

2 ASPECTOS ESPECIALES DEL TRATAMIENTO

2.1 Portadoras

1. La hemofilia es un trastorno vinculado con el cromosoma X que por lo general afecta a los hombres, mientras que las mujeres son portadoras.
2. Son portadoras obligadas:
 - las hijas de una persona con hemofilia;
 - las madres de un varón con hemofilia, y que tengan, por lo menos, otro familiar con hemofilia;
 - las madres de un varón con hemofilia y que tengan un familiar que sea portadora conocida del gen de la hemofilia;
 - las madres de dos o más varones con hemofilia.
3. El nivel promedio de factor de coagulación esperado en las portadoras de hemofilia es del 50% con respecto a los valores de la población sana [1,2].
4. La mayoría de las portadoras son asintomáticas.
5. Las portadoras con valores de factor de coagulación entre el 40 y el 60% del normal pueden tener una mayor tendencia hemorrágica [3].
6. Algunas portadoras pueden tener niveles de factor de coagulación en el rango de hemofilia, principalmente en la categoría de leves pero, en casos poco comunes, las portadoras pueden estar en el rango de moderados a graves debido a una lyonización extrema (consulte el cuadro 1-1).
7. Las portadoras con niveles de factor de coagulación en el rango de hemofilia pueden ser sintomáticas y presentar manifestaciones hemorrágicas correspondientes al grado de deficiencia de factor de coagulación, particularmente durante traumatismos y cirugías [3].
8. La menorragia y las hemorragias posteriores a intervenciones médicas son las manifestaciones más comunes entre las portadoras que presentan niveles de factor considerablemente bajos [3].
9. Las portadoras con bajos niveles de factor de coagulación deberán considerarse como personas con hemofilia y recibir el tratamiento adecuado según la gravedad.
10. Las píldoras anticonceptivas y los agentes antifibrinolíticos son útiles para controlar los síntomas de menorragia.
11. Los niveles de factor VIII aumentan considerablemente durante el embarazo. Sin embargo los niveles de factor IX no se modifican significativamente [4].
12. **Es importante conocer los niveles de factor de coagulación de los familiares femeninos inmediatos de las personas con hemofilia (madre, hermanas e hijas), especialmente antes de someterse a un procedimiento invasivo, durante el parto, o si se presentara cualquier síntoma. (Nivel 3) [3,5]**

2.2 Consejo / pruebas genéticas y diagnóstico prenatal

1. **Siempre que sea posible, se deberá ofrecer la realización de pruebas genéticas para la detección de portadoras a las familiares en riesgo de las personas con hemofilia para facilitar el consejo genético, y, en caso de que la familia lo desee, el diagnóstico prenatal. (Nivel 4) [6]**
2. El análisis basado en las mutaciones de ADN que se utiliza para identificar la mutación responsable de la hemofilia en una determinada familia es cada vez más sencillo en términos técnicos y cada vez más accesible. Esto facilita la identificación de portadoras y el diagnóstico prenatal en los fetos de sexo masculino.
3. El consejo genético es fundamental para ayudar a las personas con hemofilia, las portadoras y sus familiares a tomar decisiones mejor informadas.
4. El diagnóstico prenatal generalmente se ofrece cuando se consideraría la terminación del embarazo si se detectara que el feto está afectado. No obstante, también puede realizarse para ayudar a la familia a estar preparada y para planear el parto. Es preferible evitar el parto asistido con instrumentos si el feto estuviera afectado.
5. El sexo del feto puede determinarse mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR, por su siglas en inglés) para detección específica del cromosoma Y en el plasma o suero de la madre después de la semana 7-9 de gestación [7,8], o bien por ultrasonografía al comenzar la semana 11 de gestación [9].
6. **La biopsia o muestra de vellosidades coriónicas (CVS, por su siglas en inglés) es el principal método de diagnóstico prenatal y se recomienda realizarlos entre las semana 9 y la 14 de la gestación. Hacer una biopsia antes de este período podría aumentar las probabilidades de que se presentaran complicaciones como anomalías en las extremidades del feto. (Nivel 1) [10-13]**
7. La amniocentesis puede llevarse a cabo entre la semana 15 y la 17 de la gestación [11].
8. Es importante estar al tanto y respetar las leyes que rigen tales procedimientos en el país en el que se esté prestando el servicio.
9. Las portadoras con bajos niveles de factor (< 50 UI/dl) pueden requerir soporte hemostático a fin de prevenir hemorragias en la madre durante los procedimientos de diagnóstico prenatal.
10. **Todos los métodos invasivos de diagnóstico prenatal pueden causar hemorragia feto-materna. Si la madre es Rh negativo, debe administrarse inmunoglobulina anti-D. (Nivel 3) [14]**
11. El diagnóstico genético preimplantacional permite la selección de embriones sin mutaciones específicas para ser implantados en el útero [15].

2.3 Partos en los que se sabe o se sospecha que el bebé padece hemofilia

1. **Durante el segundo y el tercer trimestre, el nivel de FVIII por lo general se incrementa hasta alcanzar el rango normal, por lo que debe medirse en las portadoras durante el tercer trimestre del embarazo a fin de prever las decisiones sobre la cobertura con factor durante el parto. (Nivel 3) [4]**
2. **En portadoras con niveles de factor considerablemente bajos (< 50 UI/dl), será necesario recurrir a la terapia de reemplazo de factor de coagulación en caso de procedimientos quirúrgicos o invasivos, incluyendo el parto. (Nivel 3) [4]**
3. Durante la etapa prenatal se deberá prever la necesidad de recurrir o no a la terapia de reemplazo de factor de coagulación.
4. En lo referido a la vía del parto en mujeres portadoras con fetos normales se seguirán las indicaciones del obstetra.
5. **Los partos en los que se sabe o se sospecha que el bebé padece hemofilia deben llevarse a cabo sin traumatismos, ya sea que se trate de un parto vaginal o una cesárea, a fin de disminuir el riesgo de hemorragias. (Nivel 3) [4]**
6. Debe evitarse el uso de fórceps o ventosas durante el parto vaginal, al igual que los procedimientos invasivos para el feto, como la extracción de sangre del cuero cabelludo y los electrodos internos en el cuero cabelludo [16].

2.4 Inmunizaciones

1. **Las personas con trastornos de la coagulación deben ser inmunizadas, pero, preferiblemente, por vía subcutánea y no por vía intramuscular o intradérmica, excepto que estén cubiertas con la aplicación de concentrados de factor de la coagulación. (Nivel 4) [17]**
2. Si se debe aplicar una inyección intramuscular:
 - El mejor momento para hacerlo es inmediatamente después de recibir una dosis de la terapia de reemplazo de factor.
 - Puede aplicarse una compresa de hielo durante 5 minutos en el área donde se aplicará la inyección.
 - Debe emplearse la aguja con el menor calibre disponible (por lo general, calibre 25 a 27).
3. Debe aplicarse presión en el área de la inyección durante 5 minutos, como mínimo [18].
4. Las vacunas con virus vivos (como la vacuna oral de polio o la triple viral (SPR)) pueden estar contraindicadas en personas con infección por VIH.
5. Las personas con hemofilia que tienen VIH deben recibir las vacunas contra neumococo y la anual contra influenza.
6. **La inmunización contra las hepatitis A y B es importante para todas las personas con hemofilia, pero puede no resultar tan eficaz en las personas con infección por VIH. (Nivel 4) [19,20]**

2.5 Aspectos psicosociales

1. Tanto los pacientes como sus familiares deben recibir apoyo psicológico y social [21,22].
2. La hemofilia constituye también una carga financiera que limita varios aspectos de la vida normal [23].
3. El asistente social y/u otros miembros del equipo de atención integral deberán:
 - brindar toda la información posible sobre los aspectos físicos, psicológicos, emocionales y económicos de la hemofilia, en términos que tanto el paciente como sus familiares puedan comprender.
 - ser abiertos y sinceros sobre todos los aspectos del cuidado.
 - permitir que el paciente y sus familiares trabajen con sus emociones y hagan las preguntas que necesiten. Es importante ser tolerantes al brindarles atención y apoyo.
 - hablar con los niños afectados y no sólo con sus padres. Los niños por lo general entienden bastante sobre su enfermedad y pueden trabajar con el médico si están informados y educados adecuadamente.
4. recordarles a los padres que no desatiendan a los hermanos que gozan de buena salud.
5. ser capaces de reconocer los signos que adviertan sobre agotamiento (burnout) y depresión en los pacientes, tan comunes en las enfermedades crónicas, y ofrecer sugerencias para abordarlos.
6. reconocer que el entorno cultural puede afectar las opiniones de los pacientes sobre la enfermedad.
7. alentar a los pacientes a que participen en actividades productivas y recreativas en casa y en el ámbito laboral.
8. trabajar junto con las organizaciones de pacientes para abogar en favor de la atención a la hemofilia y educar a las familias y a los miembros de la comunidad.
9. buscar el apoyo de grupos y organizaciones locales en los casos en que falten asistentes sociales.

2.6 Sexualidad

1. Los pacientes con hemofilia pueden mantener relaciones sexuales de manera normal [24].
2. La actividad sexual a veces puede tener como consecuencia alguna hemorragia muscular (por ej., en el iliopsoas).
3. Entre las complicaciones que trae la hemofilia pueden aparecer disfunciones sexuales, como falta de libido o impotencia.
4. El dolor o el temor al dolor pueden afectar el deseo sexual y la artropatía hemofílica puede traer limitaciones a las relaciones sexuales.

5. La sexualidad también se ve afectada por infecciones crónicas como hepatitis C y VIH; enfermedades relacionadas con la edad como la hipertensión, la diabetes mellitus y algunos medicamentos.
6. En ciertos casos, puede ser útil la administración por vía oral de inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafilo). Estos medicamentos inhiben levemente la agregación plaquetaria *in vitro* y pueden provocar epistaxis por congestión nasal.

2.7 Personas de edad avanzada con hemofilia

1. Las personas de edad avanzada con hemofilia padecerán inevitablemente las enfermedades relacionadas con la edad [24,25].
2. Es necesario dar un tratamiento adecuado a las comorbilidades propias del envejecimiento en los pacientes en vista de que podrían acentuar los problemas relacionados con la hemofilia y repercutir en la salud física y psicosocial del paciente, y por lo mismo, en su calidad de vida.

Osteoporosis

1. La densidad mineral ósea (DMO) disminuye en las personas con hemofilia [26,27].
2. Un número elevado de artropatías, pérdida de movimiento articular y atrofia muscular, conlleva a la inactividad física, lo cual está asociado con una menor DMO[27].
3. Siempre que la salud de las articulaciones lo permita, se fomentará la práctica de las actividades que impliquen ejercicios con peso (dentro de los deportes adecuados) dado que sirven para promover el desarrollo y mantenimiento de una buena densidad ósea.
4. También son importantes los suplementos de calcio y vitamina D y puede resultar necesario un tratamiento con bifosfonatos. Se aconseja realizar una evaluación dental antes de comenzar un tratamiento a largo plazo con bifosfonatos [28,29].

Obesidad

1. La prevalencia de sobrepeso (IMC: 25-30 kg/m²) y obesidad (IMC: > 30kg/m²) va en aumento [30].
2. La falta de actividad puede contribuir al aumento del IMC y del peso.
3. Tener un IMC alto puede implicar:
 - importantes limitaciones en la amplitud de movimientos (ROM, por su sigla en inglés) [31];
 - mayor dolor artropático;
 - mayor riesgo de generar articulaciones diana [32];

- mayor riesgo de padecer diabetes mellitus, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, que pueden afectar aún más las articulaciones con artropatía.
4. Debe aconsejarse la práctica regular de actividades físicas.
 5. Para los casos en que las limitaciones funcionales restrinjan las actividades cotidianas, es necesario recurrir a un fisioterapeuta especializado en hemofilia para que recomiende las alternativas apropiadas.
 6. En algunos casos, será conveniente derivar a los pacientes a un nutriólogo.

Hipertensión

1. La presión arterial media de los pacientes con hemofilia es más alta que la normal. Tienen el doble de probabilidades de tener hipertensión y utilizan mayor cantidad de medicamentos anti-hipertensivos que la población general [33,34].
2. En vista de tener un mayor riesgo de padecer hemorragias, los pacientes con hemofilia hipertensos deben recibir el tratamiento adecuado y controlarse la presión arterial en forma regular.
3. Ante la ausencia de otros factores de riesgo cardiovasculares, se deberá mantener la presión sistólica en ≤140 mmHg y la diastólica en ≤90 mmHg.

Diabetes Mellitus (DM)

1. La prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con hemofilia no está bien documentada pero se observó que es mayor en una cohorte de personas con hemofilia leve [35].
2. En pacientes de edad avanzada con hemofilia, en especial entre aquellos con sobrepeso, se deberá controlar el nivel de glucosa una vez por año.
3. **Si se indica tratamiento con insulina, pueden administrarse inyecciones subcutáneas sin que se presenten complicaciones hemorrágicas. (Nivel 5) [24]**

Hipercolesterolemia

1. Se ha informado que los valores promedio de colesterol de los pacientes con hemofilia son inferiores que los de la población general [36].
2. Es importante conocer los valores de colesterol (colesterol total, HDL y LDL) en los pacientes de edad avanzada con hemofilia con riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.
3. Se indicará un tratamiento en caso de que los niveles de colesterol sean altos. Como norma general, la relación colesterol total/HDL no debe superar los 8 puntos.

Enfermedades cardiovasculares

1. Los pacientes con hemofilia parecen tener menos riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular isquémica, aunque la cantidad de muertes por esta causa va en aumento [34,37,38].
2. Se ha descrito una posible relación entre los infartos de miocardio y la administración previa de concentrados de factor de coagulación [39,40].
3. Los pacientes con hemofilia con enfermedad cardiovascular deben recibir un tratamiento de rutina adaptado a cada situación, consensuado con el cardiólogo [41,42].
4. Para los casos de síndrome coronario agudo que requieran una intervención coronaria percutánea (PCI, por su sigla en inglés):
 - **Se deberá hacer la corrección correspondiente con concentrados de factor de coagulación antes de someterse a la PCI y hasta 48 horas después de efectuada.** (Nivel 4) [40,41,43]
 - Se deberá evitar que el nivel del factor alcance valores altos con el objeto de prevenir la aparición de trombos oclusivos. Durante todo el proceso de corrección:

- puede administrarse heparina conforme lo establecen los protocolos estandarizados de tratamiento cardiológico;
- pueden administrarse los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (abciximab, tirofiban) que se utilizan durante las intervenciones coronarias percutáneas con colocación de un stent.
- **De ser técnicamente viable, es preferible que el sitio de acceso sea la arteria radial en lugar de la arteria femoral, a fin de minimizar las hemorragias retroperitoneales o en la ingle.** (Nivel 4) [40,41,43]
- Mientras dure la terapia antiplaquetaria dual (comúnmente alrededor de 2 semanas), se deben administrar concentrados de factor con el objeto de alcanzar un nivel mínimo de 30 UI/dl [41].
- No se recomienda el uso prolongado de aspirina para los casos de hemofilia grave. Su uso es posible en pacientes sujetos a profilaxis intensiva regular, sin embargo los datos disponibles no son suficientes [41].

Impacto psicosocial

1. En los pacientes de edad avanzada, las artropatías dolorosas e incapacitantes pueden afectar la calidad de vida y llevar a la pérdida de la independencia [44].
2. Los pacientes pueden enfrentarse con problemas emocionales inesperados al recordar experiencias negativas relacionadas con la hemofilia (como una hospitalización) durante su juventud.
3. El uso de dispositivos de adaptación para la casa o el trabajo y un plan para el manejo del dolor están indicados para mejorar la calidad de vida y mantener la independencia.
4. Los trabajadores sociales, enfermeros especialistas en hemofilia, médicos y/o psicólogos deben ser los encargados de brindar apoyo psicosocial de manera activa.

2.8 La enfermedad de von Willebrand y otros trastornos de la coagulación poco comunes

1. La FMH tiene el compromiso de brindar apoyo e información a los pacientes, sus familiares y los médicos clínicos sobre otros trastornos de la coagulación hereditarios, ya que muchos de esos pacientes reciben atención en centros para el tratamiento de la hemofilia.
2. Estas guías están realizadas para el tratamiento de la hemofilia, pero a continuación se indican algunas

publicaciones recientes que abordan los principios de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de von Willebrand (EvW) y otros trastornos de la coagulación poco comunes:

- Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004;10(3):218.231.

- The Diagnosis, Evaluation and Management of von Willebrand Disease. US Dept of Health and Human Services, National Heart, Lung and Blood Institute NIH Publication no. 08-5832, December 2007. www.nhlbi.nih.gov
- Von Willebrand Disease: An Introduction for the Primary Care Physician. David Lillicrap and Paula James, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph No 47, January 2009. www.wfh.org
- Rare Bleeding Disorders. Peyvandi F, Kaufman R, Selighson U et al. *Haemophilia* 2006 Jul; 12 Suppl: 137-42.
- The Rare Coagulation Disorders. Paula Bolton-Maggs, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia No 39, April 2006. www.wfh.org

Referencias

1. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006 Jul;12(4):301-36.
2. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol* 1975;30(4):447-56.
3. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108(1):52-6.
4. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of hemophilia. *Haemophilia* 2008;14(1):56-64.
5. Ljung R, Tedgård U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(1):31-6.
6. Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia* 2008;14(3):584-92.
7. Mortarino M, Garagiola I, Lotta LA, Siboni SM, Semprini AE, Peyvandi F. Non-invasive tool for foetal sex determination in early gestational age. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):952-6.
8. Rijnders RJ, van der Luijt RB, Peters ED, Goeree JK, Van Der Schoot CE, Ploos Van Amstel JK, Christiaens GC. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn* 2003;23(13):1042-4.
9. Chi C, Hyett JA, Finning KM, Lee CA, Kadir RA. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach of prenatal diagnosis of haemophilia. *BJOG* 2006;113(2):239-42.
10. Evans MI, Andriole S. Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(2):164-8.
11. Jauniaux E, Pahal GS, Rodeck CH. What invasive procedure to use in early pregnancy? *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(4):651-62.
12. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):1-7.
13. Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. *Semin Perinatol* 2005;29(6):401-4.
14. Katiyar R, Kriplani A, Agarwal N, Bhatla N, Kabra M. Detection of fetomaternal hemorrhage following chorionic villus sampling by Kleihauer Betke test and rise in maternal serum alpha fetoprotein. *Prenat Diagn* 2007;27(2):139-42.
15. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009;144:303-307.
16. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chadduck WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates: Causes and management. *Am J Dis Child* 1989;143:1107-10.
17. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001 Feb;112(2):264-74.
18. Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990;300:1694-95.
19. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
20. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15(2):437-47.
21. Cassis F. Psychosocial care for people with hemophilia. Treatment of Hemophilia monograph no 44. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2007.

22. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia* 1999;5(2):77-83.
23. Bullinger M, von Mackensen S. Psychosocial determinants of quality of life in children and adolescents with haemophilia: a cross-cultural approach. *Clin Psychol Psychother* 2008;15(3):164-72.
24. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia* 2009 Jul;15(4):853-63.
25. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Health status and quality of life of elderly persons with severe haemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):780-6.
26. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010 Mar;103(3):596-603.
27. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
28. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci* 2008;38(1):33-40.
29. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates: Dental Clinical Guidance. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, April 2011.
30. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia* 2008;14(5):1035-38.
31. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004;103(7):2467-73.
32. Carpenter SL, Chrisco M, Johnson E. The effect of overweight and obesity on joint damage in patients with moderate to severe hemophilia. *Blood* 2006;108:ASH Annual Meeting Abstracts 4064.
33. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, Kruip MJ, Kraaijenhagen RA, Den Heijer M, Büller HR, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2011 Feb 1;105(2):274-8.
34. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011 Jul;22(5):402-6.
35. Walsh M, Macgregor D, Stuckless S, Barrett B, Kawaja M, Scully MF. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2008;6(5):755-61.
36. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven JA, Hofman A, Vandenbroucke JP. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;75(4):525-30.
37. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005;79(1):36-42.
38. Ragni MV, Moore CG. Atherosclerotic heart disease: prevalence and risk factors in hospitalized men with haemophilia A. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):867-71.
39. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, Varvarikis C, Sartori R, Girolami B. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients: a cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol* 2006;116(2):120-5.
40. Schutgens RE, Tuinenburg A, Rosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009;15(4):952-58.
41. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly patients with hemophilia. *Blood* 2009;114(26):5256-63.
42. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2009;7(2):247-54.
43. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(1):91-102.
44. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):8-12.