



Anaesthetic Management of a Haemophiliac Patient with Thrombophilia

Manejo anestésico de un paciente hemofílico con trombofilia

Mohamad Ommid*, Arun Kumar Gupta**, Abraq Asma***, Showkat Gurcoo****, Ayaz Farooqi*****, Shigufta Qazii*****

Recibido: julio 26 de 2010. Enviado para modificaciones: agosto 9 de 2010. Aceptado: octubre 10 de 2010.

SUMMARY

Haemophiliac patient are known to have increased mortality and morbidity in the past due to previous non existence of practice of blood banking. Mainly morbidity increased due to the complications arises such as recurrent bleeding episodes, painful haemarthroses and permanent disability secondary to ankylosed joints. This case enlightens the role and impact of undetected changes in Hemophilia A patient with Buerger's disease, highlighting the importance of vigilance on the part of the anesthesiologist, who must ensure the adequacy of hemostatic monitoring in these patients. The clinical presentation of Haemophilia A disease with Buerger's disease is a rare entity and can be challengeable for practicing anaesthesiology.

Key words: Anaesthesia, Thrombophilia, Blood coagulation. (Source: MeSH, NLM).

RESUMEN

En el pasado, los pacientes hemofílicos han tenido una mortalidad y morbilidad aumentada debido a la inexistencia de los bancos de sangre. La morbilidad aumentada está dada principalmente por las complicaciones como episodios de sangrados recurrentes, hemartrosis dolorosas y discapacidad permanente secundaria a articulaciones anquilosadas. Este caso ilustra el rol y el impacto de los cambios no detectados en un paciente con hemofilia A que cursa también con enfermedad de Buerger, lo que enfatiza la importancia de la vigilancia por parte del anestesiólogo quien debe garantizar una monitoría adecuada de la hemostasia en estos pacientes. La aparición clínica de un caso de hemofilia A asociado a la enfermedad de Buerger es muy infrecuente y es un reto para el anestesiólogo.

Palabras clave: Anestesia, Trombofilia, Coagulación sanguínea. (Fuente: DeCS, BIREME).

* Residente de último año, Departamento de Anestesiología y Cuidado Crítico, SKIMS Soura, Srinagar, J&K India, ommid76@yahoo.com

** Profesor Asistente, Colegio Rural Medico, Loni, Maharashtra, India.

*** Profesor auxiliar, Departamento de Anestesiología y Cuidado Crítico, SKIMS Soura, Srinagar, J&K India.

**** Residente de último año, Departamento de Anestesiología y Cuidado Crítico, SKIMS Soura, Srinagar, J&K India.

***** Profesor auxiliar, Departamento de Anestesiología y Cuidado Crítico, SKIMS Soura, Srinagar, J&K India.

***** Profesor y Jefe del Departamento de Anestesiología y Cuidado Crítico, SKIMS Soura, Srinagar, J&K India.

INTRODUCTION

Haemophilia A is a hereditary bleeding disorder which shows a spectrum of manifestations ranging from persistent bleeding after minor trauma to spontaneous haemorrhage because of hereditary deficiency of factor VIII (1). Thrombophilia may be defined as hereditary or acquired conditions which predispose individuals to thromboembolic events. Buerger's disease is one of the peripheral vascular diseases involving vasculitis. Today it is well known that the inflammatory process characterizing vasculitides activates coagulation factors, inhibits anticoagulant factors, inhibits fibrinolytic processes, increases platelet activity and production and determines endothelial dysfunction (2).

Thrombophilia in Buerger's disease is attributed due to hyperhomocysteinaemia. Anaesthetic management of patients with Haemophilia A & Thrombophilia is very challenging & needs to be planned well. Breathtaking advances like stem cell transplant, bone marrow transplant & replacement therapy will increase life expectancy of such patients exposing them to a variety of problems & coming generation of anesthesiologists are more likely to see greater number of such patients in the days to come.

CASE REPORT

A 50 year old male weighing 72 kg known haemophilic and known hypertensive since 5 years presented with a history of pain in the lower limbs for last 5 years. The pain used to start with walking and subsided with rest. Since last two years the symptoms restarted and with more intensity. The patient also started with bluish discoloration of the left foot toe since last 1 month.

The patient has a history of prolonged and excessive bleeding following minor cuts and bruises. The patient was investigated and diagnosed as a case of Haemophilia A. There was no history of any surgical intervention or factor VIII transfusion. The patient was also diagnosed with hy-

INTRODUCCIÓN

La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación con un espectro de manifestaciones que van desde un sangrado persistente posterior a un trauma menor, hasta el sangrado espontáneo por una deficiencia hereditaria del factor VIII (1). La trombofilia puede ser definida como una condición hereditaria o adquirida que predispone a los individuos a desarrollar eventos tromboembólicos. La enfermedad de Buerger es una de las enfermedades vasculares periféricas asociadas a la vasculitis. Hoy se conoce bien que los procesos inflamatorios, que caracterizan la vasculitis, activan los factores de coagulación, inhiben los factores anticoagulantes, inhiben los procesos fibrinolíticos, aumentan la actividad y producción plaquetaria y conllevan disfunción endotelial (2).

La trombofilia en la enfermedad de Buerger se atribuye a la hiperhomocisteinemia. El manejo anestésico de los pacientes con hemofilia A y trombofilia es un gran desafío y debe ser bien planeado. Los avances asombrosos como los trasplantes de células madre, trasplantes de médula ósea y terapia de reemplazo aumentan la expectativa de vida de estos pacientes y los exponen a una variedad de problemas que las siguientes generaciones de anesestesiólogos verán, al enfrentar más pacientes de estos en el futuro.

REPORTE DE CASO

Un hombre de 50 años de 72 kg, hemofílico e hipertenso desde hace 5 años, consultó por síntomas de dolor en los miembros inferiores durante los últimos 5 años. El dolor aparecía al empezar a caminar y desaparecía con el reposo. En los últimos 2 años los síntomas habían empeorado y eran más intensos. En el último mes, el paciente refería una coloración azulosa de un artejo del pie izquierdo

El paciente tenía una historia de sangrados prolongados y excesivos posterior a cortadas y lesiones mínimas. El paciente fue estudiado y diagnosticado como un caso de hemofilia A. No tenía historia de intervenciones quirúrgicas o transfusiones del factor VIII. Por su diagnóstico de hipertensión se le administraron inhibidores de la ECA desde hacía 4 años.

hypertension 4 years back and was started on ACE inhibitors.

On examination his heart rate was 74 bpm (beats per minute), regular. Arterial pressure was 150/96 mmHg. Heart sounds were found to be normal on auscultation. Airway was adequate with Mallampatti class 1, thyromental distance more than 6.5 cms, interincisor gap more than 4 cms and reasonable body mass index. The trachea was centrally placed. Chest movements were symmetrical. Local examination of the limb revealed diminished to absent pulsations in the Dorsalis pedis, Posterior tibial and popliteal arteries, with gangrenous changes setting in the left little toe. Preoperative investigations revealed hemoglobin of 17.2 g/dl, TLC 15,000 platelet count of 423,000/microlitre. Coagulogram showed Prothrombin time was 15/12 seconds, INR 1.08, PTI 93.3 % and aPTT of 35/24 seconds. Factor VIII concentration was found to be 17 % of NPP. Test for inhibitors of factor VII was negative. Determinations of antithrombin, protein C, protein S, and plasminogen activities were performed as additional tests for studying the cause of thrombophilia and revealed no deficiency of antithrombin III, protein C, protein S, or plasminogen. After it we have also studied the antiphospholipid antibodies which also suggests negative. Homocysteine levels were studied and found to be normal.

At the examination, his heart rate was regular at 74 1/min. The blood pressure was 150/96 mmHg. The auscultation of the heart sounds was normal. The airway was normal with Mallampatti class I, a thyromental distance more than 6.5 centimeters, an interincisor gap more than 4 centimeters and a reasonable body mass index. The trachea was central, and the chest movements were symmetrical. The examination of the limb showed a decrease in the pulse of the pedalis, posterior tibial and popliteal arteries, with gangrenous changes in the fifth toe of the left foot. The preoperative laboratory tests showed a hemoglobin of 17.2 g/dl, leukocytes of 15,000 /mm³ and a platelet count of 423,000/mm³. The PT was 15/12 sec, INR of 1.08, a PTI of 93.3 % and a PTT of 35/24 seconds. The activity of factor VIII was 17 %. The test for factor VIII inhibitors was negative. The measurements of antithrombin, protein C, protein S, and plasminogen were normal. Also, the anticardiolipin antibodies were negative. The homocysteine levels were normal.

An echocardiogram showed diastolic dysfunction grade I with normal systolic function. The Doppler showed peripheral vascular disease with minimal diffuse intimal thickening and a flow that was biphasic to monophasic. A magnetic resonance angiography showed bilateral multifocal arterial disease with collaterals and

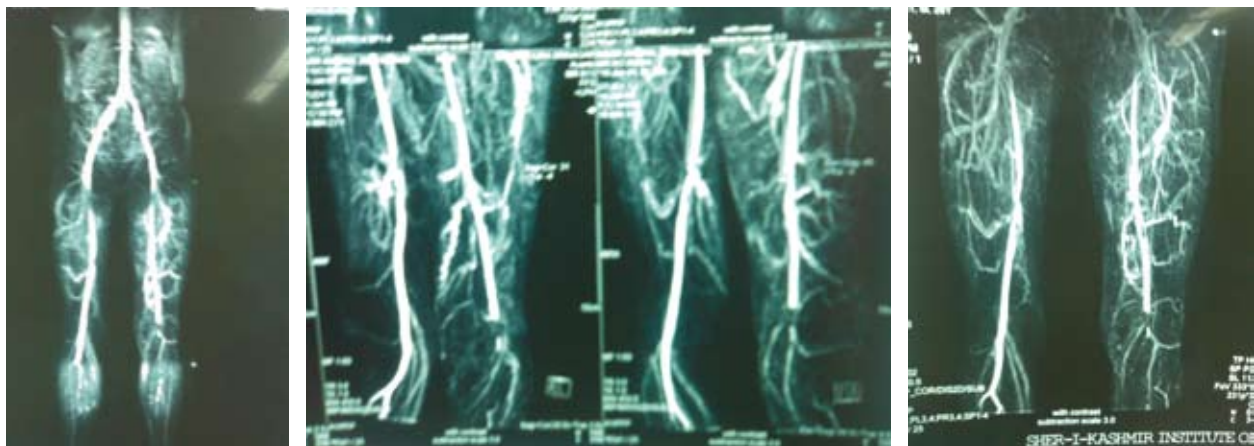


Figure 1. Magnetic resonance Angiography showed multifocal bilateral arterial disease

Figura 1. La angiografía por resonancia magnética documentó enfermedad arterial multifocal bilateral.

Echocardiography revealed Grade I diastolic dysfunction with normal systolic function. Doppler was suggestive of peripheral vascular disease with vessels showing diffuse mild thickening with bi to monophasic flow. Magnetic resonance Angiography showed multifocal bilateral arterial disease with collaterals and showing abrupt cut-off with left popliteal artery (Figure 1) with functioning collaterals. Cardiology call was sought and additional antihypertensives were started. The coordination of medical, haematological and surgical care for this patient was carefully planned before his surgery.

The patient was scheduled for Femoropopliteal bypass. A 16 gauge intravenous cannulae was inserted. As per haematologists advice 2500 units of Factor VIII were given half an hour prior to surgery intravenously. On table premedication was provided with injection midazolam 2mg. Following preoxygenation with oxygen for 5 minutes, anaesthesia was induced with thiopentone 400 mg. Vecuronium 6 mg was used to facilitate the insertion of 8.5 mm portex cuffed oral endotracheal tube. Vecuronium was used to provide adequate muscle relaxation and intermittent positive pressure ventilation was established. Systolic blood pressure remained around 110-140 mmHg throughout the surgery. The entire operation lasted 4 hours. Intraoperative findings were lots of periarterial adhesions with absent flow in lower one thirds of thigh. 5 cm of femoral artery had atherosclerotic debris. Sudden cutoff at the lower end of popliteal artery was observed. Popliteal artery was dissected, Fogarty catheter introduced and the intraluminal debris extruded. Saphenous vein was harvested and a femoropopliteal bypass performed.

Reversal of residual neuromuscular blockade was achieved satisfactorily with neostigmine 3.5 mg and atropine 1.2 mg. Spontaneous ventilation was quickly established. After extubation of the trachea the patient was given oxygen by facemask for 10 minutes in the operation theatre. Estimated blood loss during surgery was minimal. Patient was monitored with cardioscope and pulse oximeter. All vital parameters

evidenció una abrupta terminación de la arteria poplítea izquierda (Figura 1) con colaterales viables. Se interconsultó a cardiología para mejorar la medicación antihipertensiva. La coordinación médica, hematológica y quirúrgica de este paciente fue cuidadosamente planeada antes de esta cirugía.

El paciente fue programado para un injerto femoropoplíteo. Una cánula intravenosa 16 G fue colocada. Por recomendación de hematología se administraron 2.500 unidades de factor VIII intravenosas, media hora previa a la cirugía. En la inducción se premedicó con 2 miligramos de midazolam. Se preoxigenó por 5 minutos, y se indujo la anestesia con tiopental 400 mg. Para facilitar la intubación con un tubo 8,5 mm con neumotaponador se administraron 6 mg de vecuronio. El vecuronio se utilizó para proporcionar una relajación neuromuscular adecuada y se instauró una ventilación con presión positiva intermitente. La presión arterial sistólica permaneció entre 110 y 140 mmHg durante la cirugía. La cirugía completa duró 4 horas. Los hallazgos intraoperatorios fueron de adherencias periarteriales con flujo ausente en el tercio inferior del muslo. Había detritos arterioscleróticos en 5 centímetros de la arteria femoral. Se observó la terminación abrupta en el extremo inferior de la arteria poplítea. Se disecó la arteria poplítea y con un catéter Fogarty se removieron los detritos intraluminales. Se extrajo la vena safena y se realizó el injerto femoropoplíteo. La parálisis residual neuromuscular fue revertida satisfactoriamente con neostigmina 3,5 mg y atropina 1,2 mg. Se restituyó rápidamente la respiración espontánea. Posterior a la extubación se le administró al paciente, oxígeno por máscara facial durante 10 minutos en el quirófano. La pérdida estimada de sangre durante la cirugía fue mínima. El paciente fue monitorizado electrocardiográficamente y con oximetría de pulso. Todos los parámetros vitales fueron bien mantenidos durante el procedimiento. La analgesia postoperatoria se hizo con tramadol 100 mg IV 2 veces al día. En el postoperatorio se le administró factor VIII cada 12 horas durante 2 días observándose una actividad de factor VIII del 92% al tercer día postoperatorio. Unas nuevas pruebas de coagu-

were maintained well throughout the procedure. Postoperatively analgesia was provided by injection tramadol 100 mg IV twice a day. Postoperatively the patient was given factor VIII 12 hourly for 2 days on the third postoperative day the patient's factor VIII activity was 92 %. A repeat coagulogram showed the following findings PT (14 sec), PTI (100 %), INR of 1 and aPTT of 30. Postoperative Anticoagulant Treatment was given in the form of Low molecular weight Heparin on 1st Postoperative day. On the seventh day postoperatively the patients Hb was 12 gm/dl. The patient was discharged on the sixth postoperative day.

DISCUSSION

Haemophilia A is a hereditary deficiency of factor VIII and is transmitted as an X-linked trait with variable expressio being the most common and serious hereditary disorder of coagulation. It is carried by females who are unaffected so it is a disease of males. The incidence is 1 in 5000 male live births (3). Since the intrinsic limb of the coagulation system is disabled, haemostasis depends upon vascular and extrinsic mechanisms. As a result, bleeding from larger rather than small vessels poses the most serious problem. Furthermore delayed bleeding is a common phenomenon, occurring after an early period of apparent haemostasis, whereupon an inadequately reinforced clot is unable to maintain vasculaintegrity.

Whereas Buerger's disease or thrombangiitis obliterans (TAO) is non artherosclerotic vascular disease that most commonly affects the small and medium-sized peripheral arteries and veins. Although a strong association with tobacco use has been established, the cause of the disease remains unknown. Possible pathogenic factors include autoimmune phenomena, haemostatic factors abnormalities and hyperhomocystynemia. In a study conducted by Hus et al it is shown in patients with Buerger's disease there were significantly higher levels of prothrombotic factors as compared to healthy control (4). But in our case of Buerger's disease with Haemophilia A the concentration of factor VIII were found to be less.

lación revelaron un PT (14 seg), PTI (100 %) y NR de 1 y un PTT de 30 segundos. Se le administró tratamiento anticoagulante postoperatorio con heparina de bajo peso molecular en el primer día postoperatorio. En el séptimo día postoperatorio la hemoglobina fue de 12 g/dl. El paciente fue dado de alta en el sexto día postoperatorio.

DISCUSION

La hemofilia A es una deficiencia hereditaria del factor VIII y se transmite como un rasgo ligado a X con una expresión variable, siendo ésta la anomalía hereditaria más común y seria de la coagulación. Es portada por las mujeres a quienes no afecta por lo que es una enfermedad de los hombres. La incidencia es de 1 entre 5.000 nacimientos masculinos (3). Como la vía intrínseca de la cascada de coagulación es anormal, la hemostasia depende de los mecanismos vasculares y extrínsecos. En consecuencia, el problema más serio resulta del sangrado de los vasos grandes más que de los pequeños. Además, los sangrados tardíos son un fenómeno común que ocurren después de un periodo inicial de hemostasia aparente, posterior al cual un coágulo pobremente reforzado es incapaz de mantener la integridad vascular.

La enfermedad de Buerger o trombangiitis obliterans (TAO) es una enfermedad vascular no arteriosclerótica que afecta principalmente las arterias y venas periféricas de tamaño menor y medio. Aunque hay una fuerte asociación con el tabaquismo, la causa de la enfermedad permanece desconocida. Posibles factores fisiopatológicos incluyen fenómenos autoinmunes, anormalidades de los factores hemostáticos e hiperhomocisteinemia. En un estudio realizado por Hus y cols., demostraron que los pacientes con la enfermedad de Buerger tenían niveles significativamente mayores de factores protrombóticos respecto a los controles sanos (4). Pero en nuestro caso de enfermedad de Buerger con hemofilia A, la concentración de factor VIII fue menor.

La tendencia a sangrar en los pacientes con hemofilia A es inversamente proporcional a los niveles de factor VIII en el cuerpo. La actividad normal plasmática (5) oscila entre 0,5 U/ml y 1,5 U/ml (50-150 %). Los pacientes severamente afectados tienen menos del 1 % de los niveles

Tendency to bleed in Haemophilia A patients is inversely proportional to factor VIII levels in the body. Normal plasma activity (5) levels usually range between 0.5 Uml⁻¹ and 1.5 Uml⁻¹ (50-150 %). Severely affected patients have <1 % of normal factor levels, while those with moderate disease have 1-4 %, and the patients with mild disease have 5-50 % (6). Intracranial haemorrhage either extra or intracerebral is common in severe disease (7). Our patient complained of pain in the lower limbs while walking for more than a 100 feet and onset of bluish discoloration of little toe of left foot. Levels of 3-5 % may adequately protect the patient from spontaneous bleeding, whereas patients with 10-15 % of normal activity may be entirely asymptomatic (8).

The diagnosis is often made on, laboratory-finding such as greatly reduced factor VIII, elevated PTT. Tests which are not dependent upon factor VIII (9) i.e. Prothrombin Time, bleeding time, platelet count and clot retraction will be normal in these patients. In preparing patients with haemophilia A for surgery, factor VIII levels are routinely raised to approach 100 % of normal activity. Same should be maintained for first 3 postoperative days. Day 4 onwards it should be maintained at 80 %, from 7th day onwards it is allowed to decline to 40 % of normal activity. The formula used to calculate the factor VIII dose is $N = \text{plasma volume (ml/Kg)} \times \text{weight (Kg)} \times \text{per cent activity increase}$ where N is the number of units required, plasma volume is 40 ml/Kg for adults (10). Since half-life of factor VIII is about 12 hours, it must be administered twice daily.

If Factor VIII is not available then Cryoprecipitate is next choice of blood product in the management of haemophilia A, which provides 80 units of factor VIII per bag. But as cryoprecipitate contains fibrinogen, serum levels of fibrinogen may rise and increase the risk of bleeding in spite of normal amounts of factor VIII if excessively transfused (11). Complicating factor in management of haemophilia A is development of antibodies to factor VIII after multiple exposures to factor VIII (12). There is always a chance

normales, aquellos con enfermedad moderada tienen del 1-4 %, y los pacientes con enfermedad leve tienen del 5-50 % (6). La hemorragia intracraneana ya sea extra o intra cerebral es común en la enfermedad severa (7). Nuestro paciente refería dolor en las extremidades inferiores al caminar más de 30 metros, con aparición de coloración azulosa en el quinto artejo del pie izquierdo. Los niveles del 3 al 5 % pueden proteger al paciente del sangrado espontáneo, mientras los pacientes con 10 a 15 % de la actividad normal pueden ser completamente asintomáticos (8).

El diagnóstico se hace frecuentemente con un PTT elevado y con hallazgos de laboratorio de una gran reducción del factor VIII. Las pruebas que no son dependientes del factor VIII (9), por ejemplo el tiempo de protrombina, el tiempo de sangría, los recuentos plaquetarios y la retracción del coagulo que serán normales en estos pacientes. Al preparar estos pacientes con hemofilia A para cirugía, se aumentan rutinariamente los niveles de factor VIII hasta cerca del 100 % de la actividad normal. Esta debe ser mantenida durante los primeros tres días postoperatorios. A partir del día cuarto se mantiene al 80 % y del día séptimo en adelante se le permite caer al 40 % de la actividad normal. La fórmula para calcular la dosis de factor VIII es $N = \text{Volumen de plasma (ml/kilo)} \times \text{el peso (kilogramo)} \times \text{porcentaje del incremento de la actividad}$, donde N es el número de unidades requeridas, y el volumen de plasma es de 40 ml/kilo para adultos (10). Como la vida media del factor VIII es de 12 horas, debe administrarse dos veces al día.

Si no hay factor VIII disponible, el crioprecipitado es la siguiente opción para el manejo de la hemofilia A, y proporciona 80 U de factor VIII por bolsa. Pero como el crioprecipitado contiene fibrinógeno sus niveles séricos aumentan y se incrementa el riesgo de sangrado a pesar de los valores normales de factor VIII, si éste se transfunde en exceso (11). Un factor que complica el manejo de la hemofilia A es la aparición de anticuerpos al factor VIII después de múltiples exposiciones (12). Siempre existe un riesgo de transmisión de hepatitis A y VIH (13) con el factor VIII comercialmente disponible. Los ciru-

of transmission of hepatitis A and HIV (13) in commercially produced factor VIII. Surgeons, haematologist and anaesthesiologists should carefully plan the perioperative management of patient with haemophilia.

Intramuscular pre medication is unnecessary and should be avoided. Vascular access itself does not cause excessive bleeding and should be appropriate for the proposed procedure. During manipulation or intubation of the airway extra care is necessary as it can cause submucosal haemorrhages, which can prove life threatening condition. Nasal intubation should be avoided, as it can prove traumatic and bleeding from the site can lead to aspiration. Care should be taken during positioning of the extremities and pressure points should be padded to prevent intramuscular haematomas or haemarthrosis. If the decision is made to proceed with neuraxial anaesthesia, a subarachnoid block using a small gauge spinal needle may be preferable to epidural anaesthesia (14). Post operatively analgesics such as aspirin and other NSAIDs should not be given as it can predispose patients to gastrointestinal haemorrhage (15). Patient-controlled analgesia is a safe and effective alternative to intramuscular injections (3).

Even for minor procedures like dental extraction patient should be admitted in the hospital. Patient should be administered plasma (12 ml/kg), cryoprecipitate 600-800 units, local anaesthesia, and intravenous sedation. For closure of the wound absorbable suture material like catgut should be used and local pressure should be applied (7). The fibrinolytic inhibitors, E amino-capric acid (EACA) or tranexamic acid are commonly administered to reduce requirement of factor VIII. The vasopressin analogue DDAVP (Desamino-VIII-D-arginine vasopressin), which increases plasma concentration of factor VIII, can be administered intravenously (7).

So in patients of Haemophilia A with Thrombophilia, both anaesthesiologist and surgeons should be aware of the expected complications as these patients are known to have increased morbidity.

janos, hematólogos y anestesiólogos deben planear cuidadosamente el manejo perioperatorio de un paciente con hemofilia.

La medicación intramuscular es innecesaria y debe ser evitada. El acceso vascular per se no causa sangrado excesivo y debe ser apropiado para la cirugía propuesta. Durante la manipulación e intubación de la vía aérea debe tenerse especial cuidado ya que se pueden producir hemorragias de la submucosa que pueden generar una situación que pone en riesgo la vida. Debe evitarse la intubación nasal ya que puede ser traumática y el sangrado del sitio puede llevar a broncoaspiración. Se debe ser cuidadoso en el posicionamiento de las extremidades y los puntos de presión deben ser amortiguados para prevenir hematomas intramusculares o hemarthrosis. Si se decide utilizar anestesia neuroaxial, un bloqueo subaracnoideo con una pequeña aguja espinal puede ser preferible a la anestesia peridural (14). Los analgésicos postoperatorios como la aspirina, y otros AINES no deben ser administrados ya que pueden predisponer al paciente a desarrollar hemorragia gastrointestinal (15). La analgesia controlada por el paciente (PCA) es una alternativa segura y efectiva a las inyecciones intramusculares (3).

Los pacientes deben ser hospitalizados aun para procedimientos menores como exodoncias. Al paciente debe administrársele plasma (12 ml/kg), crioprecipitado 600-800 unidades, anestesia local y sedación intravenosa. Para el cierre de la herida deben utilizarse suturas de material absorbible como el catgut y debe aplicarse presión local (7). Los inhibidores fibrinolíticos como el ácido épsilon aminocaprónico (EACA) o ácido tranexámico son utilizados comúnmente para reducir los requerimientos de factor VIII. El análogo de la vasopresina DDAVP (Desamino-VIII-D-arginina vasopresina), que aumenta la concentración plasmática del factor VIII, puede ser administrada intravenosamente (7). Por todo esto en los pacientes con hemofilia A y trombofilia tanto el anestesiólogo como los cirujanos deben estar conscientes de las complicaciones posibles, ya que estos pacientes se sabe que tienen una morbilidad aumentada.

REFERENCES

1. Dhar P, Abramovitz S, DiMichele D, Gibb CB, Gaddalla F. Management of pregnancy in a patient with severe haemophilia A. *Br J Anaesth* 2003;91:432-5.
2. Trifiletti A, Scamardi R, Bagnato GF, Gaudio A. Hemostatic changes in vasculitides. *Thromb Res.* 2009; 124:252-5.
3. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias-from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1782-84
4. Hus et al. (December, 2008). Assessment of Plasma Prothrombotic Factors in Patients with Buerger's Disease. Unpublished paper presented at 50th Annual ASH Meeting & Exposition, San Francisco, CA.
5. DiMichele D, Neufeld EJ. Hemophilia. A new approach to an old disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 1315-44.
6. Cahill MR, Colvin BT. Haemophilia. *Postgrad Med J* 1997;73: 201-06
7. William ED, D David Glass. Haematological diseases. In: Katz, Benumof, Kadis. *Anesthesia and uncommon diseases.* Philadelphia 1990; 378-436.
8. Fudeta H, Hashimoto YK, Mori K. Anesthesia in patients with hemophilia A and B. *Jpn J Anesth* 1976; 25 : 718.
9. Brinkhaus KM. The hemophilias. Chapel Hill, University of North Carolina Press.1964; 69.
10. de Gruchy's. Clinical haematology in medical practice, Coagulation disorders. In: Frank Firkin, Colin Chesterman, David Pennington, Bryan Rush. 5th Ed. New Delhi: Oxford University Press. 1993; 406-36.
11. Hathaway WE, Mahasondana C, Clarke S, Humbertr JR. Paradoxical bleeding in intensively transfused hemophiliacs. *Transfusion* 1973; 13: 6-12.
12. Roberts HR. Hemophiliacs with inhibitors: Therapeutic considerations. *N Engl J Med* 1981; 305: 757.
13. Curran JW, Lawrence DN, Jaffe H, et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. *N Engl J Med* 1984; 69: 310.
14. Abramovitz S, Beilin Y. Thrombocytopenia, low molecular weight heparin, and obstetric anesthesia. *Anesth Clin N Am* 2003; 21: 99-109.
15. Simon E, Roux C, More J. Drug combinations in the treatment of pain in hemophiliacs. *Bibl Haematologica* 1966; 26: 78.

Conflicto de intereses: ninguno declarado