

Inhibidor adquirido del factor VIII en paciente no hemofílico. Caso clínico - actualización

Dras. Sylvia Arias*, Victoria Fonsalía†, Gabriela Casavieja‡, Eugenia Ruiz Díaz†, Carolina Chapper†, Alicia Magariños§

Resumen

Se presenta el caso clínico de una paciente joven que instala un síndrome hemorrágico secundario a un déficit adquirido de la coagulación provocado por la aparición de anticuerpos antifactor VIII.

El interés de la presente comunicación radica en que si bien la aparición de inhibidores de la coagulación en pacientes no hemofílicos es un fenómeno raro, se trata de un cuadro grave que puede determinar la muerte del paciente, por lo que es de capital importancia realizar un diagnóstico y tratamiento precoz, así como definir si constituye un trastorno primario o, por el contrario, responde a la existencia de una enfermedad subyacente que el clínico debe diagnosticar.

Se realiza una descripción fisiopatológica a fin de facilitar la comprensión de los pasos que permiten arribar al diagnóstico así como una actualización de las herramientas terapéuticas disponibles.

Palabras clave: HEMORRAGIA.
SÍNDROME.
FACTOR VIII.
INHIBIDORES DE FACTOR DE COAGULACIÓN SANGUÍNEA.

Introducción

Las deficiencias adquiridas de la coagulación pueden deberse a la falta de síntesis de factores formadores de fibrina, presencia de anticoagulantes circulantes, o por exceso de consumo de factores, o hiperdestrucción de éstos⁽¹⁾. Como causa de falta de síntesis adquiridas se asiste, en general, a un déficit de varios factores como, por ejemplo, en las hepatopatías severas. También dentro de este grupo encontramos los pacientes con déficit de aporte o absorción, o ambos, de vitamina K, y pacientes tratados con

cumarínicos. El exceso de consumo de factores se observa en el síndrome de coagulación intravascular diseminada. Se considera que existe una hipocoagulabilidad por anticoagulante circulante cuando aparece un inhibidor frente a la trombina o algún componente de su síntesis. La causa más frecuente es la secundaria al uso de fármacos como la heparina.

Los inhibidores adquiridos en forma espontánea suelen aparecer en pacientes portadores de coagulopatías, como es el caso de hemofílicos con alto requerimiento transfusional, en los cuales luego de múltiples transfusiones se asiste a una disminución del efecto hemostático de éstas vinculado al desarrollo de anticuerpos inhibidores del factor aportado. Los inhibidores más frecuentemente desarrollados son contra los factores VIII y IX, si bien se han descrito casos esporádicos de inhibidores de otros factores de la coagulación⁽¹⁾.

La aparición de inhibidores del factor VIII de la coagulación en pacientes no hemofílicos es un fenómeno raro, que se presenta con una incidencia de 0,2 a un caso por millón de habitantes/año. La edad media de aparición es

* Prof. Adj. Clínica Médica 3. Hospital Maciel.

‡ Asistente Clínica Médica 3. Hospital Maciel.

† Residente Clínica Médica 3. Hospital Maciel.

§ Hematóloga. Servicio de Hematología. Hospital Maciel.

Correspondencia: Dra. Victoria Fonsalía

B. Fragoso de Rivera 1608, CP 11600, Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: victoriafonsalia@hotmail.com

Recibido: 26/10/05.

Aceptado: 24/7/06.

de 50 años, con una incidencia hombre/mujer similar. La presentación clínica es en general de instalación insidiosa, produciendo sintomatología similar a la que provoca el déficit congénito del factor correspondiente frente al cual actúa el inhibidor.

Historia clínica

Paciente de sexo femenino, 18 años. Comienza tres días previo al ingreso con equimosis en pierna derecha espontánea de 4 por 3 cm, agregando en la evolución equimosis similar en pierna izquierda. Refiere en los últimos meses gingivorragias, hematomas y equimosis fáciles. Niega sangrados viscerales.

Antecedentes ginecoobstétricos: una gestación, cesárea diez meses antes, sin complicaciones hemorrágicas. Recién nacido sano. En lactancia.

Examen: buen estado general, hemodinamia estable, equimosis extensa en los territorios mencionados, sin evidencia de síndrome compartimental ni otros sangrados.

Paraclínica: tiempo de protrombina (TP) 90%, INR 0,9, tiempo parcial de tromboplastina activado (KPTT) 107,8 segundos, fibrinógeno 420 mg/dl.

Anemia leve normocítica normocrómica, metabolismo férrico normal. Test de Coombs negativo. Hepatograma normal. HIV negativo. Velocidad de eritrosedimentación: 40 mm en la primera hora. Proteinograma electroforético: normal.

Dosificación del factor VIII <1% (normal 50% a 200% del valor de referencia del laboratorio). Inhibidor del factor VIII: 64 unidades Bethesda (UB).

Factor de Von Willebrand normal. Cofactor de la ristocetina normal.

Radiografía de tórax, tomografía axial computarizada toracoabdominopélvica normal. VDRL y HIV negativos. Anticuerpos antinucleares y anti ADN negativo. Factor reumatoideo negativo.

Evolución

Se realizaron múltiples aportes de plasma fresco así como concentrados de factor VIII a dosis altas. Desde el comienzo de la internación se administraron inmunosupresores del tipo de la prednisona a dosis plenas, recibiendo además un ciclo corto de ciclosporina y gammaglobulina en dos oportunidades.

Durante la internación, si bien no reiteró sangrados y se obtuvo una disminución en la concentración del inhibidor, esto no se reflejó en un aumento de la actividad del factor VIII (tabla 1). Se otorgó el alta bajo tratamiento corticoideo con prednisona a dosis plenas, con lo cual se asistió a una discreta mejoría inicial (12% de actividad del factor VIII), sin embargo, en la evolución cercana la paciente reinstaló un sangrado cutáneo con un nivel de fac-

tor VIII menor a 1%. Dada la falta de respuesta a la terapéutica instituida se decide comenzar tratamiento con anticuerpo monoclonal anti CD20: rituximab, el cual al momento de la presentación de este artículo no se ha iniciado.

La causa de la aparición del inhibidor del factor VIII se planteó vinculada al puerperio alejado, dada la normalidad de todos los exámenes destinados a valorar otras causas.

Discusión

El factor VIII es una molécula sintetizada en el hígado y en el sistema retículo endotelial. El gen encargado de su codificación se halla ubicado en el brazo largo del cromosoma X. Dentro de la célula es sintetizado como precursor, el cual luego de una serie de pasos intracelulares es excretado a la circulación donde se encuentra unido al factor Von Willebrand (FVW)⁽²⁾.

El factor VIII posee una actividad antigénica y anti-coagulante intrínseca. El FVW media la adhesión de las plaquetas con el endotelio vascular. Al igual que el factor VIII posee actividad antigénica y tiene la capacidad de aglutinar plaquetas in vitro frente al agregado de ristocetina (prueba de la ristocetina), lo que tiene relación directa con su actividad in vivo. Además le confiere estabilidad al factor VIII ya que la vida media de éste cambia de diez a dos horas en presencia o ausencia del FVW, respectivamente⁽²⁾.

La concentración del factor VIII en la circulación es de aproximadamente 0,1 µg/ml. Factores como estrógenos, embarazo, ejercicio, adrenalina, pueden incrementar la concentración del mismo.

Para comprender las alteraciones de la coagulación debemos recordar su mecanismo, clásicamente representado en la cascada de la coagulación (figura 1)⁽³⁾.

Para valorar a un paciente portador de un síndrome hemorrágico es esencial realizar una correcta historia clínica, determinar las características del sangrado, valorar factores desencadenantes así como solicitar recuento de plaquetas, tiempo de sangría, tiempo de protrombina y KPTT, con lo cual podremos determinar qué paso o pasos se encuentran alterados⁽⁴⁾. Un KPTT prolongado con TP normal sugiere un déficit en los factores VIII, IX, XI o XII, mientras que si ambos se encuentran prolongados evoca un déficit en los factores X, V, II o I, todos los cuales son poco frecuentes⁽⁵⁾.

El KPTT puede alargarse artificialmente en presencia de heparina en la muestra, por extracción lenta o dificultosa, error al mezclar la sangre con citrato, tiempo demasiado largo entre la toma de la muestra y su análisis, o por la existencia de un inhibidor lúpico⁽⁵⁾.

El KPTT prolongado que no se corrige al mezclarlo con plasma normal (prueba del inhibidor) sugiere la presencia de un inhibidor frente a un factor de la coagulación que actúa tanto sobre el plasma problema como el normal.

Tabla 1. Tratamiento recibido por la paciente y evolución. En la parte inferior: medicación administrada, en la parte superior: respuesta terapéutica según KPTT, tiempo de tromboplastina parcial activado, FVIII: factor VIII (dosificación), inhibidor: inhibidor del factor VIII.

	29/6	7/7	22/7 al 26/6	29/7	5/8	11/8 al 13/8	Normal
KPTT	107 sg	96,3 sg	76,2 sg	54,3 sg	64,2 sg	59,8 sg	20-40 sg
FVIII		5%		2%	5,63%	1,50%	70-150%
Inhibidor		64 UB	4 UB	1,5 UB			< 0,5 UB
Plasma	xxxxx	xxxxx					
Prednisona	xxxxx	xxxxx	xxxxxx	xxxxxx	xxxxxx	xxxxxx	
Ciclosporina			xxxxxx	xxxxxx	xxxxxx	xxxxxx	
G-globulina		xxxxx	xxxxxx				
FVIII			10.000 UI (2.000/día)		2.000 UI	6.000 UI (2.000/ día)	

sg: segundos; UB: unidades Bethesda

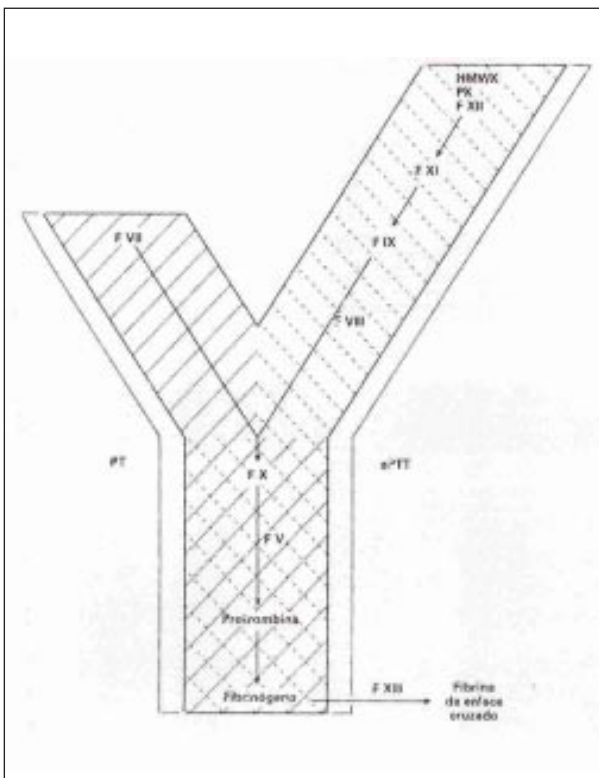


Figura 1. Tomado de Tratado de Medicina Interna de Cecil⁽³⁾. Cascada de la coagulación. La activación de la protrombina puede suceder a través del sistema extrínseco o tisular y del intrínseco o sanguíneo. Podemos ver que la vía extrínseca (a la izquierda) comprende el factor tisular y el factor VII, siendo su integridad valorada por el tiempo de protrombina (TP). El complejo tisular y factor VII activan el factor X. La vía intrínseca, donde participa entre otros el factor VIII, se encuentra representada mediante el KPTT o aPTT. Ambas vías convergen en la vía final común con la activación de la protrombina

De lograr una corrección parcial del KPTT estaríamos frente al déficit del factor, el cual mejora con el aporte de plasma normal⁽⁶⁾.

Ante la sospecha de la existencia de un inhibidor debemos confirmarlo mediante su determinación plasmática. Se solicita entonces la dosificación del factor VIII, anticuerpos antifactor VIII y cofactor de la ristocetina (Von Willebrand), para diferenciarla de la enfermedad de Von Willebrand, donde la actividad del factor VIII está también disminuida.

El paso siguiente es cuantificar el inhibidor, lo cual se realiza en UB. Una UB es la cantidad de anticuerpo que neutraliza 50% del factor VIII en una mezcla 1:1 entre plasma normal y problema luego de dos horas de incubación a 37° C. Se entiende por títulos bajos menos de 5 UB, moderados de 5 a 30, y altos mayores a 30, como los encontrados en nuestra paciente (64 UB). En personas sanas pueden encontrarse títulos bajos de inhibidor.

Etiología

La mayoría de los inhibidores del factor VIII son inmunoglobulinas del tipo de IgG, más específicamente subtipo IgG4, que neutralizan la acción pro coagulante del factor. La síntesis de inmunoglobulinas depende de la activación de células CD4 T específicas para el factor VIII que estimulan a las células B para la síntesis del inhibidor⁽⁷⁾.

Los inhibidores del factor VIII pueden aparecer en hemofílicos tipo A multitransfundidos cuya incidencia está entre 10% y 20%. Los pacientes con hemofilia B desarrollan inhibidor contra el factor IX en 3% y 6% de los casos⁽⁸⁾. Se considera que la sobreexposición al factor VIII constituye un factor de riesgo para el desarrollo de inhibidores. La aparición de inhibidores del factor VIII en pacientes no hemofílicos es un fenómeno raro, que se presenta con una incidencia de 0,2 a un caso por millón de

habitantes/año. La edad media de aparición es de 50 años, con una incidencia hombre/mujer similar. En cuanto a la etiología puede ser de causa primaria o idiopática, o secundaria a una enfermedad subyacente. Existen, además, observaciones que sugieren la existencia de predisposición genética para esto dada la asociación con determinados tipos de moléculas HLA II, mayor incidencia de desarrollo de inhibidores en pacientes africanos, así como en individuos pertenecientes a una misma familia⁽⁷⁾. Se ha informado que determinadas mutaciones en el gen codificador del factor VIII, deleciones cromosómicas o inversión del intron 22, tienen inhibidores con más frecuencia que los que tienen pequeñas deleciones u otras mutaciones^(7,8).

La aparición de inhibidores en pacientes no hemofílicos ocurre en⁽¹⁾:

- 1) Desórdenes autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, pénfigo, psoriasis, etcétera.
- 2) Enfermedades malignas: linfomas, enfermedades linfoproliferativas y tumores sólidos.
- 3) Reacción a fármacos: penicilina, cloranfenicol, fenitoína, clorpromacina, sulfas, etcétera.
- 4) Embarazo y puerperio.
- 5) Enfermedad inflamatoria intestinal.
- 6) Idiopática.

La forma espontánea constituye la gran mayoría de casos, entre 40% y 50%. La asociación con fármacos se da en 5%, puerperio 8%, colagenopatías 6%^(4,9).

Es más frecuente en pacientes de edad avanzada: 70% en mayores de 50 años, sin diferencia significativa entre ambos sexos⁽⁴⁾.

Presentación clínica

No difiere de la observada en pacientes con déficit congénito del factor, si bien, a diferencia de la hemofilia, la hemartrosis es rara. La gravedad clínica está dada no sólo por la magnitud del sangrado sino también por su topografía; los hematomas intramusculares pueden provocar un síndrome compartimental. La afección del músculo psoas ilíaco puede provocar la parálisis del ciático, los del antebrazo compromiso del mediano, radial o cubital, que puede originar el síndrome de Wolkman. Son igualmente graves los sangrados profundos, como los retroperitoneales, hematomas de la celda renal, sangrado de las serosas. Mención especial merecen los hematomas retroorbitarios, graves dada la posibilidad de ulceración de la córnea, compresión del nervio óptico que puede conducir a la ceguera⁽²⁾. De los pacientes, 80% tiene un alto requerimiento transfusional, con una mortalidad que oscila entre 6%-22%⁽¹⁰⁾. Sin embargo, es difícil predeterminar cuáles serán los pacientes con riesgo de presentar sangrados mayores, ya que no existe correlación directa entre el KPTT, la con-

centración del inhibidor y las manifestaciones clínicas⁽¹⁰⁾.
Evolución y tratamiento

Pueden desaparecer espontáneamente en el curso de 12 a 18 meses si bien algunos persisten por 48 meses, habiéndose reportado casos de persistencia durante 20 años⁽¹⁾. Los inhibidores asociados al puerperio suelen desaparecer en forma espontánea o con tratamiento en el curso de uno a dos años. Dado que se desconoce quiénes tendrán buena evolución, el tratamiento está indicado en todos los casos. La desaparición espontánea es más frecuente cuando el título del inhibidor es bajo⁽⁴⁾. Las pacientes que desarrollan inhibidores periparto no suelen presentarlo en partos posteriores. La aparición del inhibidor ocurre precozmente luego del parto, aunque puede verse su aparición tardía hasta un año, como el caso de nuestra paciente, que se evidenció a los diez meses.

En cuanto al tratamiento el mismo tiene dos objetivos: en la fase aguda será controlar los sangrados, luego eliminar el inhibidor curando la enfermedad.

Para controlar el sangrado debemos obtener en sangre niveles de factor VIII que permitan mantener un efecto hemostático mínimo, lo cual varía de acuerdo con la extensión y el tipo de hemorragia. En general se requiere elevar la actividad del factor entre 30% y 50% para controlar la mayoría de los sangrados de menor severidad, necesitando niveles cercanos a 100% de actividad coagulante para sangrados graves⁽⁸⁾. Esto puede lograrse con la administración de factor VIII humano o porcino, complejo protrombínico, factor VII recombinante⁽¹⁰⁾. La dosis del factor VIII a administrar debe sobrepasar al inhibidor, "saturándolo" y logrando un efecto hemostático. Su vida media en plasma es de 12 horas.

La elección del tratamiento dependerá del título del inhibidor. Frente a títulos bajos puede emplearse desmopresina o factor VIII recombinante humano. Para títulos medios y altos se indica plasmaféresis, altas dosis de factor VIII o factor VII recombinante y complejo protrombínico, los cuales "shuntean" la vía intrínseca⁽¹⁰⁾. La efectividad de la plasmaféresis es dudosa ya que se ha comprobado la existencia de un reservorio extravascular del inhibidor. En la tabla 2 se observa un esquema para el manejo terapéutico de pacientes con inhibidor adquirido del factor VIII.

El tratamiento dirigido a reducir la concentración del inhibidor comprende el uso de inmunosupresores, solos o en combinación (prednisona, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina), inmunoglobulinas, los cuales se utilizan en forma escalonada^(4,10). Para los pacientes que no responden a la terapéutica corticoidea suele asociarse ciclofosfamida. Otro recurso es la inducción de inmunotolerancia, suprimiendo la formación del inhibidor mediante la administración de factor VIII en forma continua⁽⁷⁾. Se han reportado buenas respuestas luego de la administración de inmunoglobulinas.

Tabla 2. Esquema del manejo terapéutico en pacientes con inhibidor adquirido del factor VIII⁽⁶⁾

Objetivo	Método
Nivel alto de factor VIII	-Infusión continua de factor VIII humano si el título del inhibidor es bajo -Infusión del factor VIII porcino: 100-150 U/kg
Tratamiento derivativo (by pass) para factor VIII	-Infusión de concentrado complejo protrombínico: 100 U/kg -Infusión de concentrado de complejo protrombínico activado: 50-75 U/kg -Infusión de factor VIII porcino -Factor VIIa recombinante
Remoción del inhibidor	Plasmaféresis

Nuevos fármacos

La terapia con corticoides e inmunosupresores solos o en combinación era vista como la terapéutica más importante. Recientemente la depleción selectiva de las células B con rituximab, un anticuerpo monoclonal anti CD20, se ha mostrado efectivo en el tratamiento de los desórdenes inmunes resultantes de anticuerpos, incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica y crioglobulinemia, lupus, así como en pacientes portadores de linfomas. El mismo, junto al infliximab, son los derivados más precoces de la tecnología de anticuerpos monoclonales en los que se encuentra aproximadamente la mitad de los fármacos en desarrollo clínico⁽¹¹⁾.

El rituximab fue aprobado para el tratamiento de enfermedades malignas procedentes de las células B en 1997, habiéndose administrado a más de 500 mil pacientes con linfomas, teniendo un aceptable perfil de seguridad⁽¹²⁾.

Se administra a dosis de 375 mg/m² de superficie corporal en infusión semanal que puede realizarse durante una a cuatro semanas consecutivas, durante períodos variables, habiéndose reportado tratamientos de hasta 18 meses⁽¹³⁾.

Nos parece interesante mencionar un trabajo realizado por Stasi, Brunetti y colaboradores⁽¹⁴⁾. En el mismo los investigadores evalúan diez pacientes con diagnóstico de hemofilia adquirida. Todos ellos presentaban una actividad del factor VIII menor a 1%, con manifestaciones clínicas variables. Los títulos del inhibidor se situaban entre 4 y 250 UB con un promedio de 76,2 UB. La edad de los pacientes estudiados fue de 27 a 78 años. En cuanto a la etiología de los inhibidores, seis fueron de causa idiopática y cuatro secundarios: linfoma no Hodgkin, artritis reumatoidea, carcinoma de próstata y puerperio. Se administró tratamiento con rituximab a las dosis antedichas, definiendo como remisión la obtención de actividad normal de factor VIII (> 70% de lo normal) y la desaparición de título del inhibidor.

Ocho de los pacientes cuyo título de inhibidor se si-

tuaba entre 4 y 96 UB presentaron remisión completa; los dos pacientes cuyo título de inhibidor era mayor a 100 UB mostraron una disminución parcial y transitoria del título del inhibidor con el tratamiento con rituximab. En estos casos se realizó un tratamiento combinado con rituximab y ciclofosfamida intravenosa con lo cual se obtuvo una remisión completa.

En el seguimiento evolutivo (hasta 41 meses) tres pacientes mostraron recaídas, realizando nuevamente tratamiento con rituximab con buenos resultados. La recaída se observó en las semanas 10, 14 y 20. Esta se presentó en pacientes con inhibidor de factor VIII de causa idiopática, título de inhibidor de 32 UB en un caso y 96 en dos casos. En cuanto a la asociación con otros fármacos, estos autores sostienen que permite obtener una mejor respuesta en pacientes con títulos altos de inhibidor, si bien faltan trabajos que apoyen esta afirmación.

Como efectos adversos del rituximab se describen fiebre, chuchos, náuseas, que en general no requieren la discontinuación. No se han reportado aún otros efectos secundarios inmediatos o alejados, si bien su tiempo de aplicación clínica es breve.

En cuanto a la evolución, a pesar de que 36% de los pacientes que no reciben tratamiento experimentan una resolución espontánea de los inhibidores, esto es impredecible y los pacientes persisten con un alto riesgo de sangrados fatales mientras estos persistan⁽¹⁴⁾. Como mencionamos anteriormente, el título del inhibidor no se correlaciona con el riesgo de sangrado. La evolución de los pacientes debe ser monitorizada con KPTT, hemograma, actividad del factor VIII, y título del inhibidor en forma seriada.

Conclusión

El diagnóstico y tratamiento precoz es fundamental para disminuir la incidencia de complicaciones graves. La puesta en marcha de métodos paraclínicos tendentes a descubrir una enfermedad subyacente al trastorno es indispen-

sable, ya que en muchos casos se trata de un fenómeno satélite a otra enfermedad también grave, en cuyo tratamiento radica la solución de la coagulopatía. Esto supone un desafío clínico, para lo cual es indispensable el trabajo interdisciplinario.

El tratamiento debe ser iniciado en forma precoz en todos los pacientes, ya que no es posible predecir quiénes tendrán una respuesta favorable sin tratamiento específico. Tampoco hay correlación directa entre el valor del KPTT, concentración del inhibidor y clínica.

A los recursos terapéuticos destinados a disminuir la concentración del inhibidor, en donde se utilizan los inmunosupresores clásicos, se ha incorporado al uso clínico el rituximab, anticuerpo monoclonal específico anti CD20, constituyendo una interesante herramienta terapéutica aplicable no solo en la enfermedad comentada en el presente caso clínico.

Summary

A young woman showed an hemorrhagic syndrome secondary to an acquired deficit coagulation due to antibodies factor VIII inhibitors. Even if coagulation inhibitors are rare in non-hemophilic patients, this case is interesting since it shows a serious condition that may produce death. Early diagnosis and treatment, as well as defining whether it is a primary alteration or a consequence of a subtle disease, are of capital importance. The paper includes a description of the steps to determine diagnosis and a review of the current therapeutic tools.

Résumé

On présente le cas clinique d'une jeune patiente qui installe un syndrome hémorragique secondaire à un déficit acquis de la coagulation provoqué par l'apparition d'anticorps antifacteur VIII.

L'intérêt de ce travail-ci est, même si l'apparition d'inhibiteurs de la coagulation chez des patients pas hémophiliques est un phénomène peu fréquent, qu'il s'agit d'un cas grave qui peut déterminer la mort du patient; il est donc très important d'en faire un diagnostic et un traitement précoce, ainsi que de définir si c'est un trouble primaire ou s'il répond à une maladie sous-jacente que le médecin doit repérer.

On fait ici une description physiopathologique afin de faciliter la compréhension des pas qui permettent d'atteindre un diagnostic ainsi qu'une actualisation des outils thérapeutiques dont on dispose.

Resumo

Apresenta-se o caso clínico de uma paciente com uma síndrome hemorrágica secundária a uma deficiência adquirida da coagulação causada pelo aparecimento de

anticorpos antifator VIII.

Se bem o surgimento de inibidores da coagulação em pacientes não hemofílicos seja um fenómeno raro, este é um quadro grave que pode causar a morte do paciente. É importante realizar um diagnóstico e tratamento precoces e também definir se é um distúrbio primário ou uma consequência de uma doença subjacente que o clínico deve diagnosticar.

Para facilitar a compreensão dos passos que levaram ao diagnóstico, apresenta-se uma descrição fisiopatológica e uma atualização sobre as ferramentas terapêuticas disponíveis.

Bibliografía

1. **Castillo R.** Hipocoagulabilidades adquiridas. Síndrome de la coagulación intravascular diseminada (CID). Deficiencias complejas de la hemostasia. In: Sans-Sabrafen J, Besses C, Castillo R, Florensa L, Pardo P, Vives Corrons J. eds. Hematología clínica. 3 ed. Barcelona: Mosby/Doyma, 1994: 533-48.
2. **Castillo R, Margal S.** Hipocoagulabilidades congénitas: hemofilia, enfermedad de Von Willebrand y procesos afines. In: Sans-Sabrafen J, Besses C, Castillo R, Florensa L, Pardo P, Vives Corrons J. eds. Hematología clínica. 3 ed. Barcelona: Mosby, 1994: 499-514.
3. **Schafer A.** Atención del paciente con hemorragia y trombosis. In: Goldman L, Bennet JC. ed. Tratado de medicina interna de Cecil. 21 ed. México: McGraw-Hill / Interamericana, 2002: 1096-101. v.1
4. **Pintor Holguín E, Velasco Arribas M, Mínguez García P, Ramón Pardo P, Ruiz Yagüe M, Fernández-Cruz Pérez A.** Déficit adquirido del factor VIII. An Med Interna (Madrid). 2001; 18(1): 49. Obtenido de: http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001000100017&lng=en&nrm=iso (Consulta: 10/set 2005).
5. **Suchman A, Griner P.** Diagnostic uses of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time. Ann Intern Med. 1986; 104 (6): 810-6.
6. **Castillo R, Escolar G, Bastida E.** Fisiología y exploración de la hemostasia. In: Sans-Sabrafen J, Besses C, Castillo R, Florensa L, Pardo P, Vives Corrons J. eds. Hematología clínica. 3 ed. Barcelona: Mosby, 1994: 481-98.
7. **Rick M, Walsh C, Key N.** Congenital bleeding disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003; 559-74.
8. **Tabuada C.** Actualidades en el tratamiento de la hemofilia. Gac Med Méx 2003; 139 (Supl 2): 43-6.
9. **Islam S, Abdullah S.** Treatment of acquired factor VIII inhibitor associated with childhood-onset systemic lupus erythematosus. Ann Saudi Med 1999; 19(2): 125-7.
10. **Díaz L, Izaurralde H, Nese M.** Hemofilia adquirida: inhibidor espontáneo del factor VIII. Congreso de Medicina Interna. 29. Montevideo, 2000.
11. **Frelidman M, Steinmar L.** Design of effective immunotherapy for human autoimmunity. Nature 2005; 435(2): 612-9.
12. **Sfítakis P, Boletis J, Tsokos G.** Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. Curr Op Rheumat 2005; 17: 550-7.
13. **Wiestner A, Cho E.** Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. Blood 2002; 100(9): 3426-8.
14. **Stasi R, Brunetti M.** Selective B cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. Blood 2004; 103(12) : 4424-8.