



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Medicina Humana

Hemofilia adquirida: Epidemiología, características clínicas y manejo en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú. 2012-2022

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Tito Arnol HUAMANYAURI MENDEZ

ASESORES

Walter José del Carmen PORTUGAL BENAVIDES

Gloria Antonieta CHUMPITAZ ANCHIRAICO (Coasesor)

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Portugal W. Hemofilia adquirida: Epidemiología, características clínicas y manejo en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú. 2012-2022 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Medicina Humana; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Tito Arnol Huamanyauri Mendez
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	72883801
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-3464-7243
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Walter José del Carmen Portugal Benavides
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08805500
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-4055-203X
Datos de coasesor	
Nombres y apellidos	Gloria Antonieta Chumpitaz Anchiraico
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09346059
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-3681-8587
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Humberto Ricardo Poma Torres
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06561447
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Juan Luis Malpartida Toribio
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08469053
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Daniel Angel Angulo Poblete

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10196314
Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica.
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Universidad Nacional Mayor de San Marcos Latitud -12.05819215 Longitud -77.0189181894387
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Agosto 2012 - Noviembre 2022
URL de disciplinas OCDE	Hematología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.06



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
FACULTAD DE MEDICINA



ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

Siendo las 13:00 horas del día trece de abril del año dos mil veintitrés, en la Sala de Sesiones de la Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina, se reunió el Jurado integrado por los Doctores: Humberto Ricardo Poma Torres (Presidente), Juan Luis Malpartida Toribio (Miembro), Daniel Angel Angulo Poblete (Miembro) y Walter José del Carmen Portugal Benavides (Asesor).

Se realizó la exposición de la tesis titulada **“HEMOFILIA ADQUIRIDA: EPIDEMIOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MANEJO EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. LIMA, PERÚ. 2012-2022”**, presentado por don **Tito Arnol Huamanyauri Mendez**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, habiendo obtenido el calificativo de.....**DIECISIETE (17)**.

Dr. Humberto Ricardo Poma Torres
Presidente

ME. Juan Luis Malpartida Toribio
Miembro

Mg. Daniel Angel Angulo Poblete
Miembro

Mg. Walter José del Carmen Portugal Benavides
Asesor



UNMSM

Firmado digitalmente por
FERNÁNDEZ GIUSTI VDA DE PELLA
Alicia Jesus FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 14.04.2023 09:17:47 -05:00



UNMSM

Firmado digitalmente por DELGADO
VASQUEZ Ana Estela FAU
20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 13.04.2023 18:43:07 -05:00



INFORME DE EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD : N°003/FM-EPMH/2023

1. FACULTAD	:	Medicina
2. ESCUELA PROFESIONAL	:	Medicina Humana
3. AUTORIDAD ACADÉMICA	:	Directora Escuela Profesional de Medicina Humana
4. NOMBRE DE LA AUTORIDAD ACADÉMICA	:	Deigado Vásquez, Ana Estela
5. OPERADOR DEL PROGRAMA INFORMÁTICO	:	Angulo Poblete, Daniel Ángel
6. DOCUMENTO EVALUADO	:	Tests

"HEMOFILIA ADQUIRIDA: EPIDEMIOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MANEJO EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. Lima, Perú. 2012-2022"

7. AUTOR DEL DOCUMENTO	:	HUAMANYAURI MENDEZ, Tito Arnol
8. FECHA DE RECEPCIÓN DEL DOCUMENTO EPMH:	:	22/02/2023
9. FECHA DE APLICACIÓN DEL PROGRAMA	:	22/02/2023
10. SOFTWARE UTILIZADO	:	Turnitin
11. CONFIGURACIÓN DEL PROGRAMA DETECTOR DE SIMILITUDES:	:	

- Excluye texto entrecomillados
- Excluye bibliografía
- Excluye cadenas menores a 40 palabras

12. PORCENTAJE DE SIMILITUDES SEGÚN PROGRAMA DETECTOR DE SIMILITUDES:

4 % (CUATRO POR CIENTO)

13. FUENTES ORIGINALES DE LAS SIMILITUDES ENCONTRADAS:

Anexo 1

14. OBSERVACIONES	:	Primera evaluación
15. CALIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD	:	Documento CUMPLE con criterios de originalidad.
16. FECHA DEL INFORME	:	22/01/2023

FIRMA DEL EVALUADOR



Firmado digitalmente por DELGADO
VÁSQUEZ Ana Estela PAU
20148062082 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 22.02.2023 11:57:30 -05:00

FIRMA DE LA DIRECTORA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

Dedicatoria:

*A mis padres Gaby y Tito, por su
inmenso amor, esfuerzo y confianza.*

*A mis hermanos Xary, Markos,
Wisley y Gaby, por su comprensión y
apoyo siempre.*

*A Xarentine Torres porque eres todo lo
que está bien. Linda, tú.*

*A mis abuelitos Braulio Méndez
León y Liduvina Phumbiriza Torres
que nos cuidan e iluminan en todo momento.*

*A los pacientes que padecen enfermedades
"raras y huérfanas, pero no invisibles", por su
ardua lucha con la vida, lucha por prevalecer
sus derechos y el acceso a una salud integral.*

Agradecimientos:

A la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y la facultad de Medicina San Fernando, por su tradición y excelencia académica.

Al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, por ser una de las sedes docentes más prestigiosas y académicas donde realice rotaciones y se desarrolló este trabajo de investigación.

A mis asesores de tesis la Dra. Gloria Antonieta Phumpitaz Anchiraico, el Dr. Walter José del Carmen Portugal Benavides y la licenciada Rosario Silvia Ticona Sanjinez por el entusiasmo, orientación y participación en el cumplimiento de esta presente tesis.

A mis maestros por su dedicación y abnegación en la docencia médica.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	8
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
1.1 Situación problemática	8
1.2 Formulación del problema	10
1.3 Objetivos	10
1.3.1 Objetivos general	10
1.3.2 Objetivos específicos	10
1.4 Hipótesis	11
1.5 Justificación	11
III. MARCO TEÓRICO	11
2.1 Antecedentes	11
2.2 Bases teóricas sobre el tema de investigación	17
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	25
3.1 Diseño de estudio	25
3.2 Tipo de estudio	25
3.3 Unidad de análisis	26
3.4 Población de estudio	26
3.5 Muestra de Estudio o tamaño muestral	26
3.6 Criterios de Inclusión y Exclusión	26
3.6.1 Criterios de inclusión	26
3.6.2 Criterios de exclusión	26
3.7 Variables	26
3.8 Procesamiento y análisis de datos	29
3.9 Consideraciones éticas	29
V. RESULTADOS	29
VI. DISCUSIÓN	34
VII. CONCLUSIONES	38
VIII. RECOMENDACIONES	39
IX. LIMITACIONES	40
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
XI. ANEXOS	46

RESUMEN

Introducción: La hemofilia adquirida (HA) implica el desarrollo de autoanticuerpos contra el factor VIII y es considerada una emergencia hematológica infrecuente de la edad adulta. El diagnóstico clínico-laboratorial es un reto e implica un manejo terapéutico oportuno y simultáneo con agentes de puente para el control de sangrado y terapia inmunosupresora con el fin de evitar la morbimortalidad. **Objetivo:** Describir la epidemiología, características clínicas, manejo y remisión de la HA en un hospital de referencia nacional de la Seguridad Social de Salud. **Metodología:** El estudio fue de tipo retrospectivo y corte transversal en 23 pacientes diagnosticados con HA en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins desde el año 2012 hasta el 2022. **Resultados:** El 65,2 % fue de sexo femenino, presentaron una edad media de $62,7 \pm 18,9$ cuyo rango entre va desde 34 a 89 años. El 73,9% presentó etiología de tipo idiopático y las condiciones subyacentes se asocian a lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, artritis reumatoide y puerperio. Con respecto a la presentación clínica el 91,3% presentó sangrado leve y el resto curso con metrorragia y sangrado digestivo mortal. Los valores laboratoriales al diagnóstico se evidenciaron con un tiempo de protrombina activado prolongado con una media de $83,9 \pm 18,7$; una prueba de mezcla que no corrige en el 82,6% de pacientes; el 69,5% presentó un Factor VIII < 1 ; y el resto de los perfiles de coagulación en parámetros normales. Para el manejo de control y prevención de sangrado el 91,4% de los pacientes con HA recibió terapia secuencial de agentes de puente disponible y con respecto al manejo erradicador del inhibidor el 95,7% de paciente recibió terapia combinada. La remisión completa a las 6 semanas se presentó en el 54.5% y el 40,9% remisión parcial. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos concuerdan mayoritariamente con resultados expuestos en la literatura científica internacional, puesto que la presente investigación sobre HA es pionera en Perú y cimienta las bases para futuros estudios sobre esta patología rara y huérfana.

Palabras clave: Hemofilia Adquirida, control de sangrado, terapia inmunosupresora, remisión

ABSTRACT

Introduction: Acquired hemophilia (HA) involves the development of autoantibodies against factor VIII and is considered an uncommon hematologic emergency of adulthood. Clinical-laboratorial diagnosis is a challenge and involves timely and simultaneous therapeutic management with bridging agents for bleeding control and immunosuppressive therapy to avoid morbidity and mortality. **Objective:** To describe the epidemiology, clinical characteristics, management and referral of HA in a national referral hospital of the Social Health Security. **Methodology:** The study was retrospective and cross-sectional in 23 patients diagnosed with HA in the Hematology Service of the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital from 2012 to 2022. **Results:** 65.2 % were female, with a mean age of 62.7 ± 18.9 , ranging from 34 to 89 years old. The 73.9% presented idiopathic etiology and the underlying conditions were associated with systemic lupus erythematosus, myasthenia gravis, rheumatoid arthritis and puerperium. Regarding clinical presentation, 91.3% presented with mild bleeding and the rest with metrorrhagia and fatal gastrointestinal bleeding. Laboratory values at diagnosis were evidenced by a prolonged activated prothrombin time with a mean of 83.9 ± 18.7 ; a non-correcting mixing test in 82.6% of patients; 69.5% presented Factor VIII < 1 ; and the rest of the coagulation profiles in normal parameters. For the management of control and prevention of bleeding, 91.4% of patients with HA received sequential therapy of available bridging agents and with respect to the eradictory management of the inhibitor, 95.7% of patients received combination therapy. Complete remission at 6 weeks occurred in 54.5% and 40.9% partial remission. **Conclusions:** The results obtained are mostly in agreement with results presented in the international scientific literature, since the present research on HA is pioneering in Peru and lays the foundations for future studies on this rare and orphan disease.

Key words: Acquired hemophilia, bleeding control, immunosuppressive therapy, remission.

I. INTRODUCCIÓN

La hemofilia por su origen puede ser hereditario o adquirido. La hemofilia congénita denominada también como “Enfermedad de los Reyes” pues varios integrantes de la realeza europea transmitieron a sus descendientes esta patología (1) que se caracteriza por el déficit cuantitativo de algunos factores de la coagulación (2).

La hemofilia hereditaria es el resultado de cambios genéticos, principalmente en los genes que codifican el factor VIII (hemofilia A) o factor IX (hemofilia B) (3). En cambio, la hemofilia adquirida (HA) es un trastorno hemorrágico grave (4) (5) y más compleja que la forma hereditaria (6) (7). Inicialmente llamada pseudohemofilia, la HA es reconocida desde la década de 1940 (8). La incidencia es muy baja, se ha reportado anualmente que por cada millón se presentan 1,3 a 1,5 casos (9) (10). La HA es idiopática principalmente, pero se puede asociar a neoplasias, enfermedades autoinmunes, infecciones, medicamentos o causas dermatológicas, incluso el embarazo y puerperio (11).

El diagnóstico clínico-laboratorial es un reto por la clínica inespecífica y los estudios de laboratorio rigurosos (12) e implica un manejo terapéutico oportuno fundamentado en el control de hemorragias y la terapia inmunosupresora por parte de un equipo multidisciplinario conformado por médicos hematólogos, médicos internistas, tecnólogos médicos en laboratorio y otros especialistas que abordan de manera integral y realizan el seguimiento estricto frente a complicaciones potencialmente mortales (11).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Situación problemática

La HA es considerada una emergencia diagnóstica y terapéutica (13). Habitualmente el diagnóstico es complicado, y difiere de la Hemofilia Congénita, puesto que son pacientes adultos carecen de un historial personal o familiar de sangrados repentinos y presentan en los exámenes de laboratorio alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa), no corrección en la prueba de mezcla por la presencia de inhibidores del FVIII (12). Ante la sospecha, la HA debe estar dentro de

nuestro diferencial para el diagnóstico temprano con el fin de evitar morbilidad (11).

El tratamiento está dirigido a controlar y prevenir el sangrado, erradicar el inhibidor (5). Aproximadamente, la mortalidad en la HA es del 20% en los pacientes con edad avanzada, sin tratamiento hemorrágico, tratamiento inmunosupresor (14) por enfermedades subyacentes (15), por lo que también es importante el control de las comorbilidades. Todo ello se garantiza en centros especializados y con un laboratorio capacitado en discrasias.

Por ello es importante identificar y registrar a este grupo de pacientes para tener las consideraciones pertinentes. Las bases de datos con mayor número de registros de pacientes con HA a nivel mundial es el Registro Europeo de Hemofilia Adquirida (EACH2) diseñado como un registro multicéntrico prospectivo europeo. Incluyó 501 pacientes de 117 centros y 13 países europeos en el lapso de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2008 (16) y el Registro de Hemofilia Adquirida de China (CARE) que contó con 187 pacientes provenientes de 25 centros y 15 provincias de China en el octubre del 2012 a junio de 2017 (17).

En la literatura son contados los estudios multicéntricos y unicéntricos como el estudio desarrollado en Tanzania que recogió retrospectivamente solo 5 pacientes diagnosticados de HA en el Departamento de Hematología del Hospital Hedi Chaker (Túnez) desde el año 2000 hasta el 2017 (18). En Latinoamérica, los registros provienen en su mayoría de centros únicos con un tamaño de muestra pequeño (17), se remiten a reportes de caso, series de casos (9). Debido a su rareza, las perspectivas actuales sobre la HA proceden de varios estudios retrospectivos de cohortes (9). Aunque los estudios aleatorios prospectivos son los más recomendados, esto implica colaboración multicéntrica nacional e internacional (19).

En el Perú en el año 2019 se promulgó la ley 29698 “Ley que Declara de Interés nacional y Preferente atención el tratamiento de Personas que padecen Enfermedades Raras o Huérfanas”(21) esta ley propone un Plan Nacional para la prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y monitoreo. Así como la conformación de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias que se encargará del listado informático actualizado de estas patologías con baja prevalencia

y el registro de los pacientes diagnosticados con el fin de estimar el presupuesto que cubra la atención integral de alto costo. Sin embargo, la HA no está registrado en el listado de Enfermedades raras o huérfanas del documento técnico (22), como si están consideradas las discrasias hereditarias, por lo que no cuenta con un acceso integral a los servicios de salud ni la asignación presupuestal para el manejo de la enfermedad.

Debido a la importancia en la morbimortalidad, altos costos en servicios de salud y rehabilitación que posee esta patología debe ser considerada como una problemática nacional de salud y es menester estudios que permitan mejorar (9). En nuestro país, no se tiene un registro institucional unicéntrico, ni multicéntrico en el ámbito nacional sobre las características epidemiológicas, criterios diagnósticos y estrategias de tratamiento en pacientes con HA. Este trabajo de grado es la primera investigación sobre HA en el Perú.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son las características epidemiológicas, los criterios diagnósticos y las estrategias de tratamiento en pacientes con HEMOFILIA ADQUIRIDA del HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS en el período 2012-2022?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivos general

Describir las características epidemiológicas, criterios diagnósticos y las estrategias de tratamiento en pacientes con HEMOFILIA ADQUIRIDA del HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS en el período 2012-2022.

1.3.2 Objetivos específicos

Describir las características epidemiológicas de los pacientes con HA del HNERM de 2012 al 2022.

Describir los criterios diagnósticos de los pacientes con HA del HNERM de 2012 al 2022.

Describir las estrategias de tratamiento en pacientes con HA del HNERM de 2012 al 2022.

Describir la remisión en pacientes con HA del HNERM de 2012 al 2022.

1.4 Hipótesis

El presente estudio no presenta hipótesis, puesto que en los estudios descriptivos se plantean hipótesis cuando se pretende pronosticar un dato o hecho, según Sampieri (23).

1.5 Justificación

Este estudio se justifica teóricamente pues incrementará el conocimiento y la difusión sobre la HA por parte de los profesionales sanitarios, permitiendo que adquieran competencias teóricas especializadas en la prevención, diagnóstico y manejo integral de esta patología rara. Así mismo, incentiva estandarizar protocolos y crear futuras guías de práctica clínica.

Tiene justificación práctica pues beneficiará a los pacientes permitiendo que tengan una evaluación, diagnóstico temprano, siendo fundamental el tratamiento oportuno y el seguimiento para evitar la morbimortalidad.

Tiene justificación metodológica pues es el primer estudio sobre HA en el Perú con datos institucionales del HNERM de EsSalud sentando las bases de futuros estudios multicéntricos de ámbito nacional en los diferentes sectores de salud públicos y privados.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

La data disponible sobre HA con más número de pacientes proviene de estudios unicéntricos y multicéntricos como:

El realizado por Guerrero et al. (2022) en España se realizó un estudio que tuvo como objetivo analizar a los pacientes tratados que han sido diagnosticados con HA. Se

realizó un estudio retrospectivo, constituida por 26 pacientes en el período de 2006 al 2021. Los resultados indicaron que el 46,1% fueron hombres; presentaron un rango entre 30 y 85 años. Asimismo, el 46,10% no tenían ninguna afección subyacente conocida, un 27% tenía neoplasia maligna subyacente, el 7,60% presentó otras enfermedades: artritis psoriásica y enfermedad de Paget, y el 19,30% presentó HA durante el puerperio. El 53,80% presentaron hemorragias graves, 69% lograron remisión completa (RC), el 100% fue tratado con agentes de derivación. Concluyendo que es importante la sospecha clínica y la derivación temprana a centros con experiencia e instalaciones de laboratorio para el manejo de HA (24).

Sun et. al (2019) en China. En su estudio titulado “Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia”, planteó como objetivo analizar el diagnóstico y la terapéutica en pacientes con HA. Fue un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico de ámbito nacional donde se evaluó a 187 pacientes de 25 centros en el período 2012 al 2017. Los resultados indicaron que el 46.5% fueron diagnosticados en forma tardía, la terapia inmunosupresora con retraso significativo se dio en 68.3% de los pacientes. La edad promedio de los supervivientes fue 51 años (IQR, 35-65). El control y prevención de la hemorragia fue mayor en los pacientes tratados con concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa) frente a la terapia de sustitución del FVIII. La erradicación del inhibidor con una combinación de esteroides y ciclofosfamida mostró una mayor tasa de remisión parcial (RP) (92.2% frente a 70.3%) y una tasa de RC estable (82.8% frente a 48.6%) frente al tratamiento solo con esteroides (17).

Así mismo, Collins et. al (2007) en el Reino Unido desarrolló un estudio titulado “Acquired hemophilia A In the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors’ Organisation”, con el fin de identificar características de presentación y el resultado de pacientes con HA en el Reino Unido. Fue de cohorte longitudinal, evaluando a 172 pacientes. Los resultados indicaron que la mediana fue de 78 años, se encontró una incidencia de 1,48/millón/año, las manifestaciones hemorrágicas y las enfermedades subyacentes no presentaron diferencias. Entre las causas de mortalidad el sangrado representó el 9%. No hubo diferencias en la erradicación o mortalidad de los inhibidores entre terapia con esteroides solo y combinación de esteroides con agentes citotóxicos. Se

observó recaída del inhibidor en el 20% de los pacientes que habían alcanzado la primera RC (9).

Sarah J. et al (2021) en Holanda elaboraron un estudio titulado "Treatment of acquired hemophilia A, a balancing act: results from a 27-year Dutch cohort study".

Fue un estudio multicéntrico, retrospectivo que evaluó a 143 pacientes. Se evidenció una mediana de 73 años, el 52,4% fue de sexo masculino. El tratamiento inmunosupresor de primera línea fue principalmente monoterapia con esteroides (67,6%) con tasa de éxito del 35,2%; el 75% de los pacientes lograron la remisión completa (RC). Un título alto de anticuerpos anti-FVIII, sangrado severo y monoterapia con esteroides se asociaron con tasas de RC más bajas. La mortalidad global fue del 38,2%, principalmente debido a infecciones (19,2%) en comparación con el 7,7% de hemorragias mortales. Concluyendo que la HA se caracteriza por una morbilidad y mortalidad significativas relacionadas con la enfermedad y el tratamiento, también un título alto de anti-FVIII, sangrado severo y monoterapia con esteroides se asociaron con una tasa de RC más baja y la edad avanzada, neoplasia maligna subyacente y el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos fueron predictores de mortalidad (17).

Por su parte, Knoebl et. al (2012) en Europa, realizaron una investigación titulada "Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)" plantearon como objetivo determinar la demografía, diagnóstico, trastornos subyacentes, características de la hemorragia, tratamiento y resultado de los pacientes con HA. Fue un estudio prospectivo, longitudinal que recolectó información de 500 pacientes en el período 2003 al 2008. Los resultados indicaron que 266 pacientes eran hombres, en 467 casos se diagnosticaron por una hemorragia, la mediana fue 73,9 años al inicio del diagnóstico, en el 51,9% fue idiopática, un 11,8% patologías malignas, un 11,6% enfermedad autoinmune. El 70,5% presentó cuadros hemorrágicos al inicio de su terapia, el 72,6% logró la RC. Concluyendo que el estudio facilitó el análisis de las interrogantes relacionadas a HA (16).

Borg et al (2013) en Francia en su estudio titulado "Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquisée (SACHA)" con el objetivo de recopilar datos sobre

la prevalencia, el curso clínico, las asociaciones, el tratamiento hemostático y la erradicación de auto-Acs en 82 pacientes con un seguimiento de 1 año. La prevalencia de HA fue mayor en los ancianos, con dos tercios que se encontraban en la séptima década. Alrededor del 50% de HA se asocian con enfermedades subyacentes como enfermedades autoinmunes y cáncer. El tratamiento hemostático se administró inicialmente al 46%. El 94% recibieron terapia inmunosupresora con RC a los 3 meses en el 61% (36/59) y en el 98% (50/51) a 1 año. La mortalidad global fue del 33% por sepsis en 10 pacientes y solo en tres pacientes secundaria a una hemorragia. Concluyendo que los agentes de derivación fueron efectivos para controlar y prevenir el sangrado en pacientes con HA y la terapia inmunosupresora debe usarse temprano, pero con precaución, particularmente en pacientes de edad avanzada (25).

Tay et al (2010) en Australia desarrollaron un estudio titulado “Twelve Years of Experience of Acquired Hemophilia A: Trials and Tribulations in South Australia” cuyo objetivo fue revisar las características diagnósticas, manejo terapéutico y los resultados de supervivencia en pacientes con HA. Fue un estudio retrospectivo, seleccionando 25 pacientes entre 1997 a 2008. Se encontró una incidencia de 1,20 casos por millón. La mediana fue 78 años, el porcentaje fue similar en hombres y mujeres, el promedio de FVIII y el título del inhibidor fueron de 2,5 UI/dL y 11,0 BU/ml, respectivamente. El 54% requirieron agentes hemostáticos, y rFVIIa se utilizó en siete para hemorragias, 18 pacientes recibieron inmunosupresores y combinación de esteroides y azatioprina, encontrándose en un 83% remisión completa, uno presentó remisión espontánea, finalmente la mortalidad general fue del 25%. Concluyendo que la edad avanzada, falta de tratamiento se relacionaron con baja supervivencia (26).

Alzate M, et al (2013) en Argentina en su estudio titulado “Acquired Hemophilia A. Experience Of a Single Center” plantearon como objetivo establecer características basales y respuesta de los pacientes con HA. Fue un estudio de tipo descriptivo, longitudinal realizado en un tiempo de 12 años a 27 pacientes. Los resultados indicaron que la edad media fue 59, rango 21-86; el 66% fue de sexo femenino, la media de seguimiento fue de 86 semanas, el 70,4% presentó naturaleza idiopática, 14,8% neoplasia maligna, 3,7% enfermedad autoinmune. Los sitios de sangrado más frecuentes fueron: muscular 32%, tejido blando 18%, tracto urinario 9%, tracto

gastrointestinal 6%; siendo de múltiples sitios en un 9%. El esquema terapéutico inicial incluyó glucocorticoides en el 97% de los pacientes, el 63 % logró RC; 23% lograron RP sin diferencias entre monoterapia o combinados. Concluyendo que la tasa de respuesta general fue superior al 80% (4).

La mayoría de los estudios se limitan a serie de casos o reporte de casos, como los siguientes:

Milanesio et al. (2021) en España realizó una serie de casos de cuatro pacientes entre varones y mujeres con HA, la edad media fue 61 años. Los cuatro pacientes debutaron con hematomas cutáneos espontáneos en extremidades inferiores, superiores y tronco. No se registraron sangrados de mucosas graves por lo que el tratamiento solo fue inmunosupresor con terapia combinada (22).

Shen et. al (2019) en Estados Unidos en su reporte de caso titulado: “Acquired Hemophilia A: A Case Report Mark”, presentó un paciente con diagnóstico de HA y clínica con sangrado mayor después de un procedimiento quirúrgico que se manejó con el uso de desmopresina, factor VIIa recombinante, dosis repetidas de factor VIII recombinante, rituximab y prednisona (12).

Patiño et. al (2019) en Colombia describió un caso titulado “Hemofilia adquirida A y B como manifestación inicial de linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso y revisión de la literatura”. Se presentó una paciente de 75 años de sexo femenino que cursaba con HA tipo A y HA tipo B producto de un linfoma no Hodgkin marginal esplénico por lo que el manejo inmunosupresor fue con quimioterapia iniciando con vincristina de 1 mg y prednisona 100 mg al día por 7 días, luego se incluyó rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona por cinco días más. Concluyendo que la HA es una complicación rara y potencialmente fatal en pacientes con neoplasias hematológicas si no reciben el manejo oportuno (6).

Conte L. et al. (2011) en Chile elaboraron un reporte titulado “Hemofilia adquirida tratada con anti-CD20, un anticuerpo anti-linfocito B”. El paciente de 54 años refirió hemorragias nasales recurrentes y equimosis. Se encontró TTPa prolongado, un factor VIII del 8% y un título de inhibidores elevado por lo que el manejo inmunosupresor fue con ciclofosfamida durante siete meses sin respuesta por lo que

se reemplazó con Rituximab (375 mg/m²/semana) hasta cuatro semanas. Concluyendo que rituximab es un tratamiento eficaz en la HA (28).

Freire et. al (2009) en Brasil realizaron un reporte de caso titulado “Hemofilia A adquirida asociada a artrite reumatoide”, donde describen a un paciente de 64 años con artritis reumatoide (AR) y antecedentes de equimosis progresiva en todo el cuerpo durante 10 días. El tratamiento durante la hospitalización consistió en tres ciclos intravenosos de metilprednisolona 700 mg/día, dos ciclos de 25 g de inmunoglobulina, ciclofosfamida 500 mg con un intervalo de 21 días entre ellos, y reposición del concentrado de CCPa. La paciente evolucionó con una mejoría significativa del cuadro clínico, normalización del TTPa y negación del anticuerpo contra el factor VIII en un mes de tratamiento. Fue dada de alta con prednisona 100 mg/día y fue sometida a tres ciclos mensuales más de ciclofosfamida 500 mg por vía endovenosa en la consulta externa de Reumatología. Se concluyó que la presentación de este caso demuestra que en pacientes con patologías autoinmunes con manifestaciones hemorrágicas se debe estudiar laboratorialmente el alargamiento del TTPa, recuento de plaquetas normales y la presencia de inhibidores adquiridos contra el factor VIII (29).

Vuan et al (2020) en Uruguay presentó su estudio “Hemofilia adquirida. Presentación de caso clínico y revisión de la bibliografía”, reporta una paciente mujer de 72 años con HA y comorbilidades de hipertensión arterial y AR que debuta con un limitado hematoma en el muslo izquierdo por lo que inicialmente solo recibió metilprednisolona (500 mg) por 3 días, luego continuó con prednisona 60 mg/día (1 mg/kg/día). En el seguimiento el título del auto-Ac contra el Factor VIII era menor, por lo que se decide cambiar a ciclofosfamida vía oral 100 mg/día. En el reingreso se evidencia un aumento de la extensión del hematoma, por lo que se indica control y prevención de sangrado con CCPa manteniéndose estable y limitando el sangrado muscular(11).

Fernández-Guerra et al. (2019) en México elaboraron un reporte de caso titulado “Manifestaciones orales de la hemofilia adquirida tipo A. Reporte de un caso clínico”. Se describió una paciente de 80 años con ampollas sangrantes, dolorosas en mucosas orales y en sus exámenes de laboratorio se encontró un tiempo elevado de TTPa, protrombina y niveles superiores de inhibidores del FVIII. En el manejo

terapéutico se estableció el factor VII recombinante activado y terapia inmunosupresora combinada de prednisona y ciclofosfamida en un lapso de seis semanas (30).

Alonso-Mariño et al. (2018) en Cuba elaboró un reporte de caso titulado “Hemofilia A adquirida”, se describió un paciente con diagnóstico de HA y adenocarcinoma prostático. Laboratorialmente se evidenció el inhibidor del factor VIII y se empezó terapia inmunosupresora con una evolución favorable (31).

2.2 Bases teóricas sobre el tema de investigación

A. Hemofilia

Hoy en día se sabe que las hemofilias son enfermedades resultado de la deficiencia cuantitativa o ausencia de la actividad procoagulante de los factores VIII (hemofilia A) con mayor frecuencia, pero también puede estar ausente el factor IX (hemofilia B) de la coagulación y pueden ser el resultado de factores adquiridos o hereditarios (1)(2).

La hemofilia hereditaria es el resultado de cambios genéticos en los genes que codifican el factor VIII o IX de la coagulación (2,3). Mientras que las formas adquiridas resultan del desarrollo de auto-Acs, asociados con enfermedades autoinmunes, cáncer o causas de origen idiopático (2). La HA es mucho más rara que la hemofilia congénita (6).

A.1 Hemofilia congénita

La hemofilia congénita es una diátesis hemorrágica causada por actividad disminuida del procoagulante del factor VIII y en menor frecuencia el factor IX en pacientes con antecedentes hemorrágicos personales y/o familiares. La incidencia es similar en las diferentes poblaciones. La hemofilia congénita es la entidad hereditaria más común vinculada al cromosoma X y la patología hemorrágica de mayor frecuencia después de la enfermedad de Von Willebrand (32).

Las complicaciones de la hemofilia congénita son diversas y se caracterizan por eventos hemorrágicos como las hemartrosis que causan un daño articular permanente que lleva al paciente a una discapacidad física; y otras como la presencia

de inhibidores y enfermedades infecciosas transmitidas a través de productos de transfusión sanguínea (32).

A.2 Hemofilia adquirida (HA)

Es una condición patológica en la vida adulta, idiopática principalmente derivado del desarrollo de auto-Acs que inactivan principalmente al factor VIII (FVIII) (7), pero también pueden estar involucrados el factor V, VII, IX, X, XII y XIII (15) (29), en menor medida. El resultado en el paciente es un cuadro clínico hemorrágico con alto riesgo de morbimortalidad (15).

A.2.1 Epidemiología

La HA presenta incidencia muy baja, se estima por cada millón de habitantes 1,3 a 1,5 casos.(9) (10) en el cual está presente un patrón bimodal que corresponde a féminas entre 19 a 40 años, debido fundamentalmente a la presencia de enfermedades autoinmunes, durante la gestación y en el postparto; el segundo corresponde a adultos mayores varones entre 64 a 78 años y está asociado más a neoplasias y se presenta en personas de 65 y 85 años. (6) (7).

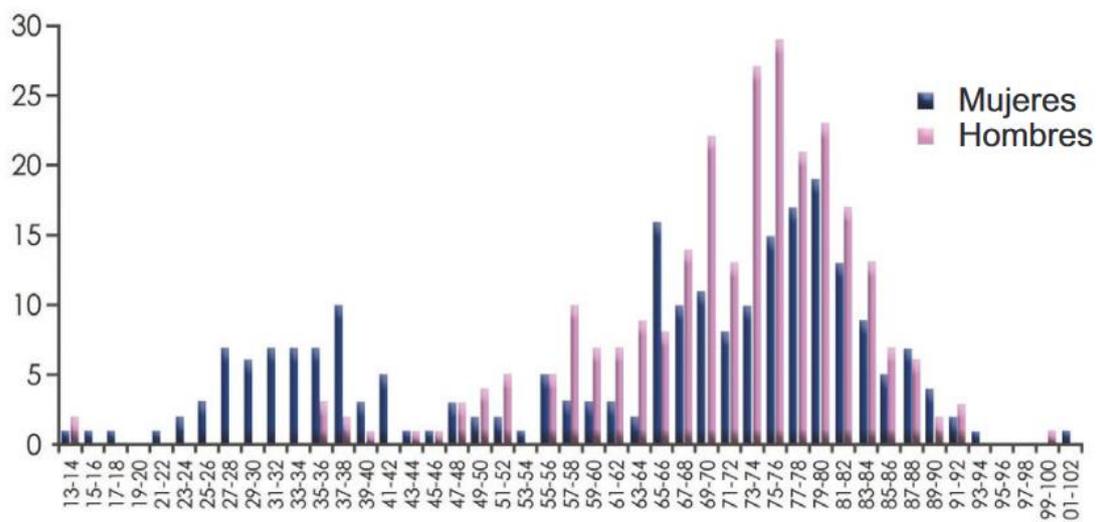


Figura 1. Distribución Bimodal de casos de HA del registro europeo EACH2 (16)

A.2.2 Etiología

La HA resulta de un defecto en la cascada de coagulación causada por el desarrollo de auto-Acs circulantes contra la actividad procoagulante principalmente de los factores VIII (14) y menor frecuencia los otros factores V, VII, IX, X, XII y XIII (15).

Principalmente son de causa de origen idiopática (44%-63%) (2). Se ha observado en personas de edad avanzada, aparentemente sanas. Pero puede presentarse en mujeres embarazadas (2%-15%) (8,11), puérperas posparto, pero se asocian a enfermedades autoinmunes (8); también se asocia a neoplasias malignas (6%-18%), como desórdenes linfoproliferativos o reacciones medicamentosas (3%-5%) (16) como penicilina (29).

A.2.3 Fisiopatología aspectos inmunológicos.

El complejo tenasa está formado por los factores VIIIa y IXa en las plaquetas, activándose factor X adherido al factor Va para convertir la protrombina en la trombina (24).

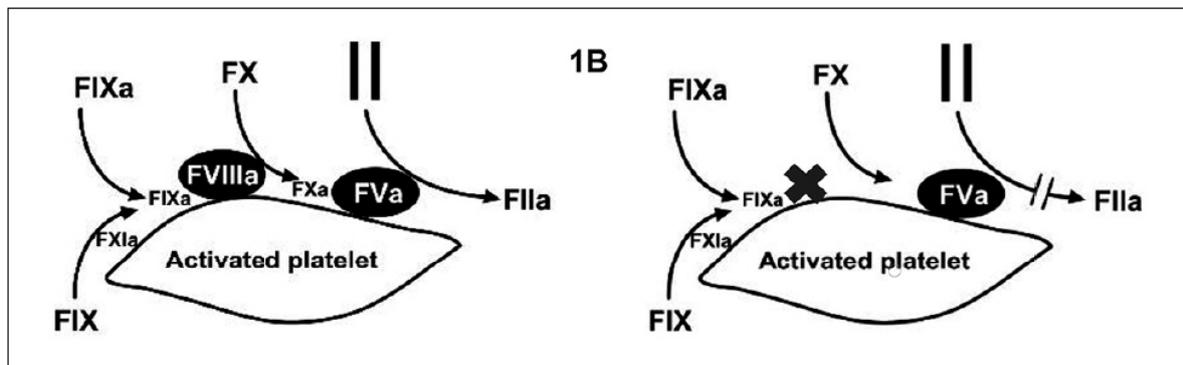


Figura 2. Fisiología de la coagulación versus fisiopatología de la HA (33)

Los inhibidores pueden clasificarse en: 1) medicamentosas por heparina o anticoagulantes, 2) Inhibidores inespecíficos 3) Inhibidores específicos. (6,34,35)

Estos auto-Acs son oligoclonales, principalmente inmunoglobulinas G inhibitoria ,G1 e IgG4 (36), raras veces de inmunoglobulina M o inmunoglobulina A (15), de cadenas kappa ligeras dirigidos contra epítopes funcionales: A1, A2 y C2 del Factor VIII circulante , o contra cualquier otro factor hemostático (36), de modo que si estos dominios son intervenidos no se forma el complejo tenasa intrínseco (37), se altera la formación de trombina, se forma coágulos de fibrina no estables y como consecuencia se inhibe el efecto hemostático.



Figura 3. Dominios del FVIII humano (38)

A.2.4 Diagnóstico

Generalmente tiene una aparición abrupta, grave en pacientes aparentemente sanos o en pacientes con probables factores de riesgo edad avanzada, colagenopatías, neoplasias o condiciones relacionadas al embarazo o puerperio (38) o síndromes anémicos por la pérdida hemática evidente clínicamente o latente.

El abordaje diagnóstico implica dos elementos:

El primero es clínico en pacientes sin antecedentes familiares o personales de hemorragias (39) y sin evidencia de uso de anticoagulantes ni la administración de otros medicamentos o productos que alteren las pruebas de coagulación (38,40). Las manifestaciones hemorrágicas son variables, pueden comenzar con un sangrado leve, benigno que van desde equimosis hasta hemorragias de tejidos blandos, este sangrado intramuscular puede causar el síndrome compartimental o incluso la muerte del tejido debido a la presión sobre las estructuras neurovasculares, llegando a un estadio grave; Sin embargo, el sangrado de mayor amenaza para la vida incluye hemorragia en mucosas, sangrado intracraneal, epistaxis o hemorragias después del parto (6). Existen algunos casos de hemorragia excesiva inducida por una lesión o un procedimiento invasivo como las cirugías mayores o menores pueden predisponer a un paciente con HA a una hemorragia potencialmente mortal e incontrolable (39,41). A diferencia de la hemofilia congénita A, la hemartrosis no es un indicador diferencial para la HA (7).

El segundo elemento puede ser un hallazgo incidental o paraclínico con un alargamiento aislado del TTPa, tiempo protrombina (Tp), Fibrinógeno (Fib) y recuento de plaquetas normales. Es necesario la exclusión de anticoagulantes con un valor normal de Tiempo de trombina (Tt). Seguido de una prueba de mezclas de TTPa (42). Sí la prueba de mezclas no corrige y presenta clínica de sangrado se procede a dosar el factor FVIII, valores disminuidos (<5%) (43). de este indican la presencia de

inhibidores (34) y una probable HA en ausencia de factor anticoagulante lúpico. El diagnóstico se confirma con la cuantificación de inhibidores mediante la prueba Bethesda (7) donde 01 unidad Bethesda (UB) es igual a la cantidad de anticuerpo que neutraliza el 50% de actividad del FVIII (38).

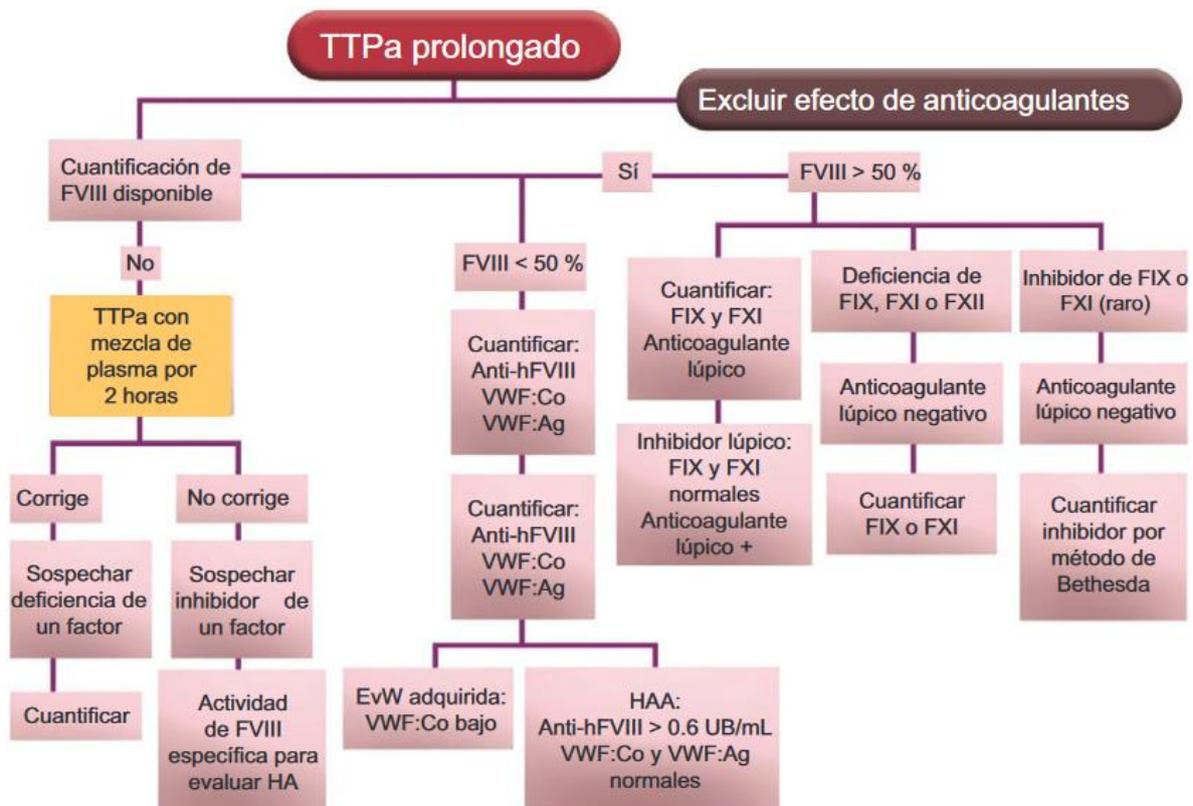


Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico laboratorial del paciente con HA (38)

A.2.5 Manejo de la HA

La estrategia terapéutica en pacientes con HA se centra en los siguientes objetivos:

1. Controlar y prevenir el sangrado (si está presente / si es significativo)
2. Erradicación del inhibidor(20).

Treatment	First-line	Second-line
Acute bleeding episodes	Bypassing agents - APCC (50–100 IU/kg every 8–12 hours, maximum 200 IU/kg/day) - rFVIIa (90–120 µg/kg every 2–3 hours)	FVIII concentrates Desmopressin Recombinant porcine FVIII Immunoabsorption and/or plasmapheresis
Inhibitor eradication	Prednisone (1 mg/kg/day, 4–6 weeks) alone or with cyclophosphamide (1.5–2 mg/kg/day, maximum 5 weeks)	Rituximab Azathioprine Cyclosporine Mycophenolate Vincristine

APCC: activated prothrombin complex concentrate; rFVIIa: recombinant activated factor VII; FVIII, factor VIII.

Figura 5. Opciones terapéuticas para el manejo de pacientes con HA (44).

También es importante considerar algunas medidas generales como menores venopunciones o minimizar los procedimientos invasivos. Así como, tratar las comorbilidades o las condiciones subyacentes a la HA (17,28,45).

A.2.5.1 Controlar y prevenir el sangrado

El requisito para el control de la hemostasia depende principalmente de la gravedad y la ubicación del sangrado. Luego, se continúa con la administración de los agentes hemostáticos, también llamados agentes de puente o agentes de derivación, que saltan el efecto del inhibidor, evitando la cascada donde está implicado el FVIII y se pueda producir la actividad coagulante y logra prevenir nuevos sangrados, sobre todo en el sistema nervioso central, retroperitoneo y tejido muscular (45).

TABLA 2.– Características de los agentes de puenteo

Agente de puenteo	Concentrado de factor VII recombinante activado	Concentrado de factores protrombínicos activados
Nombre comercial	Novoseven®	FEIBA®
Dosis	90-120 µg/kg	50-100 U/kg
Intervalo de dosis	Cada 3 horas	Cada 8-12 horas
Disponibilidad	Buena en centros de alta complejidad	Habitualmente solo disponible en centros especializados en hemofilia
Origen	Recombinante	Derivado de plasma humano
	Preferible en embarazo y pacientes jóvenes	Riesgo biológico potencial
Dosis máxima	No hay límite establecido	200 U/kg/día
Riesgo de trombosis	Alto en poblaciones de riesgo	Alto en poblaciones de riesgo
Eficacia	> 75% control sangrado	>75% control sangrado
Asociación con antifibrinolíticos	Posible	Contraindicado
Aprobado en hemofilia adquirida por la ANMAT	Sí	Sí
Aprobado en cirugía por FDA	Sí	No
Experiencia clínica	Alta (registros recientes)	Alta (series antiguas)
Costo	Alto	Alto

Figura 6. Características de los agentes puente (45).

En un paciente que presenta sangrado leve y no necesita someterse a un procedimiento invasivo emergente, con títulos de auto-Ac ≤ 5 UB, la observación es suficiente. En los casos con sangrado menor que requieren tratamiento, el enfoque generalmente se limita a evitar cualquier procedimiento invasivo como por ejemplo la interrupción de la medicación asociada con el sangrado. En pacientes con niveles residuales de factor VIII de más del 5 por ciento y títulos de anticuerpos inferiores a 2 UB, se ha informado que la desmopresina (0,3–0,4 mg/kg) es útil para aumentar los niveles de factor VIII (41). Sin embargo, el aumento en los niveles de factor es transitorio, pero generalmente resulta útil en casos de sangrado menor (46).

Los pacientes que presentan hemorragia grave (72%) o con inhibidores de título alto (mayor a 5 UB), requieren inicio del tratamiento antihemorrágico de primera línea con el uso de agentes de derivación que actúan evitando la necesidad de factor VIII en la vía de coagulación en la producción de trombina. Estos agentes incluyen concentrado de CCPa, la dosis es de 50-100 U/kg cada 8-12 horas (dosis máxima diaria 200 U/kg y una vida media de 4 a 7 horas) (47), y el concentrado de factor VII recombinante activado (rFVIIa) (41) responde más del 75% a una dosis entre 50-100 µg/kg (vida media de 2 horas) cada 2-3 horas, hasta alcanzar la hemostasia.

Ambos agentes de derivación difieren en su farmacocinética y propiedades bioquímicas, ninguno ha demostrado ser más eficaz sobre el otro en entornos clínicos. Sin embargo, la elección puede estar influenciada por el historial de respuesta del paciente, la conveniencia del paciente, la preferencia (recombinante o producto derivado de plasma) y la disponibilidad del producto y de manera secuencial (41). Algunos estudios sugieren que se debe preferir la rFVIIa sobre el CCPa. Sin embargo, el aspecto de costo de rFVIIa es una desventaja de su uso generalizado (47). En casos de fracaso de la respuesta adecuada o un escenario de sangrado potencialmente mortal (41) se debe valorar el uso de la terapia secuencial, teniendo en cuenta los efectos adversos como los eventos trombóticos arteriales y venosos.

El control hemorrágico se definió como el punto de tiempo de salida de los agentes de derivación después del cual no apareció una nueva hemorragia clínica y el nivel de hemoglobina del paciente no disminuyó. Si el paciente todavía estaba tomando agentes de derivación, la interrupción del agente de derivación se utilizó como el primer día de control de sangrado (8). La respuesta al tratamiento se monitoriza clínicamente, puesto que ninguna prueba laboratorial evalúa la eficacia de la respuesta al tratamiento. Es importante resaltar que los pacientes de edad avanzada y/o los pacientes con comorbilidades (enfermedades cardiovasculares, cánceres y embarazo) tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones con el uso de dosis aumentadas de estos agentes (47).

A.2.5.2 Erradicación del inhibidor o terapia inmunosupresora

El tratamiento erradicador de la HA depende del control de la fisiopatología que surge debido a la presencia de auto-Ac, la presencia de estos siempre implica un potencial riesgo de mortalidad. Por ello la erradicación completa del inhibidor es vital.

La terapia de erradicación del inhibidor debe iniciarse junto con la terapia hemostática, ya que el retraso se ha asociado con resultados deficientes para los pacientes. Para este propósito, la primera línea incluye prednisona (1 mg / kg / día). Se puede agregar ciclofosfamida (1.5-2 mg/ kg/día, vía oral). La terapia combinada en un lapso de 4-6 semanas se correlaciona con mejores resultados para los pacientes con título de inhibidor > 100 UB o FVIII menor a 1%. Incluso tienen buena efectividad en pacientes con enfermedades autoinmunes (41,45). Pero en pacientes embarazadas, puérperas o en edad reproductiva la ciclofosfamida, puede presentar riesgo de infertilidad.

La terapia de erradicación del inhibidor se considera exitosa con títulos indetectables de auto-Acs (<0.6 BU) junto con niveles normales de factor VIII (>50%). Las indicaciones para la inmunosupresión de segunda línea incluyen que los niveles de factor VIII no aumenten, y los auto-Acs no disminuyen a las 3 a 5 semanas con el tratamiento y el cumplimiento adecuado del paciente (48). Como agentes de segunda línea (incluyendo ciclosporina, rituximab y otros) en caso de fracaso (49)

A.2.6 Remisión completa (RC)

Se definió por la presencia de varios criterios: cese de la hemorragia, un inhibidor indetectable, por lo general menor a 0,6 unidades Bethesda (UB/ml), restauración de la actividad del FVIII >50 UI/dL e inmunosupresión suspendida o reducida a las dosis utilizadas antes del desarrollo de la hemofilia adquirida sin recaída (24).

A.2.7 Remisión Parcial (RP)

Se define como FVIII >50 UI/dL, pero con inmunosupresión en curso con o sin inhibidor (24).

A.2.8 Diagnóstico diferencial

La hemorragia debida a la hemofilia adquirida es difícil de diferenciar de otras diátesis hemorrágicas. El principal diagnóstico diferencial incluye: Hemofilia congénita A y B; la deficiencia del factor XII, el uso de medicamentos como la heparina no fraccionada o la Warfarina que actúa como un inhibidor directo de trombina; inhibidores directos contra el factor Xa, síndrome antifosfolípido (41).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño de estudio

Observacional, pues se caracterizó por la ausencia de intervención por parte del investigador (23)

3.2 Tipo de estudio

- Descriptivo, pues describió la naturaleza y magnitud de un problema de salud (23)

- Retrospectivo, la recolección se realizó en el período Agosto 2012 a Noviembre 2022
- Transversal, puesto que la recolección de datos se efectivizó en un solo momento (23)

3.3 Unidad de análisis

Pacientes con HA del Servicio de Hematología del HNERM.

3.4 Población de estudio

La población se conformó por todos los pacientes diagnosticados con HA en el Departamento de Hematología del HNERM desde el período Agosto 2012 hasta Noviembre 2022.

3.5 Muestra de Estudio o tamaño muestral

El muestreo fue de tipo censal pues se conformó por todos los pacientes con diagnóstico de HA en el Departamento de Hematología del HNERM desde el período Agosto 2012 hasta Noviembre 2022.

3.6 Criterios de Inclusión y Exclusión

3.6.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con HA diagnosticados mayores de 18 años, que no contaron con antecedentes personales y/o familiares de trastornos hemorrágicos y sin antecedentes de tratamiento con anticoagulantes.
- Pacientes que presentaron en la base de datos información completa y disponible al momento de revisión de registro.

3.6.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión

3.7 Variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO POR SU NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	DIMENSIONES	INDICADORES	INSTRUMENTO
Características epidemiológicas	Factores o condiciones existentes en el ambiente en el cual ocurre la enfermedad	Factores o condiciones existentes en el ambiente de los pacientes con Hemofilia adquirida	Cualitativa	Nominal	Edad	<18 >18	Ficha de recolección de datos
				Nominal	Sexo	Femenino Masculino	Ficha de recolección de datos
				Nominal	Condición Subyacente	1) Idiopático 2) No idiopático: a) Puerperio b) Lupus eritematoso sistémico c) Miastenia gravis d) Artritis reumatoide	Ficha de recolección de datos
Diagnóstico	Determinación de la naturaleza de una enfermedad o estado, o la diferenciación entre ellos.	La evaluación en pacientes se puede hacer a través de un examen físico, pruebas de laboratorio o similares que están en las historias clínicas.	Cualitativa	Nominal	Presentación clínica	1) Sangrado menor a) Equimosis b) Sangrado de tejidos blandos 2) Sangrado mayor: a) Sangrado digestivo b) Metrorragias	Ficha de recolección de datos
				Nominal	Análisis laboratorial	*(A) TTPa: -prolongado con fibrinógeno, tiempo de trombina y tromboplastina en rangos normales. -no prolongado →Exclusión de anticoagulantes, Hemofilia Congénita	Ficha de recolección de datos

						<p>*Sí TTPa prolongado→(B) Test de Mezcla: -Corrige →Deficiencia de factores de vía intrínseca (VIII, IX, XI, XIII, vWD) -No corrige→ (C) Dosaje de factores vía intrínseca FVIII: C Disponible: FVIII <50% es anormal</p> <p>*Sí (C) HA muy probable: -con sangrado: Test de mezcla con incubación prolongada a 37° + confirmación de HA por prueba Bethesda para detectar título de inhibidores: Inhibidores de baja respuesta 0-5 Inhibidores de alta respuesta >5</p> <p>-sin sangrado →considerar A. Lúpico y confirmar deficiencia de FVIII Prueba Cromogénica</p>	
Manejo	Procedimientos higiénicos, dietéticos, farmacológicos, quirúrgicos y de rehabilitación, empleados en la atención de la salud.	El manejo de la hemofilia adquirida implica un tratamiento inmunosupresor y evaluar la remisión de la enfermedad.	Cualitativa	Nominal	TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	(A) Prednisona (B) Ciclofosfamida (C) Combinado (A+B)	Ficha de recolección de datos
					MANEJO DE SANGRADOS	A) SI B) NO	Ficha de recolección de datos
				Nominal	EVOLUCIÓN REMISIÓN A las 6 semanas Si hubo respuesta el tratamiento	A) Remisión completa: El título de inhibidor es indetectable y los niveles de FVIII son ≥ al 50%-150% (valores normales), luego de la suspensión del inmunosupresor. B) Remisión incompleta o parcial El título de inhibidor es < 0,6 UB/mL después de las 6 semanas y FVIII son < al 50% hemostasia con valores cercanos a lo normal C) No remisión título de inhibidor detectable (> 0,6 UB/mL) y los niveles de FVIII son < al 20%, después de las 6 semanas la suspensión del inmunosupresor.	Ficha de recolección de datos

3.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

El presente trabajo de investigación se realizó en el servicio de Hematología del HERM, con la autorización previa del jefe de servicio.

La técnica que se utilizó en el presente estudio es el análisis de documentos, el instrumento será la ficha de recolección de datos (Anexo 1).

Se relleno dicha ficha con los datos de los pacientes con HA que cumplieron con los criterios de inclusión. Hasta la cohorte del presente trabajo de investigación en el lapso de Agosto 2012 hasta Noviembre 2022 no se han reportado nuevos casos.

3.8 Procesamiento y análisis de datos

Los datos obtenidos se consignó en una base de Excel. Se examinó las variables mediante la base estadística IBM SPSS Estadística, versión 26.0, este procedimiento utilizó la estadística descriptiva para las variables cualitativas, presentó los resultados a través de tablas de frecuencias y porcentajes

3.9 Consideraciones éticas

Este estudio respetó los principios éticos para la investigación médica en seres humanos planteados en la Declaración de Helsinki. Se aseguró la confidencialidad de la información y el anonimato en la recolección de datos de los pacientes con diagnóstico de HA. Los resultados de la investigación serán publicados sin revelar ninguna identificación personal.

Así mismo, se contó con la evaluación y aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la UNMSM (Anexo 4).

IV. RESULTADOS

Se revisaron los datos de 23 pacientes diagnosticados con HA atendidos entre agosto del 2012 y noviembre del 2022. Solo hubo un paciente que falleció por no recibir control con agentes de puente.

El análisis se realizó según el sexo, grupo etario, condiciones subyacentes, manifestaciones clínicas, características laboratoriales, manejo de sangrado, terapia inmunosupresora y remisión.

Tabla 1. Edad de los pacientes con HA atendidos en el HNERM en el periodo 2012-2022

Edad				
N°	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
23	34,0	89,0	62,7	18,9

Fuente: Elaboración Propia.

En la tabla 1, se observó que la edad media de los pacientes fue $62,7 \pm 18,9$ con un rango de 34 -89 años.

Tabla 2. Sexo según la edad de los pacientes con HA atendidos en el HNERM en el periodo 2012-2022

Sexo	N°	%
Masculino	8	34,8
Femenino	15	65,2
Total	23	100,0

Fuente: Elaboración Propia.

En la tabla 2, se observa que de los 23 pacientes diagnosticados con HA el 65,2% (15) fueron de sexo femenino y el 34,8 %(8) de sexo masculino

Tabla 3. Causas idiopáticas y no idiopáticas de los pacientes con HA atendidos en el HNERM en el periodo 2012-2022.

Condiciones Subyacentes	N°	%
Idiopática	17	73,9
No Idiopático	6	26,1
Total	23	100,0

Fuente: Elaboración Propia.

En la tabla 3, con respecto a las condiciones subyacentes presentadas en los pacientes con HA el 73,9% fue de tipo idiopático y el 26,1% de tipo no idiopático de los cuales el 8,7% corresponden a lupus eritematoso sistémico, puerperio (8,7%), miastenia gravis(4,3%) y artritis reumatoide (4,3%)

Tabla 4. Presentación clínica de pacientes con HA atendidos en el HNERM en el periodo 2012-2022.

Presentación clínica	N°	%
Sangrado leve	21	91.3
Sangrado Mayor	2	8.7
Total	23	100,0

Fuente: Elaboración Propia.

En la tabla 4, con respecto a la presentación clínica el 91,3% presentó predominantemente sangrado leve con equimosis en todos los pacientes y sangrado de tejidos blandos en 21 de ellos y el 8,7% corresponde a sangrado mayor en dos pacientes, una con metrorragia y otro con sangrado digestivo mortal.

Tabla 5. Valores laboratoriales al diagnóstico en pacientes con HA atendidos en el HNERM en el periodo 2012-2022.

Valores laboratoriales al diagnóstico	N°	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Tp (vn=10-14 seg)	23	9,8	16,4	12,2	1,3
TTPa (vn=25-45 seg)	23	41,5	120	83,9	18,7
Tt (vn=9-35 seg)	23	13,8	19,2	16,9	1,4
Fib (vn=200-400 mg/dl)	23	189,0	625,2	441,5	124,0
Título de inhibidores FVIII al diagnóstico	23	1,9	709,1	111,2	161,9

Fuente: Elaboración Propia.

En la tabla 5 con respecto a los valores laboratoriales al diagnóstico, se encontró que el Tp presentó una media de $12,23 \pm 1,38$; el TTPa presentó una media de $83,95 \pm 18,76$; el Tt una media de $16,95 \pm 1,46$; FIB un promedio de $441,55 \pm 124,00$ y el Título de inhibidores FVIII al diagnóstico con una media de $709,10 \pm 11,27$.

Tabla 6. F VIII (%) al diagnóstico en pacientes con HA atendidos en el HNERM en el periodo 2012-2022

F VIII (%) al diagnóstico	Frecuencia	%
F VIII (%) <1	16	69,5
F VIII (%) >1	7	30,5
Total	23	100,0

Fuente: Elaboración Propia.

En la tabla 7 se encontró que el 69,5% de los pacientes con HA presentó un Factor VIII menor a 1 y el 30,5% un Factor VIII mayor a 1.

Tabla 7. Mezcla en pacientes con HA atendidos en el HNERM en el periodo 2012-2022

Corrección de mezcla TTPa	N°	%
Corrección Parcial	4	17,4
No corrige	19	82,6
Total	23	100,0

Fuente: Elaboración Propia.

En la tabla 6, se encontró que el 17,4% de los pacientes presentó una corrección parcial y el 82,6% no corrige.

Tabla 8. Manejo de sangrados con agente de puente en pacientes con HA atendidos en el HNERM en el periodo 2012-2022

Manejo de sangrados con agente de puente	N°	%
Terapia secuencial	21	91,4
Factor VII activado recombinante	1	4,3
Ninguno	1	4,3
Total	23	100,0

Fuente: Elaboración Propia.

En la tabla 8 se encontró que el 91,4% de los pacientes con HA recibió terapia secuencial y se inició según la disponibilidad del agente de puente; mientras que el 4,3% recibió Factor VII activado recombinante y el 4,3% no recibió ningún tratamiento.

Tabla 9. Manejo de inmunosupresores en pacientes con HA atendidos en el HNERM en el periodo 2012-2022

Manejo Inmunosupresor	N°	%
Terapia Combinada	22	95,7
Ciclofosfamida	1	24,3
Total	23	100,0

Fuente: Elaboración Propia.

En la tabla 9 se puede observar que el 95,7% de paciente recibió terapia combinada (Prednisona 1mg/Kg/peso + Ciclofosfamida 50 mg/día) como parte del manejo inmunosupresor, mientras que el 24,3% Ciclofosfamida 50mg/día.

Tabla 10. Remisión de los títulos del inhibidor del Factor VIII en pacientes con HA atendidos en el HNERM en el periodo 2012-2022

Remisión de los títulos del inhibidor del Factor VIII	N°	%
Remisión Completa	12	54,5
Remisión Parcial	9	40,9
No Remisión	1	4,6
Total	22	100,0

Fuente: Elaboración Propia.

En la tabla 10, con respecto a la remisión de títulos del inhibidor del Factor VIII en pacientes con HA en un lapso de 6 semanas se encontró que el 54,5% presentó remisión completa; el 40,9% RP y el 4,6% no presentó remisión.

V. DISCUSIÓN

La rareza y la poca frecuencia de esta patología en nuestro medio conlleva a un diagnóstico, tratamiento y seguimiento especializado en un centro de referencia nacional como el HNERM donde la incidencia acumulada es 2.3 en 10 años.

En el HNERM se registraron 23 casos diagnosticados con HA y presentan edad media de $62,73 \pm 18,97$, con un rango entre 34 a 89 años. García et al (38) expone una distribución bifásica con un primer pico corresponde a mujeres jóvenes, que incluyen puérperas y la presencia de colagenopatías, entre 32 y 42 años; el segundo pico ocurre en adultos mayores (mediana de edad de 70.6 años, rango de 63-89), con predominio de mujeres sin claras diferencias de sexo. Por su parte Sun et al (17) registró una edad media de 52 años, similar a lo reportado por Guerrero et al. quien encontró en 26 pacientes una edad media de 66 años (en un rango de 55-81) con edades comprendidas entre los 30 y los 85 años (24) y coincide parcialmente con Alzate et al. quien en su estudio longitudinal realizado en un tiempo de 12 años encontró que la edad media fue 59 años con un rango de 21-86. Contrastando con por su parte, Knoebl et. al en Europa encontró que la mediana fue 73,9 años al igual que Tay et al en Australia en un estudio en 25 pacientes la mediana de edad de 78 años, y Sarah J. et al (2021) en Holanda evaluó a 143 pacientes con HA encontró que la mediana de edad fue 73 años. La literatura en general concuerda que la HA afecta predominantemente a personas mayores (24).

Con respecto al género de los pacientes con HA se encontró que el 65,2 % son del sexo femenino. Este dato coincide en estudios unicéntricos y con número de pacientes similar a nuestro estudio como lo registra Alzate M, et al en Argentina en su estudio titulado "Acquired Hemophilia A. Experience Of a Single Center" con un 66% de un total de 27 pacientes y lo reportado por Guerrero et al. realizado en España con el 53,9 % (24). Sin embargo, contrasta con el estudios multicéntricos y con mayor número total de pacientes como el de Sarah J. et al donde el 52.4% fue del sexo masculino de un total de 143 pacientes y el estudio de Knoebl et. al realizado en países de Europa con 500 pacientes encontró que el 53,2% pertenece al sexo masculino. En la HA puede afectar tanto a varones como a mujeres a diferencia de la hemofilia congénita (7).

En el 78.3% de los casos no se encontraron condiciones subyacentes, el 21,7% de tipo no idiopático de los cuales el 4,3% corresponden a lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis(4,3%) y artritis reumatoide (4,3%) ;si bien es cierto en la muestra no hubo presencia de pacientes embarazadas, pero sí se identificó a 2 puérperas representando el 8,6% de todos los pacientes con HA. Estas cifras coinciden con Alzate M , et al (2013) en Argentina donde el 70,4% presentó naturaleza idiopática ,14,8% neoplasia maligna; 3,7% enfermedad autoinmune; al igual que un estudio de cohorte en 23 pacientes evaluados por Lay tay et al. que identificó 79% de casos idiopáticos, 2 pacientes eran puérperas, a 1 paciente se le diagnosticó posteriormente cáncer de próstata, otro paciente tenía polimialgia reumática, artritis reumatoide y esclerosis múltiple (26). Coincidiendo parcialmente con Guerrero et al. en España, quienes encontraron que el 46,10% no tenían ninguna afección subyacente conocida y el 19,30% presentaba HA durante el puerperio (24) y Knoebl et. al (2012) en Europa encontró que el 51,9% fue idiopática, un 11,8% patologías malignas, un 11,6% enfermedad autoinmune(16).

También es importante considerar que la HA se asocia a la gestación y el puerperio. Se ha reportado una frecuencia de 1:350.000 nacimientos en Reino Unido (16). Las pacientes con estos casos debutan con grandes hematomas musculares, pero también puede manifestarse clínicamente como sangrados vaginales excesivos y prolongados con alteraciones de pruebas de laboratorio características de la HA (50).

En la presentación clínica se encontró que el 91,3% presentó predominantemente sangrado leve con equimosis en todos los pacientes y sangrado de tejidos blandos en 21 de ellos y el 8,7% corresponde a sangrado mayor en dos pacientes, una con metrorragia y otro con sangrado digestivo mortal. Contrastando con Guerrero et al. en España, indicó que el 53,8% presentaron hemorragias graves y Alzate M , et al en Argentina quien encontró que los sitios de sangrado más frecuentes fueron: muscular 32%, tejido blando 18%, tracto urinario 9%. Así mismo, Collins et. al (2007) en el Reino Unido encontró que las manifestaciones hemorrágicas y las enfermedades subyacentes no presentaron diferencias.

Todos los pacientes eran sintomáticos en el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes con HA presentaron equimosis extensas con sangrados musculares, en

ausencia de medicación con anticoagulantes y sin antecedentes personales ni familiares de sangrados previos. Las hemorragias musculares pueden generar anemia importante, por lo que, si no es tratada precozmente, puede ocasionar isquemia vascular y/o nerviosa por compresión (51). El sangrado en pacientes con HA suele ser más grave que en pacientes con hemofilia A congénita (52).

Solo una paciente con LES presentó como clínica cardinal metrorragia y otro paciente con sangrado digestivo abrupto y mortal. Según Franchini, el 94% de los pacientes presentan hemorragias postraumática o espontáneamente, por lo general, la cual se asocia con una mortalidad de 9 a 33% (37). Las hemorragias graves con alto grado de morbimortalidad representan el 80-90% de los fenotipos, siendo las localizaciones más frecuentes el retroperitoneo, sistema nervioso central, gastrointestinal, y pulmón (38).

Los resultados de examen de laboratorio para esta investigación fueron que el Tp presentó una media de $12,2 \pm 1,3$; el TTPa presentó una media de $83,95 \pm 18,76$; el Tt una media de $16,9 \pm 1,4$; Fib un promedio de $441,5 \pm 124,0$ y el Título de inhibidores del FVIII al diagnóstico una media de $709,1 \pm 11,2$. En cuanto a la corrección de mezcla TTPa el 17,4% de los pacientes presentó una corrección parcial y el 82,6% no corrige. De estos resultados se encontró valores prolongados en el TTPa, seguido de una prueba de mezcla con corrección parcial en el 13,0 % y no corrección en 86.9 %. Generalmente, los otros parámetros del perfil de coagulación son normales (38).

La actividad residual de factor VIII no se correlaciona con los títulos de inhibidores ni con el nivel de FVIII residual ni con el fenotipo hemorrágico (9) (53). En todos los casos HA se debe iniciar secuencial y precozmente la terapia erradicadora y con los agentes de puenteo disponibles y de manera secuencial, incluso si se encuentra asintomático. En algunas situaciones, tratar la condición subyacente es tan importante como evitar sangrados y tratar al inhibidor mismo (45).

Con respecto al manejo de sangrados con agente de puente en pacientes con HA atendidos se encontró que el 91,4% de los pacientes con HA recibió terapia secuencial; mientras que el 4,3% recibió Factor VII activado recombinante y solo un paciente que recibía terapia inmunosupresora y súbitamente presentó un sangrado

digestivo falleció porque no recibió un tratamiento de control de hemorragias. Guerrero et al. encontró una data similar donde el 100% fue tratado con agentes de derivación (24) y Sun et. al. (2019) en China, indicó que el control de la hemorragia fue mayor en los pacientes tratados con CCPa frente a la terapia de sustitución con FVIII. La elección del tratamiento hemostático debe ser individualizado considerando algunos factores de riesgo, condiciones subyacentes y los efectos adversos. Los agentes de derivación deben utilizarse como terapia de primera línea, puesto que, una vez realizado el diagnóstico correcto de HA, el tratamiento debe comenzar inmediatamente para evadir el auto-Ac logrando un aumento del FVIII hasta un nivel clínicamente útil y con ello minimizar el riesgo de una hemorragia potencialmente mortal.

Con respecto al tratamiento inmunosupresor, se encontró que el 95,7% recibió como terapia inmunosupresora Combinada (Prednisona 1mg/Kg/peso y Ciclofosfamida 50 mg por día) y el 24,3% recibió Ciclofosfamida 50mg/kg/d por su condición. Se evaluó la respuesta al tratamiento de 22 pacientes tratados por hematólogos. Solo un paciente falleció sin recibir manejo hemostático oportuno. La remisión en el 54.5% presentó RC y RP en el 40.9% en un lapso de 6 semanas. Estudios como el de Alzate M, et al incluyeron como esquema terapéutico inicial glucocorticoides en el 97% de los pacientes, donde el 63 % logró la RC; 23% consiguió una RP sin diferencias entre monoterapia o combinados. Al igual que Tay et al en Australia encontró que ,18 de los 25 pacientes recibieron inmunosupresores y combinación de esteroides y azatioprina , encontrándose en un 83% remisión completa, uno presentó remisión espontánea, finalmente la mortalidad general fue del 25% y Sarah J.et al (2021) en Holanda , encontraron como tratamiento inmunosupresor de primera línea la monoterapia con esteroides (67,6%) llegando a una RC del 35,2% (17). Contrastando con estudios como el de Guerrero et al. (2022) en España, quien encontró que el 69% lograron RC (24); Sun et. al (2019) en China, encontró que la erradicación del inhibidor con terapia combinada frente a monoterapia con esteroides mostró una mayor tasa de RP (92.2% frente a 70.3%) y una tasa de RC estable (82.8% frente a 48.6%).

VI. CONCLUSIONES

1. Dentro de las características epidemiológicas de los pacientes con HA se presentó el mayor porcentaje por parte del sexo femenino, el rango etario fue de 34 a 89, la

edad media fue de 62,7 y una desviación estándar de 18.9. La mayoría de los pacientes con HA no presentó condiciones subyacentes y en los casos de etiología no idiopática se incluyó puerperio, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis y artritis reumatoide.

2. Las características clínicas más frecuentes son equimosis en todos los casos acompañado de sangrados musculares, metrorragias o sangrado digestivo mortal. Con respecto al diagnóstico laboratorial el TTPa se encontró prolongado en presencia de inhibidores del FVIII en todos los pacientes y la mayoría de ellos presentó el Factor VIII menor a 1.

3. La terapia inmunosupresora de primera línea utilizada fue la combinada (prednisona y ciclofosfamida) y la elección del manejo hemostático fue secuencial con agentes de derivación (rFVIIa y CCPa), según disponibilidad.

4. La remisión completa al tratamiento a las 6 semanas se logró en más de la mitad de los pacientes.

VII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda registrar a los pacientes con diagnóstico de HA con sus características epidemiológicas y tener una base para solicitar la inclusión de la HA en el “Documento técnico: listado de Enfermedades raras o huérfanas” del Ministerio de Salud y lograr que se asigne el presupuesto requerido para el manejo terapéutico integral que implica un alto costo.

2. En la mayoría de las enfermedades hematológicas como la HA el diagnóstico laboratorial es determinante por lo que se debe contar con laboratorios con un adecuado control de calidad en centros hospitalarios con experiencia en el manejo de HA.

3. Cuanto más precoz se inicie el manejo multidisciplinario tanto para el control de la hemostasia y la erradicación de inhibidores, mejor será el pronóstico y menor será el riesgo de mortalidad.

4. Se recomienda realizar capacitaciones al personal de salud para vigilar e identificar los signos de remisiones de esta patología.

VIII. LIMITACIONES

Entre las limitaciones se puede considerar que el estudio es de corte transversal por lo que no se ha podido realizar un seguimiento de la evolución de estos pacientes.

En el presente estudio no se contó con una muestra significativa, lo que no permitió evaluar la relación entre las variables o la asociación entre factores de exposición y la HA.

Otro punto es que no se pudo completar toda la data clínica, por estar incompletos o ilegibles, además el área de laboratorio solo proporcionó los datos del perfil de coagulación. En cuanto a los inhibidores del factor VIII los datos postratamiento solo se realizaron hasta la sexta semana, siendo necesario más controles para el seguimiento.

No existen estudios nacionales previos sobre HA por lo que las discusiones se basan comparando resultados con literatura científica internacional.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castillo D. Hemofilia: aspectos históricos y genéticos. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.2012;28(1):22-33. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892012000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Pio S et al. As bases moleculares da hemofilia A. Rev Assoc Médica Bras.2009;55:213-9.Disponible en: <http://www.scielo.br/j/ramb/a/GjwBJmLtxsR7NJvPWdCkVfD/>
3. Bolton-Maggs P. & Pasi K. Haemophilias A and B. The Lancet .2003 ;361(9371):1801-9. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(03\)13405-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(03)13405-8/abstract)
4. Alzate M. et al. Acquired Hemophilia A. Experience Of a Single Center.2013;122(21):4781. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.4781.4781>
5. Singh N. et al. Acquired Hemophilia A: A Potentially Fatal Bleeding Disorder. 2020;12(6): e8744.
6. Patiño B, Omaña P, Otero D, Montoya J, Patiño B, Omaña P, et al. Hemofilia adquirida A y B como manifestación inicial de linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Colomb Cancerol.2019;23(3):113-21. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0123-90152019000300113&lng=en&nrm=iso&tlng=es
7. Giangrande. Acquired Hemophilia. Revised edition. 2012. Disponible en: <https://elearning.wfh.org/resource/acquired-hemophilia/>
8. Simon B. et al. Combined immunosuppression for acquired hemophilia A: CyDRi is a highly effective low-toxicity regimen. Blood. 2022;140(18):1983-92.
9. Collins PW. et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Blood. 1 de marzo de 2007;109(5):1870-7.
10. Collins P. et al. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. Br J Haematol. enero de 2004;124(1):86-90.
11. Vuan M. et al. Hemofilia adquirida. Presentación de caso clínico y revisión de la bibliografía. Rev Urug Med Interna.2020;5(1):41-6. Disponible en:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2393-67972020000100041&lng=es&nrm=iso&tlng=es

12. Shen M. et al. Acquired Hemophilia A: A Case Report. *J Pharm Pract.* agosto de 2020;33(4):562-6.
13. Collins P. et al. Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2008;14(3):49-55.
14. Mingot-Castellano et al. Hemofilia adquirida: epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. *Med Clínica.*2011;148(7):314-22. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-hemofilia-adquirida-epidemiologia-clinica-diagnostico-S0025775316306765>
15. Collins P. et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol.* 2013;162(6):758-73.
16. Knoebl P. et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost JTH.* 2012;10(4):622-31.
17. Sun B et al. Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia A in China. *Br J Haematol.* 2019;187(5):653-65.
18. Frikha I. et al. Acquired Hemophilia A in the South of Tunisia: A Single Center Study. *Arch Clin Med Case Rep.*2019;3(5):289-94.
19. Hay C. et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol.* 2006;133(6):591-605.
20. Franchini M, Capra F, Nicolini N, Veneri D, Manzato F, Baudo F, et al. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: a systematic review. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2007;13(4):55-61.
21. Decreto Supremo N° 004-2019-SA, aprueba el Reglamento de la Ley N° 29698, Ley que declara de Interés Nacional y Preferente Atención el Tratamiento de personas que padecen Enfermedades Raras o Huérfanas. *Diario oficial El Peruano;* Disponible en: <https://bit.ly/3g2rjLa>
22. MINSA. Resolución Ministerial N° 1075-2019. 2019. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/357188-1075-2019-minsa>
23. Sampieri RH. Metodología de la investigación: Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. McGraw-Hill Interamericana; 2018. 753 p.

24. Guerrero et al. Acquired Haemophilia A: A 15-Year Single-Centre Experience of Demography, Clinical Features and Outcome. *J Clin Med*. 2022;11(10):2721.
25. Borg J. et al. SACHA Study Group. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) registry. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2013;19(4):564-70.
26. Tay L. et al. Twelve years of experience of acquired hemophilia A: trials and tribulations in South Australia. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(8):769-77.
27. Milanesio M. et al. Hemofilia adquirida Reporte de cuatro casos. *Rev Fac Cienc Médicas*.2022;79(1):57-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9004293/>
28. Conte L G. et al. Hemofilia adquirida tratada con anti CD20, un anticuerpo anti linfocito B. *Rev Médica Chile* .2011;139(3):357-61. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872011000300012&lng=es&nrm=iso&tlng=e
29. Freire M. et al. Hemofilia A adquirida asociada à artrite reumatoide. *Rev Bras Reumato*.2009;49:302-7. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/rbr/a/Q4ZFLLqQHs8T5PcbZnPfG6m/>
30. Fernández C, Martínez H, Treviño M, Morín A, Rivera G, Fernández C , et al. Manifestaciones orales de la hemofilia adquirida tipo A. Reporte de un caso clínico. *Rev Sanid Mil* .2018;72(5-6):355-8. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0301-696X2018000400355&lng=es&nrm=iso&tlng=es
31. Mariño O, Mariño A. Hemofilia A adquirida: a propósito de un caso. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*.2018;34(3). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/600>
32. Castillo D, Lardoyt R, Almagro D, Lam R, Lavaut K, Gutiérrez A, et al. Prevalencia de hemofilia en seis provincias cubanas. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*.2014;30(2):155-61. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892014000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=en
33. Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost JTH*. agosto de 2012;10(8):1478-85.

34. Kamal A, Tefferi A, Pruthi R. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(7):864-73.
35. Remotti, L. et al. (2016). Inhibidores adquiridos de la coagulación: enfoque diagnóstico y casos especiales. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 50(2), 291-301.
36. Matsumoto T, Shima M, Fukuda K, Nogami K, Giddings J, Murakami T, et al. Immunological characterization of factor VIII autoantibodies in patients with acquired hemophilia A in the presence or absence of underlying disease. *Thromb Res.* 2001;104(6):381-8.
37. Franchini, M., & Lippi, G. (2011). Acquired hemophilia A. *Advances in clinical chemistry*, 54, 71-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21874757/>
38. García-Chávez J, Majluf-Cruz A, García-Chávez J, Majluf-Cruz A. Hemofilia adquirida. *Gac Médica México [Internet]*. febrero de 2020 [citado 30 de enero de 2022];156(1):67-77. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0016-38132020000100067&lng=es&nrm=iso&tlng=es
39. García J, Majluf A. Hemofilia adquirida. *Gac Médica México*.2020;156(1):67-77. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0016-38132020000100067&lng=es&nrm=iso&tlng=es
40. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler C, Castellano M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes*.2010;3:161.
41. Kruse-Jarres R, Kempton C, Baudo F, Collins P, Knoebl P, Leissing C, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*.2017;92(7):695-705.
42. Haider M, Anwer F. Acquired Hemophilia. En: *StatPearls . Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560494/>*
43. Casas C, Agudelo C, Galvez K, Lagos J, Martínez S, Ibatá L, et al. Importancia de la orientación diagnóstica en hemofilia A adquirida. *Rev Médica Chile*.2019;147(3):334-41. Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872019000300334&lng=es&nrm=iso&tlng=es

44. Nowak K, Carpinteiro A, Szalai C, Saner F. Acquired Hemophilia A: A Permanent Challenge for All Physicians. *Med Basel Switz.* 2022;9(3):21.
45. Franchini M, Vaglio S, Marano G, Mengoli C, Gentili S, Pupella S, et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematol Amst Neth.* 2017;22(9):514-20.
46. Ceresetto J, Duboscq C, Fondevila C, Pinto M. Hemofilia adquirida (inhibidor adquirido del factor VIII). *Medicina (Mex).* 2015; 75:231-8.
47. Windyga J, Baran B, Odnoczek E, Buczman A, Drews K, Laudanski P, et al. Treatment guidelines for acquired hemophilia A. *Ginekol Pol.* 2019;90(6):353-64.
48. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler C, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2009;94(4):566-75.
49. Janbain M, Leissing C, Kruse-Jarres R. Acquired hemophilia A: emerging treatment options. *J Blood Med.* 2015; 6:143-50.
50. Tiede A, Kemkes-Matthes B, Knöbl P. Should emicizumab be used in patients with acquired hemophilia A? *J Thromb Haemost JTH.* 2021;19(3):637-44.
51. Lévesque H, Guillet B, Benhamou Y. [Acquired hemophilia and pregnancy: A necessarily multidisciplinary approach]. *Rev Med Interne.* 2022;43(8):494-7.
52. Zdziarska J, Musiał J. Acquired hemophilia A: an underdiagnosed, severe bleeding disorder. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(4):200-6.
53. Keihiro Amano. (2018). Hemofilia adquirida A. *Hematología clínica*, 59(6), 756-763. DOI: 10.11406/rinketsu.59.756
54. Ceresetto, J. M., Duboscq, C., Fondevila, C., & Tezanos Pinto, M. (2015). Hemofilia adquirida (inhibidor adquirido del factor VIII). *Medicina (Buenos Aires)*, 75(4), 231-238.
55. Schep S, Van W, Beckers E, Meijer K, Coppens M, Eikenboom J, et al. Treatment of acquired hemophilia A, a balancing act: results from a 27-year Dutch cohort study. *Am J Hematol* .2021;96(1):51-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7756759/>

X. ANEXOS

Anexos N°1. Ficha N° _____ de recolección de datos

HEMOFILIA ADQUIRIDA: EPIDEMIOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MANEJO EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. Lima, Perú. 2012-2022

Iniciales de los apellidos y nombres: _____

Edad: _____

Sexo:

- Femenino
- Masculino

Condición subyacente:

Idiopático

- No idiopático ¿Cuál?: _____

Presentación clínica

- Sangrado menor ¿Cuál?: _____
- Sangrado mayor ¿Cuál?: _____

Análisis laboratorial

- Fibrinógeno (vn=200-400 mg/dl): _____
- Tiempo de trombina (vn=9-35 seg): _____
- Tiempo de protrombina (vn=10-14 seg): _____
- Tiempo de tromboplastina activado (vn=25-45 seg):
 - prolongado
 - no prolongado
- Test de Mezcla
 - Corrige
 - No corrige
- Factor VIII: _____
- Título de Inhibidor al Diagnóstico: _____

Tratamiento inmunosupresor:

- Prednisona
- Ciclofosfamida
- Combinado

Manejo de sangrados:

- Sí ¿Cuál?: _____
- No

Evolución de los anticuerpos:

- Remisión completa
- Remisión incompleta o parcial
- No remisión

Información llenada por: _____ Fecha: _____

Anexo 2. Glosario

Artritis reumatoide (AR)

Autoanticuerpos (auto-Ac)

Registro de Hemofilia Adquirida de China (CARE)

Concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa)

European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)

Hemofilia adquirida (HA)

Factor VIII (FVIII)

Factor VII activado recombinante (rFVIIa)

Fibrinógeno (Fib)

Tiempo de protrombina (Tp)

Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa)

Tiempo de trombina (Tt)

Remisión completa (RC)

Remisión parcial (RP)

Unidad Bethesda (UB)

Anexo 3. Resolución de Decanato



Finado digitalmente por PODESTA
GAVILANO Luis Enrique FALU
2014882023 doc
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 02/01/2023 13:28:00 -05:00

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América
FACULTAD DE MEDICINA
DECANATO

Lima, 03 de Enero del 2023

RESOLUCIÓN DECANAL N° 000008-2023-D-FM/UNMSM

Visto el expediente digital N° UNMSM-20220072555, de fecha 25 de agosto de 2022 de la Facultad de Medicina, sobre aprobación de Proyecto de tesis

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución de Decanato N° 1569-D-FM-2013 ratificada con Resolución Rectoral N° 01717-R-2016 de fecha 19 de abril de 2016, se aprueba el Reglamento para la Elaboración de Tesis para optar el Título Profesional en las Escuelas Académico Profesionales de la Facultad de Medicina, que en su **Capítulo I. Introducción, Art. 2:** establece que: *"La tesis debe ser un trabajo inédito de aporte original, por la cual se espera que los estudiantes adquieran destrezas y conocimientos que los habiliten para utilizar la investigación como un instrumento de cambio, cualquiera sea el campo del desempeño"* así mismo, en su **Capítulo VI: Del Asesoramiento de la tesis:** Art. 28 establece que: *"La Dirección de la EAP con la opinión favorable del Comité de Investigación, solicitará a la Dirección Académica la Resolución Decanal respectiva para proceder a su ejecución"*;

Que, mediante Oficio N°000812-2022-EPMH-FM/UNMSM, la Directora de la Escuela Profesional de Medicina Humana; eleva el Informe del Dr. Humberto Ricardo Poma Torres, docente principal del Departamento Académico de Medicina Humana, referente al Proyecto de Tesis titulado **"HEMOFILIA ADQUIRIDA: EPIDEMIOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MANEJO EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. LIMA, PERÚ 2012-2022"**, presentado por el estudiante del séptimo año de estudios, Sr. Tito Arnol Huamanyauri Mendez, con código de matrícula 15010242 para optar el Título Profesional de Médico Cirujano; informa que el Proyecto de Tesis mencionado se encuentra APTO para ser ejecutado; por lo que, solicita autorizar la emisión de la Resolución de Decanato respectiva incluyendo el nombre del asesor de la tesis Dr. Walter José del Carmen Portugal Benavides con código 088765, docente asociado del Departamento Académico de Medicina Preventiva y Salud Pública y de la Co-asesora Dra. Gloria Antonieta Chumpitaz Anchiraico; y,

SE RESUELVE:

1° Aprobar el Proyecto de Tesis, según detalle:

Estudiante: Tito Arnol Huamanyauri Mendez Código de matrícula N° 15010242 E.P. de Medicina Humana	Título del Proyecto de Tesis: "HEMOFILIA ADQUIRIDA: EPIDEMIOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MANEJO EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. LIMA, PERÚ 2012-2022"
Asesor: Dr. Walter José del Carmen Portugal Benavides Código docente: 088765 Co-asesora: Dra. Gloria Antonieta Chumpitaz Anchiraico	

2° Encargar a la Escuela Profesional de Medicina Humana el cumplimiento de la presente resolución.

Regístrese, comuníquese, archívese.



DR. LUIS ENRIQUE PODESTA GAVILANO
VICEDECANO ACADÉMICO (e)

DR. LUIS ENRIQUE PODESTA GAVILANO
DECANO

LPG/mmb

Finado digitalmente por PODESTA
GAVILANO Luis Enrique FALU
2014882023 doc
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 02/01/2023 13:28:00 -05:00

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://rpegd.unmsm.edu.pe/verificar/infolo.do> e ingresando el siguiente código de verificación: JGHJCKT



Anexo 4. Aprobación del comité de ética



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE ÉTICA EN SALUD
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN
"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"



ACTA DE EVALUACIÓN ÉTICA DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN (AEE -CEI)

CÓDIGO DE ESTUDIO N°: 0191-2022

En Lima, a los treinta días del mes de noviembre, en Sesión del COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN, previa evaluación del Proyecto de Tesis, titulado: "Hemofilia adquirida: Epidemiología, características clínicas y manejo en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima Perú 2012 – 2022" presentado por Tito Arnol Huamanyauri Mendez, para optar el Título profesional de Médico Cirujano en la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

ACUERDA:

Dar por **APROBADO** dicho Proyecto, considerando que se ha cumplido satisfactoriamente con las recomendaciones en aspectos científicos, técnicos y éticos para la investigación en seres humanos.

Lima, 30 noviembre del 2022

Dra. Martha Nicolasa Vera Mendoza
Presidenta del CEI/FWUNMSM

Av. Gran 755 - Lima 1 - Apartado Postal 529 - Lima 100 - Perú Telf. (511) 3283237 – (511) 619-7000 Ax 4602
- Decanato Telefax: (511) 3283231- Web: medicina.unmsm.edu.pe - E-mail: decanato.medicina@unmsm.edu.pe -
Instituto de Ética en Salud 6197000 Ax 4626 -E-mail: ietica.medicina@unmsm.edu.pe

Anexo 5. Informe de Evaluación de Originalidad: N°003/FM-EPMH/2023



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú. DECANA DE AMÉRICA
FACULTAD DE MEDICINA
Escuela Profesional de Medicina Humana

INFORME DE EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD : N°003/FM-EPMH/2023

1. FACULTAD	:	Medicina
2. ESCUELA PROFESIONAL	:	Medicina Humana
3. AUTORIDAD ACADÉMICA	:	Directora Escuela Profesional de Medicina Humana
4. NOMBRE DE LA AUTORIDAD ACADÉMICA	:	Delgado Vásquez, Ana Estela
5. OPERADOR DEL PROGRAMA INFORMÁTICO	:	Angulo Poblete, Daniel Ángel
6. DOCUMENTO EVALUADO	:	Tests

"HEMOFILIA ADQUIRIDA: EPIDEMIOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MANEJO EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTÍNS. Lima, Perú. 2012-2022"

7. AUTOR DEL DOCUMENTO	:	HUAMANYAURI MENDEZ, Tito Arnol
8. FECHA DE RECEPCIÓN DEL DOCUMENTO EPMH:	:	22/02/2023
9. FECHA DE APLICACIÓN DEL PROGRAMA	:	22/02/2023
10. SOFTWARE UTILIZADO	:	Tumitín
11. CONFIGURACIÓN DEL PROGRAMA DETECTOR DE SIMILITUDES:	:	

- Excluye texto entrecomillados
- Excluye bibliografía
- Excluye cadenas menores a 40 palabras

12. PORCENTAJE DE SIMILITUDES SEGÚN PROGRAMA DETECTOR DE SIMILITUDES:

4 % (CUATRO POR CIENTO)

13. FUENTES ORIGINALES DE LAS SIMILITUDES ENCONTRADAS:

Anexo 1

14. OBSERVACIONES	:	Primera evaluación
15. CALIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD	:	Documento CUMPLE con criterios de originalidad.
16. FECHA DEL INFORME	:	22/01/2023

FIRMA DEL EVALUADOR



Firmado digitalmente por DELGADO
VÁSQUEZ Ana Estela FAL
20140600103 ecst
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 22.02.2023 11:27:50 -0500

FIRMA DE LA DIRECTORA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

HEMOFILIA ADQUIRIDA: EPIDEMIOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MANEJO EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. Lima, Perú. 2012-2022

INFORME DE ORIGINALIDAD

4%

INDICE DE SIMILITUD

4%

FUENTES DE INTERNET

0%

PUBLICACIONES

0%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

hdl.handle.net

Fuente de Internet

1%

2

www.scielo.org.ar

Fuente de Internet

1%

3

idoc.pub

Fuente de Internet

1%

4

www.scielo.org.mx

Fuente de Internet

<1%

5

www.med-informatica.net

Fuente de Internet

<1%

6

www.scielo.org.co

Fuente de Internet

<1%

7

cybertesis.unmsm.edu.pe

Fuente de Internet

<1%

8

repositorio.uncp.edu.pe

Fuente de Internet

<1%