

Actualización en el abordaje terapéutico del inhibidor adquirido de FVIII (Hemofilia adquirida)

Update in the therapeutic approach of Acquired FVIII Inhibitor (Acquired Hemophilia)

Quarchioni MA

TUTORA: Sánchez Luceros A

*Departamento de Hemostasia y Trombosis.
Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex"
Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires, Argentina.*

micaquar@hotmail.com // sanchezluceros@hematologia.anm.edu.ar

Monografía premiada de alumnos del curso superior de Hematología año 2014-2015

Fecha de recepción: 24/11/2016
Fecha de aprobación: 19/1/2017



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 1: 49-58
Enero - Abril 2017

Palabras clave: hemofilia adquirida, inhibidor, agentes *bypass*, FVIII, inmunosupresión.

Keywords: Acquired hemophilia, inhibitor, bypass agents, FVIII, immunosuppression.

Resumen

La hemofilia adquirida (HA) es una enfermedad producida por un anticuerpo inhibidor del FVIII de la coagulación que se manifiesta con un patrón de sangrado variable. Los pacientes permanecen en riesgo de vida por hemorragia grave hasta que el inhibidor es erradicado. En la actualidad los pilares para un tratamiento exitoso son el diagnóstico rápido y preciso, el control de la hemorragia, la investigación de la causa subyacente y la erradicación del inhibidor con tratamiento inmunosupresor. Ante la sospecha diagnóstica de esta entidad es importante hacer una consulta con un centro especializado,

aunque el sangrado no sea significativo. Si bien se encuentra disponible una extensa literatura para el abordaje de HA, esta se basa solo en opiniones de expertos. Para el tratamiento de las hemorragias graves el factor VIIa recombinante (rFVIIa) y concentrado de complejo protrombínico activado son igualmente eficaces y ambos resultaron superiores a factor VIII o desmopresina. La inmunosupresión debería ser iniciada tan pronto como se haga el diagnóstico. Lo regímenes más utilizados incluyen esteroides solos o combinados con agentes citotóxicos. Rituximab (R) es otra opción terapéutica recomendada en segunda línea.

Abstract

Acquired haemophilia is an auto-immune disease caused by an inhibitory antibody to factor VIII. The pattern of bleeding varies but patients remain at risk of life threatening bleeding until the inhibitor has been eradicated. The cornerstones of management are; rapid and accurate diagnosis, control of bleeding, investigation for an underlying cause and eradication of the inhibitor by immunosuppression. Patients should always be managed jointly with a specialist centre even if they present without

significant bleeding. Despite an extensive literature, few controlled data are available and treatment guidelines are based on expert opinion. To treat bleeds recombinant factor VIIa and activated prothrombin complex concentrate are equally efficacious but both are superior to factor VIII or desmopressin. Immunosuppression should be started as soon as the diagnosis is made. Commonly used regimens are steroids alone or combined with cytotoxic agents. Rituximab is another recommended therapeutic option in the second line

Introducción

La HA es un síndrome hemorrágico poco frecuente caracterizado por la deficiencia del factor VIII de la coagulación (FVIII) secundaria a auto-anticuerpos dirigidos contra epítopes específicos que causan la neutralización y/o depuración acelerada de VIII en el plasma.^(1,5) Las hemorragias ocurren sin historia familiar o personal de sangrado y presentan una mortalidad del 30%, ya que al diagnóstico la mayoría son graves.⁽²⁾ A diferencia de la hemofilia A congénita (HAc), las hemartrosis son infrecuentes y predominan los sangrados cutáneo-mucosos (epistaxis, hematuria), musculares y de origen digestivo (hematemesis, melena). Los hematomas retroperitoneales e intramusculares pueden comprimir estructuras nerviosas y vasculares, dando lugar a síndromes compartimentales.^(2,4)

El abordaje terapéutico consiste en definir pacientes que requieren tratamiento hemostático urgente y erradicar el inhibidor responsable del trastorno de la coagulación, tratando las condiciones asociadas, si éstas existiesen, proteger al paciente de traumas y evitar procedimientos invasivos, limitando las venopunturas.⁽¹¹⁾ Las equimosis y hematomas subcutáneos pequeños sólo requieren observación sin tratamiento hemostático específico.^(3, 12) En cambio, la identificación de una hemorragia retroperitoneal, hematomas retrofaríngeos o musculares -con o sin síndrome compartimental-, la presencia de hemorragia intracraneal, gastrointestinal, pulmonar o postoperatoria, hematuria severa y/o sangrado de múltiples sitios requieren tratamiento hemostático urgente.⁽³⁾

La mayoría de los datos sobre el tratamiento de las hemorragias en los pacientes con inhibidores están

relacionados con HAc (Hemofilia A Congénita) y se centran en las hemartrosis.⁽⁷⁾ Hay que tener en cuenta que los auto-anticuerpos que causan HA tienen propiedades distintas a los alloanticuerpos de la HAc y el patrón de sangrado también difiere. Por el manejo complejo que requiere esta entidad, como así también la necesidad de acceder a pruebas diagnósticas y agentes terapéuticos específicos ante la sospecha o confirmación de HA, el paciente debe ser derivado a un centro con experiencia en el tema, o consultarse a éstos tan pronto como sea posible.^(6, 9)

Terapia hemostática

Los consensos internacionales recomiendan el inicio del tratamiento hemostático en todo paciente con HA y síntomas de sangrado graves independientemente del título del inhibidor y de la actividad del factor de FVIII residual. La guía propuesta por la UKHCDO (United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization) reconoce las siguientes opciones terapéuticas para el manejo del sangrado según severidad:

Agentes con actividad bypass (puenteo del efecto inhibidor): actualmente son considerados como tratamiento de primera línea para el control hemostático ante sangrados graves.^(9, 13, 14, 15) No han sido ensayados en paralelo hasta la fecha, y los resultados de los trabajos no muestran ventajas significativas entre ellos, cualquier agente *bypass* puede ser utilizado como tratamiento de primera línea en HA. La elección dependerá de las preferencias del médico tratante, de la disponibilidad de los mismos, de la respuesta previa del paciente y la conveniencia de la dosificación individual.⁽⁹⁾ El *factor*

VII recombinante activado (rFVIIa): es un agente *bypass*, cuyo mecanismo de acción, consiste en la activación directa del FX sobre la superficie de las plaquetas activadas en el sitio injuriado, eludiendo así al FVIII entre otros que se encuentra inhibido por los auto-anticuerpos, para generar el estallido de trombina. La dosis inicial recomendada de 90 µg/kg cada 2 hs (mediante 90 µg/kg), con intervalos de administración de 2 a 6 hs (rango de dosis y tiempo de tratamiento variables), similares a las recomendadas en HAC.^(8,9,14,15) En 2007, se publicó un análisis crítico de la experiencia con rFVIIa en HA dentro de los programas de uso compasivo y en emergencia como así también dentro del registro americano de coagulopatías (HTRS). Entre 139 pacientes (con 182 episodios de sangrado), en 103 se utilizó rFVIIa en primera línea, siendo efectivo (E) y parcialmente efectivo (EP) en el 83% y 12% de los casos respectivamente (efectividad global: 95%).⁽¹²⁾ Cuando el rFVIIa fue utilizado en segunda línea de tratamiento, se reportó 66% de E y 14% EP. En 57 sangrados quirúrgicos la E fue de 63% con EP del 23%.⁽¹²⁾ El *concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa)* es otro agente *bypass* pero derivado del plasma humano. La dosis de inicio recomendada es de 50-100 UI/Kg, cada 8-12 hs (máximo 200 UI/kg).^(2, 9, 14) En el registro EACH2, 64 episodios de sangrado fueron tratados con CCPa en primera línea con resolución de los mismos en el 93% de los casos.⁽¹⁾ En otro estudio retrospectivo de 34 pacientes, el uso de CCPa logró control hemostático en el 76% de los sangrados severos y en el 100% de los sangrados moderados con una media de 48 horas.⁽¹⁶⁾ Faltan ensayos clínicos que comparen directamente ambos productos entre sí y quizás esto sea difícil debido a la infrecuencia de la patología y a la heterogeneidad de la misma.⁽¹⁴⁾ En el análisis del registro EACH2 sobre el control hemostático del primer episodio de sangrado publicado en 2012, la tasa de control de hemorragia fue similar para rFVIIa: 145 de 159 (91,2%) y CCPa 56 de 60 (93,3%); (P= 0,60)⁽¹⁾ Respecto a la duración del tratamiento, esta dependerá del sitio y severidad del sangrado y podrá prolongarse luego del control del mismo con el objetivo de prevenir la recurrencia^(9,13) Es de importancia considerar que la falta de respuesta a un agente *bypass* no invalida la utilización de otro en forma inmediata y que la evaluación de la respuesta al tratamiento se basa actualmente en parámetros clínicos, control

de hematocrito, hemoglobina y seguimiento por métodos de imagen (tomografía, ultrasonografía).^(11, 14)

Terapia de reemplazo: se recomienda su uso ante sangrado agudo, cuando la hemorragia es potencialmente leve y no existe disponibilidad de agentes *bypass*.^(9,14) El FVIII humano recombinante requiere una dosis de carga inicial para neutralizar al inhibidor (dosis 50 UI/Kg de peso corporal, según tipo de sangrado) con el objetivo de adquirir niveles hemostáticos rápidos, seguida de bolos regulares (50 UI/Kg cada 8-12 horas) o de infusión continua (3-4 UI/Kg de peso/hora) para mantenimiento.⁽¹⁷⁾ La mayoría de los pacientes con HA son resistentes a la terapia con FVIII humano, aún con un título bajo de inhibidor.^(9, 14) El factor VIII derivado de plasma porcino en la actualidad no se encuentra disponible en nuestro país⁽¹⁸⁾.

Desmopresina (DDAVP): puede utilizarse a dosis de 0,3 µg/kg (única dosis) en aquellos episodios de sangrado menor en pacientes con bajo título de inhibidor con el objetivo de aumentar los niveles de FVIII circulantes.^(2, 19) Una revisión sistemática publicada en 2011 concluyó que DDAVP resultó efectiva en pacientes con un título bajo de inhibidor (< 5 UB/mL) y una actividad de FVIII: C residual superior al 5% para profilaxis de procedimientos menores y hemorragias leves.⁽²⁰⁾ Los datos arrojados por el registro EACH2 reflejan mayores tasas de control de sangrado con agentes *bypass* comparado con aquellos que recibieron FVIII o DDAVP (91,2% vs 71%, p < 0,001).⁽¹⁾ De todas maneras, su utilización en HA es anecdótica ya que su respuesta es impredecible. La DDAVP desarrolla con dosis repetidas taquifilaxia, perdiendo 30% de la respuesta hemostática, aunque conserva su actividad antidiurética generando retención hidrosalina, hiponatremia y convulsiones. Entre otros efectos adversos, aunque de baja frecuencia, la descripción de trombosis arteriales, hacen que su uso en adultos mayores esté relativamente contraindicado, requiriendo una valoración cardiológica previa.⁽⁹⁾

Inmunoadsorción-plasmaféresis: consiste en la remoción extracorpórea de los anticuerpos. Puede ser útil en pacientes con sangrado grave y alto título de inhibidor cuando los agentes *bypass* fracasan.⁽²¹⁾

Antifibrinolíticos: demostraron eficacia en HAC como terapia adyuvante en combinación con CCPa y rFVIIa en sangrados mucosos o procedimientos

odontológicos. La dosis de ácido *tranexámico* es de 10 mg/kg cada 8 horas endovenoso (ev) o 10-20 mg/kg cada 6-8 hs vía oral (vo).⁽³⁵⁾ La dosis de ácido *épsilon-aminocaproico* es de 50-60 mg/kg cada 4-6 horas ev (máximo 24 gr en 24 horas). Pueden aplicarse directamente sobre mucosas y están contraindicados para el tratamiento de la hematuria.⁽¹⁹⁾

Complicaciones trombóticas del tratamiento

Han sido informadas con el uso de ambos agentes *bypass* y parecen ser más frecuentes en pacientes con HA que con HAc, probablemente relacionado a las patologías subyacentes y la edad avanzada de la mayoría de los pacientes.⁽¹⁴⁾ Un análisis de datos de farmacovigilancia publicado en 2004 comparó la incidencia de eventos trombóticos entre CCPa y rFVIIa; donde la trombosis cerebrovascular fue el evento más frecuente reportado con infusiones de rFVIIa e infarto agudo de miocardio para pacientes que recibieron CCPa.⁽²³⁾ Una revisión de 2007, de 139 pacientes con HA tratados con rFVIIa, en 12 (8,6%), se reportaron eventos trombóticos, principalmente arteriales y 7 fueron fatales.⁽¹²⁾ El registro EACH2 reportó 13 eventos trombóticos en 482 episodios de sangrado. Incluyó 2 eventos trombóticos entre 144 no tratados con agentes hemostáticos y 11 eventos trombóticos en 307 pacientes tratados con agentes hemostáticos (infarto agudos de miocardio: 6, accidente cerebrovascular isquémico: 1, tromboembolismo venoso: 4. Cinco de 174 (2,7%)

eventos trombóticos se asociaron a rFVIIa comparado con 3/63 (3,6%) con CCPa y ningún evento en 70 pacientes tratados con DDAVP o FVIII.¹ Debido a que gran parte de los pacientes con HA son adultos mayores deben tenerse en cuenta sus comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular asociados, como así también la condición clínica subyacente (sepsis, neoplasias, otros estados inflamatorios) que contribuyen al desarrollo de trombosis. A pesar de ello, el beneficio de los agentes *bypass* en sangrados graves supera el riesgo de eventos trombóticos.^{3, 11} Se recomienda evitar el uso combinado de rFVIIa y CCPa, excepto en hemorragias que comprometen la vida y no responden a un único agente.⁽¹⁴⁾

Abordaje perioperatorio

La hemostasia debe ser adecuada durante todo el procedimiento y por un período posterior de días para permitir la cicatrización de la herida. Las cirugías electivas requieren una evaluación prequirúrgica de la hemostasia. Se debe disponer de agentes *bypass* en cantidad necesaria para el procedimiento y para cubrir cualquier complicación perioperatoria y los procedimientos invasivos y cirugías en cualquier presentación aguda de HA serán diferidos hasta la estabilización del enfermo.^(2, 24) Si la intervención es imprescindible, se iniciará tratamiento con agentes *bypass* previo al procedimiento.^(14, 24) La dosis se han extrapolado de las guías de HAc con inhibidor. (Tabla 1).^(2, 19)

Tabla 1: Manejo perioperatorio de HA

Tipo de cirugía	Pre-operatorio	Días 1-5 post operatorio	Días 6-14 post operatorio
Cirugía menor	rFVIIa: Adultos: 90-120 µg/kg bolo ev. Niños: 120-150 µg/kg bolo ev o CCPa: 75-100 UI/kg bolo ev	rFVIIa: Adultos: 90-120 µg/kg cada 2 hs. ev por 4 dosis y luego cada 3-6 hs. por 24 hs o CCPa: 75-100 UI/kg cada 12-24 hs, 1-2 dosis.	
Cirugía mayor	rFVIIa: Adultos: 120 µg/kg bolo ev. Niños: 150 µg/kg bolo ev. o CCPa: 75-100 UI/kg bolo ev.	rFVIIa: 90-120 µg/kg cada 2 horas ev. por 24 hs, cada 3 hs el segundo día y cada 4 hs días 3 a 5 o CCPa: 75-100 UI/kg cada 8-12 horas.	rFVIIa: 90-120 µg/kg cada 6 hs o CCPa: 75-100 UI/Kg cada 12 hs.

Terapia erradicadora del inhibidor –Inmunosupresión-

A pesar de un tratamiento hemostático exitoso, el riesgo de eventos hemorrágicos persiste hasta que el inhibidor se encuentre erradicado.^(1, 11) Todos los pacientes tienen que recibir terapia inmunosupresora inicial, independientemente de la severidad de la hemorragia que presenten.^(3, 9) El pilar actual incluye la inmunosupresión (IS) con esteroides y agentes citotóxicos, solos o en combinación. No existen ensayos clínicos que avalen la eficacia de los mismos. A diferencia de lo que sucede en HAc, los niveles de inhibidor no son predictivos de riesgo de sangrado, por lo tanto este no debería ser un criterio para determinar si se administra tratamiento IS o no. En el único contexto en el que el nivel de inhibidor puede jugar un papel importante es en predecir la respuesta a la terapia IS.

Tratamiento inmunosupresor de primera línea
Corticoides (CT) y ciclofosfamida (Cy): la dosis de inicio recomendada de prednisona P es de 1mg/kg/día vo por 4-6 semanas, sola o en combinación con Cy a dosis de 1,5-2 mg/kg/día vo o ev por el término de 6 semanas o más.⁽¹⁴⁾ El análisis de 331 pacientes del registro EACH2 determinó que regímenes con CT + Cy consiguieron remisiones completas RC del 70%, respecto a CT monoterapia (48%) o regímenes basados en R (59%).⁽²⁵⁾ Por otra parte, una revisión de 20 publicaciones informó que la terapia con CT+ Cy en pacientes con HA resultó en mayores RC en comparación con los tratamientos con CT solos. Los tratados con Cy presentaron mayor mortalidad asociada a toxicidad.⁽¹⁰⁾ Los efectos adversos más frecuentes asociados a CT monoterapia fueron infecciones, diabetes y trastornos psiquiátricos. La combinación con Cy sumó a estos la neutropenia.⁽²⁵⁾ Ante la ausencia de respuesta luego de 6 semanas de tratamiento inmunosupresor, se debe buscar una terapia alternativa de segunda línea

Tratamiento inmunosupresor de segunda línea.
Rituximab: según el registro EACH2, 30 de 51 (59%) pacientes fueron tratados con regímenes que incluían ® en primera línea logrando erradicación sostenida del inhibidor.⁽²⁵⁾ El 64% de los pacientes tratados con terapias combinadas con R alcanzaron tasas de respuesta sostenida. Resultados similares a los obtenidos con CT + Cy (70%). Doce pacientes fueron tratados sólo con R alcanzando tasas de respuesta sostenida de 42%. Por otra parte, se reportó

que las terapias basadas en R solo, se asociaron a mayor tiempo en lograr respuesta comparada con otros agentes (65 días vs 32 días), lo cual expone a los pacientes a mayor tiempo de riesgo de sangrado. Los efectos adversos relacionados a R se presentaron en un 37% de los pacientes y fueron similares a los publicados para CT + Cy.⁽²⁵⁾ Por lo tanto, R podría utilizarse en primera línea cuando existe contraindicación para el tratamiento estándar, aunque su eficacia como monodroga es limitada.^(27, 28) La dosis utilizada de R es de 375 mg/m²/sem por 4 semanas ev. Se recomienda la asociación de R con otro agente cuando los pacientes fallan en responder luego de 3-5 semanas de seguimiento.^(9, 14, 24)

Otros inmunosupresores: tacrolimus, ciclosporina, micofenolato mofetil, azatioprina, vincristina han sido utilizados, la mayoría son reportes de casos aislados.⁽²⁹⁾

Inmunoglobulina endovenosa: su utilidad en altas dosis no ha brindado ningún beneficio adicional a la inmunosupresión.^(3, 9)

Inmunotolerancia: actualmente no existen estudios prospectivos controlados, randomizados que puedan comprobar la eficacia de este tratamiento en HA. Debido a esto y a su alto costo, actualmente no constituye una recomendación terapéutica.^(21, 22)

Respecto a la experiencia en IIHEMA, se reportaron 27 casos de HA. El 97% fue tratado con CT en primera línea (14 de ellos monoterapia y 13 asociados a Cy). El 63% de los pacientes lograron RC y 23% RP, sin diferencias entre la monoterapia o terapia combinada. Como segunda línea de tratamiento se empleó r con RC del 100%.⁽²⁶⁾

Evaluación de la respuesta al tratamiento erradicador, factores pronósticos y seguimiento

El objetivo del tratamiento erradicador es lograr la RC y sostenida en el tiempo, que consiste en el hallazgo de valores indetectables de inhibidor (< 0,6 UB/mL) y niveles de FVIII plasmático mayores al 50% sin sangrados luego de suspendida la terapia inmunosupresora.⁽¹⁴⁾ Se considera RP ante valores indetectables de inhibidor y niveles de FVIII plasmático menores al 50% sin sangrados luego de suspendida la terapia IS. Entre los factores pronósticos de respuesta al tratamiento se consideran: RC (si vs no), edad al diagnóstico (< 65 años vs > de 65 años), condiciones asociadas (neoplasias vs postparto vs otros), título de inhibidor al diagnóstico (< 10 UB

vs >10 UB).⁽¹⁰⁾ El control de la respuesta incluye anamnesis, examen físico, hemograma, TTPA, FVIII: C y título de inhibidor. Una de las formas su-

geridas de monitoreo del tratamiento erradicador se describe en la **Tabla 2**.⁽⁹⁾

Tiempo de remisión	TTPA	FVIII:C
< 6 meses	mensual	mensual
6-12 meses	cada 2-3 meses	cada 2- 3 meses
> 12 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses

Durante el seguimiento post-remisión completa, según los guías ACCP, se recomienda considerar indicar medidas de tromboprofilaxis, en situaciones de riesgo trombótico, en aquellos pacientes con respuesta sostenida que han normalizado los niveles de FVIII.^(9, 14)

Recaída

El estudio UKHCDO informó una tasa de recaída de 20% de 102 pacientes, con una mediana de 7,5 meses (rango 1 semana a 14 meses).⁽³⁾ Datos similares fueron publicados por el registro EACH2, con una tasa de recaída post tratamiento de primera línea con CT, CT + Cy y R de 18, 12 y 1% respectivamente, con una mediana de 4 meses.⁽²⁵⁾ La mayoría de los casos (70%) alcanzaron una segunda RC. Es importante destacar que algunos de estos pacientes requirieron IS de mantenimiento a largo plazo para lograr respuesta sostenida.^(3, 25)

HA asociada al embarazo

Es una complicación poco frecuente reportada en 1:350.000 nacimientos en Reino Unido.⁽¹⁰⁾ El registro italiano de HA reportó 20 casos a lo largo de

15 años. La historia natural del inhibidor adquirido posparto es generalmente benigna con un alto porcentaje de remisiones espontáneas, además de asociar una baja mortalidad. La mediana de tiempo de presentación en el período post-parto es de 3 meses, pero puede presentarse hasta 1 año después. La asociación de sangrado vaginal excesivo y prolongado, el hallazgo de grandes hematomas de tejidos blandos y la prolongación del TTPA en el período posparto son característicos.⁽³⁰⁾ Al igual que en resto de los casos el objetivo primario es lograr el control hemostático y erradicar el inhibidor. Las opciones terapéuticas dependerán del sitio y severidad del sangrado y no difieren de las anteriormente mencionadas. El registro EACH2, reportó 42 casos de HA asociada a embarazo de 235 a lo largo de 6 años. El 74% eran primigestas y sanas. Veintitrés mujeres (56%) recibieron tratamiento hemostático, 18 de ellas por sangrado severo y 5 por hemorragias leves. Doce recibieron rFVIIa, 5 CCPa, 1 recibió inicialmente FVIII, 1 DDAVP, 3 sólo antifibrinolíticos y de 1 no se obtuvo información. Los resultados del registro EACH2 en el tratamiento hemostático *bypass* de primera línea se resumen en la **Tabla 3**.⁽³¹⁾

	rFVIIa	aPCC
Episodios tratados N	12	5*
Resolución N /(%)	11 (92%)	5 (100%)

*Una mujer recibió inicialmente FVIII

Los episodios de sangrado resolvieron después del tratamiento de primera línea en 20/23 (87%) mujeres tratadas y en 16/18 (89%) tratadas con agentes *bypass*. Los tres casos no respondedores iniciales resolvieron con terapia posterior. Los sangrados que no recibieron tratamiento hemostático, en su mayo-

ría fueron en tejido subcutáneo y mucosas. No se informaron eventos trombóticos relacionados con el tratamiento.⁽³¹⁾ Respecto al tratamiento con agentes *bypass* debe prestarse atención a la probabilidad aumentada de eventos trombóticos en el contexto de embarazo/puerperio, cesárea y otros factores de

riesgo individual. Si bien la recaída en embarazos sucesivos es poco común, debe tenerse en cuenta que estos anticuerpos pueden afectar los niveles de FVIII: C del feto.⁽¹⁴⁾ Respecto al tratamiento IS, el registro EACH2 describió 39 mujeres con HA postparto, 27/39 fueron tratadas sólo con corticoides CT con RC del 63%; 6/39 recibieron CT y citotóxicos con RC del 83%; 4/39 fueron tratadas con CT y altas dosis de IgGEV con RC 75%; y 2/39 recibieron CT y R con RC del 69%.⁽³¹⁾ La sobrevida de mujeres con HA asociada al embarazo fue significativamente mejor comparada con mujeres con otras etiologías subyacentes. No hubo información respecto a embarazos posteriores.⁽³¹⁾ Según el registro italiano de HA, 17/18 mujeres recibieron IS con CT solos o en combinación con otros agentes logrando RC en el 94% de los casos. No se detallaron los regímenes utilizados. Cuatro mujeres experimentaron un segundo embarazo sin recaídas.⁽³⁴⁾ La elección de agentes alquilantes, como por ejemplo, Cy en mujeres en edad reproductiva y con deseos de procrear a futuro debe evitarse por su asociación con esterilidad.⁽⁹⁾ Se han reportado casos de transferencia placentaria de anticuerpos anti-FVIII. El primero fue publicado por Ries et al (1999) en un neonato con sangrado intracraneal al día cinco del nacimiento con niveles de FVIII de 1 UI/dL. La madre presentó sangrado vaginal post-parto severo con títulos de inhibidor de 26 UB/ mL.⁽³²⁾ La inmunoadsorción en el embarazo debe considerarse ante sangrado severo que no responde al tratamiento IS. Según la información del MBMP, el 100% de los casos de HA postparto con sangrado severo y título alto de inhibidor lograron RC luego de una media de 3 sesiones con seguimiento de 100 meses.⁽³³⁾

Síntesis final

- 1) El diagnóstico debe sospecharse ante un paciente sin historia personal ni familiar de sangrado que presenta de manera repentina hematomas subcutáneos, musculares, retroperitoneales o sangrado inexplicado luego de procedimientos invasivos o post-parto con TTPA prolongado, TP y plaquetas normales.
- 2) Tener en cuenta que las poblaciones más susceptibles son los adultos mayores, aquellos con neoplasias y enfermedades autoinmunes o mujeres jóvenes con el antecedente de embarazo en el último año.
- 3) Para el diagnóstico definitivo se requiere de un TTPA prolongado de manera inexplicada que no corrige con plasma normal. Debe excluirse el anticoagulante lúpico. Comprobar la potenciación del efecto inhibitorio tiempo y temperatura dependiente; además de corroborar niveles reducidos de FVIII y títulos de inhibidor $\geq 0,6$ UB/mL.
- 4) Es vital definir el sitio y severidad de sangrado ya que el tratamiento hemostático debe iniciarse ante todo paciente con sangrado agudo grave, independientemente del título de inhibidor y del nivel de FVIII:C.
- 5) La terapia *bypass* es el tratamiento de primera línea para hemorragias graves. Se recomienda iniciar con rFVIIa a dosis de 90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal en bolo e.v. cada 2-3 horas hasta lograr hemostasia adecuada o CCPa a dosis de 50-100 UI/kg cada 8-12 hs en bolo ev (dosis máxima: 200 UI/kg).
- 6) El tratamiento combinado alternante con ambos agentes *bypass* sería de utilidad en casos de hemorragia grave que no responde a monoterapia.
- 7) Considerar la aparición de eventos trombóticos asociados a terapia *bypass* junto a factores de riesgo individuales en cada caso.
- 8) El resto de las terapias hemostáticas podrán emplearse ante la falla o falta de disponibilidad de los agentes de primera línea.
- 9) Aquellos con diagnóstico conocido deben recibir profilaxis con agentes *bypass* previo a procedimientos invasivos mayores y menores.
- 10) La evaluación de la respuesta hemostática es clínica.
- 11) Las equimosis pequeñas y hematomas leves podrán ser tratados de manera conservadora con estricto seguimiento clínico y tratamiento inmunosupresor.
- 12) El tratamiento erradicador del inhibidor de primera línea debe instaurarse de manera inmediata al diagnóstico. Puede iniciarse con prednisona 1mg/kg/día v.o. por 4-6 semanas sola o en combinación con Cy 1.5-2 mg/kg/día v.o. o e.v. (máximo 6 semanas).

- 13) En la elección del tratamiento IS deben considerarse las co-morbilidades de cada paciente y evitar el uso de alquilantes en mujeres con deseos de procrear.
- 14) Se sugiere tratamiento de segunda línea con R ante la falla del tratamiento de primera línea. Se utiliza en primera línea cuando existen contraindicaciones para el empleo de CT y/o Cy.
- 15) No se recomienda el uso IgGEV.
- 16) Se considera RC sostenida a la terapia erradicadora cuando el título de inhibidor es indetectable ($< 0,6$ UB/mL) y los niveles de FVIII son \geq al 50%, luego de la suspensión del inmunosupresor.
- 17) Previo al tratamiento IS, se deben tomar y reservar muestras para estudio de patologías autoinmunes. Buscar posteriormente otras causas asociadas. En caso de resistencia a tratamiento IS investigar neoplasia oculta.
- 18) Una forma recomendada de monitoreo es a través de la medición de TTPA Y FVIII: C mensual los primeros 6 meses, posteriormente trimestral y luego del año de respuesta sostenida semestral.
- 19) Recordar que una vez que se logró RC sostenida con niveles normales de FVIII: C, los pacientes podrán recibir profilaxis para eventos trombóticos según factores de riesgo. La profilaxis también está indicada en aquellos con efecto rebote post- tratamiento (niveles de FVIII $> 150\%$).
- 20) Durante la etapa peri-parto el tratamiento no difiere del recomendado en otras situaciones. Optar por tratamientos IS que no se excreten por leche materna. Evaluar la hemostasia del neonato.

El abordaje del inhibidor adquirido de FVIII constituye un desafío diagnóstico y terapéutico tanto para el médico clínico como para el hematólogo. A pesar de su baja incidencia en la población es una entidad que potencialmente compromete la vida del paciente cuando el sangrado es grave. El reconocimiento y tratamiento de HA generalmente es diferido ya que no todos los centros cuentan con laboratorio especializado o acceden a la medicación *bypass*. Ante la

sospecha diagnóstica el asesoramiento en el abordaje por un centro especializado en HA es imprescindible. El tratamiento actual se basa en guías y recomendaciones de expertos. Actualmente se necesita expandir la comprensión óptima de la fisiopatología con el objetivo de desarrollar nuevos tratamientos, meta que resulta difícil de alcanzar frente a la baja frecuencia de la enfermedad y la heterogeneidad de la presentación y asociaciones con otras enfermedades.

Declaración de conflictos de interés:

Las autoras declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Baudo F, Collins PW, Huth-Kuhne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: Results of the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *Blood*, July 2012; 120 (1): 39-46.
2. Coppola A, Favaloro E, Tufano A, et al. Acquired inhibitor of coagulation factors part I: acquired hemophilia. *Semin Thromb Hemost*, June 2012; 38 (5): 433-66.
3. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, *Blood*, March 2007; 109 (5):1870-77.
4. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographics and clinical data in acquired hemophilia A: results of the European Acquired Hemophilia (EACH2) registry. *J Thromb Haemost*, April 2012; 10 (4): 622-31.
5. Blanco AN, Grosso S. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia. Inhibidores neutralizantes: inhibidores anti-FVIII. Grupo CAHT, 2da edición. Buenos Aires, 2013; 525-546.
6. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, et al. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost*, Feb 1995; 73 (2): 247-51.

7. Kershaw G, Favaloro EJ. Laboratory identification of factor inhibitors an update. *Pathology*, June 2012; 44 (4): 293–302.
8. Baudo F, de Cataldo F, Gaidano G. Italian registry of acquired hemophilia. Treatment of acquired factor VIII inhibitor with recombinant activated factor VIIa: data from the Italian registry of acquired hemophilia. *Haematologica*, June 2004; 89 (6):759–61.
9. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*, April, 2009; 94 (4): 566–75.
10. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, et al. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*, April, 2003; 121 (1): 21–35.
11. Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost*, July 2011; 9 (1): 226–35.
12. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, et al. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia*, Sep, 2007; 13 (5): 451-61.
13. Collins PW. Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency ASH. *Hematology*, Dec, 2012; (1): 369-374.
14. Collins PW, Chalmers E, Hart D, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *B J Haematol*, Jul 2013; 162 (6): 758-63.
15. Franchini M. Recombinant factor VIIa: a review on its clinical use. *Int J Hematol*, feb 2006; 83 (2):126-38.
16. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*, March 2004; 10 (2):169-73.
17. Kasper CK. Human factor VIII for bleeding in patients with inhibitors. *Vox Sang* 1999; 77 (1): 47-8.
18. Toschi V. OBI-1, porcine recombinant factor VIII for the potential treatment of patients with congenital hemophilia A and alloantibodies against human factor VIII. *Curr Opin Mol Ther*, Oct 2010; 12 (5): 617-25.
19. Guía de tratamiento de la hemofilia. Consenso de Médicos Especialistas en Hemofilia de la República Argentina. Segunda edición, 2015. <http://www.hemofilia.org.ar/archivos/pdfs/GuiaTratamientoHemofilia.pdf>. Último acceso noviembre 2014
20. Franchini M and Lippi G. The use of desmopressin in acquired haemophilia A: a systematic review, *Blood Transfus*, Oct 2011; 9 (4): 377-82.
21. Franchini M, Sassi M, Dell' Anna P, et al. Extracorporeal immunoabsorption for the treatment of coagulation inhibitors. *Semin Thromb Hemost*, Feb 2009; 35 (1): 76-80.
22. Zeitler H, Ulrich Merzenich G, Hess L, et al. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood*, March 2005; 105 (6): 2287-93.
23. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost*, Oct 2004; 2 (10): 1700–8.
24. Sborov DW and Rodgers GM. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol*, April 2013; 161 (2): 157-165.
25. Collins PW, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results of the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *Blood*, July 2012; 120 (1): 47-55.
26. Alzate M, Meschengieser S, Blanco A et al. Acquired Hemophilia A. Experience of a Single Center. *Blood*, Nov, 2013; 122 (21): 4781.
27. Franchini M and Mannuccio PM. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand? *Br J Haematol*, June 2014; 165 (5): 600-8.

28. Sperr WR, Lechner K and Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica*, Jan 2007; 92 (1): 66-7
29. Pardos-Gea J, Altisent C, Parra R, et al. Acquired haemophilia A. First line treatment with calcineurin inhibitors and steroid pulses: a 10 year follow up study. *Haemophilia*, Sep 2012; 18 (5): 789-93.
30. Franchini M. Postpartum Acquired Factor VIII Inhibitors. *Am J Hematol*, Oct 2006; 81 (10):768-73.
31. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG*, Nov 2012; 119 (12): 1529-37.
32. Ries M, Wölfel D and Maier-Brandt B. Severe intracranial hemorrhage in a newborn infant with transplacental transfer of an acquired factor VII:C inhibitor. *J Pediat*, Oct 1995; 127(4): 649-50.
33. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Marquardt N, et al. Immunoabsorption for pregnancy-associated severe Acquired Hemophilia. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, Feb 2014; 18 (1):103-10.
34. Baudo F and De Cataldo F. Italian Association of Haemophilia Centres (AICE): Register of acquired factor VIII inhibitors (RIIA). Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *Int J Obst Gynaecol*, March 2003; 110 (3): 311-14.
35. L.Tengborn et al. Tranexamic acid- an old still going strong and making a revival. *Thrombosis Reserch*, 2015; 135: 231-242.