

Hemofilia adquirida tipo A en cuidados intensivos. Reporte de casos

Acquired hemophilia type A in the intensive care unit. Case reports

Luis Alejandro Sánchez-Hurtado^{1*}, Otoniel Toledo-Salinas², Antonio Landaverde-López³, Saira Sanjuana Gómez-Flores², Brigitte del Carmen Tejeda-Huezo² y José Ángel Baltazar-Torres²

Resumen

Introducción: La hemofilia adquirida tipo A (HAA) es una condición rara y mortal. La ocasionan autoanticuerpos contra el factor VIII. Es un reto diagnóstico y terapéutico, con potencial desarrollo de complicaciones, las cuales pueden poner en riesgo la vida de quien las presenta.

Casos clínicos: Presentamos dos casos de pacientes con trastornos de la coagulación y sangrado, con HAA diagnosticada por tiempo parcial de tromboplastina activado prolongado de forma aislada, corrección tardía con plasma, presencia de inhibidor del factor VIII de la coagulación y disminución de la actividad del factor VIII. El primer caso presentó una neoplasia y el segundo estaba en el puerperio, como factores de riesgo. La gravedad de la condición y el riesgo de complicaciones o muerte hicieron necesaria la atención en una unidad de cuidados intensivos.

Conclusiones: La HAA es una condición clínica rara y de alta mortalidad. En pacientes en estado crítico con hemorragia persistente y alteraciones de las pruebas de coagulación debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial. Su manejo es multidisciplinario y los tratamientos hemostático e inmunosupresor deben ser administrados de manera temprana.

Palabras clave: Hemofilia A; Enfermedad Crítica; Hemorragia; Inmunosupresores

Abstract

Background: Acquired hemophilia type A (AHA) is a rare and deadly condition. It is caused by autoantibodies to factor VIII. It is a diagnostic and therapeutic challenge with the potential development of complications, which can put at risk the life of the person presenting it.

Case reports: We present two cases of patients that have bleeding and bleeding disorders, with the diagnosis of AHA diagnosed by activated partial thromboplastin time prolonged in isolated form, late correction with plasma, presence of factor VIII inhibitor of coagulation and decreased activity of factor VIII. The first case had a neoplasm and the second was in the puerperium, as risk factors. The severity of the condition and the risk of complications and/or death make it necessary to receive care in an intensive care unit.

Conclusions: AHA is a rare clinical condition with high mortality. In patients in critical condition with persistent hemorrhage and alterations in the coagulation tests, it should be considered as part of the differential diagnosis. The management of this entity is multidisciplinary, and hemostatic and immunosuppressive treatments must be provided early.

Keywords: Hemophilia A; Critical Illness; Hemorrhage; Immunosuppressive Agents

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Unidad de Cuidados Intensivos. Ciudad de México; ²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”. Ciudad de México; ³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Traumatología y Ortopedia No. 21, Unidad de Cuidados Intensivos. Monterrey, Nuevo León. México

Correspondencia:

*Luis Alejandro Sánchez-Hurtado
E-mail: lashmd@gmail.com

Fecha de recepción: 22/10/2018

Fecha de aceptación: 23/03/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M2000039

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(3):342-347
<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las coagulopatías se pueden definir como una condición en la cual la sangre no tiene la capacidad de formar un coágulo de manera adecuada. Sin embargo, este concepto es mucho más amplio, ya que puede incluir trastornos trombóticos e inclusive estas dos condiciones pueden coexistir.^{1,2} En los pacientes en estado crítico pueden ocurrir con relativa frecuencia, por lo que es necesario realizar siempre un adecuado abordaje clínico y de laboratorio.^{1,2,3,4}

La coagulación normal implica un adecuado balance entre los elementos procoagulantes y anticoagulantes. Sin embargo, cualquier condición aguda, como ocurre en las afecciones críticas, puede interferir en los mecanismos de regulación y desencadenar un mayor riesgo de sangrado o de un fenómeno trombótico.^{2,3,4}

Entre los distintos trastornos de la coagulación en el paciente grave podemos encontrar alteraciones de las células implicadas, como las plaquetas, deficiencias de diversas proteínas o factores de la coagulación,^{2,3,4} y en distintos escenarios clínicos se ha descrito la presencia de inhibidores de los factores de la coagulación; sin embargo, lo más común es la presencia de autoanticuerpos contra el factor VIII (FVIII).^{4,5}

La hemofilia adquirida A (HAA) es una condición clínica poco frecuente, pero potencialmente mortal, que resulta del desarrollo de autoanticuerpos contra el FVIII de la coagulación.^{5,6,7,8,9} Una pequeña proporción de pacientes desarrollan autoanticuerpos contra otros factores de la coagulación, como los factores V y IX.^{5,8} Este síndrome clínico se caracteriza por sangrado de inicio súbito en un paciente que no tiene antecedentes personales ni familiares de un trastorno hemorrágico inherente.⁵ Es necesaria una alta sospecha clínica para realizar el diagnóstico temprano e instituir el tratamiento oportuno y multidisciplinario, ya que el retraso o el tratamiento inadecuado pueden incrementar las probabilidades de morir de estos pacientes.⁷

La baja incidencia de este trastorno hematológico y la importancia que conlleva, por su altas morbilidad y mortalidad, hacen relevante la comunicación de estos casos y necesaria la revisión del tema. Por ello, presentamos la experiencia en el manejo de dos pacientes con diagnóstico de HAA que fueron tratados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y realizamos una revisión del tema.

Casos clínicos

Caso 1

Hombre de 62 años, con antecedentes personales de tabaquismo, diabetes *mellitus*, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia y cardiopatía isquémica. Siete meses antes de su ingreso al hospital inició con hematuria macroscópica intermitente e infecciones de vías urinarias de repetición. Se diagnosticó cáncer vesical urotelial de alto grado T4aNxMx y se documentó un tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) prolongado de forma aislada, con corrección tardía con plasma, presencia de inhibidor del FVIII de la coagulación y disminución de la actividad del FVIII, por lo que se agregó el diagnóstico de HAA como síndrome paraneoplásico. Previo al ingreso a la UCI se inició tratamiento con rituximab y prednisona, y se realizó de manera programada cistoprostatectomía más ureterostomía cutánea. Durante el transoperatorio tuvo un sangrado aproximado de 3000 ml y se realizó empaquetamiento pélvico. Ingresó a la UCI en el posoperatorio inmediato con diagnóstico de choque hemorrágico. En los primeros 4 días de estancia en la UCI cursó con anemia, trombocitopenia, TTPa prolongado, tiempo de protrombina normal y sangrado masivo del sitio quirúrgico, a pesar de la administración de hemocomponentes y factor VII recombinante activado (R-FVIIa) a dosis de 90 µg/kg. La actividad del FVIII se reportó en 4% y el nivel de inhibidor del FVIII fue de 38 UB/ml. El paciente fue reintervenido quirúrgicamente a los 7 días de estancia en la UCI por persistencia del sangrado, por lo que se agregaron al tratamiento FEIBA® (concentrado de complejo protrombínico activado), ácido aminocaproico y metilprednisolona durante 3 días, seguido de prednisona. A las 48 horas de iniciado el tratamiento inmunosupresor se logró inhibir el sangrado, pero el paciente tuvo deterioro por toxicidad hematológica caracterizada por anemia, neutropenia, linfocitopenia y empeoramiento de la trombocitopenia. Además, presentó neumonía nosocomial e infección de vías urinarias con cultivos positivos para *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* y *Stenotrophomonas maltophilia*. El paciente desarrolló también choque séptico, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda primario y coagulación intravascular diseminada. Falleció a los 14 días de estancia en la UCI por disfunción orgánica múltiple, sin recurrencia del sangrado.

Caso 2

Mujer de 28 años, primigesta, con antecedente de equimosis en las extremidades inferiores durante el embarazo. En el puerperio mediato presentó hematomas espontáneos en las cuatro extremidades y las pruebas de coagulación reportaron un TTPa prolongado de forma aislada, sin corrección con plasma. Posteriormente presentó un hematoma en la región de los gastrocnemios de la extremidad inferior derecha, el cual evolucionó a síndrome compartimental y choque hipovolémico, y requirió la realización de fasciotomías. Ingresó a la UCI en el posoperatorio inmediato. Durante su estancia en la UCI persistió con el TTPa prolongado, por lo que fue evaluada por el servicio de hematología, el cual solicitó la determinación de la actividad del FVIII, que se encontró en 1% y se detectó la presencia de inhibidor del FVIII, por lo que se estableció el diagnóstico de HAA. Se inició tratamiento con transfusión de concentrados eritrocitarios, plasma fresco congelado, R-FVIIIa y FEIBA®. La paciente presentó mejoría y remisión del sangrado, y egresó de la UCI sin complicaciones después de 7 días de estancia en esta.

Discusión

La HAA tiene una incidencia de 0.2 a 1.6 casos por millón de personas y año. Tiene una distribución bimodal, con un pico en los adultos jóvenes de entre 20 y 30 años de edad y un segundo pico en los adultos mayores, principalmente entre los 60 y los 80 años. En la mayoría de las poblaciones analizadas, más del 80% de los casos se presentan en personas mayores de 60 años. Se ha observado que la incidencia de HAA se incrementa a medida que avanza la edad, ya que en las personas menores de 65 años existen aproximadamente 0.28 casos por millón de personas por año, mientras que en aquellas entre los 65 y los 85 años la incidencia se incrementa a 5.97, y hasta 16.6 por millón de personas por año en los mayores de 85 años.^{4,5,6,7,8,9}

Se ha observado un ligero predominio de mujeres en el grupo de pacientes jóvenes, sobre todo asociado al embarazo, mientras que en el grupo de adultos mayores hay un ligero predominio en los hombres.^{4,5,6,7,8,9} En México no existe un registro de la frecuencia y de las características de esta condición clínica; únicamente hay reportes aislados, principalmente en mujeres jóvenes.^{10,11}

La mortalidad de la HAA se reporta entre el 6% y 44%. La mayoría de las defunciones ocurren en las

primeras semanas de iniciado el trastorno.^{5,6,12} La principal causa de muerte es la sepsis (33%), sobre todo en los pacientes que recibieron la combinación de ciclofosfamida y esteroides.^{8,9} El sangrado es la causa de muerte solo en el 4-6% de los casos.^{2,9,10}

La HAA resulta de la generación de autoanticuerpos contra el FVIII de la coagulación, generalmente del tipo inmunoglobulina G (IgG) k4, que ocurre en pacientes con alguna enfermedad concomitante o con antecedentes relevantes, como el embarazo. Numerosas condiciones patológicas se han asociado con el desarrollo de inhibidores del FVIII de la coagulación, las cuales incluyen neoplasias linfoproliferativas, tumores sólidos, enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos hematológicos, enfermedades respiratorias, diabetes *mellitus* e infecciones virales (hepatitis B y C, herpes virus 8 y más raramente virus de la inmunodeficiencia humana). La administración de algunos fármacos, como sulfas y fenitoína, también se ha asociado al desarrollo de inhibidores del FVIII. En aproximadamente el 10% de los casos, los autoanticuerpos contra el FVIII aparecen durante el embarazo o en los primeros 3 meses posteriores al parto, en especial en primigestas. Sin embargo, hasta en el 50% de los casos el desarrollo de autoanticuerpos contra el FVIII ocurre en personas sin una enfermedad concomitante y sin antecedentes relevantes (autoanticuerpos espontáneos).¹⁰

El diagnóstico de HAA requiere una alta sospecha clínica, que se confirma con los hallazgos de laboratorio. La ausencia de antecedentes familiares o personales de trastornos de la coagulación, además de la manifestación clínica más importante, que es la aparición de un sangrado súbito posterior a un trauma trivial (colocación de un acceso venoso, inyección intramuscular o evento quirúrgico menor), hacen que deba considerarse el diagnóstico de HAA.^{7,8,9,10,11,12} Cualquier sitio del cuerpo es una fuente potencial de sangrado. En más del 80% de los casos, los pacientes con inhibidores del FVIII presentan sangrado en la piel, el músculo, los tejidos blandos y las membranas mucosas (epistaxis, sangrado de los tractos gastrointestinal o urinario, hematoma retroperitoneal). La hemartrosis es poco frecuente en la HAA y es una manifestación típica de la deficiencia congénita de FVIII.^{7,8,12} Además del sangrado espontáneo importante e incoercible, existe prolongación aislada del TTPa.¹² Diversas condiciones pueden producir un incremento aislado del TTPa, como la presencia de anticoagulante lúpico, la deficiencia de algún factor de la coagulación, el uso de heparina o la presencia de algún inhibidor de los factores de la coagulación.⁹ Los valores bajos aislados de

FVIII son sugestivos de HAA y la confirmación diagnóstica se logra mediante la determinación positiva del inhibidor del FVIII, con valores de 1 UB/ml, cantidad que es suficiente para neutralizar el 50% de la actividad del FVIII en el plasma normal. Sin embargo, en la mayoría de los casos no existe una correlación entre la intensidad del sangrado y los títulos de FVIII o de inhibidor del FVIII.^{6,12}

Se han propuesto los siguientes criterios para el diagnóstico de HAA: concentraciones plasmáticas de FVIII < 30% y títulos de autoanticuerpos contra el FVIII \geq 1 UB/ml.⁵ Las bajas concentraciones de FVIII, las altas concentraciones de inhibidor del FVIII y los altos requerimientos de concentrados eritrocitarios se consideran factores de mal pronóstico.⁷

El tratamiento de la HAA debe ser multidisciplinario. Incluye la evaluación por un hematólogo que pueda iniciar y guiar el tratamiento adecuado. De acuerdo con la evolución del enfermo, puede ser necesaria la participación de los servicios quirúrgicos o de la UCI. La atención del paciente debe enfocarse en tres ejes: el control del sangrado, la erradicación del inhibidor y el tratamiento de la causa subyacente cuando es factible.⁹

El control del sangrado y la erradicación del inhibidor conforman la primera parte del tratamiento. Los pacientes con un evento de sangrado agudo y títulos bajos de autoanticuerpos pueden ser tratados con plasma.^{13,14} Sin embargo, en aquellos con títulos altos de autoanticuerpos se ha sugerido iniciar con una terapia de derivación (*bypass therapy*) con FEIBA® o R-FVIIa.^{9,10} El R-FVIIa incrementa la formación de trombina y activa la cascada de la coagulación, lo que resulta en un incremento en la formación del coágulo en los sitios de lesión vascular.^{9,15,16} Se ha observado que cuando se utiliza como primera opción terapéutica, el R-FVIIa logra una respuesta favorable en el 80-100% de los casos; cuando se utiliza como segunda línea, funciona en el 75% de los casos, y solo en el 17% cuando se utiliza como opción terapéutica de rescate.^{9,10,15,16} La dosis óptima de R-FVIIa no ha sido definida. Se ha sugerido utilizar 90 μ g/kg cada 2-3 horas hasta alcanzar un efecto hemostático adecuado.^{9,10,11} El FEIBA® es el agente más utilizado. Existen numerosos reportes de la efectividad y la seguridad del uso de FEIBA® para el control de eventos agudos de sangrado en pacientes con HAA. Su efectividad es de alrededor del 86%. La dosis recomendada es de 50-100 UI/kg cada 8-12 horas, con una dosis máxima de 200 UI/kg por día.

La eficacia de estos fármacos es similar, por lo que la elección de alguno de ellos depende principalmente de la preferencia del médico o de la disponibilidad del

medicamento.^{9,15} Debe considerarse que estos fármacos fueron comparados únicamente en pacientes con hemofilia hereditaria con inhibidores y hemorragia articular. En estos enfermos, ambos compuestos mostraron un alto porcentaje de éxito (78% para FEIBA® y R-FVIIa).^{16,17} Tales resultados fueron confirmados en el estudio EACH2, en el que la tasa de respuesta al sangrado fue bastante adecuada (93.3% para FEIBA® y 91.2% para R-FVIIa).^{9,10} No existen pruebas de laboratorio disponibles para monitorizar la terapia con estos fármacos, por lo que la eficacia del tratamiento se debe guiar por el juicio clínico.⁹ Es importante considerar los efectos secundarios de estos agentes, que incluyen infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis arterial y venosa, embolia pulmonar y evento vascular cerebral.^{9,18,19}

Los pacientes con HAA deben ser sometidos a la eliminación del inhibidor para restaurar la hemostasia normal. A pesar de la escasa literatura, diversos autores recomiendan el uso de tratamiento inmunosupresor con esteroides y agentes citotóxicos, en un intento por erradicar rápidamente el inhibidor y disminuir el tiempo de exposición en los pacientes con riesgo de sangrado.^{13,19} El uso de prednisona con o sin ciclofosfamida es el tratamiento de elección. En los pacientes con persistencia del inhibidor puede utilizarse rituximab en combinación con prednisona. Sin embargo, la dosis y la duración del tratamiento con rituximab no están bien establecidas.^{11,15,20,21} El tratamiento inmunosupresor, en particular la combinación de esteroides con ciclofosfamida, se asocia con efectos secundarios frecuentes, como sepsis, neutropenia y descontrol glucémico.^{11,15} Los cuales hay que tener en consideración al indicar esa combinación. Una proporción sustancial de pacientes (25-41%) experimenta cierto grado de toxicidad directamente atribuible a la inmunosupresión, y la mortalidad atribuible a ella ocurre en el 12% de los casos.²¹

Existe la posibilidad de fracaso del tratamiento, el cual debe sospecharse cuando no hay disminución de la intensidad del sangrado, hay sangrado continuo después de 24-48 horas de haber iniciado el tratamiento, aparece sangrado en un sitio nuevo, hay incremento del dolor asociado a un hematoma, no hay mejoría en los parámetros de laboratorio a pesar de la transfusión de concentrados eritrocitarios o existe evidencia de persistencia del sangrado en los estudios de imagen.^{11,21} En estos casos, las opciones terapéuticas incluyen el cambio de un agente por otro o el uso combinado. En los pacientes con sangrado profuso, se ha sugerido que la modificación de la estrategia de

tratamiento se realice en menos tiempo. Sin embargo, debe considerarse que la combinación o el cambio de agentes puede incrementar el riesgo de efectos secundarios indeseables o de complicaciones.^{9,22}

En los pacientes con sangrado grave, con títulos altos de autoanticuerpos y refractarios al manejo convencional de puenteo, pueden considerarse algunas opciones de rescate, como el uso de inmunoadsorción para la eliminación del inhibidor mediante el protocolo Bonn-Malmö modificado. De acuerdo con Zeitler, *et al.*,²³ este protocolo consiste en el uso de inmunoadsorción en los días 1 a 5 con un volumen total de recambio de 2.5 a 3 veces, administración de IgG los días 5 a 7 a dosis de 0.3 g/kg al día, terapia inmunosupresora con ciclofosfamida a dosis de 1-2 mg/kg al día y prednisona a dosis de 1 mg/kg al día desde el día 1 hasta la remisión, y administración de FVIII a dosis de 100-200 UI/kg cada 6 horas con reducción de la dosis durante el ciclo de tratamiento.⁹

Existen algunas consideraciones sobre el tratamiento que se deben tener en cuenta, ya que influyen en el pronóstico de los pacientes. Se ha observado que, de los enfermos que mostraron remisión completa con la primera línea del tratamiento, hasta el 12-18% presentaron recaída. Una condición que puede asociarse a este resultado es que no existe consenso sobre la duración de la inmunosupresión ni sobre la velocidad con la que debe retirarse. Estos dos factores pueden impactar en el riesgo de recaída y en el desarrollo de toxicidad asociada al tratamiento.^{9,14,15,20} En una encuesta realizada en el Reino Unido se halló que la duración del tratamiento inmunosupresor dependía principalmente de la ausencia del inhibidor y de la normalización de la concentración del FVIII, aunque el tratamiento también se suspendió si se observaba un incremento en la concentración del FVIII sin alcanzar la normalización.²⁴

La transfusión de hemocomponentes es parte del tratamiento de soporte. En un análisis sobre el consumo de hemocomponentes en una serie de casos, se encontró que el consumo promedio de concentrados eritrocitarios fue de 13 unidades (rango de 0 a 38).^{25,26}

Se considera remisión parcial de la HAA cuando existe recuperación de las concentraciones plasmáticas de FVIII hasta el 30% o una disminución de los títulos de inhibidor del FVIII < 5 UB/ml. La remisión completa se define como la presencia de valores plasmáticos de FVIII $> 50\%$, títulos de inhibidor del FVIII ≤ 0.6 UB/ml y ausencia de sangrado.^{9,21} La persistencia de títulos elevados del inhibidor del FVIII se considera de mal pronóstico.^{24,25}

Conclusiones

La HAA es una enfermedad rara que se asocia a tasas elevadas de mortalidad. En los pacientes en estado crítico con hemorragia persistente y alteraciones de las pruebas de coagulación debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial. La confirmación del diagnóstico se realiza con la detección de títulos de inhibidor del FVIII > 1 UB/ml. Su manejo debe ser multidisciplinario y el tratamiento hemostático e inmunosupresor deber ser instituido de manera temprana, aunque con precaución debido a sus potenciales efectos secundarios deletéreos, sobre todo en los adultos mayores.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado ninguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Hunt B. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med.* 2014;370(9):847-59.
2. Gulati D, Novak A, Stanworth S. Common haemostasis issues in major bleeding and critical illness. *Clin Med (Lond).* 2018;18(4):320-3.
3. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care.* 2006;10(4):222.
4. Wheeler A, Rice T. Coagulopathy in critically ill patients: part 2-soluble clotting factors and hemostatic testing. *Chest.* 2010;137(1):185-94.
5. Hurwitz A, Massone R, Lopez BR. Acquired bleeding disorders. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(6):1123-45.
6. Batty P, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, et al. A national survey of immunosuppression strategies for acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2015;21(1):e73-6.

7. Tagariello G, Sartori R, Radossi P, Risato R, Roveroni G, Tassinari C, et al. Acquired haemophilia A as a blood transfusion emergency. *Blood Transfus.* 2008;6(1):8-11.
8. Tufano A, Coppola A, Guida A, Cimino E, De Gregorio A, Cerbone A, et al. Acquired haemophilia A in the elderly: case reports. *Curr Geront Ger Res.* 2010;2010:927503. doi: 10.1155/2010/927503
9. Baudo F, Caimi T, Cataldo F. Diagnosis and treatment of acquired haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16(102):102-6. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02232
10. Sborov D, Rodgers G. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haemat.* 2013;161(2):157-65. doi: 10.1111/bjh.12228
11. García-Chávez J, Vela-Ojeda J, García Manzano A, Majluf-Cruz A. Respuesta a largo plazo con rituximab en una paciente con hemofilia adquirida. *Rev Invest Clin.* 2011;63(2):210-2.
12. Martínez-Murillo C, Quintana-González S, Ambriz-Fernández R, Domínguez-García V, Rodríguez-Moyado H, Arias-Jaloma J, et al. Informe de dos casos con enfermedad de von Willebrand adquirida y uno con hemofilia A adquirida. *Rev Invest Clin.* 1995;47(3):211-6.
13. Chai-Adisaksopha C, Rattaritramrog E, Norasetthada L, Tantiworawit A, Nawarawong W. Younger age at presentation of acquired haemophilia A in Asian countries: a single centre study and systematic review. *Haemophilia.* 2014;20(3):e205-10.
14. Bong J, Guillet B, Cam-Duchez V, Goudemand J, Levesque H. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto Anticorps au Cours de l'Hémophilie Acquise) registry. *Haemophilia.* 2013;19(4):564-70.
15. Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2011;9(Suppl 1):226-35.
16. Croom KF, McCormack PL. Recombinant factor VIIa (epitacog alfa). A review of its use in congenital hemophilia with inhibitors, acquired hemophilia, and other congenital bleeding disorders. *Biodrugs.* 2008;22(2):121-36.
17. Franchini M, Lippi G. Von Willebrand factor-containing factor VIII concentrates and inhibitors in haemophilia A. A critical literature review. *Thromb Haemost.* 2010;104(5):931-40.
18. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven comparative (FENOC) study. *Blood.* 2007;109(2):546-51.
19. Ehrlich H, Henzl M, Gomperts E. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year complication of thrombotic adverse events. *Haemophilia.* 2002;8(2):83-90.
20. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Hematologica.* 2009;94(4):566-75.
21. Xu Y, Zhang X, Zhao Y, Zhao L, Qiu H, Wu D. Successful treatment of a patient with acquired haemophilia A with a combination of a low dose rituximab and recombinant human FVIIa. *Haemophilia.* 2013;19(2):e84-102.
22. Ingerslev J, Hvitfeldt L, Sosresen B. Factor VIIa: use in patients with hemophilia. *TATM.* 2002;5(5 Suppl):15-9.
23. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Panek D, Goldmann G, Vidovic N, Hermann H, et al. Extracorporeal treatment for acute and long term outcome patients with life threatening acquired hemophilia. *Transfus Med Hemother.* 2012;39(4):264-70.
24. Collins P, Hirsch S, Baglin T, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: A 2 years national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood.* 2007;109(5):1870-7.
25. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Thabane L, Lorio A. A systematic review of definitions and reporting of bleeding outcome measures in haemophilia. *Haemophilia.* 2015;21(6):731-5.
26. Zeitler H, Merzenich G, Goldmann G, Vidovic N, Brackmann H, Oldenburg J. The relevance of the bleeding severity in the treatment of acquired haemophilia – an update of a single centre experience with 67 patients. *Haemophilia.* 2010;16(102):95-101.

Cómo citar este artículo:

Sánchez-Hurtado LA, Toledo-Salinas O, Landaverde-López A, Gómez-Flores SS, Tejeda-Huezo BC, Baltazar-Torres JA. Hemofilia adquirida tipo A en cuidados intensivos. Reporte de casos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58(3):342-347.