

# 4 Capítulo

---

## Inhibidores adquiridos de la coagulación

María Eva Mingot Castellano

### PUNTOS CLAVE

- Ante un sujeto con sangrado anormal, por cuantía o localización, sin antecedentes personales o familiares de coagulopatía congénita y tiempo parcial de tromboplastina activado alargado sin justificación, se deberá descartar la presencia de una hemofilia adquirida (1).
- No excluir de este diagnóstico potencial a sujetos anticoagulados o antiagregados con sangrado anormal si el laboratorio y la secuencia temporal clínica lo sugieren.
- La mortalidad y morbilidad en la hemofilia adquirida depende de la edad del paciente, la patología de base, la hemoglobina al diagnóstico y la respuesta a tratamiento erradicador.
- Los pacientes deben ser estudiados, controlados y tratados en centros con experiencia.

### INTRODUCCIÓN

El desarrollo de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de la coagulación puede generar cuadros hemorrágicos severos, en ocasiones fatales. Esta entidad clínica se denominada hemofilia

adquirida. Los anticuerpos más frecuentes son los dirigidos frente al factor VIII de la coagulación (FVIII), por ello cuando se habla de hemofilia adquirida (HA), salvo que se indique, nos referimos a ellos.

La HA es una enfermedad rara, aunque su incidencia puede estar infraestimada debido a la carencia de registros, a su desconocimiento por parte de muchos especialistas, a la complejidad de su diagnóstico en el laboratorio y, en ocasiones, a una presentación fulminante que impide su confirmación. La mortalidad oscila entre el 9 y el 33 % según las series (2). Esta se relaciona en un primer momento con la clínica hemorrágica y posteriormente con las complicaciones del tratamiento inmunosupresor indicado para erradicar el inhibidor. La mejor herramienta para reducir dicha morbimortalidad es el diagnóstico y tratamiento erradicador del inhibidor precoz.

### DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una enfermedad autoinmune órgano específica, mediada por autoanticuerpos frente a los factores de la coagulación, en la mayoría de casos frente al FVIII. Su incidencia se estima en 1,5 casos/millón de habitantes/año (3,4).

La distribución por edades es típicamente bifásica. Existe un pico de incidencia en sujetos de entre 20 y 30 años que corresponde básicamente a mujeres que desarrollan esta patología en el posparto. El segundo pico se sitúa entre los 68 y 80 años y engloba a la mayoría de los pacientes afectados de HA, sin diferencia de sexos (5).

La mitad de los casos de HA son etiquetados de idiopáticos o espontáneos (3,4). En la otra mitad, esta coagulopatía se desarrolla en el marco de enfermedades autoinmunes, neoplasias, posparto, patología dérmica y fármacos.

### ETIOPATOGENIA Y CARACTERÍSTICAS DEL INHIBIDOR

El mecanismo de pérdida de tolerancia al FVIII autólogo que origina la HA está por dilucidar. La tolerancia frente a antígenos propios es el resultado del equilibrio de distintos procesos inmunológicos. En la HA, son varios los factores desencadenantes propuestos, como modificación de las proporciones de linfocitos T reguladores y helper, polimorfismos del antígeno de linfocito T citotóxico (CTLA-4), del gen del factor VIII y del antígeno leucocitario humano (HLA) (6).

El 15 % de la población sana presenta títulos bajos de anticuerpos anti-FVIII. Más frecuentes en mujeres multiparas y sujetos de edad avanzada. No tiene repercusión hemostática debido a que los individuos producen anticuerpos antiidiotipo que neutralizan los autoanticuerpos circulantes frente al FVIII. Algunos autores los han identificado en situaciones de sepsis relacionándose con buen pronóstico de su recuperación.

Los autoanticuerpos inhibidores del FVIII se caracterizan por ser moléculas IgG<sub>4</sub> policlonales en la mayoría de los casos y presentar especificidad frente a un epítope único de la molécula del FVIII. De forma anecdótica se identifica clonalidad, la cual suele ser kappa. La identificación de autoanticuerpos del tipo IgA e IgM es un epifenómeno propio de HA asociada a neoplasias linfoides y paraproteinemias (4,5).

Los autoanticuerpos frente al FVIII, a diferencia de los aloanticuerpos frente al FVIII exógeno en pacientes con hemofilia A congénita, se caracterizan por no fijar complemento, tener una acción *in vitro* tiempo y temperatura dependiente y presentar una baja incidencia de reacciones cruzadas con fuentes heterólogas de FVIII como el porcino. Otra diferencia fundamental es la no existencia de correlación entre los niveles de IgG y título de inhibidor; por lo que la respuesta inmunológica al FVIII es infraestimada por técnicas funcionales como el Bethesda clásico o modificado.

Los inhibidores del FVIII neutralizan su actividad procoagulante a través de distintas vías, inhibiendo la función del FVIII de forma directa al unirse a regiones funcionantes de la proteína o bien acelerando su catabolismo y aclaramiento (inhibidores catalíticos) (7).

La relación no lineal entre los niveles de IgG y la actividad cuantificable del inhibidor es debida a la cinética de segundo orden o no lineal que presentan algunos de estos anticuerpos. Este tipo de inhibidores neutralizan de forma incompleta el FVIII, que comienza con una fase inicial de inactivación rápida seguida de un equilibrio lento donde cantidades no siempre pequeñas de FVIII pueden ser detectadas. Esto se debe a la no saturación completa del inhibidor. Estos niveles residuales de FVIII no ofrecen cobertura hemostática al paciente, por lo que no son eficaces *in vivo*. La cinética lineal o de primer orden es infrecuente en los inhibidores de la hemofilia adquirida.

El mapeo sistemático de epítopes de la molécula del FVIII frente a los que los inhibidores adquiridos expresan especificidad pone de manifiesto que el 60 % de los inhibidores están dirigidos frente al dominio A2 o C2 de la molécula del FVIII (8).

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CONFIRMACIÓN DE LABORATORIO

La hemofilia adquirida presenta un perfil clínico de alta morbimortalidad secundaria a la gravedad de los cuadros hemorrágicos que la caracterizan, a la toxicidad de los inmunosupresores usados para la erradicación del inhibidor y a la fragilidad de muchos de los pacientes que la padecen (ancianos, pluripatológicos, etc.).

Se trata de pacientes sin historia de coagulopatía previa personal o familiar con sangrados agudos graves o con compromiso vital en más de la mitad de los casos (1,2). El diagnóstico de hemofilia adquirida, como el de cualquier patología, es una sospecha clínica que debe ser confirmada por los datos de laboratorio.

No debemos excluir del estudio a pacientes en tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes si la clínica hemorrágica anormal aparece de forma aguda en pacientes ya previamente tratados con estos fármacos sin incidencias.

La clínica hemorrágica motiva el diagnóstico en más del 80 % de los casos (1,2). Los episodios hemorrágicos suelen ser espontáneos, de muy diversas localizaciones y niveles de gravedad (2-4). Los sangrados más frecuentes son mucocutáneos y musculares, seguidos de los gastrointestinales y abdominales. Los sangrados severos más frecuentes son del tipo hematomas musculares (Figura 1), hemorragias retroperitoneales y retrofaríngeas y finalmente síndromes compartimentales que pueden precisar tratamiento quirúrgico e incluso la amputación del miembro (2). Los hemartros aparecen en menos del 5 % de los pacientes (2). Este es un dato que diferencia claramente el perfil hemorrágico de los pacientes con hemofilia adquirida y congénita con inhibidor y sin él. En la HA asociada al posparto, la manifestación clínica más habitual son los hematomas en relación con las episiotomías y en las primeras semanas metrorragias incoercibles que obligan a veces a practicar una histerectomía (9).



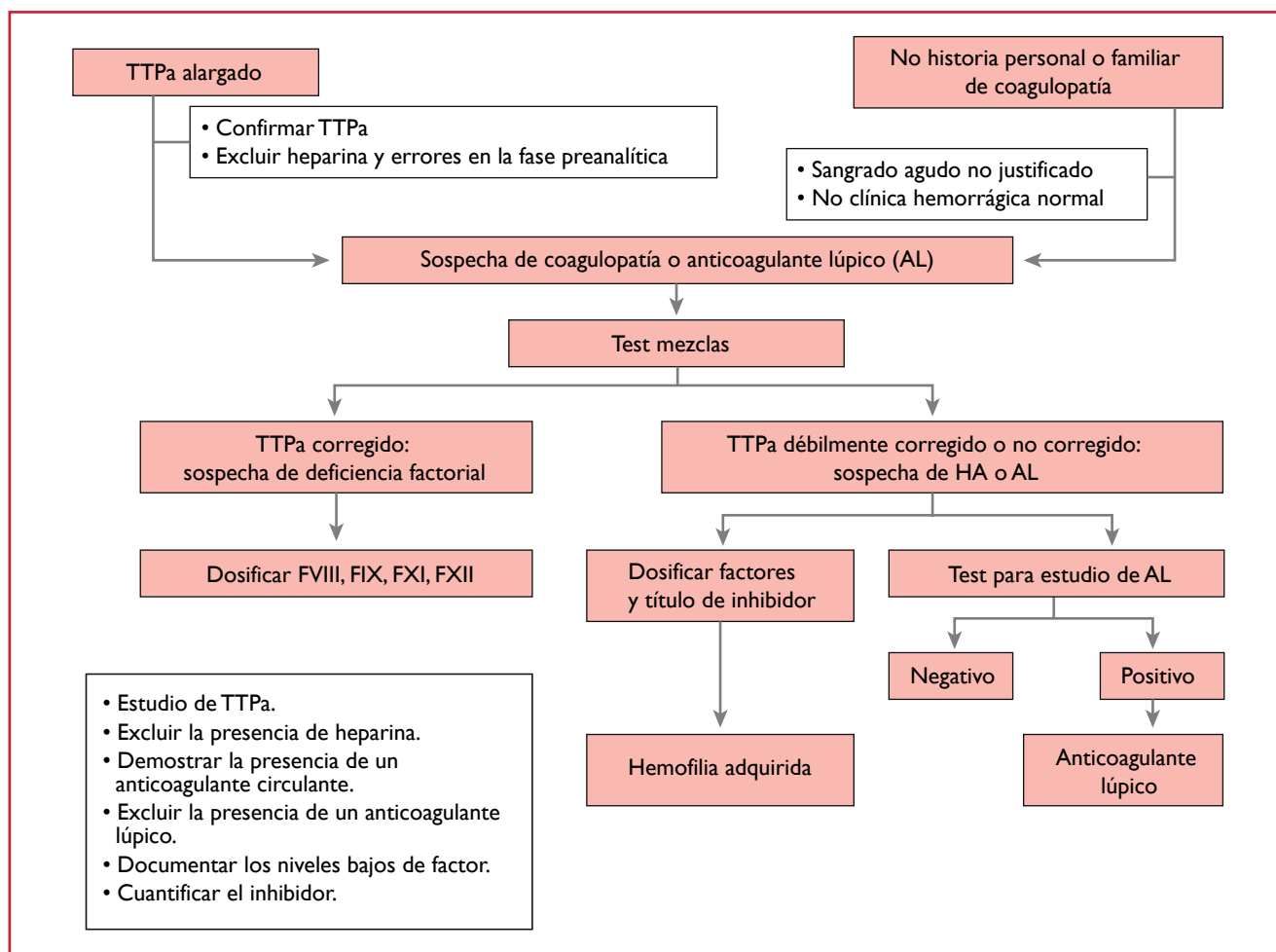
**Figura 1.** Infiltración hemorrágica de tejido subcutáneo por sangrado del músculo abductor en paciente con HA.

El diagnóstico de laboratorio se establece a través de la demostración de un alargamiento en el tiempo de cefalina o tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), que no se corrige con plasma normal en la prueba de mezclas, asociado a un tiempo de protrombina (TP) normal, disminución de los niveles de FVIII y evidencia de actividad inhibitoria frente al FVIII en un paciente sin antecedentes personales o familiares de sangrado (1,3-5). La secuencia básica del estudio se representa en la figura 2.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la hemofilia adquirida tiene cuatro pilares (1,3-5):

1. Prevenir episodios hemorrágicos. Cuidados básicos.
2. Tratamiento de la enfermedad de base.
3. Tratamiento hemostático.
4. Erradicación del inhibidor:



Dentro de las medidas generales del tratamiento se incluyen (1,3-5):

- Siempre que las condiciones del paciente lo permitan, se le deberá referir a un centro con experiencia o al menos contar con su asesoramiento.
- Evitar el uso de anticoagulantes o antiagregantes y antiinflamatorios no esteroideos. Reiniciar dichas terapias en los sujetos que las tuvieran indicadas cuando el FVIII sea superior al 50 %.
- No realizar punciones arteriales, inyecciones intramusculares o procedimientos cruentos sin la cobertura hemostática necesaria.
- En caso de cirugía mayor o menor, retrasar el procedimiento hasta la erradicación del inhibidor y si no es posible, realizar la cobertura hemostática más eficaz bajo la supervisión de personal con experiencia.
- Los pacientes pueden tener seguimiento ambulatorio, excepto en el caso de sangrado no controlable o asociado a importantes comorbilidades.
- El paciente debería estar entrenado en el reconocimiento de los signos y síntomas de alarma que precisan consulta urgente.

En cuanto al seguimiento de la evolución de la clínica hemorrágica, una valoración clínica minuciosa junto al control estricto de los niveles de hemoglobina y ferritina pueden ser parámetros válidos tanto en cuadros leves como en los graves. Las pruebas de imagen como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RMN) son de gran utilidad diagnóstica, pero no siempre están disponibles. Por ello una opción válida y coste-eficaz es la ecografía en el diagnóstico y sobre todo en el seguimiento de cuadros hemorrágicos sin efecto acumulativo de radiación (1).

Debemos hacer hincapié en que la indicación de pruebas complementarias, para excluir patología asociada o realizar diagnósticos diferenciales, debe ser valorada cuidadosamente basándose en la situación clínica aguda y futura del paciente. Esto tiene como finalidad evitar pruebas cruentas que aumenten el riesgo de sangrado o aquellas que, pese a facilitar un diagnóstico, este no pueda ser acompañado del tratamiento y manejo indicados por las comorbilidades del paciente (1).

Los fármacos antifibrinolíticos sistémicos pueden ser beneficiosos. Las dosis recomendadas corresponden a las de la ficha técnica. Deben ser evitados en caso de hematuria y están contraindicados durante el uso de FEIBA® (*Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*) y hasta 12 horas después de la última dosis en ficha técnica (1). El uso concomitante de antifibrinolíticos y rFVIIa no está contraindicado de forma explícita, aunque debe ser valorado con cautela.

### Tratamiento hemostático

El control del sangrado agudo es básico, ya que es una de las principales causas de mortalidad precoz en estos pa-

cientes (4). No todos los tipos de sangrado requieren tratamiento. Cuadros de sangrado retroperitoneal, retrofaríngeo, muscular con síndrome compartimental asociado o no, intracraneal, urinario, digestivo, pulmonar o cirugías requieren tratamiento hemostático adecuado. Los cuadros de equimosis o sangrados leves de mucosa, aunque extensos y aparatosos, deben ser seguidos de cerca pero no precisan de tratamiento hemostático con agentes baipás salvo complicación o anemización (2,4,10).

Ni los niveles de FVIII circulante, ni el título de inhibidor son predictores del potencial riesgo hemorrágico. La estimación de la intensidad y duración del tratamiento hemostático dependerá de su localización y cuantía, así como de las comorbilidades del paciente (1-4). Debemos estar alerta a las posibles complicaciones trombóticas que se deriven del uso del tratamiento hemostático (1,3). La incidencia de eventos vasculares en el uso de agentes baipaseantes en sujetos con HA ha sido descrita como del 2,9 % en sujetos tratados con rFVIIa y del 4,8 % en los tratados con CCPa (no diferencias significativas) (3,11).

Los tratamientos de elección son los agentes baipaseantes o el uso de FVIII porcino recombinante. Solo en ausencia de estos y con el título de inhibidor menor de 5 UB con opción de monitorización adecuada de los niveles de FVIII se podrá plantear el uso de FVIII o demopresina (1,3,4):

- Agentes baipaseantes: rFVIIa (NovoSeven®) y CCPa (FEIBA®). Eficacia esperada, 76-93 % en FEIBA® (11,12) y del 81 al 100 % en rFVIIa (11,13,14).
- rFVIIa: 90 µg/kg cada 2 horas hasta control del sangrado, a partir de lo cual se incrementarán los intervalos de administración para prevenir recurrencias, hasta lograr su suspensión.
- FEIBA® son 50-100 U/kg cada 8-12 horas con un máximo de 200 U/kg/día hasta control del sangrado, reduciendo posteriormente hasta suspensión.

Si la respuesta clínica no es adecuada:

- Descartar causas no hemostáticas que justifiquen el sangrado.
- Incrementar dosis y frecuencia del agente elegido.
- Si no hay mejoría, cambiar al otro.
- Si no se logra el control hemostático, aumentar dosis y frecuencia del último.

Se han publicado casos en la bibliografía con terapia secuencial, FEIBA® y rFVIIa alternante, en pacientes con HA y sangrado vital no controlado (12). En cualquier caso, esta será siempre previo consentimiento del paciente y/o familiares y en régimen de hospitalización, ya que no es un uso incluido en la ficha técnica de ninguno de los dos fármacos.

No existe en la actualidad ninguna técnica de laboratorio validada para medir la eficacia del agente y las dosis que se deben utilizar. La tromboelastografía está sien-

do evaluada, aunque no hay datos concluyentes hasta el momento (12). Por ello, se recomienda un seguimiento clínico de las condiciones del paciente (signos y síntomas de trombosis y hemorragias), hemoglobina/hematocrito y las pruebas de imagen radiológicas que correspondan según los casos.

- *FVIII porcino recombinante*: las dosis en la ficha técnica son 200 UI/kg, con dosificaciones de FVIII para mantener los niveles adecuados. Sin embargo, algunos autores recomiendan iniciar con 50-100 UI/kg en caso de no existir inhibidor anti-FVIII porcino o que exista dicho inhibidor y el sangrado sea moderado, y dejar 200 UI/kg para presencia de inhibidor anti-FVIIIp y sangrado grave (3,15). La frecuencia de las dosis se debe establecer de acuerdo con la dosificación de FVIII obtenida.

La cobertura hemostática de las cirugías se recomienda que sea equivalente a la del paciente con hemofilia congénita e inhibidor (Tabla I) (16).

Recientemente se ha publicado la experiencia en el uso de CCPa a bajas dosis en forma de profilaxis en sujetos con HA y alta frecuencia de sangrados, con reducción del 50 % de estas (17).

Finalmente, conviene comentar que se han utilizado nuevos agentes hemostáticos, como ACE 910, en modelos animales de hemofilia adquirida y se han obtenido buenos resultados (18).

## Erradicación del inhibidor

El riesgo de sufrir un cuadro hemorrágico mortal persiste mientras el inhibidor esté presente (1-4). El tratamiento erra-

dicador debe comenzar tan pronto como se haya establecido el diagnóstico (1). La respuesta al tratamiento inmunosupresor necesario para erradicar el inhibidor se puede definir por consenso como (19):

- *Respuesta parcial*: ausencia de sangrado activo y niveles de FVIII > 50 %, sin haber recibido tratamiento hemostático desde 24 horas antes.
- *Respuesta completa*: pacientes que hayan alcanzado la respuesta parcial con inhibidor indetectable (< 0,6 UB/ml), habiendo reducido la dosis de prednisona a < 15 mg/día (o dosis equivalente de glucocorticoide) y habiendo discontinuado cualquier inmunosupresor.
- *Recaída*: actividad de FVIII:C < 50 % tras haber alcanzado una respuesta parcial o una respuesta completa.

Los esteroides, la ciclofosfamida y el rituximab son los fármacos más utilizados. Las pautas más habituales de tratamiento son (1,3):

- Corticoides: prednisona 1 mg/kg/día hasta remisión y reducción o dexametasona 40 mg/día, de 4 a 7 días.
- Corticoides y ciclofosfamida: corticoides como en el punto previo y ciclofosfamida 1-2 mg/kg/día, vo, o 5 mg/kg/3-4 semanas iv.
- Corticoides y rituximab: corticoides como en el punto previo y rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/semana durante 4 semanas.

El esquema que se vaya a seleccionar dependerá de las características del paciente (comorbilidades, título de inhibidor, FVIII residual, etc.). Algunos autores recomiendan iniciar tratamiento con esteroides, si tras 2-3 semanas no hay respuesta, añadir ciclofosfamida. Si tras 6 semanas no hay respuesta, asociar rituximab (1,3,19).

**Tabla I**  
**Profilaxis quirúrgica en adultos con hemofilia adquirida**

### Extracciones dentales

- CCPa, 50 a 75 UI/kg cada 12 horas, 2 a 3 dosis, empezando justo antes de la intervención
- rFVIIa, 90 a 120 µg/kg/2 horas, 3 a 4 dosis, empezando justo antes de la intervención

### Cirugía menor

- CCPa, 50 a 100 UI/kg cada 8-12 horas, sin exceder 200 UI/kg/día. Comenzar justo antes de la cirugía. Tratamiento 3-7 días según evolución
- rFVIIa, 90 a 120 µg/kg/2-3 horas durante 24 horas. Comenzar justo antes de la cirugía. Repetir dosis cada 4 a 6 horas durante 3 a 7 días según evolución

### Cirugía mayor

- CCPa, 75 a 100 UI/kg cada 8-12 horas los días 1 a 6, luego cada 12 horas los días 7 a 15, sin exceder 200 UI/kg/día. Comenzar justo antes de la cirugía. Ajustar según evolución
- rFVIIa, 90 a 120 µg/kg/2 horas durante 24 horas, cada 2-3 horas el segundo día, cada 4 horas los días 3 a 5, cada 6 horas los días 6 a 15. Comenzar justo antes de la cirugía. Ajustar según evolución

Algunas consideraciones en poblaciones especiales son (4):

- *Neoplasias*: el tratamiento de la neoplasia de base facilitará la erradicación del inhibidor; aunque no permite prescindir del tratamiento erradicador.
- *Embarazo/posparto*: la primera línea de tratamiento recomendada por la mayoría de los grupos son los esteroides.
- *HA secundaria a fármacos*: puede ser aconsejable valorar el uso de tratamiento erradicador; pero teniendo en cuenta que este tipo de HA suele remitir de forma espontánea cuando cesa la exposición al fármaco responsable.
- *Niños*: presentan una alta tasa de remisiones espontáneas. El tratamiento de primera línea recomendado son esteroides.

Durante la erradicación, el paciente debe ser revisado al menos semanalmente hasta la erradicación, monitorizando respuesta al tratamiento y posibles eventos adversos. Si tras 3-5 semanas de tratamiento inicial no hay respuesta, al menos parcial, debe cambiarse de esquema de tratamiento. Una vez conseguida la erradicación del inhibidor, las guías recomiendan seguimiento mensual durante los primeros 6 meses con TTPa y niveles de FVIII, ambas técnicas son útiles, baratas y asequibles a cualquier laboratorio (1). Transcurrido este tiempo, pueden realizarse valoraciones de estos mismos parámetros cada 2-3 meses durante el primer año y cada 6 meses a partir del segundo año. El seguimiento tiene como objetivo la identificación de posibles recaídas. Ha sido claramente descrita la elevación de los niveles de FVIII a valores superiores a la normalidad tras la erradicación del inhibidor.

## FACTORES PRONÓSTICO, MORTALIDAD Y RECAÍDAS

### Factores pronósticos

El estudio GTH-AH 01/2010 encuentra que los principales factores pronósticos negativos para la supervivencia de estos pacientes son niveles de FVIII iguales o inferiores a 1 UI/dl, una puntuación en la escala funcional World Health Organization *performance status* (WHO-PS) mayor de 2, la presencia de neoplasia subyacente y no alcanzar la remisión completa (20). Este grupo describe que la presencia de autoanticuerpos contra el factor VIII isotipo IgA implica una mayor tasa de recurrencias y, por tanto, representa un factor pronóstico desfavorable que aumentaría la mortalidad. Metaanálisis previos han relacionado una mayor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad con alcanzar la remisión completa, no

neoplasia de base y tener una edad al diagnóstico inferior a 65 años (21,22).

En la mayoría de las series la mitad de las muertes de pacientes con HA es atribuida a la enfermedad de base (2,10,22). Otro grupo importante de fallecimientos son consecuencia de cuadros hemorrágicos severos (4 %) o de la yatrogenia derivada del tratamiento inmunosupresor utilizado para la erradicación del autoanticuerpo (infecciones 5-15 %). La hemorragia suele ser la causa primaria de la mortalidad precoz debido a los retrasos en el diagnóstico y, por tanto, en el tratamiento de las hemorragias severas que suelen motivar la consulta inicial. La yatrogenia propia del tratamiento erradicador es la protagonista de los casos de mortalidad tardía (2,21,22). La mayoría de estos pacientes son de edad avanzada y pluripatológicos tratados con fármacos inmunosupresores. El beneficio del tratamiento debe ser siempre valorado en función de la morbilidad que pueda generar. Estas recomendaciones se basan en hechos claros como la incidencia de cuadros infecciosos en un 30 % de estos pacientes, lo que contribuye en un 15 % en la mortalidad vinculada a la hemofilia adquirida (2,10,21,22).

## Recaídas

Collins y cols. (10) describen una tasa de recaída del 20 % sobre un total de 90 pacientes que erradicaron el inhibidor con una mediana de tiempo a la recaída de 7,5 meses, seguimiento tras la remisión de 13 meses (rango 0-37 meses). En 10 de los pacientes se logró una segunda remisión. El EACH2 describe una tasa de recaída tras esteroides, esteroides y ciclofosfamida y regímenes con rituximab de 18, 12 y 4%, respectivamente, mediana de tiempo a la recaída de 139 días. Con una mediana de seguimiento de la serie de 262 días (rango, 30 a 603 días), la proporción de pacientes vivos y en respuesta es del 67, 62 y 71 % con cada uno de dichos esquemas (23).

## CONCLUSIONES

- Hemofilia adquirida: enfermedad rara con alta morbi-mortalidad.
- Debe sospecharse en cualquier paciente con alargamiento injustificado del TTPa y clínica hemorrágica aguda anormal, sin antecedentes personales o familiares de coagulopatía.
- No excluir de este diagnóstico potencial a sujetos anticoagulados o antiagregados con sangrado anormal si el laboratorio y la secuencia temporal clínica lo sugieren.
- La mortalidad y morbilidad en la hemofilia adquirida dependen de la edad del paciente, la patología de base,



la hemoglobina al diagnóstico y la respuesta al tratamiento erradicador.

- Optimizar tratamiento hemostático: previene morbi-mortalidad precoz.
- Optimizar tratamiento erradicador: previene morbi-mortalidad a medio y largo plazo.
- El tratamiento erradicador debe iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico y debe ser individualizado de acuerdo con las características del paciente

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hunth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94:566-75.
2. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012;10:622-31.
3. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leisinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 2017;92(7):695-705.
4. Mingot-Castellano ME, Núñez R, Rodríguez-Martorell FJ. Acquired haemophilia: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)*; 2017;148(7):314-22.
5. 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. *Hematology* 2017;22(9):514-20.
6. André S, Meslier Y, Dimitrov J, Repessé Y, Kaveri S, Lacroix-Desmazes S, et al. A Cellular Viewpoint of Anti-FVIII Immune Response in Hemophilia A. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2009;37:105-13.
7. Wootla B, Desirazu N, Friboulet A, Uda T, Lacroix-Desmazes S, Kaveri S. Varied Immune Response to FVIII: Presence of Proteolytic Antibodies Directed to Factor VIII in Different Human Pathologies. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2009;37:97-104.
8. Lavigne-Lissalde G, Rothschild C, Pouplard C, Lapalud P, Gruel Y, Schved J, et al. Characteristics, Mechanisms of Action, and Epitope Mapping of Anti-factor VIII Antibodies. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2009;37:67-79.
9. Nemes L, Tengborn L, Collins PW, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, et al. Acquired Haemophilia and pregnancy/postpartum- a Report from an European Acquired Registry. *Blood* 2010;116:717.
10. Collins PW, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S, et al. On behalf of United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013;162(6):758-73.
11. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Lászlós N, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012;120:39-46.
12. Dunkley SM, Yang K. The use of combination FEIBA and rFVIIa bypassing therapy with TEG profiling in uncontrollable bleeding associated with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2009;15:828-30.
13. Al-Mondhry HAB, Ma A, Kessler CM, Fisher M, Gut RZ, Cooper DL. US experience with recombinant factor VIIa (rFVIIa) for surgery in acquired hemophilia (AH): analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society (HTRS) registry. *Blood* 2012;120:3372.
14. Takedani H, Shima M, Horikoshi Y, Koyama T, Fukutake K, Kuwahara M, et al. Ten-year experience of recombinant activated factor VII use in surgical patients with congenital haemophilia with inhibitors or acquired haemophilia in Japan. *Haemophilia* 2015;21:374-9.
15. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, Shapiro A, Smith H, Chowdary P, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2015;21:162-70.
16. Mingot-Castellano ME, Álvarez-Román MT, López-Fernández MF, Roca CA, Hirnyk MI, Jiménez-Yuste V, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents for surgery in patients with haemophilia and inhibitors. *Eur J Haematol* 2016;96(5):461-74.
17. Zanon E, Milan M, Gamba G, Ambaglio C, Saggiorato G, Spiezia L, et al. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) for the treatment and prevention of bleeding in patients with acquired haemophilia: A sequential study. *Thromb Res* 2015;136:1299-302.
18. Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, et al. Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A. *Blood* 2014;124(20):3165-71.
19. Tiede A, Scharf RE, Dobbeltstein C, Werwitzke S. Management of acquired haemophilia A. *Hämostaseologie* 2015;35(4):311-8.
20. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Holstein K, Huth-Kühne A, Gottstein S, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015;125:1091-7.
21. Delgado J, Jiménez-Yuste V, Hernández-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003;121(1):21-35.
22. Bitting RL, Bent S, Li Y, Kohlwe J. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:517-23.
23. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Peglerini F, et al. Immunosuppression for acquired haemophilia A: results from de European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012;120(1):47-55.