



COMPARTIENDO EXPERIENCIAS EN EL

# MANEJO DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA

**EDITORA:**

**Dra. M.<sup>a</sup> Eva Mingot Castellano**

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

**COORDINADORAS:**

**Dra. Nieves Alonso Escobar**

Hospital Universitario de Badajoz

**Dra. Noelia Florencia Pérez González**

Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería



© 2023 del contenido: los autores

Edita:



Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de producción, sin la autorización por escrito de los titulares del copyright.

ISBN: 978-84-125780-3-4

# Prólogo

Quiero empezar este prólogo agradeciendo a las coordinadoras y a los autores por colaborar en esta destacada iniciativa. Asimismo, quiero agradecer su participación a todas las personas que han colaborado en la realización de este documento, así como a cada uno de los que lo consultéis en vuestra práctica clínica diaria, gracias por confiar en el rigor con el que se ha realizado.

La hemofilia adquirida es una coagulopatía autoinmune, motivada por el desarrollo de autoanticuerpos contra cualquiera de los factores de la coagulación. Se incluye dentro del grupo de las enfermedades raras, aunque es probable que su incidencia real esté infraestimada, así como su morbimortalidad asociada. Este hecho obedece a varias cuestiones. En primer lugar, las iniciativas en forma de registro o censo son escasas y el conocimiento que tenemos de ella se deriva, básicamente, de la información aportada por series de casos. Otro hecho de relevancia es que su diagnóstico parte de una sospecha clínica que en este caso procede en general de especialidades no directamente relacionadas con la Hematología, como Medicina Interna, Geriátrica, Anestesia, Cirugía, Ginecología u Oncología, entre otros. Dada su baja frecuencia, la hemofilia adquirida no suele aparecer entre los diagnósticos diferenciales, por lo que su diagnóstico y su tratamiento no siempre se producen en el tiempo y la forma adecuados. A esto hay que unir que la mayoría de los pacientes son de edad avanzada y en ellos es frecuente la labilidad





hemorrágica y el tratamiento con antiagregantes y anticoagulantes. La toma de estos fármacos puede enmascarar la presencia de esta patología autoinmune y retrasar el diagnóstico. Finalmente, la confirmación de dicho diagnóstico requiere de técnicas de laboratorio complejas no siempre estandarizadas y disponibles en todos los medios. Esto hace que pase desapercibida o se confunda con patologías como la coagulación intravascular diseminada (CID) u otras entidades clínicas asociadas a anticuerpos circulantes cuyo ejemplo más común es el anticoagulante lúpico.

Todos estos argumentos ponen de manifiesto la necesidad de seguir insistiendo en el diagnóstico precoz y en la individualización del tratamiento de los pacientes con hemofilia adquirida para minimizar las complicaciones derivadas de este y optimizar los resultados. Por todo ello, tener un conocimiento básico de esta patología, de forma independiente a la especialidad médica que se ejerza, resulta del máximo interés, ya que sin una presunción clínica adecuada es difícil realizar un diagnóstico precoz que reduzca la morbilidad y la mortalidad de esta entidad clínica. En este documento se describen casos clínicos que ilustran todo lo anteriormente comentado y pueden ayudarnos en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de futuros pacientes.

**María Eva Mingot Castellano**

Servicio de Hematología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

# Sumario

---

Hemofilia a adquirida en paciente con neoplasia mieloproliferativa crónica	7
<hr/>	
Hematuria aislada, una forma infrecuente de presentación de la hemofilia adquirida	11
<hr/>	
La importancia de la interpretación de la coagulación básica	14
<hr/>	
Hemofilia adquirida en paciente con mieloma múltiple	17
<hr/>	
Títulos bajos de inhibidor en hemofilia adquirida. A propósito de un caso	19
<hr/>	
Déficit adquirido de factor X no relacionado con enfermedad hematológica: una rara entidad	22
<hr/>	
Hematomas cutáneos y gingivorragia en una paciente diagnosticada de trombocitemia esencial	24
<hr/>	
Mujer que consulta por síndrome compartimental	26
<hr/>	
Hemofilia A adquirida, un reto diagnóstico y terapéutico	29





---

Hemofilia adquirida, utilidad del tiempo de tromboplastina parcial activada	31
---	----

---

Alargamiento en el tiempo de tromboplastina parcial activada en el preoperatorio de cirugía mayor urgente no demorable en paciente con cardiopatía isquémica inestable	35
--	----

---

Hemofilia adquirida, diagnóstico diferencial en ancianos con hemorragias bajo anticoagulación oral	38
--	----

---

Hemofilia A adquirida: recaídas y su manejo	41
---	----

---

Enfermedad de von Willebrand adquirida en paciente con leucemia linfática crónica	44
---	----

---

Hematomas espontáneos y alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada	47
--	----

---

Varón que consulta por lesión cutánea sangrante	50
---	----

---

Hemofilia adquirida: revisión de dos casos clínicos de nuestro centro	55
---	----

# Hemofilia a adquirida en paciente con neoplasia mieloproliferativa crónica

**P. Galindo Navarro**

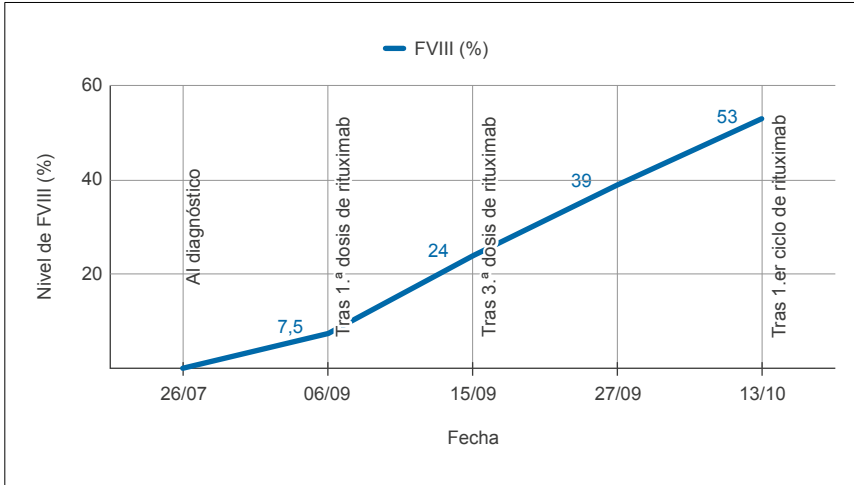
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

## INTRODUCCIÓN

La hemofilia adquirida es una patología muy infrecuente, con una incidencia de 1,5 casos/1.000.000 habitantes/año. Alrededor de un 50% de los casos son considerados idiopáticos, mientras que el resto suelen ser secundarios a enfermedades autoinmunes, neoplasias, posparto, fármacos... Se trata de una patología con una alta mortalidad según distintas series por causas hemorrágicas, debido normalmente a la gravedad y a su retraso diagnóstico, a lo que se añade una alta morbimortalidad por el tratamiento inmunosupresor que requiere.

Presentamos el caso de una paciente mujer de 84 años con antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) y mielofibrosis primaria (MFP) en fase prefibrótica *JAK2* positivo vs. leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)-mieloproliferativa en tratamiento con hidroxycarbamida 500 mg 3 veces por semana.





**Figura 1.** Evolución del factor VIII tras el inicio de rituximab.

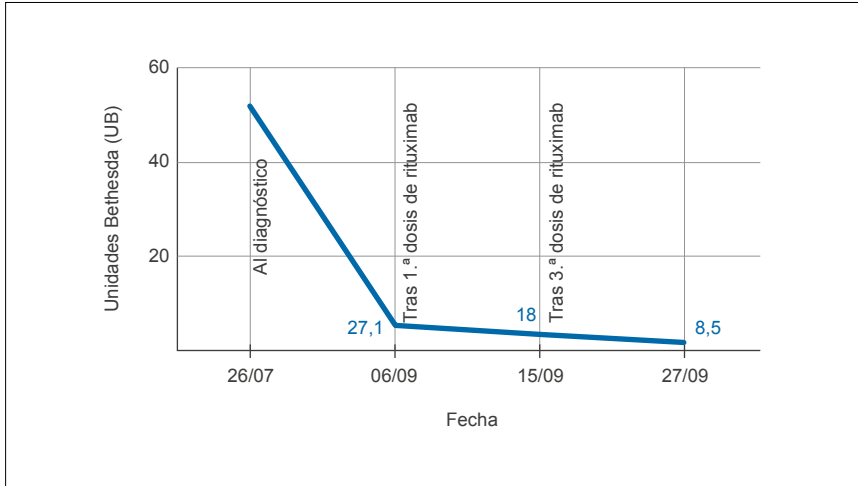
## DESARROLLO

Acudió a urgencias en repetidas ocasiones durante 2 semanas por mala evolución de hematomas en los miembros inferiores y el superior derecho, tras una caída desde su altura, presentando en las analíticas alargamiento permanente del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).

En nuestra valoración destaca anemia hasta 8,1 g/dL (13,1 g/dL en la última consulta), leucocitosis mantenida y plaquetas normales, sin hallazgos en la bioquímica. En las pruebas de coagulación se observa TTPa de 105,7 s (ratio: 3,3), test de mezclas 54 s (ratio: 1,69), índice de Rosner > 15%, tiempo de protrombina (TP) y fibrinógeno sin alteraciones.

Se dosifican factores de urgencia ante la orientación diagnóstica de un inhibidor, al no presentar historia familiar ni personal de diátesis hemorrágica ni encontrarse en tratamiento anticoagulante, obteniendo los siguientes resultados: factor VIII del 0%, factores IX y V en torno al 80%. Posteriormente, se confirma negatividad de anticuerpos antifosfolípidos y se confirma el diagnóstico de hemofilia A adquirida.





**Figura 2.** Evolución del inhibidor tras el inicio de rituximab. Nivel del inhibidor en unidades Bethesda (UB).

Se inicia tratamiento con corticoides (prednisona 1 mg/kg/24 horas) vigilando los factores de riesgo cardiovascular y agente *by-pass* factor VII recombinante activado (rFVIIa, NovoSeven®) a dosis de 90 µg/kg cada 8 horas, sin iniciar ciclofosfamida por la edad y el riesgo de citopenias.

Tras descartar otras causas secundarias (autoinmunidad, serologías, fármacos y otras neoplasias...), debido a su probable asociación con su MFP, iniciamos azacitidina (5-AZA). Tras 1 semana de tratamiento y a pesar de controlar la clínica hemorrágica pudiendo disminuir la frecuencia del agente *by-pass* hasta 24 horas, continúa con alargamiento del TTPa y niveles de factor VIII indetectables, por lo que se añade rituximab como tratamiento de segunda línea, con un aumento progresivo del factor VIII y disminución del inhibidor (UB) (**Figuras 1 y 2**).

Tras el primer ciclo de rituximab, 3 ciclos de 5-AZA y en pauta descendente de corticoides (< 10 mg/24 h de prednisona), no presenta clínica de sangrado mucocutáneo, con normalización del TTPa, de 37,1 s (1,16), y factor VIII del 53%. Como único efecto adverso, presenta sangrado en el lugar de administración de 5-AZA subcutáneo, por lo que se sustituye por vía intravenosa.





## CONCLUSIONES

- ▶ La casos de hemofilia A adquirida asociada a neoplasias mieloproliferativas o mielodisplásicas son muy limitados en la literatura, en ocasiones podrá presentarse en pacientes sin diagnóstico previo de neoplasia hematológica.
- ▶ Ante la inusual presentación, siempre se deberán descartar otras causas secundarias e iniciar tratamiento específico (corticoides  $\pm$  ciclofosfamida  $\pm$  rituximab) + agente *by-pass* tan pronto como se sospeche, junto con el tratamiento de la causa desencadenante si la hubiera.

# Hematuria aislada, una forma infrecuente de presentación de la hemofilia adquirida

**A. Valderrama Rosa, N. Bermejo Vega, S. Cáceres Hernández,  
F. Ibáñez Espacio, M.J. Arcos Carmona, B. Moriano Palacios,  
V. Higuero Saavedra, L. Román Molano, N. Ugalde Fernández,  
I. Casas Avilés, V. Casado Cabanillas, F. Carnicero González,  
H. Bañas Llanos, C. Cabrera Silva, J.M. Bergua Burgués**

Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres

## INTRODUCCIÓN

La hemofilia adquirida (HA) es una enfermedad rara autoinmune caracterizada por el desarrollo de autoanticuerpos dirigidos contra factores específicos de la coagulación, siendo los inhibidores del FVIII los autoanticuerpos más comunes. En la HA destacan sangrados espontáneos de leves a potencialmente mortales, en pacientes sin historia familiar ni personal de sangrado previo. Se trata principalmente de sangrados en la piel y los tejidos blandos, mientras que el sangrado genitourinario es infrecuente, observándose en menos de un 10% de los pacientes. Debido a esto, presentamos un caso de un paciente con HA que debutó con hematuria franca como única manifestación clínica.





## DESARROLLO

Se trata de un varón de 78 años enviado a la consulta de hematología para el estudio del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) alargado preoperatorio. El paciente había consultado de forma recurrente por hematuria franca con coágulos en el Servicio de Urgencias todo el mes de febrero de 2022, momento en el que comienza a detectarse alargamiento del TTPa.

Los estudios de laboratorio desvelan anemia (hemoglobina de 9,4 g/dL, hematocrito del 29,6%, volumen corpuscular medio de 93,2 fL) y prolongación del TTPa (67,3"), con normalidad del resto de los tiempos. Dicho TTPa no corrige con el test de mezclas y queda descartada la presencia de anticoagulante lúpico y confirmada la presencia de inhibidor con el test de Kasper. Se determina el FVIII:C residual (6,1%) y se cuantifica el inhibidor, obteniendo un resultado de 10,6 UB, quedando de esta manera confirmado el diagnóstico de HA.

Se realizan pruebas complementarias sin evidencia de causas autoinmunes, fármacos, enfermedades dermatológicas y tumores sólidos y hematológicos que justifiquen la enfermedad. Como único hallazgo de interés, en la urotomografía computarizada (uro-TC) realizada en abril de 2022 se observa un defecto de repleción en la pelvis derecha, planteándose la posibilidad de neoformación, descartada finalmente en una nueva uro-TC realizada 3 meses después.

Se inició tratamiento urgente hemostático con rFVIIa y como tratamiento erradicador se empleó ciclofosfamida y prednisona, a las que posteriormente se añadió rituximab. Presentó resolución de la clínica hemorrágica 8 días después y respuesta completa de la enfermedad en el día +14 de ingreso, con un FVIII:C residual del 83% y un título de inhibidor de 0,6 UB.

## CONCLUSIONES

- ▶ En la HA debemos optimizar estrategias de diagnóstico precoz debido a la alta mortalidad si no establecemos un tratamiento correcto a tiempo. Es importante conocer todas sus formas de presentación, incluso las más infrecuentes, como el sangrado genitourinario.
- ▶ Tan solo en un 9% de los pacientes aparece la hematuria como manifestación de la enfermedad; no obstante, en la mayoría de las ocasiones aparece asociada a otras manifestaciones, como el sangrado subcutáneo. Y tan solo aparecen publicados en la literatura 8 casos de hematuria aislada como única manifestación, siguiendo muy buena evolución la mayoría de ellas, con cese de la hemorragia en días y rápida erradicación del inhibidor.
- ▶ Estos datos sugieren que la hematuria podría ser una manifestación de buen pronóstico en estos pacientes, aunque la evidencia actual es insuficiente para realizar tal afirmación con seguridad.





# La importancia de la interpretación de la coagulación básica

**V.M. Contreras Fontecha, S. Jurado Herrera**

Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería

## INTRODUCCIÓN

Nos encontramos ante el caso de una paciente de 65 años con distintos antecedentes personales de interés, entre los que destacan: dislipemia, diabetes mellitus (DM) de tipo 2, hipertensión arterial (HTA), exfumadora, hipertiroidismo por bocio multinodular tóxico con dosis ablativa de yodo-131 en abril de 2015, posterior hipotiroidismo, taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) ablacionada, insuficiencia renal crónica, poliartritis simétrica de manos seronegativa desde septiembre de 2018 y diagnosticada de un subtipo de leiomioma uterino benigno con metástasis pulmonares en seguimiento en el Hospital Universitario Reina Sofía desde 1999.

## DESARROLLO

La paciente acudió a urgencias generales de su hospital comarcal por dolor en el miembro inferior derecho (MID), sospechándose en un primer momento una trombosis venosa profunda (TVP) que fue descartada por ecografía Doppler y dada de alta con heparina de bajo peso

molecular (HBPM) a dosis terapéuticas. Tras varios días del inicio de tratamiento anticoagulante, vuelve a consultar por empeoramiento del dolor, además de un hematoma gigante en el MID y un hematoma gigante en el miembro superior izquierdo (MSI). Nos consultan en relación con un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) prolongado con una ratio de 2,5 que la paciente tenía previamente al inicio de tratamiento con HBPM, ampliándose el estudio con test de mezclas y objetivándose que no corregía, por lo que se realizó dosificación de los factores detectándose un descenso del FVIII:C (1,2%) y un inhibidor específico de 14,2 UB.

Tras confirmar la sospecha de hemofilia A adquirida, se inició el tratamiento con agente *by-pass* concretamente con FEIBA® a 75 UI/kg cada 12 horas, justificándose por la anemización paulatina hasta 68 g/L precisando transfusión de hemoderivados y sumándole además el riesgo de un síndrome compartimental, hasta el control del sangrado. Además, se inició tratamiento con prednisona a 1 mg/kg/24 horas y ciclofosfamida 50 mg/8 horas.

Tras el control y la mejoría evidente del cuadro agudo, fue dada de alta de la planta de hospitalización, con progresivo aumento del FVIII:C, alcanzándose un 9,7%.

A la semana del alta hospitalaria, precisó de ingreso por sangrado mucocutáneo incoercible que precisó nuevamente de agente *by-pass*, además de presentar PCR SARS-CoV-2 positiva con Ct < 30, por lo que se decidió retirar la ciclofosfamida y continuar solamente con el tratamiento esteroideo. Tras el control del sangrado y la resolución de la PCR con Ct > 30, se reinicia el tratamiento con ciclofosfamida a 50 mg/8 horas, dándose de alta de nuevo para su seguimiento en las consultas externas de hematología semanalmente con dosificación de FVIII, TTPa e inhibidor específico.

Tras 6 semanas de tratamiento con inmunosupresión se alcanza una respuesta con FVIII del 57%, iniciándose el descenso paulatino de la ciclofosfamida y después del corticoide. Destaca una pronta retirada (2 semanas) de la ciclofosfamida por anemia y neutropenia sin necesidad de tratamiento de soporte, solo con cotrimoxazol, resolviéndose sin incidencias y encontrándose actualmente en la semana 19 sin tratamiento, con FVIII del 120% y sin inhibidor específico del FVIII presente.





## CONCLUSIONES

Podemos demostrar la importancia de dar a conocer esta enfermedad rara a las demás especialidades ajenas al manejo de las coagulopatías, evitando un retraso importante tanto en el diagnóstico como en el tratamiento precoz de esta, además de no añadirle tratamientos coadyuvantes que pueden empeorar la situación clínica.



# Hemofilia adquirida en paciente con mieloma múltiple

C. Serrano Jara

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

## INTRODUCCIÓN

Se trata de un varón de 58 años diagnosticado en marzo de 2022 de mieloma múltiple Bence Jones kappa estadio II-B de Durie Salmon, ISS II, a raíz de un empeoramiento progresivo de la función renal hasta alcanzar una creatinina de 4 mg/dL con hiperpotasemia severa, proteinuria de 1,3 g/24 h, hipercalcemia, anemia normocítica, cociente kappa/lamba de 48 e infiltración de la médula ósea por un 90% de células plasmáticas.

## DESARROLLO

Inicia el tratamiento de primera línea con bortezomib-lenalidomida-dexametasona (VRd) y acude en el día 22 del primer ciclo a su hospital de día por la aparición gradual en las últimas 48 h de púrpura petequeal en el tronco y las extremidades acompañada de epistaxis.

En la analítica destaca un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) de 69,7 segundos (ratio TTPA: 2,44) con tiempo de protrombina (TP) normal, por lo que se realiza un test de mezclas que no corrige tras ser incubado 2 horas. Medimos entonces los niveles de FVIII,





que resultan estar descendidos (2%), sin objetivar alteraciones del factor de von Willebrand, factor IX, factor XI ni presencia de anticoagulante lúpico. Realizamos el estudio de inhibidores contra FVIII (iFVIII) con presencia de un título de 11,5 UB/mL, por lo que se diagnostica de hemofilia A adquirida.

Dado que el paciente presenta niveles de FVIII > 1% y un título de inhibidor < 20 UB/mL, se considera de buen pronóstico para conseguir respuesta con monoterapia con prednisona 1 mg/kg/día durante 3 semanas. Debido a los extensos sangrados cutáneos que presentaba, asociamos además tratamiento hemostático con FEIBA® a dosis de 85 UI/kg cada 12 h durante 9 días, consiguiendo la resolución del cuadro hemorrágico y la estabilización de las cifras de hemoglobina. Tras 10 días de corticoterapia el paciente alcanza respuesta completa (iFVIII < 0,6 UB/mL y FVIII del 61,9%), por lo que finalizadas las 3 semanas de tratamiento iniciamos la pauta de descenso de prednisona (30 mg/24 h 6 días, seguido de 15 mg/24 h 6 días, 10 mg/24 h 5 días, 5 mg/24 h 4 días y 5 mg/48 h 6 días).

El paciente acude nuevamente a urgencias por la aparición de pequeñas equimosis en el miembro inferior derecho, no dolorosas y sin presencia de sangrado mucoso, coincidiendo con la pauta de descenso de los esteroides (5 mg/24 h), constatándose en la analítica una recaída (TTPa: 41,5 s; ratio TTPa: 1,45). Se decide entonces aumentar la dosis de prednisona a 60 mg diarios, consiguiendo una remisión de la clínica con normalización de los tiempos de coagulación tras 72 horas. Tras valorar el caso con el equipo de gammapatías monoclonales, se toma la decisión de asociar a los corticoides un tratamiento de mantenimiento con ciclofosfamida 50 mg diarios durante 3 semanas. Tras 2 semanas de tratamiento se inicia el descenso de la pauta de corticoide, pudiendo retirar finalmente la prednisona sin la aparición de nuevos episodios hemorrágicos y manteniendo una cifra estable y hemostática de FVIII.

## CONCLUSIONES

El paciente alcanzó respuesta completa de su mieloma múltiple tras el primer ciclo de quimioterapia, finalizó los 6 ciclos de VRd y recientemente se ha sometido a una intensificación con un trasplante autólogo de manera exitosa, sin haber vuelto a presentar nuevas recaídas de su hemofilia adquirida.

# Títulos bajos de inhibidor en hemofilia adquirida. A propósito de un caso

M. Jiménez Moreno, A. Cabrera Romero, E. Colacio Moyano, M. Nieto

Complejo Hospitalario Universitario de Jaén

## INTRODUCCIÓN

La hemofilia adquirida (HA) es un trastorno de la coagulación poco frecuente causado por autoanticuerpos circulantes que inhiben factores de la coagulación, principalmente el FVIII. Clínicamente, se caracteriza por sangrado espontáneo en un individuo sin antecedentes de diátesis hemorrágica. Rara vez se presenta de forma asintomática como prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). El diagnóstico se confirma ante un TTPa prolongado que no corrige con plasma normal, una actividad plasmática del FVIII < 50% junto con la presencia de su inhibidor.

Los objetivos principales del tratamiento son controlar el sangrado y erradicar el inhibidor. Lo primero se logra con el factor VII activado recombinante o concentrado del complejo de protrombínico activado. La ciclofosfamida (CFM), la prednisona (PDN) o el rituximab sirven para erradicar el anticuerpo. La tasa de respuesta depende del esquema utilizado. Los pacientes tratados con ciclofosfamida y corticoides presentan mayor tasa de remisión completa y menor número de recaídas.





## DESARROLLO

Se presenta el caso de una paciente de 73 años con antecedentes personales (AP) de hipertensión arterial, derivada a la consulta de hematología por alargamiento del TTPa como hallazgo casual en una analítica de rutina.

Se interroga sobre la historia de sangrado, obteniendo un *bleeding score* de 5, sin datos de sangrados triviales.

Se realiza el test de mezclas incubadas que no corrige. El anticoagulante lúpico es negativo. Asimismo, se realiza dosificación de factores, encontrándose disminuida la actividad del FVIII (7,9%), y se comprueba la presencia de un inhibidor del factor VIII a títulos bajos (3 UB).

Con estos hallazgos se diagnosticó de HA.

Para la valoración etiológica se completó el estudio con pruebas de imagen y analíticas, descartando una causa infecciosa, autoinmune o neoplásica.

Se plantea el tratamiento erradicador con CFM + PDN durante 14 días, tras lo cual consigue remisión completa.

A los 2 meses se constata recaída con FVIII 19%, por lo que se plantea tratamiento con rituximab, que la paciente rechaza, continuando su control evolutivo en consulta cada 2-3 meses.

Durante este periodo, precisa una extracción dentaria, para lo cual es tratada profilácticamente con complejo de protrombina activado (FEIBA®) 50 UI/kg, sin incidencias.

Durante un año, la paciente se mantiene clínicamente estable; no obstante, se plantea nuevamente tratamiento con CFM + PDN, que acepta, constatándose recaída a los 5 meses y decidiendo el inicio de tratamiento con micofenolato, con el que se mantiene con buena respuesta durante 13 meses.

Actualmente, se encuentra en dosis descendente del tratamiento con buena evolución.

## CONCLUSIONES

- ▶ La forma de presentación usual de la HA suele ser clínica hemorrágica en pacientes sin antecedentes de sangrado, siendo excepcional el diagnóstico a través el alargamiento del TTPa como único hallazgo.
- ▶ La combinación de ciclofosfamida y corticoides consigue un 70% de remisiones completas.
- ▶ El 30% de los casos restantes puede recurrir, siendo necesario el uso de fármacos anti-CD20 u otros fármacos inmunosupresores como tratamiento de rescate.
- ▶ Los pacientes con títulos bajos de inhibidor responden mejor al tratamiento de primera línea.
- ▶ En nuestro caso, la paciente se encuentra dentro del 30% refractario al tratamiento inicial convencional, teniendo que recurrir al tratamiento inmunosupresor como segunda línea, debido a que el tratamiento con rituximab fue rechazado.





# Déficit adquirido de factor X no relacionado con enfermedad hematológica: una rara entidad

R. Clavero López, F.J. López Jaime, A.M. Mena Santano,  
P. Tejuca González, M. Pérez Raya

Hospital Regional Universitario de Málaga

## INTRODUCCIÓN

La deficiencia adquirida de factor X (FX) es una patología rara con alto riesgo hemorrágico por el papel del FX en la cascada de la coagulación. Normalmente se asocia a amiloidosis, pero se han descrito casos asociados a infección por *Mycoplasma*, tratamiento con ácido valproico y meropenem, presencia de anticuerpos contra el factor y discrasias celulares. Por su escasa incidencia, se desconoce su patogénesis y se carece de tratamiento estandarizado, para lo cual se pueden considerar: altas dosis de vitamina K, plasma fresco congelado (PFC), concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa), factor VII recombinante o corticoides a altas dosis en caso de sospecha de anticuerpos.

## DESARROLLO

A continuación, se realiza la descripción de un caso de déficit adquirido de FX idiopático y su manejo. Se trata de un varón de 53 años natural de Ucrania que como antecedentes personales destaca que es fumador de 10 cigarrillos/día y soldado durante un año en Chernóbil (1986). No toma tratamiento habitual ni otros tóxicos.

Acude a urgencias en varias ocasiones por dolor en la región lumbar que no cede con analgesia oral, por lo que se administra inyección intramuscular en la región glútea derecha. A los 2 días consulta nuevamente por molestias a nivel lumbar y en la región glútea derecha. En la exploración física destacaba hematoma de 25 cm en la región glútea derecha, hematoma de 1 cm en hombro derecho, en ambas rodillas de 10 × 10 cm y en los tobillos de 2 × 3 cm. Se solicita analítica en la que se objetiva alargamiento del tiempo de protrombina (TP) de 54,8 s, ratio TP de 4,73, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) de 45,80 s y ratio TTPa de 1,83, no alterado previamente. Se administran un total de 8 ampollas de vitamina K intravenosa sin mejoría analítica, por lo que se deriva a nuestro centro para ampliar el estudio de hemostasia especial. Tras completar el estudio, se objetiva un déficit adquirido de FX del 7,7%.

Durante su ingreso presenta hematuria junto con 2 episodios de meLENas. Recibe tratamiento con 4 ampollas de CCPa junto con 1 litro de PFC y se inicia prednisona (PDN) a 2 mg/kg. El paciente presenta muy buena respuesta a la terapia corticoide, alcanzando niveles de FX del 56,7%, ratio TP de 1,54 y TTPa de 1,04, sin presentar datos de diátesis hemorrágica a la semana de iniciar el tratamiento. Se realiza un estudio de extensión (proteínograma, autoinmunidad, serologías, tomografía axial computarizada –TAC–), siendo este negativo. Como único agente tóxico usado por el paciente días previos a la aparición del cuadro destaca el contacto con pintura para uso doméstico sin la protección adecuada. Tras pauta descendente con corticoides, el paciente no vuelve a presentar episodios hemorrágicos, manteniendo niveles de FX > 100%. Actualmente se encuentra en remisión completa tras 2 años sin tratamiento y sin nueva clínica hemorrágica asociada.

## CONCLUSIONES

- ▶ El déficit adquirido de FX es una entidad muy poco frecuente con alto riesgo hemorrágico, por lo que es fundamental sospecharlo ante un alargamiento de los tiempos básicos de la coagulación.
- ▶ El tratamiento se basa en la corrección de los fenómenos hemorrágicos junto con la administración de inmunosupresores ante la ausencia de clara etiología, dado su probable origen autoinmune.





# Hematomas cutáneos y gingivorragia en una paciente diagnosticada de trombocitemia esencial

Á. Heredia Cano, F. García Candel,  
M. Sánchez Villalobos, C. Serrano Jara

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

## INTRODUCCIÓN

Se trata de una mujer de 64 años que ingresó en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) por hematomas cutáneos y gingivorragias. La paciente era hipertensa y había sido diagnosticada en el año 2019 de una trombocitemia esencial (TE) triple negativo en tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) e interferón alfa-2a a dosis de 90 µg/10 días.

## DESARROLLO

Acudió a consulta por gingivorragia espontánea desde hacía unas horas, asociada a un hematoma cutáneo en toda la extensión del antebrazo derecho y otro en el maléolo izquierdo de 5 cm, de aparición el día previo, de forma espontánea; ambos estaban progresando en espesor. En la anamnesis solo destacaba infección por COVID-19 leve hacía 2 meses. En la exploración, no había otros signos de sangrado. Presentaba un descenso de la hemoglobina de 14 g/dL (en los 2 meses previos) a 11,1 g/dL y el recuento plaquetario era de 342.000/µL.



En las pruebas de coagulación básica, destacaba un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) de 66,2 segundos con una ratio de 2,17, siendo el tiempo de protrombina (TP) normal. El tiempo de trombina y el tiempo de reptilasa fueron normales. El TTPa no corrigió en el estudio de mezclas con plasma normal incubado 2 horas a 37 °C. El estudio de los factores IX, XI y de von Willebrand estaba dentro de la normalidad y el anticoagulante lúpico fue negativo. El nivel de factor VIII fue del 3,5% y el título de inhibidores de factor VIII de 26,0 UB/mL.

Se diagnosticó, así, una hemofilia A adquirida (HA) y se instauró tratamiento con factor VII recombinante activado a dosis de 90 µg/kg cada 3 horas y tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida a dosis de 2 mg/kg cada 24 horas y prednisona a dosis de 1,5 mg/kg cada 24 horas. Se suspendieron el AAS y el interferón alfa-2a, ante su posible asociación con la HA.

No aparecieron nuevas hemorragias y fueron resolviéndose las iniciales. La hemoglobina se estabilizó hasta su cifra habitual. El tratamiento hemostático fue disminuyéndose progresivamente hasta su suspensión a las 3 semanas de su inicio. Se procedió al alta a los 4 días sin tratamiento hemostático, con un factor VIII del 31,7% y un título de inhibidor de 2,7 UB/mL, manteniéndose el tratamiento inmunosupresor a las mismas dosis. La respuesta parcial se obtuvo a las 4 semanas del inicio del tratamiento. Al mes del diagnóstico, se inició el descenso de los corticoides, con factor VIII del 60% y ausencia de inhibidor; la ciclofosfamida se suspendió una semana después. La respuesta completa se obtuvo a los 2 meses del inicio del tratamiento.

La paciente presentó como efecto secundario al tratamiento hemostático una reacción alérgica cutánea tras el inicio de concentrado de complejo protrombínico activado tras una dosis. Como efectos secundarios al tratamiento inmunosupresor aparecieron, al mes de su inicio, una cefalea migrañosa y una neumonía en lóbulos que requirió ingreso y antibiótico, además de edemas maleolares y facial.

## CONCLUSIONES

- ▶ Actualmente, la paciente se encuentra en respuesta completa y en descenso de los corticoides.
- ▶ Presenta un recuento plaquetario de 526.000/µL y el tratamiento para su TE todavía no se ha iniciado.





# Mujer que consulta por síndrome compartimental

B. Sagristà López, R. Martín Gómez, I. Sánchez Romero,  
T. Arámbula Amaya, J.C. López Martín

Hospital Universitario Valme, Sevilla

## INTRODUCCIÓN

Se trata de una mujer de 76 años, sin antecedentes de interés hematológico, que comenzó a primeros de marzo de 2022 con un cuadro de hemorragia cutánea severa espontánea, fundamentalmente en el brazo derecho, del que tuvo que ser intervenida de urgencia por desarrollar un síndrome compartimental (**Figura 1**).

## DESARROLLO

En el estudio de coagulación se detectó un alargamiento muy significativo del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) (101,4 s) con tiempo de protrombina (TP) normal, con disminución severa de la actividad del factor VIII, que se potenciaba con la incubación. La actividad del FVIII al inicio del cuadro era de en torno a un 1%.

Por tanto, se confirmó el diagnóstico de hemofilia A adquirida y se inició tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides y ciclofosfami-



**Figura 1.**

da, así como terapia *by-pass* para generar trombina con factor VII recombinante activado (rFVIIa). Tras varios días de tendencia hemorrágica extrema sin observarse respuesta, con necesidades transfusionales de hemáties importantes, se inició la administración de rituximab, del que recibió 3 dosis semanales.

Finalmente, transcurridas unas 2 semanas desde el ingreso, comenzó a disminuir de manera notable la tendencia hemorrágica, coincidiendo con la normalización del TTPa, hasta que 1 semana después (día +21), con la tendencia hemorrágica ya del todo yugulada, mostró un TTPa completamente normal y una actividad del factor VIII del 65%, suspendiéndose el tratamiento de *by-pass* e iniciándose la reducción de dosis de los glucocorticoides.

En los meses sucesivos se fue disminuyendo progresivamente la dosis de prednisona hasta su suspensión y posteriormente la de ciclofosfamida, manteniéndose el TTPa normal (30,5 s) sin clínica hemorrágica. Debido a la ciclofosfamida, presentó neutropenia, que se corrigió tras la reducción de



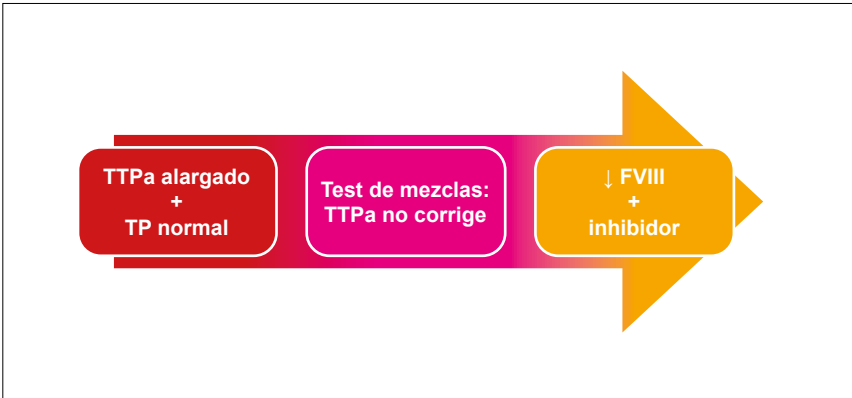


Figura 2.

la dosis y la administración de factor estimulante de colonias, así como disgeusia y caída del cabello. Actualmente, continúa en remisión con una dosis de ciclofosfamida 100 mg semanales y en seguimiento.

## CONCLUSIONES

- ▶ La hemofilia adquirida es una enfermedad autoinmune producida por el desarrollo de autoanticuerpos dirigidos contra algunas de las proteínas de la coagulación, siendo lo más frecuente los dirigidos contra el factor FVIII de la coagulación.
- ▶ Se debe sospechar en pacientes con un sangrado excesivo sin coagulopatía previa con un alargamiento inexplicable del TTPa con TP normal.
- ▶ Para la confirmación diagnóstica es preciso realizar un test de mezclas (**Figura 2**) y de Kasper, así como descartar la presencia de anticoagulante lúpico. Si el *screening* de anticoagulante lúpico es negativo, se deberá dosificar factores de la coagulación y titular el inhibidor.
- ▶ El tratamiento de la hemofilia adquirida consiste por una parte en tratar la hemorragia y, por otra, en eliminar el inhibidor.

# Hemofilia A adquirida, un reto diagnóstico y terapéutico

**A. Cabrera Romero, J.C. Flores González**

Complejo Hospitalario Universitario de Jaén

## INTRODUCCIÓN

Se describe una paciente mujer de 88 años con antecedentes de hipertensión arterial y cardiopatía isquémica, que acude a urgencias por dolor, edema y aumento de la temperatura en el miembro inferior derecho (MID), por lo que ingresa en medicina interna para su estudio.

## DESARROLLO

En la analítica realizada destaca hemoglobina (Hb) de 6,9 g/dL, tiempo de cefalina de 74 s, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) mezcla de 46 s, factor VIII coagulativo del 10% y el resto de los factores normales. Asimismo, se realiza test de Bethesda con título de 65.

Con el diagnóstico de hemofilia A adquirida idiopática pasa a cargo de hematología y es tratada con factor VII (NovoSeven®). Además, se realiza ecografía Doppler del miembro afecto, que arroja el diagnóstico de hematoma intramuscular. Tras el inicio del tratamiento, la paciente





evoluciona favorablemente, mejorando la clínica del MID y siendo dada de alta con resultado analítico de TTPa de 50".

En los siguientes años la paciente es ingresada en varias ocasiones por clínica hemorrágica grave (hematomas cutáneos extensos y epistaxis) y anemización severa que precisa transfusión de hemoderivados, siendo necesario el tratamiento de forma progresiva con corticoides, ciclosporina, FEIBA® y rituximab en las sucesivas recaídas, sin lograr eliminar el inhibidor de forma definitiva. Finalmente, la paciente fallece por otras comorbilidades ajenas a esta enfermedad.

## CONCLUSIONES

- ▶ La HA es un trastorno raro de la hemostasia que debe sospecharse en pacientes con hematomas espontáneos, sin historia previa familiar o personal de coagulopatía, ya que un retraso en su diagnóstico puede comprometer la vida del paciente.
- ▶ La sospecha diagnóstica debe establecerse ante la aparición de un alargamiento del TTPa no justificado y clínica compatible.
- ▶ La gravedad de la clínica hemorrágica no se correlaciona con el título del inhibidor.
- ▶ El abordaje terapéutico debe ser precoz, encaminado a abortar los episodios hemorrágicos y a erradicar el autoanticuerpo.

# Hemofilia adquirida, utilidad del tiempo de tromboplastina parcial activada

**C. Martínez Chinchilla, G. García-Donas**

Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla

## INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de un varón de 71 años con los siguientes antecedentes personales:

- Cardiopatía isquémica en tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS).
- Hipertensión arterial (HTA)
- Angiodisplasia de colon.
- Prostatectomía (adenocarcinoma de próstata) reciente en tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) profiláctica.





## DESARROLLO

Ingresa en urología a los 4 días de la intervención por hematuria persistente.

Se realizan los siguientes exámenes complementarios:

- Hemoglobina: 95 g/L (previa: 105 g/L).
- Estudio básico de la coagulación: tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) sérico de 31,2 (valores normales –VN–: 20-30 s), ratio TTPa de 1,23 (VN: 0,8-1,2) y TTPa mezcla de 29,1 s. El resto es normal.

Se suspende la antiagregación y la HBPM con resolución momentánea del cuadro; sin embargo, a los 4 días reaparece la hematuria y el paciente comienza con hematoquecia que persiste a pesar de cauterización endoscópica.

Tras la persistencia de sangrado a ambos niveles y la aparición de un nuevo foco de sangrado por la zona de punción de la arteriografía, se decide consultar con hematología al mes del ingreso.

Destaca un alargamiento progresivo del TTPa sérico (**Figura 1**) que corrige con test de mezclas inmediato (**Figura 2**).

Se amplía el estudio de la coagulación y se indica transfusión de plasma fresco congelado (PFC) que resuelve el cuadro de sangrado arterial agudo pero no el sangrado a los otros niveles.

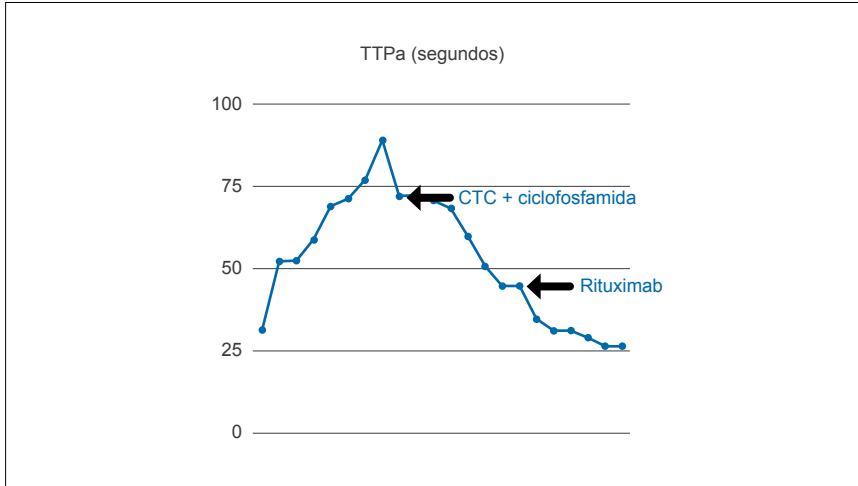
En el estudio ampliado de los factores se detecta déficit de factor VIII (0,3%), con lo que se amplía el estudio de inhibidor (120,0 UB), que confirma el diagnóstico de hemofilia adquirida, iniciándose tratamiento con corticoides y ciclofosfamida.

Tras una semana de tratamiento, dada la persistencia de hematuria y el aumento de los niveles de inhibidor (140,0 UB), se asocia rituximab semanal (4 dosis) con resolución completa del sangrado tras la primera dosis, siendo alta para su seguimiento en consulta.

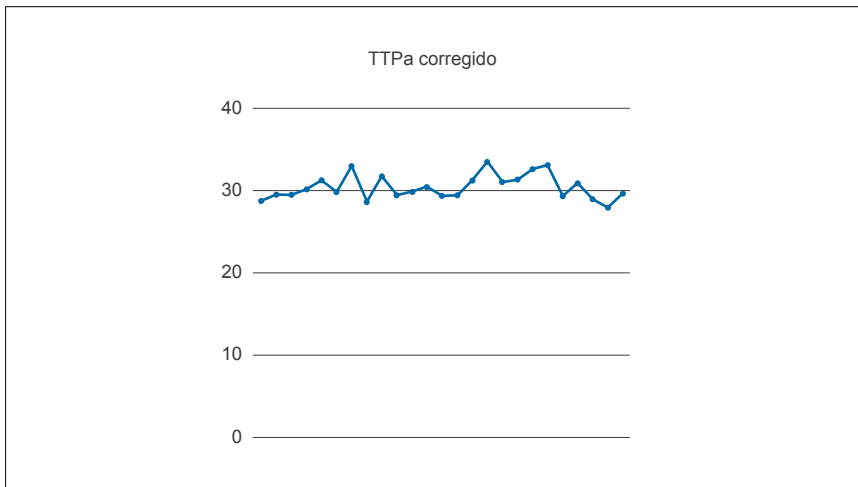
A las 3 semanas, dada ausencia de hemorragia, se inicia el descenso progresivo de la corticoterapia y la ciclofosfamida con normalización del FVIII y negativización del inhibidor (**Figura 3**) al mes y medio del diagnóstico, suspendiéndose el tratamiento.

Actualmente, se encuentra en remisión tras 2 años de seguimiento.



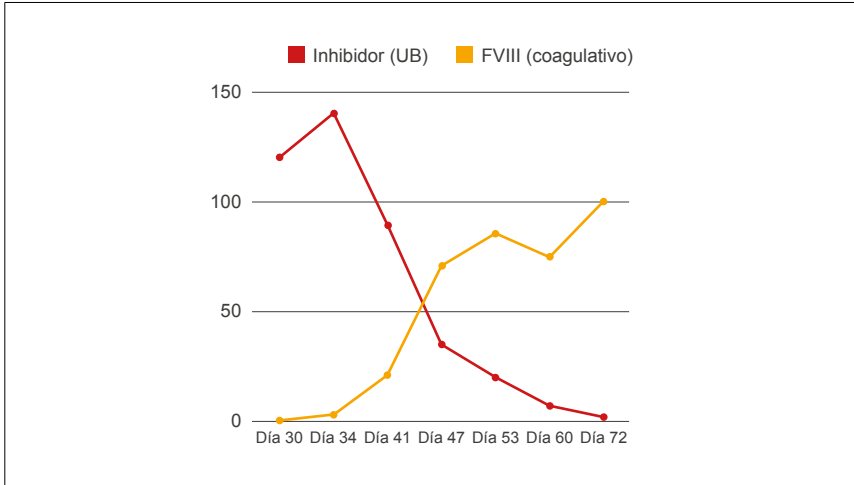


**Figura 1.** Evolución temporal del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). CTC: corticoterapia.



**Figura 2.** Evolución temporal del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) en el test de mezclas inmediato.





**Figura 3.** Evolución temporal del factor VIII y el inhibidor.

## CONCLUSIONES

- ▶ El retraso diagnóstico en hemofilia adquirida es frecuente, al tratarse generalmente de pacientes mayores con comorbilidades y en muchas ocasiones antiagregados o anticoagulados, cuyo sangrado se atribuye a otras patologías y se demora la consulta a hematología.
- ▶ Es fundamental tener en cuenta prolongaciones aunque sean mínimas del TTPa como en nuestro caso para un diagnóstico precoz y no demorar la consulta a hematología. Al tratarse de una enfermedad rara, es frecuente que no se sospeche cuando el paciente está a cargo de otras especialidades. Además, a veces el test de mezclas inmediato corrige, por lo que debemos confirmar el diagnóstico con un estudio ampliado.
- ▶ Nuestro caso confirma la frecuente asociación de la hemofilia adquirida con patología oncológica de base.

# Alargamiento en el tiempo de tromboplastina parcial activada en el preoperatorio de cirugía mayor urgente no demorable en paciente con cardiopatía isquémica inestable

**J. Camuña Correa, M.ªE. Mingot Castellano**

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

## INTRODUCCIÓN

Se trata de un paciente varón de 75 años entre cuyos antecedentes destaca el consumo tóxico de alcohol y tabaco, hipertensión arterial mal controlada y cardiopatía isquémica no revascularizada, que acude a nuestro hospital derivado desde un centro regional con diagnóstico de hernia inguinal incarcerada que precisa intervención quirúrgica urgente. Además, presenta un episodio de ángor agudo asociado, por lo que en las 6 horas previas a su traslado se administra al paciente una dosis de carga de 300 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) y enoxaparina a dosis desconocidas.





## DESARROLLO

En el estudio analítico se objetiva un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) de 60,3" con ratio TTPa de 2,7, anti-Xa de 0,18 UI/mL y creatinina de 1,46 mg/dL, con tiempo de protrombina, tiempo de trombina, fibrinógeno coagulativo y tiempo de reptilasa normales. El TTPa corrige parcialmente en la mezcla inmediata, no tras la incubación de 2 horas a 37 °C.

Se plantea el diagnóstico diferencial entre hemofilia adquirida *versus* anticoagulante lúpico circulante, siendo la hemofilia adquirida lo más probable. Se realiza un factor VIII coagulativo (FVIIIc) urgente que resultó en un 4,1%, aumentando la probabilidad de hemofilia adquirida.

Se planteó el caso de forma multidisciplinaria, decidiendo conjuntamente con anestesia y cirugía proceder a la intervención quirúrgica por su carácter urgente no demorable. Pese a la normalidad de las enzimas cardíacas y el electrocardiograma realizado en nuestro hospital, se consideró el paciente no solo de alto riesgo de sangrado, sino también de alto riesgo cardiovascular, por lo que se decidió realizar una acción hemostática con factor VII recombinante activado (rFVIIa) solo en caso de sangrado anormal durante la intervención sin dosis profiláctica previa a cirugía.

La cirugía no presentó complicaciones y 48 horas tras la intervención, se inicia el estudio de rutina que demuestra un FVIII cromogénico del 6,2% y del 4,6% coagulativo, con un título de inhibidor de 4,2 UB frente al FVIII, lo que confirmó el diagnóstico de hemofilia adquirida. Además, el paciente presentaba anticoagulante lúpico positivo débil y un factor XII del 36,3%.

A partir del quinto día postoperatorio tuvieron lugar múltiples complicaciones hemorrágicas sin desencadenante traumático, destacando hematomas en ambos miembros superiores y en el hueso poplíteo, que condicionaron anemia significativa que precisó la transfusión de 6 concentrados de hematíes y la administración de hierro intravenoso.

## CONCLUSIONES

- ▶ Se inició tratamiento con rFVIIa 6 mg cada 6 h (70 kg de peso, aproximadamente) con un buen control de los focos hemorrágicos inicialmente. Coincidiendo con los episodios de sangrado se realizó una nueva titulación del inhibidor, que en una semana había ascendido a 57,6 UB, lo que se consideró concordante con la progresión clínica del paciente. Tan pronto como se demostró la presencia de inhibidor, se inició el tratamiento erradicador con prednisona a dosis de 1 mg/kg/24 h, a lo que se añadió ciclofosfamida 100 mg diarios y rituximab 100 mg/m<sup>2</sup> semanal a partir del undécimo día postoperatorio.
- ▶ Los niveles de FVIII al alta fueron del 21,6% (coagulativo) y del 18,2% (cromogénico). A los 22 días tras iniciar la inmunosupresión los niveles de FVIII fueron del 133,9 (coagulativo) y de 137,9 (cromogénico) con un inhibidor de 1,7 UB, por lo que se reintrodujo su tratamiento antiagregante habitual.





# Hemofilia adquirida, diagnóstico diferencial en ancianos con hemorragias bajo anticoagulación oral

**J.C. de la Rosa García**

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva

## INTRODUCCIÓN

Presentamos un paciente varón de 82 años con los siguientes antecedentes personales de interés: sin alergias medicamentosas conocidas, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, fibrilación auricular (FA), ictus y trombosis venosa profunda (TVP). Como tratamiento habitual tomaba: bisoprolol 2,5 mg/24 horas, nifedipino 60 mg/24 horas, atorvastatina 80 mg/24 horas y acenocumarol según la pauta.

## DESARROLLO

Acudió al Servicio de Urgencias por hematoma doloroso en el miembro inferior derecho sin traumatismo. Se le realizó analítica, donde resaltó un alargamiento de ambos tiempos de coagulación, que no corrigió en la mezcla en el caso del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Una ecografía del muslo derecho reveló un hematoma que se distribuía por todo el trayecto posterolateral del músculo bíceps femoral. El paciente ingresó en medicina interna y, tras suspender la anticoa-

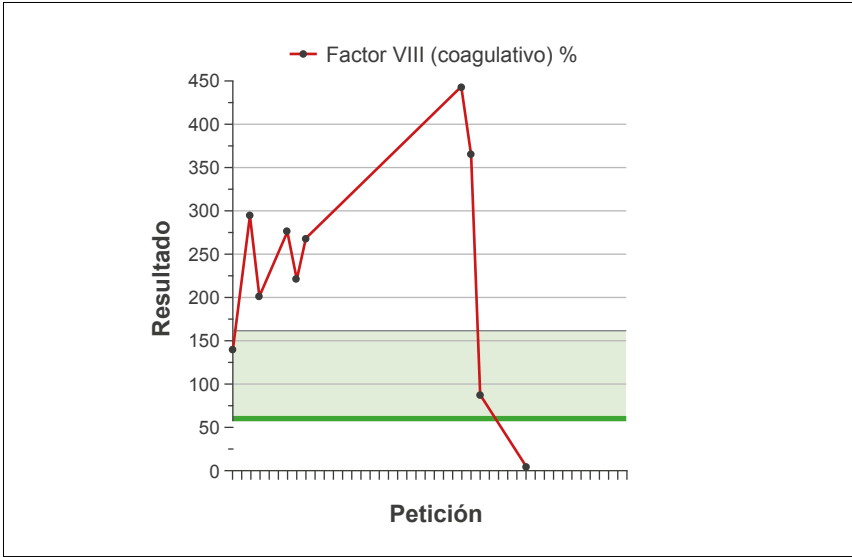
gulación con acenocumarol, asumiéndolo como causa del problema, fue dado de alta tras su mejoría clínica.

Tres días después, el paciente volvió por mal control del dolor y extensión del hematoma hasta la región inguinal. Analíticamente, persistió el alargamiento de TTPa que no corregía en el test de mezclas, siendo el tiempo de protrombina (TP) ya normal al haber finalizado el tratamiento con acenocumarol. El paciente ingresó en medicina interna de nuevo, siendo dado de alta tras el control de los síntomas.

Tras un mes, el paciente volvió a urgencias por la aparición de 2 nuevos hematomas en la cara lateral derecha del cuello y en el antebrazo izquierdo. Analíticamente, persistieron las mismas alteraciones que en su última visita a urgencias, ingresando nuevamente en medicina interna. Durante el ingreso se realizó interconsulta al Servicio de Hematología que, tras realizar un estudio de la coagulación, reafirmó una vez más alargamiento del TTPa que no corrige en la mezcla y, al dosificar factores, demostró un 4,7% de FVIII. Se procedió a continuación a realizar estudio de posible inhibidor, con test de Kasper (cualitativo), que fue positivo. Tras esto se confirmó con test de Bethesda (cuantitativo), dando 7,5 UB.

Tras confirmar el diagnóstico de hemofilia adquirida, se inició tratamiento inmunosupresor con esteroides y soporte hemostático con ácido tranexámico. Clínicamente, el paciente presentó mala evolución, pues el hematoma supraclavicular produjo efecto masa sobre las estructuras adyacentes, por lo que se decidió tratamiento con factor VII recombinante (NovoSeven®) a dosis de 90 µg por kilo (6 mg) cada 3 horas las 3 primeras dosis, para espaciar posteriormente a cada 12 horas las siguientes 3 dosis. Finalmente, el paciente presentó buena evolución clínica y fue dado de alta con esteroides. Tras normalizar los niveles de factor VIII y tener un estudio de inhibidor negativo, se comenzó con el descenso progresivo de los esteroides desde consulta y se reinició la anticoagulación oral, que mantiene hasta el momento actual, asintomático por completo y sin precisar tratamiento **(Figura 1)**.





**Figura 1.** Gráfica del porcentaje de factor VIII (coagulativo) desde el diagnóstico hasta la actualidad.

## CONCLUSIONES

- ▶ Uno de los 2 picos de incidencia de la hemofilia adquirida corresponde a la franja de los 65-80 años sin diferencia de sexos.
- ▶ La polimedicación es habitual en la tercera edad, siendo frecuente también la presencia de anticoagulantes orales que pueden actuar como factor confusor en el posible diagnóstico de la hemofilia adquirida.
- ▶ Será la persistencia de la diátesis hemorrágica, pese a la suspensión del tratamiento antiagregante o anticoagulante, lo que motivará finalmente el estudio en muchos casos.



# Hemofilia A adquirida: recaídas y su manejo

M. Pérez Raya, R. Clavero López, P. Tejuca González, F.J. López Jaime

Hospital Regional Universitario de Málaga

## INTRODUCCIÓN

Se trata de un varón de 75 años que presenta, como antecedentes de interés: artritis reumatoide seronegativa diagnosticada en 2015, hiperuricemia con gota tofácea crónica y glaucoma. Como tratamiento habitual recibe metotrexato 15 mg/semanal, prednisona 5 mg/12 h, ácido fólico, alopurinol, timolol y omeprazol. No tiene antecedentes trombóticos ni hemorrágicos de interés.

## DESARROLLO

Acude en junio de 2018 a su hospital comarcal por heridas en los miembros inferiores (MMII) y el antebrazo izquierdo tras una caída accidental. A la exploración destacan varios hematomas y lesiones hemorrágicas en los MMII. A nivel analítico se objetiva: hemoglobina (Hb) de 9,5 g/dL,





plaquetas  $373 \times 10^9/L$ , discreta neutrofilia con fórmula conservada, función hepática, renal e ionograma normales y LDH de 372. Con respecto a la hemostasia, muestra: tiempo de protrombina (TP) del 118%, ratio de 0,9, ratio del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) de 3,25 y fibrinógeno de 617 mg/dL.

Ante sangrado activo, TTPa alargado con TP normal y tras descartar un error preanalítico, se realiza el test de mezclas con corrección del TTPa en un 50%. Se indica transfusión de 2 concentrados de hematíes (CH) y 3 unidades de plasma fresco congelado (PFC), con corrección parcial del TTPa. Se realiza ecografía abdominal que descarta un sangrado interior.

Se dosifica factor VIII con un hallazgo del 0%. Ante la sospecha de hemofilia adquirida, se inicia tratamiento con rFVIIa a  $90 \mu\text{g}/\text{kg}$  y se trasladada al Hospital Regional Universitario de Málaga, donde se confirma el diagnóstico (FVIII:C del 0%, inhibidor del FVIII de 35 UB). El estudio de extensión tiene resultado negativo, pudiendo corresponderse con anemia hemolítica autoinmune (AHA) idiopática vs. secundaria a artritis reumatoide (AR) seronegativa.

Como tratamiento *by-pass* mantiene rFVIIa e inicia tratamiento inmunosupresor con prednisona  $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$  y rituximab  $375 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{semana} \times 4$ . Ante la persistencia del inhibidor (35 UB) junto con episodios intermitentes hemorrágicos, se intensifica el tratamiento con rFVIIa y se asocia ciclofosfamida a  $2 \text{ mg}/\text{kg}$  con buena evolución, permitiendo suspender la terapia puente y ser alta hospitalaria en julio de 2018. Mantiene la inmunosupresión con prednisona y ciclofosfamida, alcanzando la primera respuesta completa (RC) en diciembre de 2018 (FVIII:C  $> 144\%$ , inhibidor de 0 UB).

Durante el seguimiento se monitorizan los niveles de FVIII:C, TTPa, ratio FVIII/FvW:Ag y clínica hemorrágica. En noviembre de 2019 se objetiva una recaída (FVIII:C del 40% que desciende hasta el 27,5% e inhibidor de 0 UB), sin clínica hemorrágica. Reinicia la inmunosupresión con prednisona  $1 \text{ mg}/\text{kg}/24 \text{ h}$  y ciclofosfamida  $1,5 \text{ mg}/\text{kg}$  alcanzando la segunda RC en febrero de 2020 (FVIII:C del 93%, inhibidor de 0 UB). Dos meses después presenta recaída con FVIII:C del 46%, manteniendo un inhibidor de 0 UB y ausencia de clínica hemorrágica. Reinicia prednisona a  $0,5 \text{ mg}/\text{kg}$  y ciclofosfamida  $1 \text{ mg}/\text{kg}$ , siendo refractario con FVIII del

24%, por lo que asocia rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/semana × 4, alcanzando la tercera RC en septiembre de 2020.

En marzo de 2022 ingresa en un hospital privado por hemartros en el codo y la rodilla izquierda tras un traumatismo, objetivándose recaída con FVIII < 1% e inhibidor de 14 UB, junto a fibrilación auricular. Reinicia prednisona 1 mg/kg/24 h + rFVIIa 7 mg/3 h + rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/semana × 4 y se contraindica la anticoagulación. Presenta una respuesta favorable con resolución del episodio hemorrágico, alcanzando la cuarta RC (FVIII del 190%, inhibidor de 0 UB), iniciando la anticoagulación tras la recuperación.

## CONCLUSIONES

- ▶ La hemofilia adquirida es una entidad poco frecuente que requiere un inicio del tratamiento urgente.
- ▶ El tratamiento ha de ser individualizado, basado en agentes *by-pass* y terapia inmunosupresora, valorando el riesgo infeccioso y cardiovascular.
- ▶ Las recaídas son poco frecuentes (12-18%), si bien el seguimiento ha de ser estrecho, con monitorización de FVIII:C y ratio FVIII/FvW:Ag < 0,66 como predictores precoces de recaída clínica. Suelen responder favorablemente al tratamiento inmunosupresor sin afectar a la supervivencia global.





# Enfermedad de von Willebrand adquirida en paciente con leucemia linfática crónica

**D. Varea Calero, N. Alonso Escobar,  
C. López-Santamaría Castro, J. Groiss Buiza**

Hospital Universitario de Badajoz

## INTRODUCCIÓN

Se trata de una paciente mujer de 70 años con antecedentes de leucemia linfática crónica B diagnosticada en enero de 2016 refractaria a múltiples líneas de tratamiento, incluyendo bendamustina, vincristina, prednisona, ciclofosfamida y fludarabina. Presenta intolerancia a ibrutinib y está en tratamiento con venetoclax. Hipertensión arterial y dislipemia. Sometida previamente a cirugías de fibroadenoma de mama, fractura de muñeca y apendicectomía, sin complicaciones hemorrágicas.

## DESARROLLO

El 9 de diciembre de 2021 es derivada al Servicio de Urgencias desde la consulta de hematología por anemia en rango transfusional con rectorragia ocasional autolimitada y melenas. En la analítica, muestra anemia severa (Hb 3,6 g/dL), neutropenia 910/mL, linfocitosis 58.860/mL, mono-

citosis 10.730/mL, trombopenia 65.000/mL y alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) (54 s, alargado desde mayo de 2021), corrige en la prueba de mezclas (PM).

Se suspende venetoclax y se ingresa para su estudio en digestivo, realizándose gastroscopia sin alteraciones significativas, angiotomografía computarizada (angio-TC) con imagen compatible con sangrado activo, colonoscopia con gran úlcera sangrante en el íleon terminal sospechosa de microperforación, intentándose tratamiento hemostático endoscópico, con escasa mejoría de la rectorragia. Se consigue una leve mejoría de la anemia, junto a transfusiones diarias de concentrados de hematíes (CH).

A los 8 días del ingreso, sufre un episodio de melenas e hipotensión, se realiza una colonoscopia con gran cantidad de sangre fresca en colon, sin lesiones ni sangrado activo. Dos días después presenta gran deterioro del estado general con hipotensión y anemización grave, en la angio-TC urgente muestra sangrado a nivel del ángulo hepático del colon. Se realiza hemicolectomía derecha urgente con anastomosis que a los 2 días requiere reintervención por sangrado mesentérico.

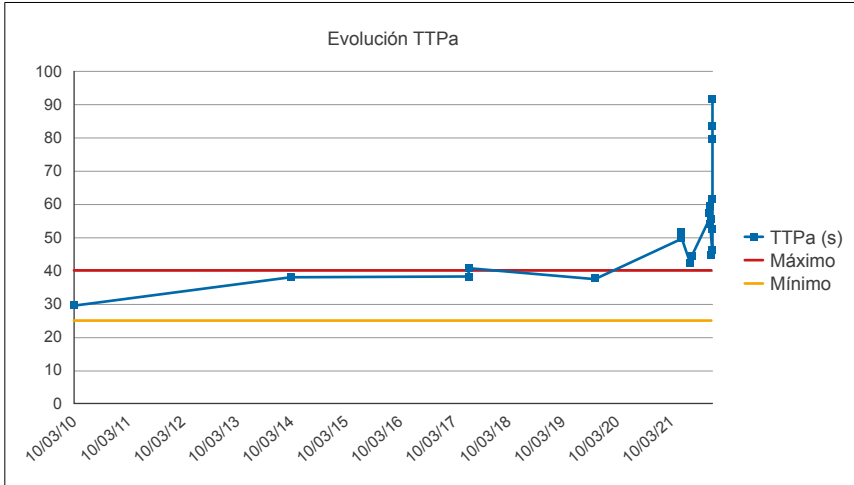
Desde la cirugía, en reanimación, la paciente presenta inestabilidad hemodinámica y ausencia de mejoría de las citopenias a pesar de transfusión de CH, plaquetas, plasma fresco congelado (PFC), fibrinógeno, concentrado de complejo protrombínico, ácido tranexámico y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Persiste un significativo alargamiento del TTPa, atribuido a la extracción de muestras de la vía.

A los 12 días del ingreso se consulta a hematología de guardia y se detecta déficit de factor de von Willebrand (FvWAg: 35,7%; FvWCoR: 19%), FVIII del 60,1% posiblemente adquirido. Déficit leve de factores XI (35,1%) y XIII antigénico (36,4%) por consumo secundario al sangrado. El nivel de anti-Xa es de 0 UI/mL.

Se reanuda el ácido tranexámico, se inicia Haemate-P® a 60 UI/kg cada 8 h y se administra una unidad de PFC cada 12 h, dada la situación de la paciente por el déficit multifactorial, y metilprednisolona a 60 mg intravenosa (i.v.) cada 8 h. Se añaden inmunoglobulinas (Ig) 400 mg cada día durante 5 días.

Tras una leve recuperación, a los 3 días presenta FvWAg del 39,1%, FvWCoR del 2,2% y FVIII del 33,6%. Se sube Haemate-P® a 80 UI/kg cada





**Figura 1.** Evolución del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).

8 h, persistiendo un TTPa alargado (**Figura 1**), inestabilidad hemodinámica con necesidad de drogas vasoactivas y ventilación mecánica. La paciente vuelve a presentar episodios de rectorragia y fracaso multiorgánico progresivo y finalmente es *exitus* por insuficiencia respiratoria a los 18 días del ingreso.

## CONCLUSIONES

- ▶ La enfermedad de von Willebrand (EvW) adquirida puede asociarse a neoplasias hematológicas, la patogenia es compleja y debe sospecharse ante anemia persistente por sangrado y alargamiento del TTPa, lo que no sucedió en este caso a pesar de la evidencia previa. La cirugía es agravante.
- ▶ El tratamiento se basa en el de la enfermedad de base, refractaria en nuestro caso y en el tratamiento hemostático con desmopresina (si está indicada), concentrado de factor de von Willebrand y/o ácido tranexámico.

# Hematomas espontáneos y alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada

E. Colacio Moyano, M.<sup>ª</sup>M. Nieto Hernandez

Hospital Universitario de Jaén

## INTRODUCCIÓN

La hemofilia adquirida es un desorden autoinmune raro de la hemostasia caracterizado por la presencia de autoanticuerpos adquiridos contra el factor VIII de la coagulación, lo que ocasiona clínica de sangrado. En la mitad de los casos, esta coagulopatía se desarrolla en el marco de enfermedades autoinmunes, neoplasias y en el posparto. La otra mitad de los casos se catalogan como idiopáticos. Se debe sospechar ante un paciente con clínica hemorrágica aguda, sin antecedentes de coagulopatía y que analíticamente presenta un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) sin justificación con tiempo de protrombina (TP) normal.





## DESARROLLO

Se presenta un caso en nuestro centro de una mujer de 85 años de edad con antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA) y artrosis. Es una paciente colecistectomizada con fracturas antiguas de tobillo y muñeca. Acude a urgencias por la aparición de hematomas espontáneos en los miembros inferiores (MMII) de 2 semanas de evolución. Presenta dolor a la palpación en los MMII, sobre todo en la fosa poplítea del miembro inferior izquierdo (MII), donde presenta un gran hematoma. Niega antecedentes familiares o personales de diátesis hemorrágica.

En la analítica, se observa una anemia aguda en los 3 días previos. En el estudio de coagulación destaca un TTPa de 65 s con un TP del 85%. Se realiza un test de mezclas con suero control, corrigiéndose el TTPa a 41 s en la mezcla inmediata, pero tras incubación a 2 h a 37° encontramos un alargamiento del TTPa a 109 s. Ante la sospecha de hemofilia adquirida, ingresa a nuestro cargo.

Se realiza inhibidor lúpico, siendo este negativo. La actividad del factor VIII es del 1,9% (normal: 60-160%) con inhibidor del FVIII a una concentración de 13,1 UB (unidades Bethesda), confirmándose el diagnóstico de hemofilia adquirida. Los marcadores tumorales, serologías y autoinmunidad son negativos.

Se inicia tratamiento con corticoides + rituximab (recibe 2 dosis de rituximab durante el ingreso). Además, se inicia tratamiento con NovoSeven® (6 mg/4-6 h) ante un foco hemorrágico activo en el interior de un hematoma en el músculo iliopsoas izquierdo, objetivado en una tomografía computarizada (TC).

La paciente presenta un deterioro clínico progresivo, con aparición de focos hemorrágicos en distintos niveles (miembros superiores, hemorragia conjuntival en el ojo derecho, hematuria, etc.), sin respuesta al tratamiento con agentes *by-pass* (NovoSeven® 6 mg/4 h). Ante la evolución tórpida, se inicia sedación paliativa, confirmándose el exitus de la paciente 2 días más tarde.



## CONCLUSIÓN

- ▶ La hemofilia adquirida es un desorden raro que debe sospecharse ante pacientes con clínica de sangrado de nueva aparición, sin antecedentes de coagulopatía y un alargamiento del TTPa en la analítica no justificado.
- ▶ El tratamiento se basa en 2 pilares fundamentales: controlar la clínica hemorrágica mediante agentes hemostáticos y erradicar la presencia del inhibidor mediante inmunosupresores, además del tratamiento de la causa subyacente si se encuentra.
- ▶ En nuestro caso, no encontramos causa alguna subyacente. A pesar del tratamiento con corticoides, rituximab y NovoSeven®, no se consiguió respuesta al tratamiento ni control del sangrado activo, evolucionando la paciente de forma tórpida y falleciendo durante el ingreso.





# Varón que consulta por lesión cutánea sangrante

B. Sagristà Lopez , R. Martín Gómez, I. Sánchez Romero,  
T.I. Arámbula Amaya, J.C. López Martín  
Hospital Universitario de Virgen Valme, Sevilla.

## INTRODUCCIÓN

Se trata de un paciente de 84 años con excelente vida basal, factores de riesgo cardiovascular y fibrilación auricular anticoagulada.

Se encuentra en seguimiento por lesiones nodulares violáceas inducidas e infiltradas que solo afectan a los miembros superiores, llamando la atención su simetría. Se realiza una biopsia en la mano izquierda en mayo de 2022 para su estudio (**Figuras 1 y 2**).

Consulta en urgencias en dos ocasiones por persistencia del sangrado tras la biopsia cutánea, precisando electrocoagulación y transfusión de un concentrado de hematíes. Se suspende la anticoagulación e ingresa para completar el estudio.



Figura 1.



Figura 2.





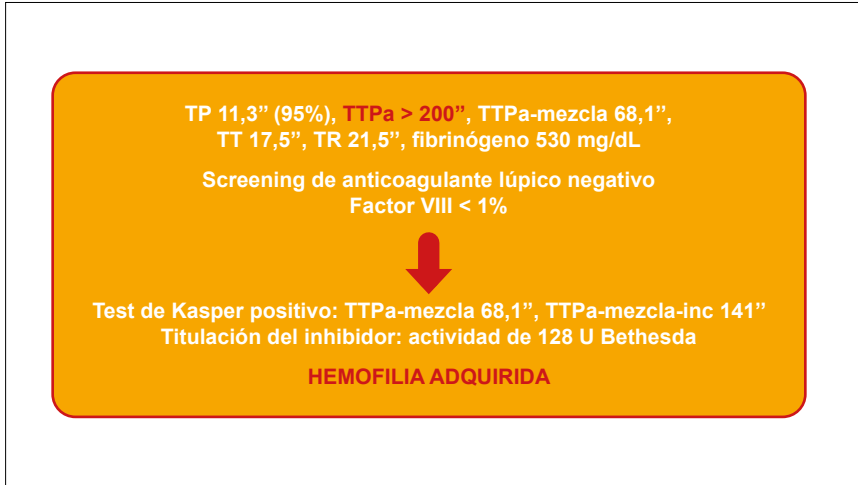
**Figura 3.**

## DESARROLLO

Durante el ingreso se produce un hematoma muy extenso tras moverlo (**Figura 3**), que se extiende por toda la cara lateral derecha del tórax, el costado y hasta la zona posterior, no a tensión. Se acompaña de discreta anemia (hemoglobina -Hb-: 9 g/dL) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) muy alargado (123,1 s), a pesar de haber suspendido la anticoagulación, con un tiempo de protrombina (TP) normal (12,9 s). Sus familiares refieren que desde hace años tenía gran tendencia al sangrado y a hematomas extensos.

En este punto, se interconsulta con hematología, que completa el estudio de alargamiento del TTPa por diátesis hemorrágica cutánea, con los resultados que se muestran en la **Figura 4**.

Se confirma el diagnóstico de hemofilia adquirida e inicia el tratamiento con metilprednisolona y ciclofosfamida diarios. Ante la ausencia de sangrado activo, no precisa tratamiento *by-pass*.



**Figura 4.**

En los días sucesivos, el paciente no vuelve a tener clínica hemorrágica y progresivamente se corrige el TTPa. Como complicaciones, presenta episodios de *delirium* con necesidad de medicación durante su ingreso hospitalario de forma casi constante. La biopsia cutánea realizada por dermatología no arroja hallazgos reseñables.

Al alta, mantiene el deterioro general, la malnutrición secundaria y el deterioro neurológico, pero sin semiología hemorrágica.

La analítica al alta de julio de 2022 muestra los siguientes resultados:

- Hemograma: Hb 10 g/dL, plaquetas 280.000, leucocitos 8.000, neutrófilos 6.100.
- Coagulación: TP 13,7'' (73%), **TTPa 49,9''**, TTPa mezcla 46,1'' (no corrige por presencia de inhibidor).

En consultas externas, se comienza gradual de esteroides orales y ciclofosfamida, manteniendo un TTPa normal (25,8'').



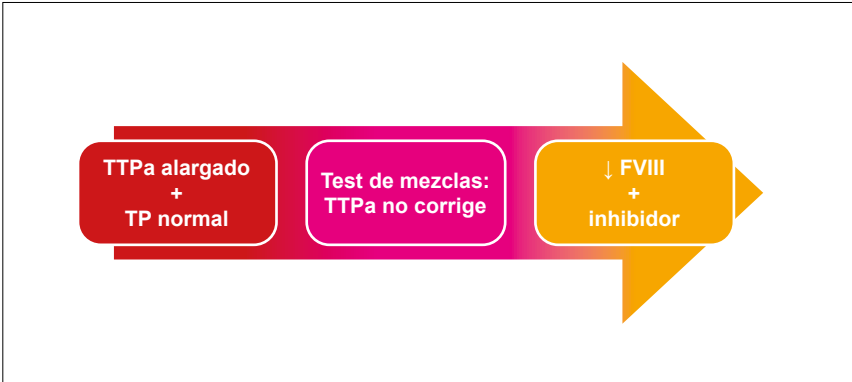


Figura 5.

## CONCLUSIONES

- ▶ La hemofilia adquirida es una enfermedad autoinmune producida por el desarrollo de autoanticuerpos dirigidos contra algunas de las proteínas de la coagulación, siendo lo más frecuente los dirigidos contra el factor FVIII de la coagulación.
- ▶ Se debe sospechar en pacientes con un sangrado excesivo sin coagulopatía previa con un alargamiento inexplicable del TTPa con TP normal.
- ▶ Para la confirmación diagnóstica es preciso realizar un test de mezclas (Figura 5) y de Kasper, así como descartar la presencia de anticoagulante lúpico. Si el *screening* de anticoagulante lúpico es negativo se deberá dosificar factores de la coagulación y titular el inhibidor.
- ▶ El tratamiento de la hemofilia adquirida consiste por una parte en tratar la hemorragia y, por otra, en eliminar el inhibidor.

# Hemofilia adquirida: revisión de dos casos clínicos de nuestro centro

**A.B. Acevedo García, M.ªM. Fernández Sánchez**

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

## INTRODUCCIÓN

La hemofilia adquirida (HA) es un trastorno autoinmune causado por la formación espontánea de autoanticuerpos que inhiben la actividad procoagulante de las proteínas del sistema hemostático, afectando principalmente al FVIII y más raramente al FX. En función de la titulación del FVIII y su inhibidor específico se realiza un tratamiento estratificado.

## DESARROLLO

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo a través de la historia clínica digital de dos casos clínicos de HA tratados y en seguimiento en nuestro servicio.

El primer caso trata de un varón de 73 años con antecedentes personales (AP) de diabetes mellitus 2, hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica revascularizada con *stent* y Parkinson, que acude a urgencias





por hematomas en el miembro superior izquierdo y posteriormente en los miembros derechos superior e inferior.

En urgencias se observó un hemograma normal y una coagulación básica con alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) de 45,6 segundos, corregido con test de mezclas a 33,8 segundos, y no se llegó a contactar con hematología de guardia. Cuando se remitió a la consulta, se amplió el estudio con factores de la vía intrínseca, mostrando un FVIII del 10% e inhibidor específico de FVIII positivo del 25% (control 95%), con 1,7 Unidades de Bethesda (UB).

Siguiendo las recomendaciones de Tiede *et al.* de 2020, dado un FVIII  $\geq 1\%$  y un título de inhibidor  $\leq 20$  UB, se inició tratamiento inmunosupresor de primera línea con prednisona (1 mg/kg) durante 3 semanas, obteniendo respuesta, tras lo que se realizó descenso durante 5 semanas. Una semana después, se objetivó recaída con descenso del FVIII y aparición de inhibidor a bajo título, por lo que se trató en segunda línea con ciclofosfamida 50 mg/24 h 4 semanas, asociada a corticoterapia. Se obtuvo respuesta completa; sin embargo, aparece una nueva recaída 3 meses después, iniciando tratamiento de tercera línea con rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> semanal durante 4 semanas y alcanzando respuesta completa.

El segundo caso muestra una mujer de 86 años con AP de enfermedad renal crónica, HTA, dislipemia y obesidad, que acude a urgencias por hematomas diseminados en los miembros superiores y hematoma en el muslo izquierdo, objetivándose anemia franca en el hemograma. En la coagulación básica, presentaba alargamiento del TTPa de 78 segundos, que no corrige con el test de mezclas, siendo de 45 segundos, y un FVIII del 1,7%.

La paciente ingresó, recibiendo tratamiento inicial con prednisona (1 mg/kg) durante 3 semanas y NovoSeven® (rFVIIa) ajustado según la evolución clínica. Posteriormente, siguiendo las recomendaciones de Tiede *et al.* (FVIII  $> 1\%$  o título de inhibidor  $> 20$  UB), se añadió ciclofosfamida 50 mg/24 h 3 semanas, ya que se objetivó un inhibidor de alto título, con 33 UB. Tras dicho tratamiento, se obtuvo respuesta completa y se realizó descenso de los corticoides durante 3 meses.



## CONCLUSIONES

- ▶ Las recomendaciones publicadas por Tiede *et al.* en 2020 nos permiten guiar el manejo inicial de estos pacientes.
- ▶ En aquellos con FVIII < 1% o título de inhibidor > 20 UB se sugiere la terapia inicial combinada con esteroides junto a ciclofosfamida o rituximab.
- ▶ En pacientes con FVIII  $\geq$  1% o título de inhibidor  $\leq$  20 UB, sin embargo, se recomienda uso de esteroides en monoterapia, ya que el beneficio de los regímenes más intensos es incierto y el riesgo de complicaciones infecciosas supera el riesgo hemorrágico.



