, et al. Acquired hemophilia A : Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* 2017; 92(7):695–705.
 20. Collins PW, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors : a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol.* 2013; 162(6):758–73.
 21. Forastiero R. Diagnóstico de laboratorio de anticuerpos antifosfolípidos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* 2016, 50 (2); 255-263.
 22. Conte A, Cadoudal N, Siguret V. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* 2008, 42 (2); 271-278.
 23. Kershaw G, Orellana D. Mixing Tests : Diagnostic Aides in the Investigation of Prolonged Prothrombin Times and Activated Partial Thromboplastin Times. *Sem Thromb Hemost.* 2013;39-3: 283-90.
 24. Hoffman M, Monroe III D. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001; 85:958-65.
 25. Kasper K, Lossing S, Feinstein I. Detection of Factor VIII Inhibitors the With the Partial Thromboplastin Time. *Blood.* 1976 ;49(5).
 26. Castellone DD, Sh MTA, Adcock DM. Factor VIII Activity and Inhibitor Assays in the Diagnosis and Treatment of Hemophilia A. *Sem Thromb Hemost.* 2017, 43(3): 320-30.
 27. Ames PR, Graf M, Archer J, Scarpato N, Iannaccone L. Prolonged activated partial thromboplastin time: Difficulties in discriminating coexistent factorVIII inhibitor and lupus anticoagulant. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015; 21 (2):149–54.
 28. Francini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood.* 2008; 112(2):250-255.
 29. Zeng Y, Zhou R, Duan X, Long D. Rituximab for eradicating inhibitors in people with axquired haemophilia A. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:1-9.
 30. Franchini M, et al. Acquired Hemophilia: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematol.* 2017;22:514-520.

31. Baudo F, Collins P, Huth-ku A, Hervé L., Pascual M., László N. et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A : results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. 2016;120(1):39–47.
32. Tiede A, Amano K, Ma A, Arkhammar P, Benchikh S, Rosholm A, et al. Blood Reviews The use of recombinant activated factor VII in patients with acquired haemophilia. *Blood Rev.* 2015;29:S19–25. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0268-960X\(15\)30004-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0268-960X(15)30004-7)
33. Tiede A, Klamroth R, Scharf E, Trappe RU, Holstein K, Huth-k A, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01 / 2010 study. 2016;125(7):1091–8.
34. Huth-kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. 2009;94(4).