

MANEJO MÉDICO DE PACIENTES CON HEMOFILIA A, B Y ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND LLEVADOS A CIRUGÍA HOSPITAL DE SAN JOSÉ, BOGOTÁ: 16 AÑOS DE EXPERIENCIA

Ángela María Peña Castellanos MD*, María Helena Solano Trujillo MD**, Licet Villamizar Gómez***

Resumen

Objetivo: describir el manejo médico de tipo hemostático durante el pre, trans y posoperatorio de pacientes con hemofilia y enfermedad de von Willebrand. **Materiales y métodos:** serie de casos de pacientes diagnosticados con hemofilia A, B, enfermedad de von Willebrand y déficit de factor VII de enero 1993 a junio 2009 en el Hospital de San José, Bogotá DC. **Resultados:** 35 cirugías programadas de diferentes especialidades en 28 pacientes (4 mujeres y 24 hombres). Para aquellos con hemofilia A y B el objetivo en término de nivel hemostático para procedimientos ortopédicos fue: el día uno 100%, del dos al cinco 80% y de seis hasta el quince 58%; en cirugía general para el día uno 100%, del dos al cinco 74% y del seis en adelante 60%; en procedimientos odontológicos el día uno el factor se corrigió en promedio al 85% y del dos al cinco al 65%. Los pacientes con enfermedad de von Willebrand se manejaron con dosis de 50 UI/k cada 8 a 24 horas. Se presentaron tres infecciones y no hubo ningún fallecimiento. **Conclusiones:** el Hospital de San José tiene gran experiencia en la realización de procedimientos quirúrgicos programados en pacientes con hemofilia A y B y enfermedad de von Willebrand, los cuales a lo largo de estos 16 años han sido realizados con éxito y baja tasa de complicaciones.

Palabras clave: hemofilia, enfermedad de von Willebrand, cirugía.

MEDICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA A, B AND VON WILLEBRAND DISEASE WHO UNDERWENT SURGERY A SIXTEEN YEAR EXPERIENCE AT HOSPITAL DE SAN JOSÉ, BOGOTÁ

Abstract

Objective: to describe haemostatic management of patients with hemophilia and von Willebrand disease before, during and after surgery. **Materials and Methods:** case series of patients diagnosed with hemophilia A, B, von Willebrand disease and factor VII deficiency, from January 1993 to June 2009 at Hospital de San José, Bogotá DC. **Results:** 35 scheduled surgeries of various specialties in 28 patients (4 females, 24 males). For those with hemophilia A and B the objective in terms of level of haemostasis in orthopedic procedures was: on day one 100%, from day two to five: 74% and day 6 and so on: 60%; in dental procedures, on day one the factor was corrected an average of 85% and from day two to five: 65%. Patients with Von Willebrand disease were managed with a 50 IU/k dose every 8 to 24 hours. There were 3 cases of infection and no deaths occurred. **Conclusions:** Hospital de San José has gained a vast experience in conducting scheduled surgical procedures in patients with hemophilia A, B and von Willebrand disease. These patients have been managed successfully during these 16 years with a low complication rate.

Key words: hemophilia, von Willebrand disease, surgery

Fecha recibido: mayo 20 de 2011 - Fecha aceptado: julio 1 de 2001

* Residente de Hematología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia.

** Jefe del Servicio de Hematología, Hospital de San José. Profesora Titular, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia.

*** Profesora Asistente, División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia.

Introducción

Las hemofilias A y B, la enfermedad de von Willebrand y otras deficiencias raras como el déficit de factor VII son trastornos congénitos de la coagulación, cuya manifestación clínica principal es el sangrado, con presentaciones muy variables según la severidad.¹⁻⁴ La cirugía en la población hemofílica ha sido siempre difícil; sin embargo, los adelantos en el tratamiento, la mayor comprensión de la enfermedad, la experiencia de los equipos quirúrgicos y la creación de centros especializados, han aumentado la tasa de intervenciones programadas, que se realizan optimizando recursos y mejorando los desenlaces de las mismas.^{5,6}

Diversos países como Argentina, Estados Unidos e Italia tienen sus propios lineamientos de manejo. En 2003 en un esfuerzo por uniformar el tratamiento brindado a este tipo de pacientes, la Federación Mundial de Hemofilia creó un grupo de trabajo con expertos mundiales para generar guías de manejo, basadas en consensos publicados por diferentes centros o países como Estados Unidos, Canadá, Italia, Sudáfrica e India.⁷ En Latinoamérica la experiencia es muy diversa, dado que entre los países existen diferencias importantes en los sistemas de salud, con numerosas dificultades como el diagnóstico tardío, el bajo acceso a tratamiento y la presencia de secuelas graves en jóvenes. A pesar de esto, en los últimos años se ha insistido en el trabajo mancomunado, que se ha visto reflejado en la creación de grupos como el CLOTTING⁸, que cuenta con expertos de cada país para generar las buenas prácticas de manejo en pacientes con hemofilia, haciendo énfasis en la presencia de inhibidores.

En Colombia existen cerca de 1.658 hemofílicos, según datos actualizados para 2008 de acuerdo con el *World Federation of Hemophilia Global Survey 2008*.⁹ El Hospital de San José de Bogotá DC, es centro de referencia para el manejo de pacientes con deficiencias congénitas de factores de la coagulación, en donde se brinda manejo integral, incluyendo la programación, preparación y realización de procedimientos quirúrgicos, los cuales han venido en aumento en los últimos años.

El objetivo de este trabajo es describir el manejo médico, en especial el de tipo hemostático durante

el trans y posoperatorio, en aquellos con hemofilia A y B y enfermedad de von Willebrand llevados a procedimientos quirúrgicos programados en el Hospital de San José, con sus características clínicas y demográficas, además de mostrar la valoración preoperatoria desde el punto de vista de serologías virales, inhibidores y comorbilidades, con las complicaciones posoperatorias y la mortalidad relacionada.

Métodos

El tipo de estudio corresponde a una serie de casos con diagnóstico de hemofilia A y hemofilia B, déficit de factor VII o enfermedad de von Willebrand por historia clínica y confirmado por medición de factor, que ingresaron al Hospital de San José de Bogotá DC, para la realización de algún procedimiento quirúrgico programado de enero 1993 a junio 2009.

La información de las características clínicas y quirúrgicas fue extraída de las historias clínicas del servicio de hematología del Hospital de San José de Bogotá DC. Los datos fueron tabulados en *Microsoft Excel*, la calidad de los mismos fue revisado en su totalidad y el análisis estadístico se hizo en el programa *Stata versión 10.0* ®. El estudio fue aprobado por el comité de investigaciones de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Resultados

Un total de 79 pacientes fueron diagnosticados con hemofilia A, B y enfermedad de von Willebrand y tratados en el servicio de hematología. Treinta completaron las características de los casos, pero dos historias clínicas estaban incompletas, por lo que se excluyeron. En los 28 pacientes evaluados se presentaron 35 eventos quirúrgicos. El número de cirugías programadas realizadas aumentó en forma progresiva con los años, siendo en 2007 cuando se hizo la mayor cantidad de procedimientos con nueve eventos.

La mediana de edad fue de 33 años (rango intercuartílico: 25-43 años). El 85% fueron hombres

y el trastorno de coagulación más frecuente fue hemofilia A (57,1%) (Tabla 1). En cinco eventos (15%) se detectaron inhibidores, de estos uno era de alta y cuatro de baja respuesta. Estos últimos se manejaron con concentrados de factor VIII y IX a dosis más altas, mientras el de alta respuesta con agentes de puenteo (complejo protrombínico activado). Para la valoración prequirúrgica se realizaron serologías para hepatitis B, C y *elis* para VIH a 21 pacientes; once tenían vacuna para hepatitis B y 22 no presentaban comorbilidad prequirúrgica.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas n =28

Sexo	n (%)
femenino	4 (14)
masculino	24 (85)
Tipo de trastorno y severidad	n (%)
Hemofilia A	16 (57,1)
leve (> 5%)	5
moderada (1-5%)	3
severa (<1%)	8
Hemofilia B	7 (25)
leve (>5%)	2
moderada (1-5%)	2
severa (<1%)	3
Enfermedad de von Willebrand	3 (10,7)
Déficit de factor VII	2 (7,1)
Comorbilidades prequirúrgicas	
ninguna	22 (78,5)
hipertensión arterial	3 (10,7)
otras	3 (10,7)

Se realizaron 35 cirugías de diversas especialidades, siendo las más frecuentes las ortopédicas (Tablas 2 y 3). La anestesia escogida en 27 procedimientos fue general, seis con local y los dos procedimientos endoscópicos no requirieron anestesia. La suplencia se realizó con concentrado de factor VIII en 19 pacientes, factor VIII rico en von Willebrand en tres, Proplex T en cuatro, concentrado de Factor IX en seis, factor rVIIa en uno y complejo protrombínico activado en uno. En pacientes con hemofilia A y B manejados con concentrado de factor VIII ó IX, llevados a procedimientos ortopédicos y que contaban con registros completos de los niveles

hemostáticos (n=12), el nivel objetivo en la mayoría de casos para el día uno fue 100% (mínimo 80, máximo 100%), del día dos al cinco fue 80% (mínimo 50, máximo 100%), del seis hasta el quince en los casos en que se llevó la suplencia hasta ese día, fue 58% (mínimo 39, máximo 100%). En cirugía general (n=3) el nivel meta para el día uno fue 100%, del día dos al cinco fue 74% y del seis en adelante fue 60%. En urología (n=3) el día uno el nivel objetivo fue 100%, del dos al 5 fue 78% (mínimo 70, máximo 95%) y del seis en adelante fue 57% (mínimo 56, máximo 70%). En procedimientos odontológicos (n=5), el día uno el factor se corrigió en promedio al 85% (mínimo 60,

Tabla 2. Tipos de cirugía por especialidad n=35

Ortopedia	18 (51,4%)
Odontología	5 (14,2%)
Cirugía general	3 (8,57%)
Urología	3 (8,5%)
Cirugía plástica	2 (5,6%)
Gastroenterología y endoscópica¶	2 (5,6%)
Ginecología	1 (2,8%)
Combinada¶¶	1 (2,8%)
Total	35 (100%)

¶ Una resección de pólipo gástrico y una polipectomía con asa;
¶¶ oftalmología y cirugía plástica.

Tabla 3. Número de cirugías realizadas

Artroscopias	2
Sinovectomía con o sin condroplastia	7
Exodoncias con o sin osteotomía	4
Reemplazos o revisiones articulares (rodilla o cadera)	7
Procedimientos endoscópicos ¶	2
Procedimientos urológicos ¶¶	3
Otros †	10
Total	35

¶ Polipectomía con asa (1), resección pólipo gástrico (1); ¶¶ resección transuretral de próstata (2), biopsia transrectal (1); colgajo facial + injerto óseo en cara (1), drenaje hematoma de tobillo (1), eventrorrafia y colocación de malla (1), faucectomía y resección amplia de cáncer basocelular (1), gingivectomía y gingivoplastia (1), herniorrafia inguinal (1), laparoscopia y ooforectomía izquierda (1), proctectomía completa (1), resección de cáncer en cara y colocación de colgajo (1), resección de tumor pseudohefílico (1).

Tabla 4. Administración de factor

Tipo de cirugía	Número de eventos	Nivel del factor día 1 (%)	Nivel del factor días 2-5 (%)	Nivel del factor días 6-15 (%)	Duración del tratamiento (días)
Ortopedia	12	100	80	>50	4 a 30
Cirugía general	3	100	>70	>60	4 a 11
Odontología	5	>60	>60		3 a 5
Urología	3	100	>70	>50	6 a 14

máximo 100%) y del dos al cinco al 65% (mínimo 60, máximo 80%). Ninguno de estos requirió más de cinco días de suplencia (**Tabla 4**).

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand fueron tres, se les realizaron los siguientes procedimientos: proctectomía completa, polipectomía con asa y laparoscopia con ooforectomía y liberación de síndrome adherencial. Se hizo suplencia con factor VIII rico en von Willebrand con dosis de 50 UI/k administradas en bolos cada 8 a 24 horas.

Los que tenían déficit de factor VII, todos severos, fueron dos. A uno se le realizó en el año 2000 una artroscopia con artrodesis de tobillo derecho y se hizo suplencia con Proplex T (concentrado protrombínico) y al segundo se le practicó en 2007 un procedimiento mixto de faquectomía, colocación de lente intraocular y resección de cáncer basocelular e injerto de piel, con reposición de factor rVIIa por bolos, con dosis variables durante siete días.

El número promedio de días con administración de factor fue de diez (DE: 6.45), que discriminado por el tipo de intervención fue trece para procedimientos ortopédicos, ocho en cirugía general, diez en urología y cuatro en odontología. El método de administración fue en bolos para 33 eventos y en dos se combinaron bolos e infusión. Como terapia coadyuvante se usó ácido tranexámico en seis eventos (cinco odontológicos y uno ginecológico) y desmopresina en seis (dos con enfermedad de von Willebrand y cuatro hemofilias A leves).

En cuanto a las complicaciones, se presentaron cinco reintervenciones distribuidas así: dos lavados de herida

quirúrgica, dos drenajes de hematomas de tejidos blandos y una laparotomía exploratoria. Respecto a los sangrados, hubo dos eventos de tipo mayor y siete con sangrado menor. Dos requirieron soporte en unidad de cuidados intensivos, el primero para vigilancia posoperatoria y el segundo por sangrado severo. Se presentaron tres infecciones locales, sin compromiso sistémico: una urinaria, una de la herida quirúrgica y otra de catéter tipo flebitis. Ninguno cursó con trombosis venosa profunda ni recibió tromboprolifaxis farmacológica. El tiempo promedio de hospitalización fue de doce días (mínimo tres, máximo 40), durante la cual 23 eventos iniciaron terapia física y rehabilitación, en su mayoría cirugías ortopédicas. No hubo fallecimientos.

Discusión

En Colombia existen, según datos de 2008 de la Federación Mundial de Hemofilia, 1.658 pacientes con algún trastorno de la coagulación, incluyendo hemofilias A y B, (enfermedad de von Willebrand y deficiencias raras)⁹, los cuales son atendidos en los diez centros especializados reportados en el mismo informe, uno de los cuales es el Hospital de San José de Bogotá DC-FUCS, que cuenta con una experiencia de cerca a 30 años.

Las cirugías en este tipo de pacientes por lo regular son de difícil manejo, dado por las características y la tendencia natural al sangrado, el elevado costo de los factores de remplazo y la alta posibilidad de morbimortalidad durante la intervención y en el posoperatorio.¹⁰ La planeación y preparación se deben

iniciar desde el mismo momento en que se plantea la realización del procedimiento quirúrgico; en nuestra institución se realiza una junta multidisciplinaria donde se evalúan todos los aspectos clínicos tanto hematológicos como del servicio quirúrgico, se coordina el manejo con otros del área de soporte como laboratorio, psiquiatría y terapia física, y se asegura por parte de las empresas de salud la autorización del procedimiento, con el objetivo de garantizar el mejor proceso y que todas las garantías médicas y administrativas estén dadas.

La valoración prequirúrgica debe incluir: 1) serologías para VIH, hepatitis B y C, ya que los pacientes mayores que fueron expuestos a plasma o crioprecipitados en la década del ochenta pueden estar infectados, lo cual tiene gran impacto en la sobrevida y calidad de existencia de esta población,¹¹⁻¹³ 2) medición de inhibidores, los cuales son determinantes en el momento de definir el agente con que se realizara la suplencia, el uso de otros medicamentos o estrategias para controlar el sangrado, el método de seguimiento y exige aún más atención al equipo médico, dado el mayor número de complicaciones que se pueden presentar y el alto costo de los agentes puenteo;¹⁴⁻¹⁷ y 3) detección de otras comorbilidades, teniendo en cuenta que la expectativa de vida de estos pacientes ha aumentado en forma considerable, lo que hace que cursen con otras enfermedades asociadas con el envejecimiento como hipertensión arterial, hiperplasia prostática y cardiopatías entre otras, las cuales pueden complicar el evento quirúrgico y el posoperatorio.¹¹⁻¹⁸

En nuestro estudio se les realizaron estas mediciones serológicas a 21 de 28 pacientes (75%), la vacunación de hepatitis B se solicitó para todos, pero no siempre se les administró en el tiempo esperado, lo cual se observó en once pacientes (39%) que tenían vacuna, contra 17 (60%) que no contaban con ella. Las comorbilidades no fueron frecuentes, solo seis pacientes tenían alguna, en concordancia con la mediana de edad en el momento de la cirugía que fue de 33 años, que revela una población aún joven sin otras afecciones asociadas; sin embargo, también hubo pacientes mayores a los cuales se les realizaron intervenciones propias de la edad como resecciones transuretrales por hipertrofia

prostática, situación que en el futuro se volverá más frecuente dado el aumento en la expectativa de vida.

Los reportes sobre cirugía en hemofílicos se basan en experiencias de centros especializados, la mayoría de ellos localizados en Estados Unidos y Europa donde cuentan con mayores recursos económicos y hay disponibilidad permanente de factores de suplencia.¹⁹ No hay ensayos controlados que permitan definir el valor mínimo hemostático requerido para la realización segura de cualquier tipo de intervención quirúrgica, aunque en algunos países en desarrollo como India se han realizado cirugías con niveles menores a los establecidos por consenso, por deficiencia en la disponibilidad del factor.¹⁰ En Colombia desde 1993 la Ley 100 permitió la creación del *plan obligatorio de salud* el cual incluye los factores de suplencia como el VIII, IX y rico en von Willebrand, factores recombinantes, además de desmopresina y ácido tranexámico para todos los afiliados y subsidiados del sistema. De este modo en el Hospital de San José desde 1993 no se usa plasma o crioprecipitados, solo concentrados de factor de pureza variable o recombinantes para el manejo de sus pacientes.

Los valores hemostáticos durante la realización de los procedimientos quirúrgicos encontrados en este estudio son muy similares a los reportados en la literatura mundial para intervenciones de ortopedia y odontología.⁶ En una revisión sistemática de la literatura realizada en 2009¹⁹ se muestran los niveles para diversas cirugías, incluyendo ortopedia la cual reporta entre 80-90% para el día cero, alrededor del 80% para los días uno a cinco y del 60% entre el seis y el 14, con una media de administración de 12 a 14 días, menor que la nuestra que puede llegar hasta 30 días. Esto puede explicarse porque algunos casos provenían de áreas rurales, donde no se garantiza la adecuada rehabilitación física, por lo que esta se inició y se continuó durante la hospitalización, prolongando la estancia. Estos niveles hemostáticos son similares también a los reportados en Argentina y Venezuela. Para cirugía odontológica, los valores en las revisiones de Hermans y colaboradores¹⁹ y otro estudio que recopila 534 procedimientos,^{19,20} son del 50% del día cero al cinco, siendo un poco menores que los nuestros, con

media de administración similar de cinco a siete días, asociada con el uso de antifibrinolíticos y goma de fibrina, la cual no fue empleada en ninguno de nuestros pacientes, pero que podría ser una estrategia que valdría la pena explorar en futuros casos. En los procedimientos de cirugía general los niveles hemostáticos reportados son similares a los nuestros y para procedimientos de urología, diferentes a circuncisión en menores de edad, no existen muchos estudios, salvo algunos reportes de caso,²¹ con niveles de actividad de factor similares a los usados en nuestra institución.

En la casuística obtenida se encontraron cinco eventos con presencia de inhibidores, cuatro de baja respuesta manejados con dosis más altas de concentrados de factor y uno de alta respuesta al cual se le realizó remplazo total de rodilla; para este tipo de pacientes se publicó hace poco un protocolo de manejo²² usando factor rVIIa; nuestro evento fue manejado en su totalidad mediante concentrado protrombínico activado, con adecuado control hemostático. Para las pacientes con enfermedad de von Willebrand las dosis usadas son iguales a las reportadas, en conjunto con otros agentes como desmopresina y ácido tranexámico.²³

En cuanto a la anestesia, la mayoría de eventos se realizaron con general, salvo los odontológicos que fueron con local, siendo el modo de administración más recomendado para pacientes con trastornos de la coagulación, dado que evita los riesgos inherentes a la aplicación de anestésicos epidurales.

Llama la atención que en nuestro hospital el método de administración fue siempre en bolos, salvo un evento donde se combinó infusión y bolos, a diferencia de otros países donde el método más usado es la infusión continua. Esto lo hacemos debido a los buenos resultados obtenidos en nuestra institución con previa cuantificación de factor y por el concepto que relaciona a la infusión con el desarrollo de inhibidores.^{14,19} Vale la pena resaltar que en algunos casos en el mismo evento quirúrgico se realizaron dos o más intervenciones, sin aumentar la morbimortalidad y por el contrario se convierte en una estrategia reconocida para ahorro de factor, lo cual es muy importante teniendo en cuenta su elevado costo.^{24,25}

La terapia física es parte fundamental de la rehabilitación posquirúrgica de un paciente. En el estudio el 65% cursó con algún tipo de terapia y la mayoría debido a cirugías ortopédicas; en otro tipo de intervenciones se instauró como parte del manejo estándar que se brinda a los pacientes hemofílicos en la institución, el cual incluye valoración y manejo por profesionales expertos, en ocasiones realizada varias veces al día para evitar otras lesiones o sangrados generados por inmovilidad.

Por último las complicaciones no fueron mayores a las reportadas y no hubo mortalidad asociada con el evento quirúrgico. Este trabajo nos hace reconocer la experiencia acumulada en nuestra institución para el manejo de pacientes con trastornos por deficiencias de factores de la coagulación, los buenos resultados obtenidos, la posibilidad de generar conocimiento y registros a nivel nacional, compartir experiencias, para así continuar evolucionando, optimizando recursos y brindando cada día una mejor atención. Del mismo modo, es necesario fomentar la realización y publicación de estudios y experiencias de cirugía en pacientes hemofílicos que nos permitan continuar su realización de forma óptima y segura.

Referencias

1. Sans-Sabrafen J, Besses-Raebel C, Vives-Corróns J. Coagulopatías plasmáticas congénitas. In: Elsevier, editor. Hematología clínica. 5a. edición Madrid. 2006:725-44.
2. Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J. Williams Hematology. 7a. edición. 2006.
3. Mariani G, Konkle B, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII-a critical appraisal. Hemophilia. 2006;12:19-27.
4. Lapecorella M, Mariani G. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. Haemophilia 2008;14:1170-5.
5. Ingerslev J, Hvald I. Surgery in Hemophilia. The general view: Patient selection, timing and preoperative assessment. Semin Hematol. 2006;43(Suppl 1):23-6.
6. Rickard K. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. Haemophilia. 1995;1(Suppl. 1):8-13.
7. Federación Mundial de Hemofilia. Directrices para el tratamiento de la hemofilia. 2005.
8. Comisión latinoamericana sobre la terapéutica de personas con inhibidores CLOTTING. 2010.
9. World Federation of Hemophilia Global Survey. Annual global survey. 2009.
10. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. Semin Thromb Hemost. 2005;31(5):538-43.
11. Plug J, Van Der Bom G, Peter M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede A, Bolder L, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. J Thromb Haemost. 2006;4(3):510-6.

12. Yee T, Lee C. Transfusion-transmitted infection in hemophilia in developing countries. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2005;31(5):527-37.
13. Bolton-Maggs P. Optimal haemophilia care versus reality. *British Journal of Hematology*. 2005;132:671-82.
14. Astermark J. Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia. *Haemophilia*. 2006;(12):52-60.
15. Berntorp E. Options for treating acute bleeds in addition to bypassing agents: extracorporeal immunoadsorption, FVIII/FIX, desmopressin and antifibrinolytics. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 6):62-6.
16. Kraut EH, Aledort LM, Arkin S, Stine KC, Wong WY. Surgical interventions in a cohort of patients with haemophilia A and inhibitors: an experiential retrospective chart review. *Haemophilia*. 2007;13:508-17.
17. Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, Ludlam CA, Tuddenham EG, Goddard NJ, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII (eptacog alpha (activated); NovoSeven) in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2009;15:501-8.
18. Mannuci P. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114:5256-63.
19. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European Survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15:639-58.
20. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lorenz C, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia*. 2005 Sep;11(5):504-9.
21. Gómez JF, Duarte M, Raffansanabria F. Radical prostatectomy in hemophiliac patient. *Arch Esp Urol*. 2003 Sep;56(7):827-9.
22. Giangrande P, Wilde J. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VIIa in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Hemophilia*. 2009;15:501-8.
23. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood*. 2009;114(6):1158-65.
24. Schulman S, Loogna J, Wallensten R. Minimizing factor requirements for surgery without increased risk. *Haemophilia*. 2004 Oct;10(Suppl 4):35-40.
25. Srivastava A, You S, Ayob Y, Chuansumrit A, De Bosch N, Pérez-Bianco R, et al. Hemophilia treatment in developing countries: products and protocols. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2005;31(495):537.

