

5 TRATAMIENTO DE HEMORRAGIAS ESPECÍFICAS

1. Las hemorragias en los pacientes con hemofilia pueden producirse en diferentes lugares (consulte los cuadros 1-2 y 1-3) y cada una requiere un tratamiento específico.
2. Como principio general en el caso de una hemorragia interna importante, se deberá controlar la hemoglobina y corregirla mientras que se planifican otras medidas. Las medidas de estabilidad hemodinámica, como el pulso y la presión arterial, se deberán monitorear según lo indicado.

5.1 Hemorragia articular (hemartrosis)

1. Se denomina hemorragia articular al episodio caracterizado por una rápida pérdida de la amplitud de movimientos que se asocia con cualquier combinación de los siguientes síntomas: dolor o sensación inusual en la articulación, inflamación al tacto y calor en la piel que recubre la articulación [1].
2. Frecuentemente los pacientes describen la manifestación inicial de una hemorragia articular como una sensación de cosquilleo y tirantez en la articulación. Esta “aura” precede la aparición de los signos clínicos.
3. Los primeros signos clínicos de una hemorragia articular son mayor temperatura en el área y molestia al moverse, en particular en los extremos de la amplitud de movimiento.
4. Los signos y síntomas posteriores incluyen dolor en posición de descanso, inflamación, sensibilidad al tacto y extrema pérdida de movimiento.
5. Un re-sangrado se define como el empeoramiento de la condición, ya sea durante el tratamiento o dentro de las 72 horas después de haberlo detenido [1].
6. Una articulación diana es una articulación en la que han ocurrido 3 o más hemorragias espontáneas dentro de un período de 6 meses consecutivos.
7. Luego de una hemorragia articular, la flexión suele ser la postura más cómoda, y todo intento de cambiar esta postura causa más dolor.
8. Conforme el paciente trata de evitar cualquier movimiento, se producen espasmos musculares secundarios y la articulación parece “congelada”.
9. El objetivo del tratamiento de la hemartrosis aguda es detener la hemorragia tan pronto como sea posible. Idealmente, esto debe ocurrir tan pronto el paciente reconoce el “aura”, en lugar de cuando se manifiesta claramente la inflamación y el dolor.
10. Evalúe al paciente clínicamente. Usualmente no se indican radiografías ni ultrasonido.
11. **Administre la dosis adecuada de concentrado de factor para elevar convenientemente el nivel de factor del paciente (consulte los cuadros 7-1 y 7-2). (Nivel 2) [2-5]**

CUADRO 5-1 – DEFINICIÓN DE LAS RESPUESTAS AL TRATAMIENTO DE HEMARTROSIS AGUDA [1]

Excelente	Total alivio del dolor dentro de las 8 horas y/o desaparición de los síntomas de la hemorragia después de la inyección inicial, sin que sea necesario otra terapia de reemplazo dentro de las 72 horas.
Buena	Significativo alivio del dolor y/o mejoría de los síntomas de la hemorragia dentro de las 8 horas aproximadamente de haber aplicado una sola inyección, pero requiriendo más de una dosis de terapia de reemplazo dentro de las 72 horas para lograr una resolución completa.
Moderada	Moderado alivio del dolor y/o mejoría de los síntomas de la hemorragia dentro de las 8 horas aproximadamente de haber aplicado una sola inyección inicial y requiriendo más de una inyección dentro de las 72 horas, pero sin resolución completa.
Ninguna	Sin mejoría o con mejoría mínima, o empeoramiento de la condición, dentro de las 8 horas aproximadamente después de haber aplicado la inyección inicial.

Nota: Estas definiciones de respuesta al tratamiento de una hemartrosis aguda corresponden a personas con hemofilia que no presentan inhibidores. Es posible que tales definiciones deban modificarse en el caso de pacientes con inhibidores que reciben agentes de puenteo como cobertura hemostática o pacientes que reciben concentrados de factor con una mayor vida media.

12. Se recomiendan las definiciones incluidas en el cuadro 5-1 para evaluar la respuesta al tratamiento de hemartrosis aguda [1].
13. **Instruya al paciente que debe evitar levantar pesos, aplicar compresión y elevar la articulación afectada. (Nivel 3) [4]**
14. Considere inmovilizar la articulación con un entablillado hasta que el dolor haya cedido.
15. Se pueden aplicar compresas frías o de hielo alrededor de la articulación durante 15 a 20 minutos cada cuatro a seis horas para aliviar el dolor, en caso de considerarse beneficioso. No aplicar hielo directamente sobre la piel [39].
16. **Si la hemorragia no se detiene, es posible que sea necesario realizar una segunda infusión. En ese caso, repita la mitad de la dosis inicial en 12 horas (hemofilia A) o 24 horas (hemofilia B). (Nivel 3) [4]**
17. Será necesaria una evaluación adicional si los síntomas del paciente duran más de tres días. De persistir los síntomas y los hallazgos, deberá considerarse la presencia de inhibidores, artritis séptica o fractura.
18. **Debe enfatizarse la importancia de la rehabilitación como parte activa del tratamiento de las hemorragias articulares agudas. (Nivel 2) [4,6,7]**
 - Tan pronto el dolor y la inflamación empiecen a disminuir, el paciente deberá tratar de modificar la postura de la articulación afectada, de una posición de comodidad a otra de función, disminuyendo gradualmente la flexión de la articulación e intentando extenderla por completo.
 - Lo anterior deberá hacerse, en la medida de lo posible, con contracciones musculares activas. Inicialmente y con cuidado, se podrá utilizar asistencia pasiva suave en caso de que exista inhibición muscular.
 - Se deberá fomentar el control muscular activo temprano a fin de minimizar la atrofia muscular y prevenir la pérdida crónica de movilidad articular.
 - Se deberán continuar realizando ejercicios activos y entrenamiento propioceptivo hasta que el paciente alcance la amplitud de movimiento y la funcionalidad que tenía antes de la hemorragia y los signos de sinovitis aguda hayan desaparecido [8].
 - Si se aumenta la exigencia de los ejercicios con prudencia, es posible que no sea necesario administrar un tratamiento de reemplazo de factor antes de ejercitarse.

Artrocentesis

1. **Se puede considerar realizar una artrocentesis (extracción de sangre de una articulación) en las siguientes situaciones:**
 - **una articulación con hemorragia, que se siente tensa y dolorosa y que no muestra signos de mejoría pasadas las 24 horas después de un tratamiento conservador;**
 - **dolor articular que no puede aliviarse;**
 - **evidencia de compromiso neurovascular en la extremidad;**
 - **aumento inusual en la temperatura local o sistémica y otras evidencias de infección (artritis séptica). (Nivel 3) [4,9,10]**

2. Ante una hemorragia persistente a pesar de haber administrado un adecuado tratamiento de reemplazo de factor, se deberá considerar que ello puede deberse a la presencia de inhibidores. En ese caso, antes de realizar una artrocentesis se deberá descartar la existencia de inhibidores.
3. La extracción temprana de sangre debería, en teoría, reducir los efectos nocivos en el cartílago articular [10]. Si existe una importante acumulación de sangre, también disminuirá el dolor.
4. El mejor momento para realizar una artrocentesis es inmediatamente después de una hemorragia y bajo estrictas condiciones de asepsia.
5. **Cuando sea necesario, se deberá realizar la artrocentesis bajo niveles de factor de al menos 30 a 50 UI/dl durante 48 a 72 horas. No se debe proceder con la artrocentesis cuando no es posible realizar dicho reemplazo de factor. Ante la presencia de inhibidores, se deben utilizar otros agentes hemostáticos adecuados para el procedimiento, según sea necesario. (Nivel 3) [4]**
6. Debe utilizarse una jeringa de diámetro grande, por lo menos calibre 16.
7. La articulación deberá inmovilizarse con una compresión leve.
8. Se deberá evitar soportar peso durante 24 a 48 horas.
9. Se debe proceder con la fisioterapia como se describe anteriormente.

5.2 Hemorragia muscular

1. Las hemorragias musculares pueden aparecer en cualquier músculo del cuerpo, habitualmente por un golpe directo o un estiramiento repentino.
2. Se define como hemorragia muscular cualquier episodio hemorrágico en un músculo, determinado clínicamente y/o mediante estudios de imágenes, generalmente relacionado con dolor y/o inflamación y disfunción, por ejemplo, cojear como resultado de una hemorragia en una pantorrilla [1].
3. Son fundamentales la identificación temprana y el tratamiento adecuado de las hemorragias musculares a fin de prevenir contracturas permanentes, re-sangrados y pseudotumores.
4. Las hemorragias musculares que ocurren en lugares asociados con compromiso neurovascular, como los grupos de los músculos flexores profundos de las extremidades, deben tratarse de inmediato para prevenir daño permanente y pérdida de función. Estos grupos incluyen:
 - el músculo iliopsoas (riesgo de parálisis del nervio femorocutáneo, crural y femoral);
 - los compartimentos superior posterior y posterior profundo de la parte inferior de la pierna (riesgo de lesiones al nervio tibial posterior y al nervio peroneo profundo);
 - el grupo flexor de los músculos del antebrazo (riesgo de contractura isquémica de Volkmann).
5. También pueden ocurrir hemorragias en músculos más superficiales como el bíceps braquial, los izquiotibiales (tríceps sural), gastrocnemio, quádriceps y glúteos.
6. Los síntomas de las hemorragias musculares son:
 - dolor muscular;
 - mantener la extremidad en una posición cómoda;
 - dolor intenso al estirar el músculo;
 - dolor si se contrae activamente el músculo;
 - tensión y sensibilidad al palpar y posible inflamación.
7. **Eleve el nivel de factor del paciente tan pronto como sea posible, idealmente cuando el paciente reconoce los primeros síntomas de incomodidad o después del traumatismo. En caso de compromiso neurovascular, mantenga los niveles de cinco a siete días, o más, según se manifiesten los síntomas (consulte los cuadros 7-1 y 7-2). (Nivel 3) [11-13]**
8. Descanse la parte lesionada y eleve la extremidad.
9. Entablille el músculo en una posición cómoda y ajuste a una posición en función de como el dolor lo permita.
10. Se pueden aplicar compresas frías o de hielo alrededor del músculo por 15 a 20 minutos cada cuatro a seis horas para aliviar el dolor si se considera beneficioso. No aplicar hielo directamente sobre la piel.

11. **A menudo se deben repetir las infusiones durante dos o tres días o mucho más cuando se producen hemorragias en lugares críticos que causan síndromes compartimentales y cuando se requiera una rehabilitación prolongada. (Nivel 5) [14,15]**
 12. **El paciente debe ser monitoreado continuamente por si desarrolla compromiso neurovascular; en ese caso, es posible que sea necesario realizar una fasciotomía. (Nivel 5) [16,17]**
 13. Dado que las hemorragias musculares pueden causar una considerable pérdida de sangre se debe revisar el nivel de hemoglobina y corregir si fuera necesario.
 14. **La fisioterapia debe comenzarse tan pronto el dolor cede y aumentarse gradualmente hasta recuperar por completo la función, fortaleza y longitud del músculo. (Nivel 4) [12,18]**
 15. Durante este proceso es prudente aplicar una cobertura de factor salvo que el fisioterapeuta tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia. Podrían ser necesarios una serie de yesos o entablillados. Será necesario utilizar aparatos ortopédicos de apoyo si se han afectado los nervios.
 16. Mayor dolor durante la terapia física puede sugerir un re-sangrado, por ello, se deberá evaluar al paciente con regularidad [19].
2. **Eleve de inmediato el nivel de factor del paciente. Mantenga los niveles durante cinco a siete días o más, según lo indiquen los síntomas (consulte los cuadros 7-1 y 7-2). (Nivel 4) [20-22]**
 3. **Hospitalice al paciente para observarlo y controlar el dolor. Se deberá mantener reposo en cama absoluto. No se permite deambular con muletas ya que para ello es necesario contraer el músculo. (Nivel 4) [20-22]**
 4. **Es útil confirmar el diagnóstico y monitorear la recuperación con un estudio de imagen (ultrasonografía, tomografía computarizada o imágenes de resonancia magnética). (Nivel 4) [20-22]**
 5. **Limite la actividad del paciente hasta que desaparezca el dolor y mejore la extensión de la cadera. Es fundamental contar con un programa de fisioterapia cuidadosamente supervisado para recuperar por completo la actividad y la función y evitar un re-sangrado. Se recomienda recuperar completamente la extensión de la cadera antes de retomar todas las actividades. (Nivel 4) [20-22]**
 6. En caso de que el déficit neuromuscular residual persista, es posible que sea necesario recurrir al uso de aparatos ortopédicos.

Hemorragia en el iliopsoas

1. Este tipo de hemorragia muscular tiene una presentación singular. Los síntomas pueden incluir dolor en el abdomen inferior, la ingle y/o la región lumbar y

5.3 Hemorragia en el sistema nervioso central/traumatismo craneal

1. *Esta es una emergencia médica. Administre tratamiento antes de evaluar.*
2. Todos los casos sospechados o confirmados de lesiones craneales post-traumáticas, y dolores de cabeza importantes deben tratarse como si fueran hemorragias intracraneales. Un dolor fuerte y repentino en la espalda puede estar relacionado con una hemorragia alrededor de la médula espinal. No espere a que aparezcan más síntomas, o resultados radiológicos o de laboratorio.
3. **Cuando exista un traumatismo importante o ante los primeros síntomas, eleve inmediatamente el nivel de factor del paciente. La administración de dosis adicionales dependerá de los resultados de las pruebas de imagen. Mantenga el nivel de factor hasta que se defina la etiología. De confirmarse una hemorragia, mantenga el nivel de factor adecuado durante 10 a 14 días (consulte los cuadros 7-1 y 7-2). (Nivel 4) [23,24]**
4. **Una hemorragia intracraneal puede indicar la necesidad de profilaxis secundaria prolongada (de tres a seis meses), en particular cuando se ha observado un alto riesgo relativo de recurrencia (por ejemplo, en el caso de infección por VIH). (Nivel 3) [23,25,26]**

5. **Se requiere evaluación médica inmediata y hospitalización. Debe realizarse una tomografía computarizada o estudios de resonancia magnética del cerebro. Se deberá hacer una interconsulta neurológica en forma temprana.** (Nivel 4) [27,28]
6. Un dolor de cabeza grave podría ser también síntoma de meningitis en pacientes inmunocomprometidos.

5.4 Hemorragia en cuello y garganta

1. *Esta es una emergencia médica ya que puede causar obstrucción de vías aéreas. Administre tratamiento antes de evaluar.*
2. **Ante un traumatismo o síntomas importantes, eleve inmediatamente el nivel de factor del paciente. Mantenga los niveles de factor hasta que desaparezcan los síntomas (consulte los cuadros 7-1 y 7-2).** (Nivel 4) [15,29,30]
3. **Es indispensable la hospitalización y evaluación por un especialista.** (Nivel 5) [15]
4. Para evitar hemorragias en pacientes con amigdalitis grave, podría estar indicado el tratamiento con factor, además de un cultivo de bacterias y tratamiento con antibióticos adecuados.

5.5 Hemorragia gastrointestinal (GI) aguda

1. **Eleve inmediatamente los niveles de factor del paciente. Mantenga los niveles de factor hasta que se haya detenido la hemorragia y se defina la etiología (consulte los cuadros 7-1 y 7-2).** (Nivel 4) [31,32]
2. Una hemorragia gastrointestinal aguda se puede presentar como hematemesis, hematoquecia o melena.
3. En caso de síntomas de hemorragia GI y/o hemorragia abdominal aguda, será necesaria una evaluación médica y posiblemente hospitalización.
4. Se deberán monitorear los niveles de hemoglobina con regularidad. Trate la anemia o choque, según sea necesario.
5. Administre tratamiento para la causa de la hemorragia, según lo indicado.
6. Puede utilizarse AEAC o ácido tranexámico como terapia coadyuvante para pacientes con deficiencia de FVIII y para aquellos con deficiencia de FIX que *no* están recibiendo tratamiento con concentrados de complejo de protrombina.

5.6 Hemorragia abdominal aguda

1. Una hemorragia abdominal aguda (incluso retroperitoneal) puede aparecer con dolor abdominal y distensión y confundirse con varios cuadros infecciosos o quirúrgicos. También puede aparecer como íleo paralítico. Podría ser necesario realizar estudios radiológicos adecuados.
2. **Eleve inmediatamente los niveles de factor del paciente. Mantenga los niveles de factor (consulte los cuadros 7-1 y 7-2) hasta que pueda definirse la etiología y enseguida administre el tratamiento adecuado en consulta con un especialista.** (Nivel 4) [15,29,30]

5.7 Hemorragia oftalmológica

1. Esta es una afección poco común a menos que esté relacionada con un traumatismo o una infección.
2. **Eleve inmediatamente el nivel de factor del paciente. Mantenga los niveles de factor según lo indicado (consulte los cuadros 7-1 y 7-2).** (Nivel 4) [15,29,30]
3. El paciente debe ser evaluado por un oftalmólogo lo antes posible.

5.8 Hemorragia renal

1. **En caso de hematuria indolora, trate con reposo absoluto en cama e hidratación intensa (3 litros/m² de superficie corporal) durante 48 horas. Evite la DDAVP al hidratar en forma intensiva. (Nivel 4) [33]**
2. **Si el paciente refiere dolor o presenta hematuria macroscópica persistente, eleve los niveles de factor (consulte los cuadros 7-1 y 7-2) y monitoree si aparecen coágulos y obstrucción urinaria. (Nivel 4) [33,34]**
3. **No utilice agentes antifibrinolíticos. (Nivel 4) [33]**
4. La evaluación de un urólogo es indispensable si la hematuria (macro o microscópica) persiste o si los episodios se repiten para determinar si existe una causa local.

5.9 Hemorragia oral

1. Ante los primeros síntomas, es fundamental consultar con un dentista o cirujano oral y maxilofacial para determinar el origen de la hemorragia. Las causas más comunes son:
 - extracción dental;
 - sangrado gingival a menudo causado por mala higiene bucal;
 - traumatismo.
2. Se deben considerar tratamientos locales para tratar la hemorragia. Éstos pueden incluir:
 - presión directa sobre el área con una gaza húmeda, manteniendo la presión durante al menos 15 minutos;
 - suturas para cerrar la herida;
 - aplicación de agentes hemostáticos locales;
 - antibióticos, en particular en el caso de sangrado gingival debido a mala higiene bucal;
 - uso de AEAC o tranexámico como enjuague bucal.
3. Una dosis adecuada de paracetamol común/acetaminofeno ayudará a controlar el dolor.
4. **No se deben usar sistemáticamente agentes antifibrinolíticos en pacientes con deficiencia de FIX que reciben tratamiento con grandes dosis de concentrados de complejo de protrombina o en pacientes con inhibidores tratados con concentrados de complejo de protrombina activados (CCPA). (Nivel 4) [35,36]**
5. Es posible que sea necesario recurrir a terapia de reemplazo de factor según lo indique el centro de hemofilia.
6. **Se debe utilizar AEAC oral o ácido tranexámico si fuera adecuado. (Nivel 4) [37,38]**
7. Indique al paciente que evite tragar sangre.
8. Indique al paciente que evite enjuagues bucales hasta que haya pasado un día después de que la hemorragia se detuvo.
9. Indique al paciente que coma una dieta blanda por unos días.
10. Evalúe al paciente y administre tratamiento para anemia, si fuera necesario.

5.10 Epistaxis

1. Coloque la cabeza del paciente hacia adelante, de modo tal de no tragar sangre y solicítele que expela suavemente los coágulos débiles. Deberá aplicarse presión firme a la parte anterior suave de la nariz, con una gasa humedecida en agua helada, durante 10 a 20 minutos.
2. A menudo no es necesario recurrir a la terapia de reemplazo de factor salvo que la hemorragia sea grave o recurrente [15,29].
3. Los medicamentos antihistamínicos y descongestivos son útiles en caso de hemorragias específicamente relacionadas con alergias, infecciones del tracto respiratorio superior o cambios estacionales.
4. Si la hemorragia es prolongada o se repite con frecuencia, evalúe una posible anemia y administre el tratamiento adecuado.
5. Resulta útil aplicar AEAC o ácido tranexámico localmente con una gaza húmeda.
6. Consulte a un otorrinolaringólogo si la hemorragia fuera persistente o recurrente. Podría ser necesario realizar un taponamiento nasal anterior o posterior a fin de controlar la hemorragia.
7. Las epistaxis a menudo pueden prevenirse aumentando la humedad del entorno, aplicando geles (por ejemplo, vaselina o gel/gotas salinas) en la mucosa nasal a fin de conservar la humedad, o administrando spray salino.

5.11 Hemorragia en tejidos blandos

1. Los síntomas dependerán del lugar donde se produce la hemorragia.
2. Para la mayoría de las hemorragias en tejidos blandos superficiales, no es necesario recurrir a la terapia de reemplazo de factor. La aplicación de hielo y presión firme podría ser útil [15,29].
3. Evalúe la gravedad de la hemorragia y la posibilidad de lesiones musculares o neurovasculares. Asegúrese de que no haya traumatismos en cavidades que contienen órganos vitales, como cabeza o abdomen.
4. Una hemorragia compartimental abierta, por ejemplo en la cavidad retroperitoneal, escroto, nalgas o muslos, puede causar considerable pérdida de sangre. Si se sospechara una de estas situaciones, administre inmediatamente tratamiento con factor.
5. Se deben monitorear de manera regular los niveles de hemoglobina y los signos vitales.

5.12 Laceraciones y abrasiones

1. El tratamiento de las laceraciones superficiales incluye limpieza de la herida, luego aplicación de presión y vendaje esterilizado.
2. **En el caso de laceraciones profundas, eleve el nivel de factor (consulte los cuadros 7-1 y 7-2) y luego suture. (Nivel 4) [15,29,30]**
3. Las suturas se pueden retirar habiéndose aplicado una cobertura de concentrado de factor.

Referencias

1. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).
2. Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, Turk PM, McLellan DS. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet* 1980 Jan 26;1(8161):169-71.
3. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Cartlidge J, McLellan D. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A. *Clin Lab Haematol* 1983a;5(2):157-63.
4. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17(3):383-92.
5. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
6. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
7. Mulder K. Exercises for People with Hemophilia. Montreal: World Federation of Hemophilia 2006.
8. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
9. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:423.
10. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
11. Aronstam A, Browne RS, Wassef M, Hamad Z. The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe haemophiliacs. *J Bone Joint Surgery* 1983b;65-B(1):19-23.
12. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(6):926-31.
13. Railton GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia clinical features and treatment. *J Bone Joint Surgery* 1987;69-B(1):100-102.
14. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.

15. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010 Aug;39(2):158-65.
16. Llinás A, Silva M, Pasta G, Luck JV, et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):132-5.
17. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol* 2008;45(2 Suppl 1):S58-63.
18. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia--a global perspective. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):136-45.
19. Beeton K, Cornwell J, Alltree J. Rehabilitation of muscle dysfunction in hemophilia, 2nd edn. World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph 24. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
20. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders--experience from one centre. *Haemophilia* 2003;9(6):721-6.
21. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia*. 2005;11(5):463-7.
22. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(328):19-24.
23. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008;140(4):378-84.
24. Nakar C, Cooper DL, DiMichele D. Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia* 2010;16(4):625-31.
25. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, Altuner Torun Y, Coskun A, Menku A, Mutlu FT, Karakukcu M. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst* 2011;27(11):1963-6.
26. Zanon E, Iorio A, Rocino A, Artoni A, Santoro R, Tagliaferri A, Coppola A, Castaman G, Mannucci PM; the Italian Association of Hemophilia Centers. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia* 2012 18(1):39-45.
27. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, et al. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period--the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia* 2007;13(5):552-9.
28. Witmer CM, Manno CS, Butler RB, Raffini LJ. The clinical management of hemophilia and head trauma: a survey of current clinical practice among pediatric hematology/oncology physicians. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(3):406-10.
29. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs* 1995 Dec;21(6):531-8.
30. Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophiliac patient. *Ann Emerg Med* 1980 Sep;9(9):476-9.
31. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(2):360-2.
32. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, Taylor F, Ragni MV, Bontempo FA, Van Thiel DH. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology* 1985;88(2):515-22.
33. Quon DV, Konkle BA. How we treat haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(4):683-5.
34. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol* 2003;70(6):410-2.
35. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon amino-caproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1988 Dec;85(6):861-3.
36. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
37. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
38. Vinall C, Stassen LF. The dental patient with a congenital bleeding disorder. *J Ir Dent Assoc* 2008 Feb-Mar;54(1):24-8.
39. D'Young AI. Domiciliary application of CryoCuff in severe hemophilia: qualitative questionnaire and clinical audit. *Haemophilia* 2008; 14:823-7.