

Avance online de artículo en prensa

CARTAS AL EDITOR

Hemofilia A adquirida tras la infección por SARS-CoV-2: ¿una asociación causal o casual?

Acquired hemophilia A after SARS-CoV-2 infection: A causal or casual association?

Sr. Editor:

La hemofilia A adquirida (HAA) es una enfermedad hemorrágica rara causada por autoanticuerpos frente al factor VIII (FVIII) de la coagulación¹. Su origen es, a menudo, idiopático. Recientemente se ha asociado con la infección o vacunación por SARS-CoV-2^{2,3}. Presentamos el caso clínico de una paciente que desarrolló una HAA a los 12 días de una infección leve por SARS-CoV-2, una asociación infrecuente y cuyo diagnóstico precoz es esencial para el médico de urgencias.

Mujer de 67 años, vacunada con cuatro dosis de la COVID-19 y neumonía por COVID-19 previa, que consultó por disnea, hematoma submandibular y dolor abdominal inferior. Doce días antes había sido diagnosticada de infección leve por SARS-CoV-2, por lo que recibió tratamiento con nirmatrelvir 150 mg/12 h y ritonavir 100 mg/12 h durante 5 días. Presentaba palidez mucocutánea, un gran hematoma en cuello y región submandibular, así como equimosis de 2-3 cm de tamaño en extremidades superiores e inferiores. En la analítica destacaba anemia aguda (hemoglobina 5,3 g/dL) y las pruebas de coagulación revelaron un tiempo de protrombina (TP) del 100% (razón 1) y un fibrinógeno normal, además de un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) prolongada de 36,2 seg con una de razón de 1,5. El estudio de mezclas con plasma control tras una incubación a 37°C durante 2 horas demostró un TTPa alargado de 53,3 seg (TTPa del control de 35,9 seg), sugestivo de la presencia de un inhibidor temperatura y tiempo dependiente. Ante inestabilidad hemodinámica, se realizó una tomografía computarizada (TC) abdominal que demostró hemorragia retroperitoneal activa.

Bajo la sospecha clínica de HAA, se decidió iniciar soporte transfusional y administrar metilprednisolona 1 mg/Kg y factor VII activado recombinante a dosis de 90 µg/Kg. El estudio de hemostasia mostró un FVIII cromogénico residual de 5,4 UI/dL (valor normal > 65 UI/dL), un título de inhibidor del FVIII de 6,4 unidades Bethesda (UB)/mL y una concentración normal del factor de von Willebrand

(antígeno 304,78 UI/dL y cofactor de la ristocetina 334,81 UI/dL). La paciente presentó sangrado persistente, y llegó a requerir factor VII activado recombinante, 12 concentrados de hematías, 8 recambios plasmáticos, inmunoglobulinas humanas a altas dosis (200 mg/kg) y rituximab 100 mg/m² semanales hasta completar 4 ciclos. La paciente mostró buena evolución posterior clínica y analítica y transcurridos 6 meses de seguimiento, permanecía en remisión completa.

La relación temporal existente entre la infección por SARS-CoV-2 y la HAA sugiere causalidad. No obstante, dado que la frecuencia de la infección o reinfección por SARS-CoV-2 es elevada, su asociación con el desarrollo de HAA podría ser más casual que causal. La existencia de diátesis hemorrágica no explicada, junto a un TTPa prolongado, aunque sutil, debería alertar sobre una sospecha diagnóstica de HAA^{1,4}. Para confirmarlo, las pruebas de mezclas mostrarán la ausencia de corrección del TTPa tras añadir plasma normal, sugestivo de la presencia de un inhibidor temperatura y tiempo dependientes⁴. En espera del diagnóstico definitivo con la cuantificación del FVIII y su inhibidor, deben ser iniciados, precozmente, inmunosupresores con metilprednisolona y el agente hemostático con factor VII activado recombinante en bolos o en perfusión según la gravedad del sangrado.

Las características clínicas de los casos publicados han sido recogidas en la Tabla 1. De este modo, la mediana de edad de presentación fue de 73,2 años (rango 53-89 años) con una proporción hombre/mujer de 1,75 (7 hombres y 4 mujeres). Únicamente tres pacientes (3/11, 27,2%) tenían antecedentes de enfermedad autoinmune (anticoagulante lúpico, tiroiditis de Hashimoto o lupus eritematoso sistémico). La infección por SARS-CoV-2 fue grave en el 45,5% (5/11) de los casos y la mediana de días entre la infección y el desarrollo de la HAA fue de 7 días (rango de 0 a 120 días). En el momento del diagnóstico, en 8 casos (72,7%) el FVIII residual era indetectable (< 1 UI/dL) mientras que en 10 casos (90,9%) el título del autoanticuerpo frente al FVIII era elevado (> 20 UB/mL). La mayoría de los casos recibieron como tratamiento hemostático, el FVII recombinante activado

y ocasionalmente, el FVIII recombinante porcino, complejo protrombínico activado y emicizumab. En cuanto al tratamiento inmunosupresor, en la mayoría de los casos, se incluyó a la prednisona asociada a la ciclofosfamida o el rituximab. La remisión completa (FVIII > 70 UI/dL con inhibidor del FVIII indetectable) se alcanzó en 7/11 (63,6%) casos, con una mortalidad del 18,1% (2/11). Estos casos muestran una similitud en las series generales, no relacionadas con la infección por SARS-CoV-2^{4,5}.

En conclusión, aunque el desarrollo de HAA tras la infección por SARS-CoV-2 es infrecuente, hay que tener una alta sospecha diagnóstica ante esta eventual situación clínica.

Inés Zugasti^{1*},
Ares Guardia^{1*},
Raül Jordà-Sánchez²,
Adriana Cuartas-González¹,
Meritxell Nomdedeu¹,
Eduardo Arellano-Rodrigo¹

¹Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, ICMHO, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.

²Servicio de Medicina Interna, ICMID, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.

*Ambas autoras han intervenido de forma igualitaria en el presente artículo.

arellano@clinic.cat

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación al presente artículo.

Contribución de los autores, financiación y responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado su autoría, la no existencia de financiación externa y el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Editor responsable: Adriana Gil Rodrigo.

Artículo no cargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Agradecimiento: In memoriam de "Rojita Lenita" Elena Ibáñez Agulleiro (1986-2022), "Amorret" in aeternum.

Bibliografía

- Teitel J, Ackery AD. Just the facts: how do I recognize, diagnose and treat acquired (autoimmune) hemophilia? CJEM. 2022;24:477-9.
- Jacobs JW, Adkins BD, Walker SC, Booth GS, Wheeler AP. Coagulation factor inhibitors in COVID-19: from SARS-CoV-2 vaccination to infection. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6:e12700.
- Franchini M, Focosi D. Association between SARS-CoV-2 infection or vaccination and acquired hemophilia A: A case report and literature review. Thromb Haemostasis. 2022;122:1000-1001.

Avance online de artículo en prensa

- ature update. *Thromb Res.* 2023;222:7-11.
- 4 Mingot-Castellano ME, Rodríguez-Martorell FJ, Nuñez-Vázquez RJ, Marco P. Acquired Haemophilia A: A Review of What We Know. *J Blood Med.* 2022;13:691-710.
- 5 Németh M, Mühl D, Csontos C, Nagy Á, Alizadeh H, Szakács Z. Acquired Hemophilia A after SARS-CoV-2 Infection: A Case Report and an Updated Systematic Review. *Biomedicines.* 2023;11:2400.

Avance online de artículo en prensa

Tabla 1. Revisión narrativa de los casos publicados de infección por SARS-CoV-2 y desarrollo de la hemofilia A adquirida de novo (2019-2023)*

Cita bibliográfica	Edad (años) y sexo	Enfermedades asociadas	Gravedad de la infección por SARS-CoV-2 y relación temporal con desarrollo de HAA	Tipo de hemorragia	FVIII residual (UI/dL)	Título de inhibidor del FVIII (UB/mL)	Agentes hemostáticos	Terapia inmuno-supresora	Tratamiento de SARS-CoV-2	Evolución
Chafouri et al. Am J Case Rep. 2020;21:e926728.	89 Hombre	HTA, DM, cáncer de próstata, anticoagulante lúpico positivo	Grave/Concomitante	Hematuria	<1	2222	FVII recombinante activado	?	Tocilizumab, plasma convalescente	Fallecimiento por fallo cardiopulmonar y coagulopatía de consumo sin remisión completa
Olsen et al. Transfusion. 2021;61:989-91.	83 Mujer	Ninguna	Leve/7 días	Equimosis extensas y hematoma en el psoas iliaco	2,2	25	?	Prednisona, ciclofosfamida, rituximab	Ninguno	FVIII residual 17,5% con 8 UB/mL sin sangrado
Wang et al. BMJ Case Rep. 2021;14:e242884.	65 Hombre	EPOC, fallo cardiaco, tiroiditis de Hashimoto	Grave/7 días	Equimosis y hematomas en diferentes localizaciones	<1	176	FVII recombinante activado	Prednisona, ciclofosfamida, rituximab	Ninguno	Remisión completa
Hafzab et al. Cureus. 2021;13:e16579.	73 Hombre	Dislipemia, IRC	Grave/120 días	Equimosis en muslo y brazo	<1	70	FVII recombinante activado	Prednisona, ciclofosfamida	Heparina y apixaban por embolismo pulmonar	Remisión completa
Guerra et al. Case Rep Hematol. 2022;9494249.	74 Mujer	HTA, fibromialgia	Leve/30 días	Hematuria	3	48	FVII recombinante activado	Prednisona, ciclofosfamida, rituximab	Ninguno	Remisión completa
Nardella et al. J Med Cases. 2022;13:197-201.	53 Mujer	Ninguna	Leve/Pocas semanas	Equimosis en ambos hombros y hematomas subcutáneos en extremidades inferiores, hematoma psoas iliaco	<1	142	FVIII recombinante porcino	Prednisona, ciclofosfamida, rituximab	Ninguno	Remisión completa
Nikolina et al. Biochem Med. (Zagreb) 2022;32:030801.	73 Hombre	HTA, DM, síndrome de Arnold-Chiari	Grave/7 días	Hematomas en diferentes localizaciones	3	?	Complejo protrombínico activado	Prednisona, ciclofosfamida	Heparina de bajo peso molecular	Remisión completa
Medeiros et al. Galicia Clin. 2022;83:40-1.	73 Hombre	HTA, AVC, IRC crónica	Leve/Concomitante	Hematoma en cuádriceps, hemartros y hemorragia alveolar	<1	719	FVII recombinante activado	Prednisona, rituximab	Ninguno	Fallecimiento por infección sin remisión completa
Witkowski et al. J Transfus Med. 2022;15:329-32.	86 Hombre	HTA, cardiopatía isquémica, IRC	Leve/90 días	Equimosis en extremidades y tronco	<1	21	FVIII recombinante porcino	Prednisona, ciclofosfamida	Molnupiravir	Remisión completa
Gelbenegger et al. J Clin Pharmacol. 2023;89:908-13.	Br 75 Hombre	HTA, cardiopatía isquémica	Grave/Concomitante	Hematoma en el músculo psoas iliaco	<1	41,8	FVIII recombinante porcino	Prednisona, rituximab	?	Remisión completa
Németh et al. Biomedicines. 2023;11:2400.	62 Mujer	Anemia hemolítica autoinmune, lupus eritematoso sistémico	Leve/15 días	Hematoma retroperitoneal y en músculo psoas iliaco	<0,1	2283	Emicizumab	Prednisona, ciclofosfamida, rituximab, recambios plasmáticos	Ninguno	Sin remisión

*Búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, OVID y Cochrane Library desde diciembre de 2019 hasta diciembre de 2023. Las palabras clave utilizadas fueron: ("COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "coronavirus disease 2019") AND ("acquired hemophilia" OR "factor VIII autoantibodies" OR "factor VIII inhibitors") OR "factor VIII inhibitors"). En un intento de homogeneizar la muestra, sólo se consideraron los casos afectados de HAA de novo (en ausencia de coagulopatía adquirida previa). De este modo, se consideraron 11 casos de HAA de novo (excluyendo los casos con HAA previa de Franchini et al. Am J Hematol. 2020;95:E197-98 y Miatech et al. Cureus. 2021;13:e19145 y un caso con enfermedad de von Willebrand adquirida previa de Marumo et al. J Nippon Med Sch 2024;90:474-9. HAA: hemofilia A adquirida; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRC: insuficiencia renal crónica; AVC: accidente vascular cerebral; DM: diabetes mellitus.