



*Hemofilia A adquirida: presentación en paciente con Artritis Reumatoidea.  
¿Existe algún vínculo entre ambas?. Relato de caso clínico*

*Acquired hemophilia A: presentation in a patient with rheumatoid arthritis: Is  
there a link between the two?. Clinical case report*

*Hemofilia A adquirida: apresentação em paciente com artrite reumatóide: existe  
ligação entre as duas?. Relato de caso clínico*

Yazmin Mirella Sánchez Cevallos<sup>I</sup>  
[jazmin261@msn.com](mailto:jazmin261@msn.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-2440-9487>

Bolívar Javier Esparza Rendón<sup>II</sup>  
[bsparza@gmail.com](mailto:bsparza@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-6354-1432>

Rossibel Alexandra Vásquez Serrano<sup>III</sup>  
[rossibelvasquez@gmail.com](mailto:rossibelvasquez@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0005-9136-791X>

Willan Estalin Pilliza Pacha<sup>IV</sup>  
[estalinpilliza@hotmail.com](mailto:estalinpilliza@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0003-1209-6388>

**Correspondencia:** [jazmin261@msn.com](mailto:jazmin261@msn.com)

Ciencias de la Salud  
Reporte de Caso

\***Recibido:** 29 de diciembre de 2023 \***Aceptado:** 12 de enero de 2024 \* **Publicado:** 29 de marzo de 2024

- I. Médico; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador.
- II. Médico; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador.
- III. Médico; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador.
- IV. Licenciado en Enfermería; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador.

## Resumen

La Hemofilia A adquirida (AHA) es una rara pero grave enfermedad hemorrágica causada por autoanticuerpos que inhiben el factor de coagulación VIII (FVIII). El tratamiento se centra en controlar el sangrado y erradicar el inhibidor, siendo los agentes de derivación y el FVIII humano o porcino el estándar actual. Afecta tanto a hombres como a mujeres, con mayor incidencia en la población de edad avanzada y en asociación con enfermedades como la malignidad, otras enfermedades autoinmunes y el embarazo. Aproximadamente la mitad de los casos son idiopáticos. Las tasas de mortalidad se sitúan en torno al 30%, siendo las neoplasias, enfermedades autoinmunes, fármacos y el postparto las asociaciones más comunes. Los síntomas clínicos incluyen hemorragias espontáneas en diferentes tejidos. El diagnóstico se confirma en laboratorio mediante la identificación de niveles reducidos de FVIII y la titulación del inhibidor. Se debe considerar un diagnóstico diferencial completo, especialmente en pacientes con hemorragias recientes. Se presenta un caso clínico de AHA en una paciente con Artritis Reumatoidea tratada con Infliximab. El manejo incluyó reposición de factor y terapia inmunosupresora. La asociación entre AHA y Artritis Reumatoidea es poco común pero puede empeorar el pronóstico. Los pacientes con AHA deben ser seguidos de cerca debido a la alta tasa de recaída. Se recomienda sospechar AHA en pacientes con Artritis Reumatoidea y hemorragias espontáneas junto con un tiempo de tromboplastina prolongado. Los glucocorticoides combinados con agentes inmunosupresores son el tratamiento preferido, y en caso de fracaso, el Rituximab puede ser una opción. En casos de hemorragia grave, se debe considerar la administración de Complejo Protrombínico Activado y rFVIIa.

**Palabras Claves:** Hemofilia A Adquirida, Factor VIII, Autoanticuerpos, Artritis Reumatoidea, Tiempo de tromboplastina parcial activada.

## Abstract

Acquired Hemophilia A (AHA) is a rare but serious bleeding disorder caused by autoantibodies that inhibit factor VIII (FVIII) coagulation. Treatment focuses on controlling bleeding and eradicating the inhibitor, with bypassing agents and human or porcine FVIII being the current standard. It affects both men and women, with higher incidence in the elderly population and association with diseases such as malignancy, other autoimmune diseases, and pregnancy. About

half of the cases are idiopathic. Mortality rates are around 30%, with neoplasms, autoimmune diseases, drugs, and postpartum being the most common associations. Clinical symptoms include spontaneous bleeding into various tissues. Diagnosis is confirmed in the laboratory by identifying reduced levels of FVIII and titrating the inhibitor. A complete differential diagnosis should be considered, especially in patients with recent bleeding. A clinical case of AHA in a patient with Rheumatoid Arthritis treated with Infliximab is presented. Management included factor replacement and immunosuppressive therapy. The association between AHA and Rheumatoid Arthritis is uncommon but can worsen the prognosis. Patients with AHA should be closely monitored due to the high recurrence rate. AHA should be suspected in patients with Rheumatoid Arthritis and spontaneous bleeding along with prolonged activated partial thromboplastin time. Glucocorticoids combined with immunosuppressive agents are the preferred treatment, and in case of failure, Rituximab may be an option. In cases of severe bleeding, consideration should be given to the administration of Activated Prothrombin Complex and rFVIIa.

**Keywords:** Acquired Hemophilia A, Factor VIII, Autoantibodies, Rheumatoid Arthritis, Activated Partial Thromboplastin Time.

## Resumo

A hemofilia A adquirida (AHA) é um distúrbio hemorrágico raro, mas grave, causado por autoanticorpos que inibem a coagulação do fator VIII (FVIII). O tratamento se concentra no controle do sangramento e na erradicação do inibidor, sendo os agentes de bypass e o FVIII humano ou suíno o padrão atual. Afeta tanto homens quanto mulheres, com maior incidência na população idosa e associação com doenças como neoplasias, outras doenças autoimunes e gravidez. Cerca de metade dos casos são idiopáticos. As taxas de mortalidade giram em torno de 30%, sendo neoplasias, doenças autoimunes, medicamentos e pós-parto as associações mais comuns. Os sintomas clínicos incluem sangramento espontâneo em vários tecidos. O diagnóstico é confirmado laboratorialmente pela identificação de níveis reduzidos de FVIII e pela titulação do inibidor. Um diagnóstico diferencial completo deve ser considerado, especialmente em pacientes com sangramento recente. É apresentado um caso clínico de AHA em paciente com Artrite Reumatoide tratado com Infliximabe. O manejo incluiu reposição de fatores e terapia imunossupressora. A associação entre AHA e artrite reumatóide é incomum, mas pode piorar o prognóstico. Pacientes com AHA devem ser monitorados de perto devido à alta taxa de

recorrência. Deve-se suspeitar de AHA em pacientes com artrite reumatóide e sangramento espontâneo juntamente com tempo prolongado de tromboplastina parcial ativada. Os glicocorticoides combinados com agentes imunossupressores são o tratamento de escolha e, em caso de falha, o Rituximabe pode ser uma opção. Em casos de sangramento grave, deve-se considerar a administração de Complexo de Protrombina Ativado e rFVIIa.

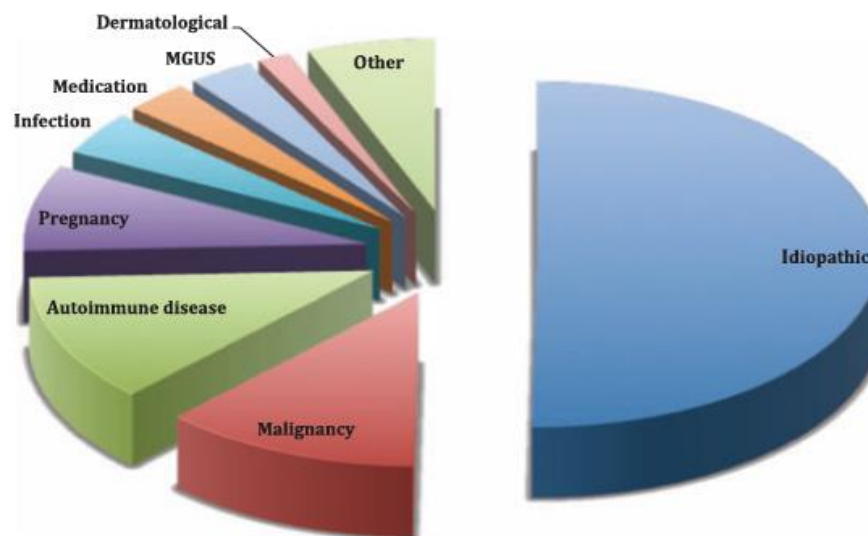
**Palavras-chave:** Hemofilia A adquirida, Fator VIII, Autoanticorpos, Artrite Reumatóide, Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada.

## Introducción

La hemofilia A adquirida (AHA) es un trastorno hemorrágico grave poco común causado por autoanticuerpos inhibidores generalmente de clase IgG dirigidos contra el factor de coagulación VIII (FVIII). Los principios del tratamiento consisten en controlar el sangrado y erradicar el inhibidor, los agentes de derivación y el FVIII humano o porcino son actualmente el estándar de atención(1)(2).

Ocurre en ambos sexos, con mayor frecuencia en la población de edad avanzada y en asociaciones clínicas bien establecidas, como malignidad, otras enfermedades autoinmunes y embarazo. Sin embargo, hasta el 50% de los casos notificados siguen siendo idiopáticos(3). La incidencia es de 1.5 casos por millón de habitantes/año aumentando a 15 casos por millón de habitantes/año en mayores de 85 años. La mortalidad es del 30%. Las enfermedades más asociadas incluyen: neoplasias, autoinmunes, fármacos y el período post-parto (4).

**Figura 1.** Asociaciones documentadas con el desarrollo de autoanticuerpos contra el factor VIII y hemofilia A adquirida, adoptadas a partir de datos derivados del registro EACH2, GMSI, gammapatía monoclonal de significado indeterminado(2).



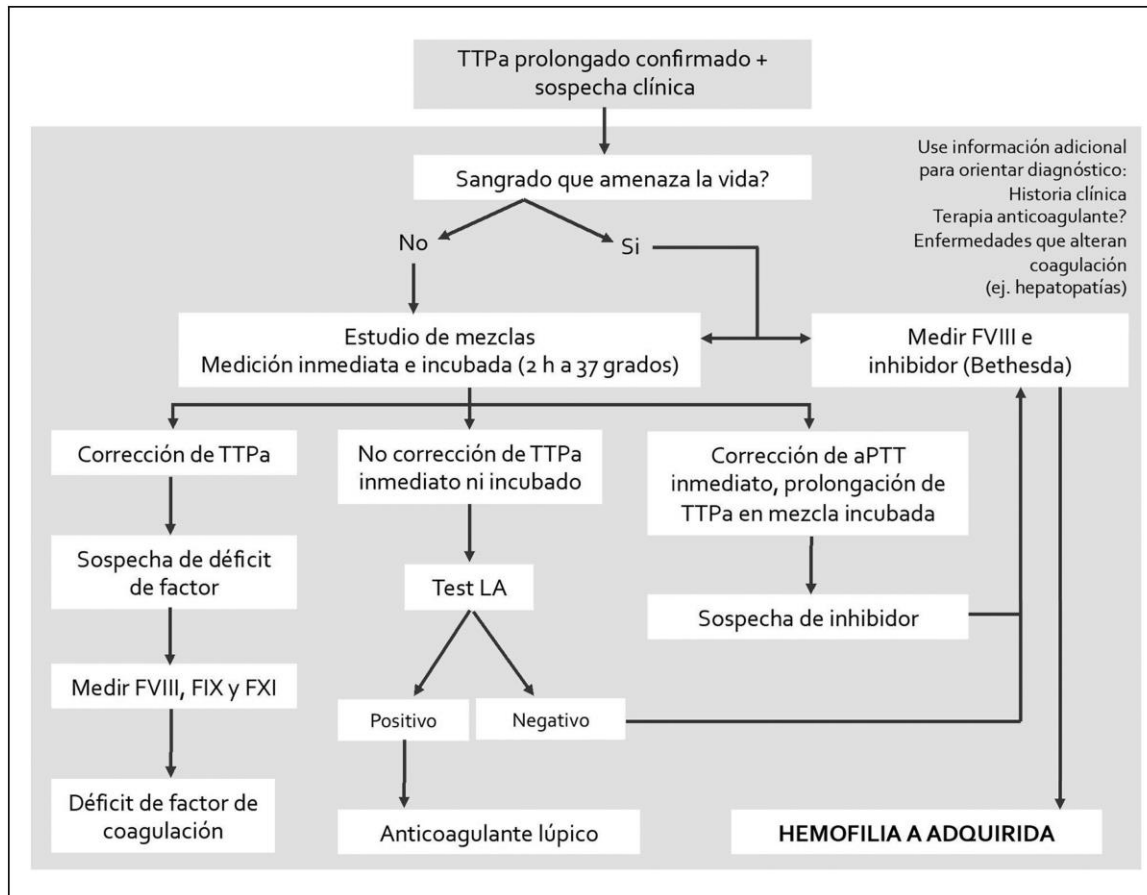
La manifestación clínica incluye principalmente hemorragias espontáneas en la piel, músculos, tejidos blandos o en mucosas. Se debe sospechar AHA cuando un paciente sin historia de sangrados presenta hemorragia y un tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado e inexplicable(5). El diagnóstico se confirma en laboratorio mediante la identificación de niveles reducidos de FVIII y la titulación del inhibidor del FVIII(6).

El diagnóstico puede tener dificultades, aunque puede ser facilitado al tener en cuenta la incidencia en la población, la historia clínica del paciente, la disponibilidad de las pruebas para realizar un diagnóstico certero, el adecuado manejo de muestras de sangre y el análisis e interpretación correspondientes de las pruebas de laboratorio.

Los distintos trastornos de la coagulación pueden exhibir manifestaciones clínicas análogas, por ende, es imperativo realizar una evaluación comprehensiva para discernir entre los posibles diagnósticos diferenciales. En pacientes con indicios de hemorragia reciente, se debe contemplar la probabilidad de autoinmunidad de diversa índole, así como trastornos hemorrágicos

congénitos, adquiridos y los efectos iatrogénicos de fármacos como las heparinas, heparinoides y anticoagulantes directos. Las pruebas de laboratorio deben ser efectuadas bajo condiciones técnicas óptimas para garantizar un diagnóstico certero.(7)

**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico de laboratorio de hemofilia A adquirida (7)



**Abreviaturas:** AHA: Hemofilia A adquirida, FVIII: factor VIII de la coagulación, AR: Artritis Reumatoidea

Siendo un trastorno de la coagulación poco común, catalogado como una enfermedad rara, los estudios revelan una alta tasa de mortalidad debido a la ocurrencia de hemorragias graves, especialmente relacionadas con enfermedades autoinmunes, neoplasias sólidas y/o hematológicas, infecciones y el uso de ciertos fármacos. Entre estos, se incluye el posible desarrollo de complicaciones asociadas al uso de anticuerpos monoclonales, utilizados en el



tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide, que es un trastorno autoinmunitario caracterizado por la respuesta errónea del sistema inmunitario contra los tejidos del cuerpo, con discapacidades físicas como su principal complicación. Por ende, el tratamiento de esta condición constituye un pilar fundamental, en el cual se incluyen los Anticuerpos Monoclonales(8).

Se presenta caso clínico poco frecuente de Hemofilia A adquirida, cuya manifestación clínica se presenta como hematomas en extremidades inferiores en una paciente diagnosticada con Artritis Reumatoidea.

### **Caso Clínico**

Femenina de 36 años de edad, con antecedente de Artritis Reumatoidea de 8 años de evolución en tratamiento con Infliximab, admitida en emergencia por hematomas en abdomen y en extremidades más alteración de coagulograma (TTP prolongado) Tiempo de protrombina (TP): 11.0, Tiempo de Tromboplastina (TTP) prolongado, Tiempo de tromboplastina: 72.70).

La exploración física revelo dolor, edema de extremidades inferiores. Se solicita dosaje de factores VIII, FIX, anticoagulante lúpico, anticuerpos antinucleares, documentándose actividad reducida de FVIII a niveles severos del 1%. Se destaca a su ingreso una anemia moderada, manejando hemoglobinas entre 7 y 9 gr/dl, con características sugestivas de hemolisis autoinmune asociada.

Diagnóstico: Hemofilia A adquirida.

### **Resultados exámenes**

Actividad de FVIII de 1%

26/01/2023

TP 12.8 INR 1.12 TPT 33.0 Leucocitos 7.42 HGB 7.4 HCT 21.7 MCV:86.5, Neutrofilos 4.89 Plaquetas 284000 Glucosa 87.80 Cloro 100.90 Potasio: 2.56, Sodio, 136.70 Urea 3.00 Creatinina 0.22 Calcio Total 6.91 Bilirrubina Directa: 7.62, Bilirrubina Indirecta 0.12, Bilirrubina Total 7.74 AST 87 ALT 28 LDH 186 Fosfatasa-Alkalina 215 Ggt 561, Amilasa 12 Globulina 2.08 Proteinas Totales 4.5 Albumina 2.4 Amonio: 126,Colinesterasa 2560.00

**Figura 3.** Paciente con Hemofilia A Adquirida A. antes de tratamiento presencia de hematomas en miembros inferiores, B. luego de inicio de esquema inmunosupresor con Ciclofosfamida y Rituximab al cabo de 3 ciclos de tratamiento. Desaparecimiento de hematomas en muslos, con persistencia de deformidad articular.



### **Evolución actual**

Paciente con mejoría clínica, disminución de ictericia, disminución de ascitis, no hepatomegalia, en laboratorio coagulograma es normal, sin citopenias. clínicamente sin sangrados.

### **Conducta y recomendaciones:**

Paciente con hemofilia a adquirida que ha venido en tratamiento con reposición de factor + inmunosupresión con pulsos de ciclofosfamida habiendo realizado un único ciclo.

### **Discusión**

La AHA es un trastorno autoinmune poco frecuente y grave basado en la depleción de FVIII mediado por anticuerpos. La AHA es fácilmente ignorada o confundida con otras enfermedades hemorrágicas. Se estima que la incidencia de AH era de 1 a 4 por millón(4).



Datos preliminares informan tasas de mortalidad del 22%; sin embargo, en estudios recientes como el de Romero et al.(9) y Corrochano et al.(10) se informó una tasa de mortalidad más baja <10%, lo que puede atribuirse a mejores agentes hemostáticos.

La Artritis Reumatoidea es una enfermedad autoinmune que afecta a las pequeñas y grandes articulaciones, se sabe que además es capaz de ocasionar daño de órganos como pulmón, corazón y ojos. Su asociación con el desarrollo de Hemofilia A adquirida es poco común, con pocos relatos en la literatura como los de Vuan (11) y Alonso (12), correspondiente al 4-8% de casos, otorgando un peor pronóstico de la enfermedad.

En nuestra experiencia cuando pacientes con AR presentan sangrados, se deben realizar pruebas de triage de coagulación y recuento de plaquetas lo antes posible. Si el TTPA se prolonga, se deben realizar pruebas adicionales para evaluar la actividad del FVIII, los inhibidores adquiridos del FVIII y el anticoagulante lúpico. Después de que se confirma el diagnóstico de AHA basado en una actividad disminuida de FVIII e inhibidores de FVIII positivos, se deben tomar intervenciones inmediatas para detener el sangrado y reducir los títulos de inhibidores confirmado por la literatura consultada.

Debido a la alta tasa general de recaída (15 a 33%), también se recomienda realizar un seguimiento de estos pacientes en concordancia con autores como Miloanesio (4), Casas (7) y Lasso y Perdomo(8).

### **Conclusiones**

Se debe sospechar de AHA en pacientes con AR que presentan sangrado espontáneo con un TTPA prolongado aislado. Los glucocorticoides combinados en combinación con agentes inmunosupresores suele ser el tratamiento preferido. Tras el fracaso, biológicos como Rituximab parece ser una buena opción. A los pacientes con hemorragia mortal y rápida y progresiva se les debe administrar Complejo Protombínico Activado y rFVIIa.

## Referencias

1. 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. *Haematologica*. abril de 2009;94(4):566–75.
2. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*. abril de 2012;10(4):622–31.
3. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. julio de 2012;120(1):47–55.
4. Milanesio M, Tabares AH, Caeiro GA, Olmedo J, Montivero AR. [Acquired hemophilia]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. marzo de 2022;79(1):57–60.
5. Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost*. julio de 2011;9 Suppl 1:226–35.
6. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano MEM, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes*. junio de 2010;3:161.
7. Casas Patarroyo Claudia Patricia, Agudelo López Claudia Del Pilar, Galvez Kenny, Lagos Ibarra Jimmy, Martínez Rojas Susan IBL. Importancia de la orientación diagnóstica en hemofilia A adquirida. *Rev Med Chil [Internet]*. 2019;147(3):334–41. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872019000300334&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872019000300334&script=sci_arttext)
8. Lasso Carlosama, Miller Perdomo Menjura MA. Relación entre el tratamiento biológico en artritis reumatoide y el desarrollo de hemofilia adquirida. revisión sistemática [Internet]. Universidad del Rosario; 2020. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/items/84e7b860-d869-4c1c-bdb5-0a6bb01656a5>
9. Romero Crespo I, Mora Herrera C, Quirante Cremades A, López Sánchez P, Gaspar

- Carreño M AMR. Agentes hemostáticos tópicos de uso quirúrgico. 2021;31(1):79–98. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-714X2021000100016](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2021000100016)
10. Corrochano-Rodríguez L, Martín BR, Caro-Alonso PÁ. Eficacia de los agentes hemostáticos para el control de hemorragias externas en sanidad militar. Rev Cuba Med Mil Vol 50, No 2 Abril - junio [Internet]. el 22 de mayo de 2021; Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1166/861>
  11. Vuan MF, Morin M-A, AÑ\pmÑ\textthreesuperiorn X, Casada V, Sosa L. Hemofilia adquirida. PresentaciÑ\textthreesuperiorn de caso clÑ\ -nico y revisiÑ\textthreesuperiorn de la bibliografÑ\ -a. Rev Uruguay Med Interna [Internet]. 2020;5:41–6. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2393-67972020000100041&nrm=iso](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972020000100041&nrm=iso)
  12. Alonso-MariÑ\pmo OL, Alonso-MariÑ\pmo AL. Hemofilia A adquirida. A propÑ\textthreesuperiorsito de un caso. Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter [Internet]. 2018;34:1–5. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892018000300009&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892018000300009&nrm=iso)