

TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

Noviembre de 2012 · No. 38

HEMOFILIA ADQUIRIDA

Edición revisada

Paul Giangrande

Oxford Haemophilia & Thrombosis Centre
Oxford, Reino Unido



FMH

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA

Índice

Resumen	1
Características clínicas	1
Epidemiología	2
Tratamiento médico	3
Tratamiento de hemorragias agudas	3
Supresión de formación de inhibidores	4
Hemofilia adquirida posparto.....	5
Referencias	6
Glosario.....	7

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), 2005; revisado 2012.

© World Federation of Hemophilia, 2012

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

Esta publicación se encuentra disponible en formato PDF en la Plataforma de aprendizaje electrónico de la FMH, en: eLearning.wfh.org. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425, boul. René-Lévesque O. Bureau 1200
Montréal, Québec H3G 1T7 Canada
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org
eLearning.wfh.org

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

Editor de la serie *Tratamiento de la hemofilia*
Dr. Johnny Mahlangu

ACQUIRED HEMOPHILIA

Revised edition

Resumen

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

concentración de factor VIII. El anticuerpo monoclonal rituximab también puede usarse para suprimir la producción de anticuerpos.

Características clínicas

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

No obstante, el patrón de hemorragia observado en la hemofilia adquirida es muy diferente al observado en la



FIGURA 1. Púrpura extenso sobre los costados de un hombre de 62 años con hemofilia adquirida.

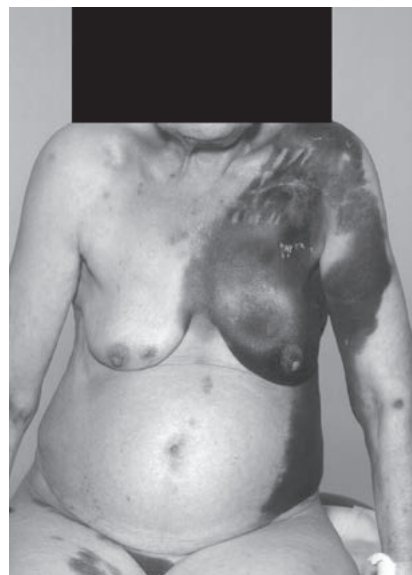


FIGURA 2. Púrpura extensa sobre pecho y abdomen de una mujer de 78 años con hemofilia adquirida.

forma congénita, más común. Mientras que las hemorragias articulares (hemartrosis) son la característica principal de la hemofilia congénita grave, éstas son poco comunes en la hemofilia adquirida, en la que las principales manifestaciones son hemorragias cutáneas (púrpura) y en tejidos blandos. Las figuras 1 y 2 ilustran ejemplos representativos de púrpura extensa debida a hemofilia adquirida.

El motivo del patrón hemorrágico completamente diferente en la hemofilia adquirida sigue siendo desconocido; no hay una alteración demostrable de la función plaquetaria. En un sondeo de 24 casos que recibieron tratamiento en un solo centro durante un periodo de 28 años, púrpura y hemorragias en tejidos blandos fueron los problemas que manifestaron la inmensa mayoría de 23 casos [1]. La hemorragia en tejidos blandos puede agravarse rápidamente y convertirse en síndrome compartimental. Otras manifestaciones incluyeron hematuria (4 casos), hemorragia gastrointestinal (2 casos) y hemorragia posparto prolongada (4 casos). Este estudio también enfatizó la naturaleza potencialmente mortal del trastorno, ya que 3 pacientes (11% de la cohorte) murieron debido a complicaciones hemorrágicas. Otros estudios han demostrado una presentación clínica similar y mortalidad en el rango de 8-22%, ocurriendo el mayor riesgo durante las primeras semanas posteriores a la manifestación [2].

Con frecuencia existe un padecimiento médico subyacente relacionado con esta hemofilia adquirida. En varios sondeos se ha reconocido una relación con otros trastornos autoinmunes, enfermedades malignas, ciertos medicamentos, y embarazo. En aproximadamente la mitad de todos los casos no existe una causa subyacente obvia y el padecimiento es clasificado como idiopático.

Epidemiología

La hemofilia adquirida es mucho menos común que la forma hereditaria, y afecta aproximadamente a 2 personas por millón [2]. Al igual que en la forma hereditaria convencional, el trastorno aparece en todos los grupos étnicos y tiene prevalencia a escala mundial. El padecimiento con frecuencia no se reconoce o se confunde con otros trastornos de la coagulación adquiridos, tales como coagulación intravascular diseminada (CID). Las presentaciones de casos en instituciones y conferencias pueden

ayudar a incrementar la conciencia respecto al padecimiento a escala local respecto entre profesionales de la salud dedicados a otras disciplinas.

La hemofilia adquirida generalmente se presenta a partir de la edad mediana y después. Pocas veces ocurre durante la infancia, cuando la aparición de un inhibidor en pruebas de laboratorio de un niño hasta entonces sano es mucho más probable que represente la presencia de un anticoagulante lúpico (anticuerpo antifosfolipídico). En un análisis de datos recopilados de 20 sondeos que agrupaban a 249 pacientes, la mediana de edad de los pacientes con hemofilia adquirida fue de 64 años, con un rango de 8-93 años [3]. En un estudio prospectivo a escala nacional realizado en el Reino Unido, la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 78 años; únicamente 15% de los pacientes tenía menos de 65 años al momento del diagnóstico [2]. Un diagnóstico subyacente, como cáncer, enfermedad autoinmune o embarazo, se identificó en el 40% de los pacientes de estos grupos.

Diagnóstico de laboratorio

Los hallazgos típicos de la hemofilia adquirida son un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) prolongado y bajas concentraciones de factor VIII. Los tiempos de trombina y protrombina son normales, al igual que el conteo y la función de las plaquetas. Pueden usarse ensayos de mezclas para demostrar la presencia de un inhibidor del factor VIII, cuya acción depende del tiempo. Los detalles de la metodología para detectar en muestras de plasma anticuerpos inhibidores del factor VIII y su cuantificación pueden encontrarse en las secciones 28 y 34 del manual de laboratorio de la FMH, *Diagnóstico de la hemofilia y otros trastornos de la coagulación* [4]. Es importante distinguir los inhibidores anti-factor VIII de los anticuerpos antifosfolipídicos (o “lupus anticoagulante”) encontrados más frecuentemente. En tales casos, no se observará una corrección del TTPA basal inmediatamente después de mezclar el plasma del ensayo con plasma normal.

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

La cinética de interacción entre el factor VIII y el anticuerpo inactivador en la hemofilia adquirida es poco usual y difiere del patrón común observado en la hemofilia congénita complicada por la aparición de inhibidores. El perfil muestra un patrón de inactivación no lineal (cinética tipo II), con cierta actividad residual del factor VIII, identificable aún después de la incubación del anticuerpo en altas concentraciones y durante cierto tiempo. La ausencia de inactivación completa del factor VIII, aun en altas concentraciones, se debe al hecho de que en la hemofilia adquirida los anticuerpos pueden reaccionar con el factor VIII para formar un complejo con cierta actividad residual del factor VIII. Lo que esto significa en la práctica es que los pacientes con hemofilia adquirida pueden tener concentraciones basales de factor VIII cuantificables, aun en presencia de elevados valores de titulación de anticuerpos inhibidores. Hay, por lo tanto, una mala correlación entre las concentraciones de factor VIII cuantificables y la gravedad de las hemorragias en la hemofilia adquirida, en contraste con lo observado en la hemofilia congénita. Un paciente con hemofilia adquirida y una concentración de factor VIII de, digamos, 5% todavía podría presentar graves episodios hemorrágicos.

Tratamiento médico

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

Debe recordarse que muchos de los pacientes con este trastorno son ancianos y frágiles, y por lo tanto podrían ser particularmente vulnerables a los efectos adversos del tratamiento con esteroides, tales como diabetes mellitus, psicosis, osteoporosis y aparición de cataratas. También podría haber cuestiones éticas relacionadas con las decisiones sobre qué tan lejos llegar con las investigaciones de una patología subyacente, y la obtención de un consentimiento verdaderamente fundamentado, así como el costo del tratamiento. Como mínimo debería recopilarse un historial médico completo, así como realizar un examen físico con un panel limitado de pruebas sanguíneas y exámenes radiológicos para identificar un padecimiento subyacente.

Los medicamentos recientemente recetados deberían revisarse cuidadosamente, ya que se ha informado de la aparición de hemofilia adquirida como reacción adversa poco frecuente a ciertos medicamentos. Los medicamentos implicados en informes de casos publicados incluyen antibióticos (tales como penicilina, sulfonamidas y ciprofloxacina), fármacos inmunomodificadores (interferón, fludarabina), psicotrópicos (fenitoína, flupentixol, zuclopentixol) y el agente antiplaquetario clopidogrel. Sin embargo, esta no constituye de manera alguna una lista exhaustiva y debe tomarse en cuenta la posibilidad de que cualquier medicamento recetado recientemente pudiera haber provocado el trastorno hemorrágico. A muchos pacientes ancianos podrían recetárseles medicamentos que pueden exacerbar la tendencia hemorrágica de la hemofilia adquirida mediante la inhibición de la función plaquetaria, por ejemplo, medicamentos antiinflamatorios para la osteoartritis; aspirina o clopidogrel para enfermedades cardíacas.

El tratamiento de la hemofilia adquirida tiene dos objetivos [5]. La prioridad inmediata es controlar la hemorragia aguda con agentes de desvío. Enseguida debe usarse la inmunosupresión para controlar la producción de anticuerpos. Es muy probable que el factor VIII humano sea rápidamente inactivado por un título considerable de anticuerpos inhibidores y, por ende, carezca de uso práctico aun en dosis elevadas.

Tratamiento de hemorragias agudas

Los principales productos disponibles para el tratamiento de episodios hemorrágicos son concentrados de complejo de protrombina activada (tales como FEIBA, que contiene factores VII, IX y X activados) o factor VII recombinante activado (NovoSeven). La eficacia de ambos agentes es muy similar y la elección del producto y la dosis la determinan el lugar y la gravedad de la hemorragia. Cabe señalar que aun la púrpura cutánea muy extensa no necesariamente requiere tratamiento.

FEIBA es un concentrado derivado de plasma, sometido a tratamiento de inactivación viral con vapor de calor seco y nanofiltración. Se administra por infusión intravenosa en dosis en el rango de 50-100 unidades, cada 8-12 horas, pero es importante no exceder un total de 200 unidades/kg dentro de un periodo de 24 horas, ya que esto podría estar relacionado con un riesgo de tromboembolismo venoso. No debe administrarse ácido tranexámico conjuntamente con este agente.

Un sondeo retrospectivo reciente de 34 pacientes con hemofilia adquirida documentó una tasa general de respuesta completa de 86%, con un régimen de dosis típico de 75 unidades/kg administradas cada 8-12 horas [6]. La mediana de dosis requeridas para controlar una hemorragia grave fue de 10, en comparación con una mediana de 6 dosis para un episodio clasificado como “moderado”. No hay una manera sencilla de vigilar la respuesta a FEIBA en el laboratorio, y debe confiarse en el juicio médico.

El factor VII recombinante activado es un agente alternativo que tiene la ventaja de no presentar riesgo de transmisión de virus y otros patógenos transportados por la sangre. Un estudio de su uso en pacientes con hemofilia adquirida informó de una tasa de eficacia del 95% en 139 pacientes cuando se utilizó como tratamiento primario [7]. Un régimen de dosis típicas sería de 90-120 µg/kg administrados cada 3 horas hasta que se controle la hemorragia. El ácido tranexámico puede usarse de manera segura en combinación con NovoSeven para inhibir la fibrinólisis y por ende mejorar la hemostasia. Como en el caso de FEIBA, la vigilancia de laboratorio no es sencilla y la respuesta al tratamiento se evalúa mejor con bases puramente clínicas. Después de la administración del factor VII recombinante activado se observará una reducción del tiempo de protrombina (TP).

Se han publicado informes de casos de trombosis arterial y venosa relacionados con ambos agentes de desvío, aunque se argumenta que el riesgo es menor con factor VII recombinante activado [8, 9]. Si bien es difícil cuantificar el riesgo a la luz de tales informes de casos aislados, la cautela es indispensable en el tratamiento de pacientes con factores de riesgo cardiovasculares documentados. Como se mencionó anteriormente, no debe administrarse ácido tranexámico en conjunto con FEIBA.

Actualmente se realizan ensayos clínicos a fin de determinar la eficacia del factor VIII porcino recombinante para el tratamiento de la hemofilia tanto congénita como adquirida. Su uso se basa en la premisa de que la estructura del factor VIII porcino es suficientemente similar a su equivalente humano para tener cierto efecto hemostático, pero al mismo tiempo es suficientemente diferente para ser menos susceptible de inactivación por anticuerpos circulantes.

Supresión de formación de inhibidores

Si bien los agentes hemostáticos se administran para controlar episodios hemorrágicos, también es necesario administrar algún tipo de tratamiento inmunosupresor a fin de suprimir la producción del anticuerpo inhibidor subyacente. Se recomienda el inicio de la terapia inmunosupresora tan pronto como se establezca el diagnóstico de hemofilia adquirida [2, 5].

El tratamiento usual incluye la administración de prednisona (prednisona) en dosis de 1 mg/kg, combinada con ciclofosfamida oral en dosis de 50-100 mg/día. La azatioprina es un agente inmunosupresor alternativo. El tratamiento debería continuarse hasta por dos meses, con vigilancia periódica.

La mayoría de los pacientes responderán bien a este tratamiento combinado. No obstante, las recaídas son comunes cuando se han interrumpido los medicamentos o disminuido las dosis. Los pacientes deberían recibir seguimiento durante hasta un año después del tratamiento. La vigilancia del TTPA por sí solo es generalmente suficiente en caso de que instalaciones de laboratorio más sofisticadas no estuvieran disponibles [5]. En una cohorte del Reino Unido se observó una tasa de recaída del 20% después de una mediana de tiempo de 7.5 meses (rango: 1 semana-14 meses) [2]. Lo anterior puede ser problemático ya que no es factible continuar este tratamiento a largo plazo. Una opción es utilizar estímulos periódicos de terapia con esteroides a fin de mantener una concentración satisfactoria de factor VIII, pero también debería considerarse el uso de otros agentes inmunosupresores.

En años recientes ha quedado claro que el rituximab podría ser un agente valioso para el tratamiento de la hemofilia adquirida [10]. Este anticuerpo monoclonal anti-CD20 se utiliza principalmente para el control del linfoma debido a su afinidad con los linfocitos B. No obstante, se ha aplicado con éxito en el tratamiento de varios trastornos autoinmunes, entre ellos la trombocitopenia autoinmune.

El régimen de tratamiento usual consiste en cuatro infusiones intravenosas por separado de 375 mg/m² cada una, administradas a intervalos semanales. Generalmente es bien tolerado y se observa una respuesta clínica dentro de la semana siguiente a la primera infusión, con un

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

Es muy probable que un ciclo de rituximab sea mucho más económico que un largo tratamiento con agentes de desvío. En algunos pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor se ha observado un rebote importante con elevados niveles de factor VIII. Por esta razón, las directrices internacionales recomiendan que se tomen en cuenta medidas trombotoprotectoras en pacientes inmóviles vulnerables [5].

El micofenolato es otro agente inmunosupresor con informes recientes tanto de eficacia como de buena tolerancia en un pequeño número de pacientes con hemofilia adquirida que no responden a otros tratamientos [11]. Su uso debería considerarse experimental por el momento y solamente en pacientes que no responden al tratamiento convencional.

La ciclosporina también se ha utilizado en varios casos [12] y parece ser eficaz particularmente cuando el lupus eritematoso sistémico es el trastorno subyacente. El tratamiento a largo plazo requerirá vigilancia adecuada de concentraciones plasmáticas a fin de minimizar la toxicidad, y la ciclosporina está contraindicada cuando hay insuficiencia renal.

Las directrices actuales ya no recomiendan infusiones de inmunoglobulina o desmopresina (DDAVP) como opciones de tratamiento [5]. Un meta análisis de 249 casos mostró un porcentaje de recuperación total del 74%, después de una mediana de seguimiento de 12 meses [3]. El porcentaje de mortalidad relacionada con inhibidores fue de 11%. Las características para un mal pronóstico

identificadas en el análisis fueron: edad al momento del diagnóstico (<65 años mejor que ≥ 65 años); lograr una recuperación total (sí mejor que no); naturaleza de la enfermedad subyacente (enfermedades malignas peores que otras).

Hemofilia adquirida posparto

Esta categoría merece mención especial porque presenta características singulares. La hemofilia adquirida posparto es una complicación poco común, pero grave, del embarazo. La tendencia hemorrágica es a menudo grave y con frecuencia requiere tratamiento inmediato. No obstante, el pronóstico es bueno: en un análisis de 51 casos el resultado general fue favorable, con una tasa de supervivencia del 97% a los dos años [13].

Entre estas pacientes hubo tres muertes debidas a hemorragias, a los 1, 5 y 36 meses. Este estudio demostró que el mayor riesgo se presentó después del primer embarazo. La mediana de edad de las mujeres fue de 28 años y el promedio de aparición de los síntomas fue de dos meses después del parto. La hemorragia vaginal persistente fue el síntoma más común, reportado en 17 de los 51 casos. El título de anticuerpos es a menudo elevado en casos de hemofilia posparto y la mediana del título de inhibidores en esta serie fue de 20 unidades Bethesda (UB). La probabilidad de recuperación total (RT=ausencia de inhibidor y normalización de la actividad del factor VIII) fue de casi 100% a los 30 meses.

Parece que todos los inhibidores posparto terminarán por desaparecer espontáneamente en el transcurso de unos meses. Administrar un ciclo de inmunosupresión acelera la recuperación unos cuantos meses, pero no afecta la tasa general de respuesta. La mediana de tiempo para lograr la recuperación total en pacientes que no recibieron tratamiento fue de 16 meses, en comparación con 12 meses cuando solo se administraron esteroides, y 8 meses con inmunosupresión \pm esteroides. El médico debe decidir en casos individuales si el probable efecto benéfico de la terapia inmunosupresora puede exceder el pequeño pero definitivo riesgo que conlleva este tratamiento. Dado el tiempo que tarda en desaparecer el inhibidor, debería recomendarse a las mujeres que utilicen algún método anticonceptivo hasta lograr la recuperación.

Los limitados datos disponibles indican que puede haber una recurrencia del inhibidor durante embarazos subsecuentes, pero no que ésta sea inevitable. En un sondeo internacional inicial se informó de una tasa de recurrencia de 0/11 embarazos [14]. Datos del padrón italiano de hemofilia adquirida mostraron resultados similares, con una tasa de recurrencia de 0/4 [15]. El único estudio que

documentó casos de recurrencia fue un sondeo de centros en América del Norte [16]. Se documentó que tres de 14 mujeres con hemofilia adquirida posparto tuvieron seis embarazos subsecuentes. Hubo una respuesta anamnésica en cuatro de estos embarazos y no hubo recurrencia en los otros dos. 🌐

Referencias

1. Yee TT, Taher A, Pasi KJ, Lee CA. A survey of patients with acquired haemophilia in a haemophilia centre over a 28-year period. *Clinical and Laboratory Haematology* 2000; 22(5):275-278.
2. Collins PW, Hirsch S, Baglin T, Dolan G, Hanley J, et al. Acquired haemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007; 109(5):1870-1877.
3. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernández- Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *British Journal of Haematology* 2003; 12(1): 21-35.
4. Kitchen S, McCraw A, y Marión Echenagucia para el Comité de Ciencias de Laboratorio de la FMH. *Diagnosis of Haemophilia and Other Bleeding Disorders (segunda edición)*. Montreal, Canada: WFH, 2010. Disponible en formato impreso en inglés y español. También puede descargarse gratuitamente en www.wfh.org.
5. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler C et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired haemophilia. *Haematologica* 2009; 94(4):566-575.
6. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia* 2004; 10(2):169-173.
7. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia* 2007; 13:451-461.
8. Aledort LM. FVIII inhibitor bypassing activity (FEIBA)-addressing safety issues. *Haemophilia* 2008; 14:39-43.
9. Abshire T, Kenet G. Safety update on the use of recombinant factor VIIa and the treatment of congenital and acquired deficiency of factor VIII or IX with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14(5):898-902.
10. Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired haemophilia A: a systematic review. *Clinical reviews in Oncology/Hematology* 2007; 63(1): 47-52.
11. Lee YS, Ng HJ. Mycophenolate in the remission induction of a patient with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2010; 16 (1):179-189.
12. Petrovic M, Derom E, Baele G. Cyclosporine treatment of acquired hemophilia due to factor VIII antibodies. *Haematologica* 2000; 85(8):895-896.
13. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thrombosis and Haemostasis* 1995; 73(1):1-5.
14. Coller BS, Hultin MB, Hoyer LW, Miller F, Dobbs JV, Dosik MH, Berger ER. Normal pregnancy in a patient with a prior postpartum factor VIII inhibitor: with observations on pathogenesis and prognosis. *Blood* 1981; 58(3): 619-624.
15. Baudo F, de Cataldo F for the Italian Association of Haemophilia Centres (AICE). Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003; 110(3):311-314.
16. Solymoss S. Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. *American Journal of Hematology* 1998; 59(1):1-4.

Glosario

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

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

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

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

Cutáneo: Relacionado con la piel.

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

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

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

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

Idiopático: Que ocurre sin causa conocida.

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

Posparto: Posterior al alumbramiento.

Púrpura: Padecimiento caracterizado por hemorragias cutáneas.

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

Respuesta anamnésica: Mecanismo del sistema inmune en el que la memoria de un encuentro previo con una sustancia ajena desencadena la formación de anticuerpos. Un ejemplo sería el rápido incremento de los niveles de titulación de inhibidores como resultado de una infusión con factor de coagulación.

Semivida: Tiempo que transcurre para que un factor infundido pierda la mitad de su potencia.

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

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

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

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

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

