

VNIVERSITAT  
D VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología



PROGRAMA DE DOCTORADO EN FISIOLÓGIA

***OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA SINOVITIS  
EN PACIENTES AFECTOS DE HEMOFILIA:  
SINOVIORTESIS***

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

**María Magdalena Querol Giner**

Dirigida por los profesores:

**Dr. D. Antonio Iradi Casal**

**Dra. D<sup>a</sup> Sofía Pérez Alenda**

**Dr. D. Felipe Querol Fuentes**

Valencia, 2016







El Dr. D. ANTONIO IRADI CASAL, la Dra. D<sup>a</sup> SOFIA PÉREZ ALENDA y el Dr. D. FELIPE QUEROL FUENTES profesores de la Universidad de Valencia,

CERTIFICAN

---

Que D<sup>a</sup>. María Magdalena Querol Giner, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección la tesis doctoral: **“Opciones terapéuticas en la sinovitis en pacientes afectos de hemofilia: Sinoviortesis”**

Esta monografía reúne las condiciones necesarias para optar al título de Doctor en Medicina.

Y para que así conste a los efectos oportunos, y de conformidad con la legislación vigente, firmamos el presente informe en Valencia, a 20 de junio de 2016.

Dr. D. Antonio Iradi Casal

Dra. D<sup>a</sup> Sofía Pérez Alenda

Dr. D. Felipe Querol Fuentes



## ***Dedicatorias***

A mi padre, porque siempre puedo contar contigo. Sin ti, papá, esto hubiera sido imposible.

A mi madre, por entenderme y saber lo que necesito siempre. Mamá, sin tu aportación, aunque tú creas que pequeña, tampoco hubiera sido posible.

A mi hermano, siempre siento tu apoyo.

Os quiero.



## ***Agradecimientos***

Al Profesor Dr. D. Antonio Iradi, quien, en mi formación, me enseñó la metodología de la investigación y dirigió y tutorizó, además de la presente tesis, mis primeros trabajos sobre sinoviortesis, que formaron parte del doctorado.

A la Dra. D<sup>a</sup> Sofía Pérez Alenda, que conoce a todos los pacientes, que conoce los problemas de la hemofilia y que ha tutorizado la presente tesis, colaborando especialmente en la revisión de todos los problemas surgidos durante la realización.

Al Dr. D. Felipe Querol, mi padre, que además de ayudarme con su experiencia en la hemofilia y en la realización de artículos y tesis doctorales, ha soportado todos esos momentos en que creí que nunca acabaría.

A los trabajadores y trabajadoras de la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital La Fe, encabezada por su actual jefe el Dr. Bonanad, que también me ha ayudado en las tablas de Excel para intentar coordinar los abundantes datos obtenidos de todas las historias clínicas.

A D. Juan José Carrasco, analista de datos, miembro del equipo investigador de la línea de hemofilia, en el Departamento de Fisioterapia de la Universidad de Valencia, cuyos amplísimos conocimientos sobre estadística me han permitido, con su dirección, establecer los datos que aquí se presentan.

Al Dr. D. Luis Villaplana, que revisó todo el trabajo, corrigió errores y me ayudó en la redacción final.

Al servicio de Rehabilitación del Hospital de Sagunto, porque las personas que lo conforman me ayudan y me hacen sentir parte de esa gran familia que somos. En especial, al Dr. José Luis Martínez, trabajar a su lado ha sido un orgullo y un placer.

A Hady, que ha tolerado pacientemente los últimos meses de tesis, siempre apoyándome.

A mi familia y mis amigos, que siempre me apoyan, en cada paso que doy.



# índice



## **INDICE**

### **Contenido**

Preámbulo.....	23
Un concepto inicial.....	23
Las preguntas surgidas.....	23
La búsqueda bibliográfica.....	24
Al respecto de la sinoviortesis.....	25
La estructura de este trabajo, el resumen de sus capítulos.....	25
Introducción: Marco Teórico.....	29
Hemofilia: Generalidades.....	29
Recuerdo histórico.....	29
Epidemiología: prevalencia y genética de la hemofilia.....	33
Coagulación.....	35
Clasificación clínica de la hemofilia.....	37
Manifestaciones clínicas generales de la hemofilia.....	39
Terapia sustitutiva.....	40
Manifestaciones clínicas musculoesqueléticas.....	41
Hemartrosis.....	41
Sinovitis.....	44
Artropatía hemofílica.....	47
Tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas comunes en la hemofilia.....	55
Sinoviortesis.....	60
Radionúclidos y sus características.....	62
Características generales del procedimiento.....	68
Hipótesis.....	73
Objetivos.....	73
Material y métodos.....	77
Características del estudio.....	77
Población de estudio.....	78
Método.....	78
Visita programada en consulta: revisión estándar.....	78
Pautas hematológicas.....	79
Protocolo global de atención clínica en la UHT.....	80
Detalle de las exploraciones clínicas y de imagen.....	82

Indicación de sinoviortesis .....	85
Técnica de la sinoviortesis: Protocolo de la UHT .....	89
Método de recogida de datos y variables .....	94
Análisis estadístico .....	95
Resultados.....	99
Datos epidemiológicos .....	99
Datos de las atenciones en consulta .....	102
Datos específicos de los procesos de sinoviortesis.....	110
Discusión .....	117
Discusión sobre los datos generales de la población hemofílica .....	117
Discusión sobre los datos de la población atendida .....	118
Discusión de los hallazgos respecto a la detección de la sinovitis .....	119
Discusión sobre los hallazgos respecto a la artropatía hemofílica .....	121
Discusión sobre el procedimiento de sinoviortesis .....	124
Discusión sobre los resultados de los procesos de sinoviortesis .....	128
Conclusiones .....	133
Bibliografía .....	137
Anexos.....	169

## **INDICE DE FIGURAS**

Figura 1.- Artropatía hemofílica evolucionada en paciente afecto.....	29
Figura 2.- El Talmud.....	30
Figura 3.- Obituario publicado en la Gaceta de Salem.....	30
Figura 4.- El “zarévich” Alexei Romanov.....	32
Figura 5.- Hemofilia: Árbol genealógico de las familias reales .....	32
Figura 6.- Transmisión de la hemofilia ligada al cromosoma X.....	33
Figura 7.- Representación esquemática de la organización genómica .....	35
Figura 8.- Modelo tradicional de la coagulación sanguínea .....	36
Figura 9.- Teoría celular de la coagulación .....	37
Figura 10.- Niño afecto de hemofilia: hematomas múltiples .....	39
Figura 11.- Hemartrosis de rodilla en un paciente hemofílico.....	41
Figura 12.- Actitud en flexo del hemartros de rodilla.....	43
Figura 13.- Esquema de la articulación sinovial de la rodilla. ....	44
Figura 14.- Hipertrofia sinovial: Resonancia magnética.....	46
Figura 15.- Imágenes de radiología convencional. Evolución a artropatía .....	47
Figura 16.- Esquema de las alteraciones articulares en la artropatía hemofílica.....	49
Figura 17.- Esquema general de la patogenia de la artropatía hemofílica .....	51
Figura 18.- Atrofia muscular característica de la artropatía hemofílica.....	52
Figura 19.- Hemartrosis: imagen ecográfica del hemartros .....	56
Figura 20.- Algoritmo del tratamiento.....	58
Figura 21.- Artrocentesis en hemartros a tensión de paciente hemofílico.....	59
Figura 22.- Ficha “resumen” de la UHT. ....	81
Figura 23.- Score de Gilbert.....	83
Figura 24.- Score de Pettersson.....	84
Figura 25.- Protocolo exploratorio ecográfico del codo. ....	85
Figura 26.- Protocolo exploratorio ecográfico de la rodilla .....	86
Figura 27.- Protocolo exploratorio ecográfico del tobillo.....	86
Figura 28.- Imágenes de procedimientos de sinoviortesis. ....	87
Figura 29.- Sinoviortesis en codo de un niño hemofílico.....	88
Figura 30.- Escara cutánea en rodilla de paciente hemofílico .....	89
Figura 31.- Sinoviortesis: Material y procedimiento.....	92
Figura 32.- Localización de vía de acceso. ....	92
Figura 33. Pacientes por rango de edad con Hemofilia A.....	99
Figura 34. Pacientes por rango de edad con Hemofilia B. ....	100
Figura 35. Pacientes hemofilia A y B grave.....	100
Figura 36. Pacientes hemofilia A y B moderada .....	101
Figura 37. Pacientes hemofilia A y B leve .....	101
Figura 38.- Distribución del procedimiento por articulaciones .....	102
Figura 39.- Articulaciones con afectación artropática radiológica.....	106
Figura 40.- Articulaciones con afectación artropática clínica .....	106

## **INDICE DE TABLAS**

Tabla 1.- Clasificación de la hemofilia .....	38
Tabla 2.- Severidad y clínica hemorrágica de la hemofilia .....	38
Tabla 3.- Términos y definiciones en relación con la terapéutica sustitutiva .....	40
Tabla 4.- Diagnóstico diferencial entre hemartros y sinovitis .....	46
Tabla 5.- Características fisiopatológicas artrosis y artropatía hemofílica.....	50
Tabla 6.- Alteraciones radiológicas comparativas .....	51
Tabla 7.- Clasificación de la artropatía hemofílica según Fernández-Palazzi .....	53
Tabla 8.- Clasificación de la artropatía según Arnold y Hilgartner .....	54
Tabla 9.- Valoración clínica de la artropatía hemofílica (Claes Pettersso) .....	54
Tabla 10.- Valoración clínica de la artropatía hemofílica (Marvin Gilber) .....	55
Tabla 11.- Criterios de “hinchazón”, de los diferentes “scores” .....	57
Tabla 12.- Modalidades de terapéutica.....	80
Tabla 13.- Características de los radiofármacos utilizados en la UHT.....	90
Tabla 14 - Pacientes afectos de hemofilia censados en la UHT .....	99
Tabla 15.- Procedimientos de sinoviortesis periodo 2004-2015 .....	102
Tabla 16.- Distribución por años de los procedimientos de sinoviortesis .....	103
Tabla 17.- Pacientes atendidos en el periodo observacional .....	104
Tabla 18.- Modalidad de terapia sustitutiva de factor .....	104
Tabla 19.- Visitas efectuadas en los pacientes hemofílicos atendidos .....	104
Tabla 20.- Pacientes atendidos con diagnósticos de hemartros y sinovitis .....	105
Tabla 21.- Articulaciones afectas de sinovitis.....	105
Tabla 22.- Articulaciones afectas de artropatía.....	105
Tabla 23.- Puntuaciones scores de Pettersson y Gilbert en codos, rodillas y tobillos .....	107
Tabla 24 .- Afectación de artropatía en función de los rangos de edad .....	107
Tabla 25. Análisis de comparaciones múltiples obtenidas mediante el modelo ANOVA del score de Pettersson en función de los rangos de edad.....	108
Tabla 26. Análisis de comparaciones múltiples obtenidas mediante el modelo ANOVA del score de Gilbert en función de los rangos de edad.....	109
Tabla 27.- Hemartros pre y post intervención de sinoviortesis en los 179 procedimientos realizados (media y desviación estándar).....	110
Tabla 28.- Valoraciones de imagen (Pettersson) y de clínica (Gilbert). Datos correspondientes al estudio inicial (Pre) y final (Post): valores registrados en el periodo observacional. Se muestran las medias de la puntuación global y por cada articulación. ....	111
Tabla 29.- Medias de las valoraciones clínico-radiológicas pre y post sinoviortesis. Se compara la evolución de las articulaciones con y sin sinoviortesis. ....	111
Tabla 30. Pruebas de imagen (Pettersson): comparación de los resultados de las pruebas pre y post sinoviortesis (puntuaciones medias y desviación estándar). La P1 se corresponde con las diferencias entre los datos Pre y Post. P2 indica las diferencias entre los datos sin sinoviortesis y con sinoviortesis.....	112
Tabla 31. Pruebas clínicas (Gilbert): comparación de los resultados pre y post sinoviortesis (puntuaciones medias y desviación estándar). La P1 se corresponde con las diferencias entre los datos Pre y Post. P2 indica las diferencias entre los datos sin sinoviortesis y con sinoviortesis. ....	113

Tabla 32.- Resumen de las atenciones prestadas en la consulta de rehabilitación de la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitario y Politécnico LA FE.....	114
Tabla 33.- Referencias bibliográficas respecto a la sinovitis y su influencia en la artropatía hemofílica.....	121
Tabla 34.- Referencias bibliográficas respecto a la sinoviortesis como opción terapéutica .....	124
Tabla 35.- Referencias bibliográficas respecto a la eficacia de la sinoviortesis .....	126

## **ABREVIATURAS**

a. de C.	Antes de Cristo
AH	Artropatía Hemofílica
AINEs	Antiinflamatorios No Esteroides
ASHECOVA	Asociación Hemofilia Comunidad Valenciana
ATIII	Antitrombina III
Au198	Oro 198
COX-2	Ciclooxigenasa
CV	Comunidad Valenciana
EDTA	Etilendiaminotetracético
Er169	Erbio 169
FFC	Fixed Flexion Contracture (Contractura fija en flexión)
FIX	Factor IX
FROM	Full Range of Motion (Rango completo de recorrido articular)
FT	Factor Tisular
FVIII	Factor VIII
Gy	Gray
HJHS	Hemophilia Joint Health Score
KB	Kilobases
KeV	Kiloelectronvoltios
MBq	Megabequerelios
mCi	Milicurios
MeV	Milielelectronvoltios
mSv	Milisievers
P32	Fósforo 32
PCA	Proteína C Activada
Re186	Renio 186

RM	Resonancia magnética
Rx	Radiología convencional
SNC	Sistema Nervioso Central
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor (Inhibidor de la vía del factor tisular)
UHT	Unidad de Hemostasia y Trombosis
UI	Unidades Internacionales
US	Ultrasonidos
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
WFH	World Federation of Haemophilia (Federación Mundial de Hemofilia)
Y90	Itrio 90



preámbulo



## Preámbulo

### *Un concepto inicial...*

La hemofilia es una enfermedad de carácter genético ligada al cromosoma X, esto representa su transmisión por parte de la mujer y su padecimiento en el hombre. Es una alteración de la fisiología de la hemostasia y consiste en una deficiencia de factores de la coagulación que se expresa con trastornos hemorrágicos, que afectan principalmente a las articulaciones sinoviales y provocan inicialmente sinovitis y alteración del cartílago, para dar lugar a la artropatía hemofílica.

La terapia sustitutiva de factor, instaurada en la década de 1970, ha permitido en la actualidad que, en buena parte de los países desarrollados, la modalidad de tratamiento “profilaxis” haya disminuido notablemente la incidencia hemorrágica. No obstante, aun en 2016, subyacen tres problemas importantes:

- 1) El 80% de la población mundial no dispone de los recursos necesarios.
- 2) Es imposible evitar los traumatismos accidentales que, incluso los teóricamente de bajo impacto, pueden dar lugar a hemartrosis subclínicas y consecuentemente iniciar el proceso de sinovitis y sus efectos.
- 3) La población hemofílica mayor de 30 años, y más concretamente la que no tuvo acceso a la profilaxis primaria, presenta diferentes niveles de artropatía hemofílica con necesidades específicas de actuación, incluida la sinoviortesis

Respecto a la sinovitis en pacientes con hemofilia, las opciones terapéuticas actuales deberían permitir mejorar el proceso fisiopatológico, que desencadena una degeneración articular. Son aspectos aún hoy en estudio y sin soluciones definitivas, entre otras cosas porque la edad media de la población hemofílica es todavía joven y el estudio de las comorbilidades, asociadas a la patología de base, es de muy reciente atención.

### *Las preguntas surgidas...*

Las preguntas a resolver, objeto de esta investigación, fueron:

- ¿Está la artropatía hemofílica presente en la población hemofílica de la Comunidad Valenciana?, ¿cuál es su prevalencia?
- ¿Son los problemas musculoesqueléticos la principal causa de atención clínica en la población hemofílica?
- ¿Está la sinovitis presente en la población hemofílica de la Comunidad Valenciana?, ¿Qué actuación terapéutica se lleva a cabo y cuál es su beneficio?

- Considerando que la sinoviortesis es un procedimiento de especial uso en hemofilia, ¿cuál es, en la Comunidad Valenciana, su procedimiento y sus resultados en términos de salud?

La respuesta a las tres primeras preguntas surgiría del estudio exhaustivo de una población representativa del colectivo de pacientes con hemofilia y, concretamente, el censo de la Comunidad Valenciana aporta aproximadamente el 10% de la población española. Hay que tener en cuenta que la hemofilia está considerada como una “enfermedad rara”, con importantes características socio-económico-sanitarias, la realización de tan sólo un estudio descriptivo de su problemática, podría resultar de extraordinario interés en pro de la mejora de la calidad asistencial.

La respuesta a la cuarta pregunta exigiría una revisión de los procedimientos realizados, sus resultados en hemofilia y el estudio de las pautas llevadas a cabo en una población representativa, en este caso de la Comunidad Valenciana, afecta del proceso patológico de sinovitis.

#### *La búsqueda bibliográfica...*

Para establecer el marco teórico, e inicialmente contando con una amplia selección bibliográfica, producto de la formación curricular de este doctorando en la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitario La Fe de Valencia, establecimos una estrategia de búsqueda de referencias, con el objetivo de actualizar el estado del arte, en el conocimiento de la sinoviortesis en el paciente con hemofilia.

Se significan del doctorando dos trabajos personales previos, titulados “Sinoviortesis en la Hemofilia” y “Sinoviortesis en el tratamiento de las hemartrosis recurrentes en el paciente hemofílico con inhibidores”, tutelados por el Prof. Dr. D. Antonio Iradi y con la colaboración del Prof. Dr. D. Felipe Querol; producto de estos trabajos contábamos con una amplia revisión bibliográfica y la disposición de fichas, ya confeccionadas, para los apartados de introducción y discusión de los objetivos de esta tesis.

Así pues, al disponer de los trabajos y fichas previas la estrategia de búsqueda de esta última fase, que ha finalizado en abril de 2016, puso como fecha inicial de limitación enero 2000. Las palabras clave, en español e inglés han sido: hemofilia, sinovitis, artropatía hemofílica, sinoviortesis, radiosinoviortesis y sinovectomía isotópica.

Las búsquedas se realizaron en las siguientes bases de datos: Pubmed, Cochrane, Embase, Web of Science (WOS), Scopus, Ibeccs, Lilacs y Medline.

De las referencias obtenidas, que en el título o en el “abstract” figuraba la palabra hemofilia o artropatía hemofílica, asociada con sinovitis, sinoviortesis, radiosinoviortesis o sinovectomía isotópica, se obtuvieron inicialmente los “abstracts” para, tras su lectura, conseguir los trabajos.

Descartadas las duplicidades, los nuevos trabajos seleccionados en esta búsqueda fueron obtenidos a través de los recursos bibliográficos de la Universidad de Valencia, la plataforma de ayuda médica Univadis y la inestimable ayuda del departamento “Medical affairs” de la industria farmacéutica Baxalta (empresa farmacéutica con especial dedicación a la Hemofilia).

#### *Al respecto de la sinoviortesis...*

En el paciente hemofílico, uno de los tratamientos de primera opción en la sinovitis es la sinoviortesis con radionúclidos, terapéutica que, pese a contar con una historia de más de 40 años, aún presenta desafíos y controversias respecto a sus modalidades. Con todo, las opciones terapéuticas no están consensuadas, y se aprecian diferencias entre países del mundo e incluso hospitales del mismo país.

La Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital LA FE es el principal centro de atención a la hemofilia en la Comunidad Valenciana y la sinoviortesis práctica habitual en este centro. Significar en esta comunidad la frecuencia de la sinovitis, los principales motivos de atención en la consulta de hemofilia y las características de la artropatía hemofílica constituyen la originalidad de este trabajo.

#### *La estructura de este trabajo, el resumen de sus capítulos...*

##### *Introducción*

Incluidas en el marco teórico se describen las generalidades de la hemofilia y su recuerdo histórico. En el apartado de epidemiología se sintetiza la prevalencia y genética de la hemofilia. Se resume el proceso de la coagulación y el modelo celular de la hemostasia.

Se describe la clasificación clínica de la hemofilia, sus manifestaciones generales y la terapia sustitutiva de factor para, a continuación, detallar la hemartrosis, la sinovitis y la artropatía hemofílica. En el apartado de artropatía hemofílica se individualiza la patogenia, la clasificación clínica y radiológica, junto con la rehabilitación y fisioterapia de las lesiones musculoesqueléticas que acompañan con frecuencia al paciente con hemofilia.

Un apartado especial lo constituye la sinovitis y, por supuesto, su tratamiento con radionúclidos: la sinoviortesis, de la que se exponen datos históricos, efectos, riesgos biológicos, indicaciones en el paciente con hemofilia, cobertura hemostática y características del procedimiento y de los radionúclidos empleados.

Así pues, una vez completada la introducción, se describe la **hipótesis** del trabajo que se centra en lo siguiente:

En la población hemofílica, la sinoviortesis es una opción terapéutica que actúa sobre la disminución de la frecuencia hemorrágica y puede influir positivamente sobre el proceso degenerativo articular.

Y los **objetivos** consisten en:

Determinar la presencia de sinovitis en la población hemofílica de la Comunidad Valenciana, señalar los principales motivos de atención en la consulta de hemofilia. Respecto a la sinoviortesis como opción terapéutica, determinar su uso en la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitario LA FE de Valencia y valorar sus resultados en relación con la frecuencia hemorrágica y la progresión de la artropatía, y finalmente, valorar las herramientas diagnósticas clínica y de imagen en el diagnóstico de la artropatía, determinando si su presencia es objetiva en esta población

#### *Material y métodos*

---

Ya en el apartado de material y métodos se muestra la sistemática de trabajo en el referido centro, lugar donde fue formada la doctoranda y donde llevó a cabo estudios iniciales sobre la sinoviortesis y también, por su especialidad, estudios sobre los aspectos de rehabilitación y fisioterapia en hemofilia.

Se obtuvo la aprobación del Comité Ético del Hospital Universitario y Politécnico LA FE de Valencia, y en todos los casos se ha procedido acorde a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Exclusivamente el personal de la unidad hospitalaria ha realizado los procedimientos, las sinoviortesis, las exploraciones y la evaluación de la clínica y la imagen radiológica. En la base de datos que ha permitido la estadística, tan sólo consta un número clave para cada caso sin que sea posible la identificación de datos personales de los pacientes.

#### *Resultados*

---

Los resultados que se ofrecen han sido obtenidos del estudio retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes activos sometidos a sinoviortesis y de los datos de las revisiones estándar desde el año 2014 hasta julio de 2015.

#### *Discusión, conclusiones, bibliografía y anexos*

---

Tras la discusión, como es obvio, figuran en último lugar las conclusiones y a continuación, la bibliografía y los anexos correspondientes a los formularios que se utilizan en la atención clínica de los pacientes.

introducción: marco teórico



## Introducción: Marco Teórico

### *Hemofilia: Generalidades*

La hemofilia es una enfermedad genética de carácter recesivo ligada al cromosoma X; es una imperfección o defecto funcional congénito del proceso de la hemostasia y consiste en una deficiencia de factores de la coagulación (factor VIII, hemofilia A o IX, hemofilia B). La hemofilia A, la hemofilia B y la enfermedad de von Willebrand son las coagulopatías congénitas más frecuentes y se expresan con trastornos hemorrágicos. (DiMichele 1996, Castillo et al 2001, Manucci and Tuddenham 2001, Arieta et al 2012, Srivastava et al 2013, Makris et al 2013)

Básicamente los episodios hemorrágicos se localizan en las articulaciones, alterando la membrana sinovial y el condrocito y desarrollando el síndrome conocido por artropatía hemofílica (Figura 1). (Rodríguez-Merchán 2003 a, Roosendaal and Lafeber 2003a y b, 2006, Arieta 2012, Srivastava et al 2013)

*Figura 1.- Imagen radiológica de una artropatía hemofílica muy evolucionada y paciente afecto controlado en la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitario La Fe de Valencia, en el que se aprecian visualmente alteración de rodillas y tobillo.*



### Recuerdo histórico

En el siglo II a. de C., en el Talmud babilonio Judío (Figura 2) el “Tosefta de Ushna”, se describe la característica de “enfermedad hereditaria”, respecto a dos familias cuyos hijos murieron desangrados, tras la circuncisión. (Rosner 1969, Dasi 1993, Vicente 1995, DiMichele 1996, Otto 1996, Giangrande 1997)

Figura 2.- El Talmud, legado babilónico en el que se describe por primera vez la afección hoy conocida como hemofilia



Ya en nuestra era, siglo XVIII, aparece la primera referencia de la enfermedad que sería posteriormente llamada hemofilia. En la Gaceta de Salem, en 1791, en el obituario de Isaac Zoll (Figura 3), se cita que el joven Isaac falleció: “por un pequeño corte en un pie, que se hizo con un hacha. Desde el momento en que se cortó y hasta su deceso, ningún método sirvió para detener la hemorragia.” Curiosamente, los seis hermanos de Isaac fallecieron por hemorragias excesivas después de sufrir heridas menores, mientras que ninguno de los hijos del segundo matrimonio del padre de Isaac sufrió el mismo destino. (McKusick 1962, Novonordisk 2014)

Figura 3.- Obituario publicado en la Gaceta de Salem

**DIED]**—In Frederick county (Virginia) Mr. ISAAC ZOLL, aged 19. His death was occasioned by a slight cut in one of his feet, with an ax. From the time of his receiving the wound, till he expired, no method could be devised to stop the bleeding: if the wound was bound up, the blood gushed out at his mouth or nostrils.—Five brothers to the above person have bled to death, at different periods, from the following accidents: One received a prick with a thorn—another, a scratch with a comb—a third, a prick with a needle—a fourth bruised his cheek against a stove—and the fifth received a cut in one of his thumbs. The father of the above persons has had two wives, and by each several child

En 1803 John Conrad Otto, médico de Filadelfia, publicó el trabajo: "Informe sobre una predisposición hemorrágica existente en ciertas familias". Posteriormente Nasse, en 1820, describe una información actualizada sobre esa "nueva" enfermedad hemorrágica, que afectaba a los varones y transmitían las hembras. En 1828, el Dr. Friedrich Hopff acuña el término diagnóstico de "hemofilia", del griego "hemo": sangre y "philia": afición. Los primeros tratamientos con evidencia de efectividad terapéutica, la transfusión de sangre: se inician en 1840. (Rosner 1969, Brinkhous 1975, Marqués y Maldonado 1976, Hoyer 1994, Roosendaal et al 1991, DiMichele 1996, Giangrande 1997)

Legg, en 1872, ya diferencia la hemofilia de otros trastornos hemorrágicos, define tres grados de severidad, cuya base fisiopatológica se descubriría 70 años después, y habla de la tendencia hemorrágica en músculos y articulaciones.

Los términos con que se acuñaban las enfermedades hemorrágicas eran: Morbus haemáticus, diátesis hemorrágica, idiosincrasia hemorrágica, hematophilia, hemorrhaphilia y púrpura hemorrágica (Biggs 1975). También el escorbuto y estados hemorrágicos secundarios a otras enfermedades formaban parte de las entidades nosológicas que sangraban de forma prácticamente incontrolable. La amplia difusión de lo que representaba la hemofilia y sus lesiones es probablemente debida a su consideración de "enfermedad de la realeza". En 1853 la reina Victoria de Inglaterra (1819-1901) dio a luz a su octavo hijo, Leopoldo (1853-1884) el cual padeció hemofilia severa. El matrimonio de las nietas de la reina Victoria afectó a las familias reales de Alemania, España y Rusia. Familias tan prominentes motivaron atenciones y, por supuesto, importantes estudios y divulgación de la hemofilia. (Miller 1984, Kelley 1992, Nilsson et al 1994, Manucci and Tuddenham 2001, Aledort 2007, Lannoy and Hermans 2010)

Presumiblemente la historia del hemofílico más famoso sea la de Alexis (1904-1918), hijo del Zar Nicolás II, de la dinastía Romanov, casado con Alejandra, nieta de la reina Victoria de Inglaterra. Que Alexis (Figura 4) fuera hijo del gobernante del entonces país más grande del mundo, contribuyó decisivamente en el conocimiento y divulgación de esta enfermedad. Sabemos que entonces no existían medicinas para detener las hemorragias y se menciona la gran influencia que ejerció, en los cuidados de las lesiones musculoesqueléticas hemorrágicas, el místico ruso Grigori Yefimovich Rasputín (Kelley 1992).

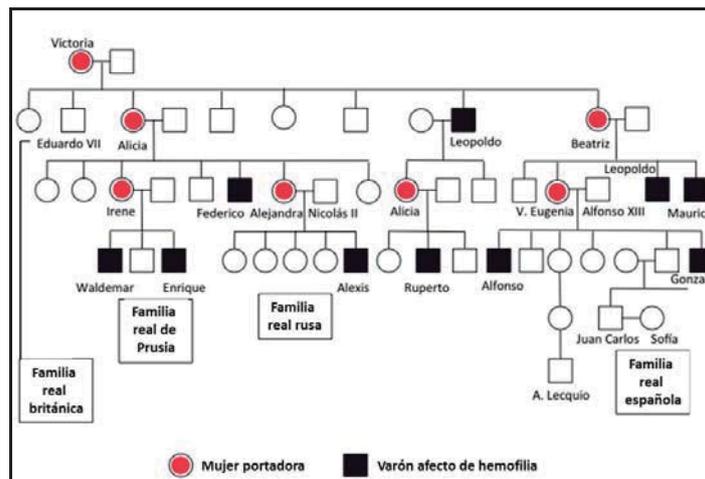
Figura 4.- El "zarévich" Alexis Romanov



En España, una de las nietas de la reina Victoria de Inglaterra, Victoria Eugenia, se casó con el rey Alfonso XIII, su hijo Gonzalo sufrió la hemofilia y murió a la edad de 20 años. De otro de los hijos, Alfonso, también hemofílico, se relata cómo se recuperó de una pequeña cirugía, a la que fue sometido en 1935, gracias a las transfusiones de sangre con una característica especial, era sangre de gente que había tenido una extirpación del bazo, se descubrió que ese tipo de sangre coagulaba rápidamente.

Sin duda alguna el padecimiento de la hemofilia por las diferentes y muy importantes casas reales (Figura 5) influyó notablemente en el estudio del proceso de la coagulación de la sangre. (Brinkhous 1975, Giangrande 1997, Stevens 1999)

Figura 5.- Hemofilia: Árbol genealógico de las familias reales relacionadas con la hemofilia

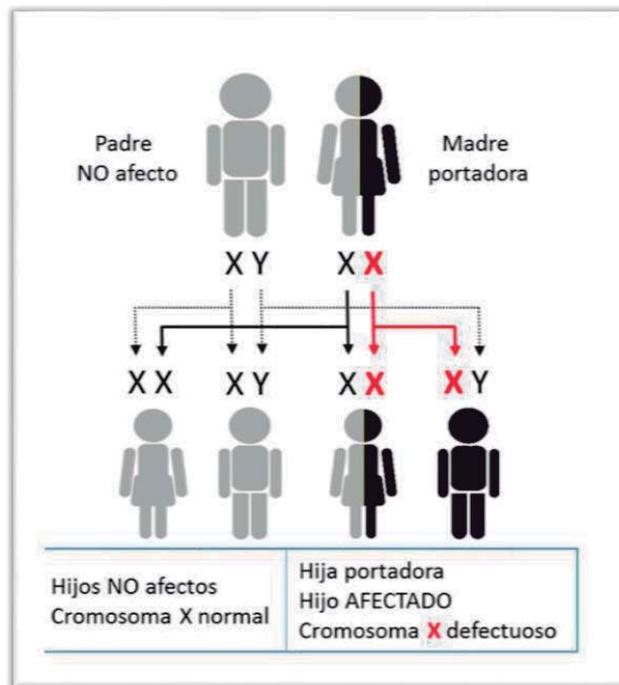


Epidemiología: prevalencia y genética de la hemofilia

Las alteraciones congénitas de la coagulación, debidas a trastornos recesivos ligados al sexo, tienen un patrón de herencia característico (López-Cabarcos et al 2009, Srivastava et al 2012), como puede observarse en la Figura 6:

- 1) La enfermedad se manifiesta en varones.
- 2) Las mujeres portadoras pueden transmitir la enfermedad a los hijos varones y sus hijas resultar portadoras del gen afecto (una mujer puede resultar afectada en el caso de ser hija de varón hemofílico y de mujer portadora).
- 3) Los hombres afectados no tienen hijos afectados, pero todas sus hijas son portadoras obligadas.
- 4) Los varones no afectados no transmiten la enfermedad ni tampoco el estado portador.
- 5) La afectación genética de la mujer puede pasar desapercibida durante varias generaciones y posteriormente nacer un varón afectado.

Figura 6.- Transmisión de la hemofilia ligada al cromosoma X



Tras la enfermedad von Willebrand, los trastornos hemorrágicos más frecuentes, debidos a deficiencias hereditarias de factores de la coagulación, son la hemofilia A y la

hemofilia B, se presentan en individuos de diferentes razas y grupos étnicos. La hemofilia A es responsable de más del 80% de las coagulopatías congénitas y se produce como resultado de la deficiencia del factor VIII, su incidencia es de 1-2/10.000 varones nacidos vivos. La hemofilia B, también llamada enfermedad de Christmas, representa del orden del 15% y su trastorno se origina en el déficit de factor IX. (Rappaport 1989, Levine and Brettler 1991, Rosendaal et al 1991, Seremetis and Aledort 1993, Vicente 1995, Antonarakis et al 1995, DiMichele 1996, Soucie et al 1998a, b, Haya et al 2000, Manucci and Tuddenham 2001, Berntorp et al 2003, Aznar et al 2009, Stonebraker et al 2010, Srivastava et al 2012)

La genética de la hemofilia A fue descrita a principios del siglo XIX. La presencia del factor VIII en plasma fue demostrada en 1911 y, en 1937, Patek y Taylor describen su papel en la hemostasia (Brinkhous 1975, Manucci and Tuddenham 2001).

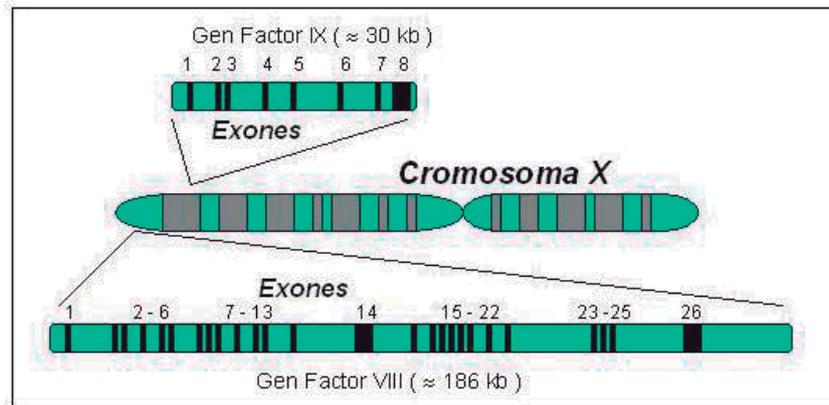
En 1947, Pavlovsky describe la existencia de más de un tipo de hemofilia (Levine and Brettler 1991), al corregirse los tiempos de coagulación en muestras plasmáticas de ciertos hemofílicos, con la adición de plasma de otros hemofílicos; es en 1952 cuando empiezan a utilizarse los términos hemofilia A y hemofilia B (Miller 1984) aunque su apariencia clínica era y es muy similar y solo se pueden diferenciar mediante pruebas de laboratorio (Srivastava et al 2013).

La manifestación hemorrágica de la hemofilia A es debida a un déficit o ausencia de actividad del factor VIII de coagulación (FVIII). El factor VIII está codificado por un gen que se encuentra en la región telomérica distal del brazo largo de cromosoma X; se trata de un gen de gran tamaño, ya que consta de 26 exones que se extienden a lo largo de 186 kilobases (kb) en el DNA genómico humano. El mRNA del FVIII tiene unas 9 kb de longitud y contiene 7053 nucleótidos codificantes. Otra característica destacable por sus implicaciones en el diagnóstico molecular es la presencia de un gen denominado F8A, situado en el intrón 22 del gen FVIII que tiene dos genes homólogos a unas 400 kb en posición distal con respecto al gen FVIII. Una recombinación intracromosómica homóloga entre el gen F8A y uno de los dos genes distales altera la secuencia codificante del gen del factor VIII, dando lugar a la hemofilia grave. Esta mutación se denomina de forma genérica inversión del intrón 22 y es responsable de la mutación recurrente más frecuente en hemofilia A, aproximadamente un 20% de los casos totales (40-50% de los graves); el 80% restante es debida sobre todo a mutaciones puntuales y deleciones o inserciones de una o pocas bases, distribuidas a lo largo de todo el gen. Las deleciones o inserciones de gran tamaño son menos frecuentes (<5%) y son generalmente, causantes de hemofilia severa (Gallardo et al 2001, Bolton-Maggs and Passi 2003).

La hemofilia B afecta a uno de cada 30000 varones y es debida a un déficit de la actividad procoagulante del factor IX de coagulación (FIX), como también hemos señalado, es clínicamente indistinguible de la hemofilia A. El gen de FIX se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, tiene una longitud de unas 34 kb y consta de 8 exones. El mRNA tiene un tamaño de 2,8 kb y codifica para una proteína de 415 aminoácidos que circula de forma libre en sangre. El gen FIX es uno de los más estudiados (Figura 7) y el

tipo de alteraciones más frecuentes son las mutaciones puntuales, así como deleciones e inserciones que afectan a unas pocas bases (Gallardo et al 2001, Bolton-Maggs and Passi2003).

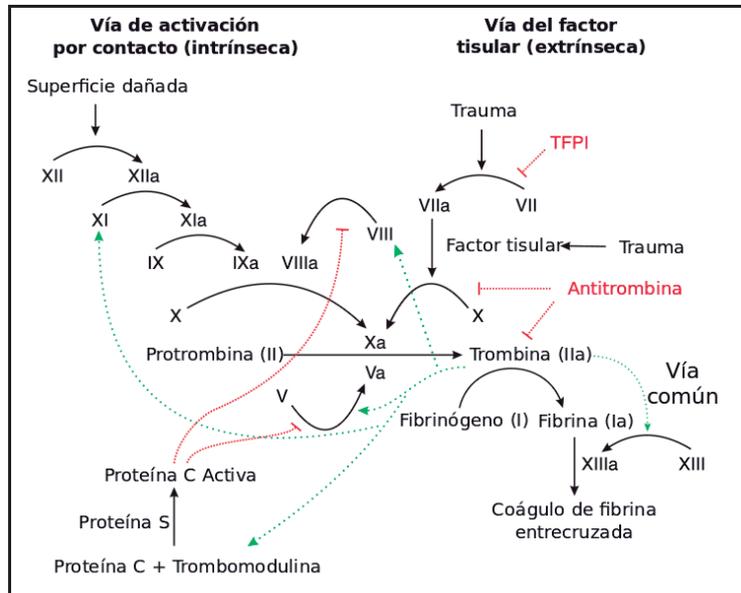
Figura 7.- Representación esquemática de la organización genómica y localización cromosómica de los genes FVIII y FIX



## Coagulación

La coagulación sanguínea es un proceso multifactorial y dinámico cuyas alteraciones pueden ocasionar fenómenos hemorrágicos o trombóticos. El modelo clásico del proceso de la coagulación (Figura 8) consiste en la activación de una serie de factores plasmáticos y tisulares que desembocan en la producción de trombina, la cual transforma el fibrinógeno soluble en monómeros de fibrina insoluble (coágulo), es un modelo útil, pero que no reproduce fielmente todo el mecanismo de la coagulación in vivo. Este modelo coexiste con el celular de la hemostasia. (Hoffman and Monroe 2001, Berntorp and Salvagno 2008, Jiménez-Yuste y Romero Garrido 2013)

Figura 8.- Modelo tradicional de la coagulación sanguínea



El modelo celular de la hemostasia propone que la coagulación tiene lugar en diferentes superficies celulares, que desempeñan un papel importante en el control de la hemostasia y se aproxima de manera más real al mecanismo de la hemostasia fisiológica, incluye tres fases superpuestas (Berntorp and Salvagno 2008, Hoffman 2003, 2015, Carrillo et al 2007, De la Corte 2011, Gómez et al 2011):

**A) Inicio**

El factor tisular (FT) se encuentra fuera del árbol vascular, albergado en células mononucleares, macrófagos, fibroblastos y miocitos; la lesión del vaso permite la interacción del FT con el factor VIIa y de esta forma se inicia la coagulación al activar los factores X e IX y generar pequeñas cantidades de trombina de manera local.

**B) Amplificación**

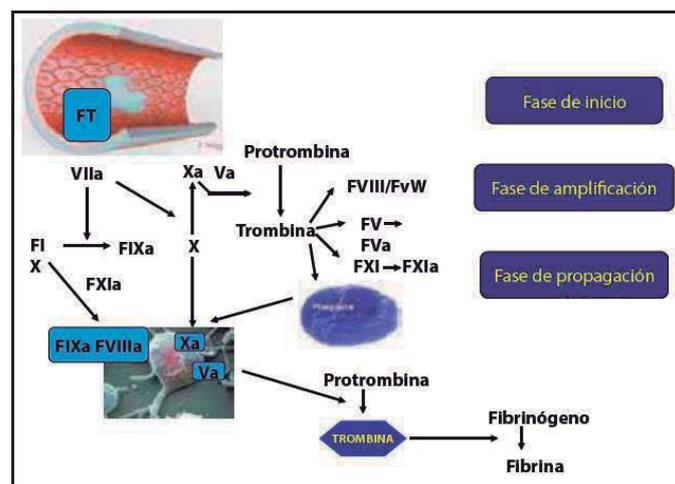
La trombina liberada en el proceso inicial, en contacto con las plaquetas que se activan, se degranulan y se adhieren, forman el tapón en el vaso dañado; se activan los factores V, VIII y XI los cuales, ensamblados en la superficie plaquetaria, generan grandes cantidades de factor X provocando mayor síntesis de trombina.

C) **Propagación**

En esta fase se presenta un cambio de transferencia en los procesos que llevan a la generación de trombina, de las células portadoras del factor tisular a la plaqueta activada. Se generan grandes cantidades de trombina, se escinde el fibrinógeno y se forman monómeros de fibrina que consolidan el coágulo.

En resumen, tras la lesión de un vaso, la formación del coágulo se inicia con el contacto del factor tisular extravascular y el factor VII activado, provocándose liberación de trombina cuya producción aumenta a nivel plaquetar donde interaccionan y se ensamblan otros factores activados; todo ello da lugar a la formación de un coágulo estable de fibrina (Figura 9).

Figura 9.- Teoría celular de la coagulación con sus tres fases: inicio, amplificación y propagación. Comienza con la lesión del vaso sanguíneo finalizando con el coágulo estable de fibrina (Jiménez-Yuste et al 2013)



**Clasificación clínica de la hemofilia**

La principal manifestación clínica de la hemofilia es la hemorragia. La frecuencia e intensidad de los sangrados dependen, básicamente, de los porcentajes de factores de la coagulación circulante en plasma (los valores se miden en unidades internacionales por mililitro de plasma, no obstante, se expresan generalmente en porcentajes); con valores superiores al 50% el proceso de la hemostasia se produce en términos de normalidad. (Magallón y Villar 1992, DiMichele 1996, López-Cabarcos et al 2009, Srivastava et al 2012)

También se cita que, además de los niveles de factor de la coagulación, la definición de hemofilia debería hacer referencia al fenotipo, es decir al patrón hemorrágico de cada paciente (Astemark 2003) y que existen diferentes tendencias

hemorrágicas del paciente, que parecen estar relacionada con variables genéticas, moleculares y físicas. (Roberts and Jones 1990, Bithell 1993, Castillo et al 2001, Manco-Johnson 2003)

Los niveles de factor en plasma, que en el paciente hemofílico permanecen constantes durante toda su vida, determinan la gravedad de la hemofilia y condicionan la clasificación de la hemofilia en tres grados: *grave*, *moderada* y *leve* (Tabla 1). En general, la sintomatología es proporcional al nivel en plasma de factor coagulante, aunque existen diferencias individuales y hemofilias consideradas como *moderadas* se comportan como *clínicamente graves*. (Hoedemaker and Wagenvoort 1975, Gilbert 1981, 1994, Roberts and Jones 1990, White et al 2001, Gilbert and Cornwalk 2001, Berntorp et al 2003))

Tabla 1.- Clasificación de la hemofilia

Clasificación	Porcentaje de factor coagulante
Grave	<1%
Moderada	1-5%
Leve	>5%

En los pacientes hemofílicos graves, las hemorragias pueden producirse espontáneamente, particularmente en articulaciones y músculos, y desarrollan artropatía hemofílica en edades tempranas. Los hemofílicos moderados no suelen sangrar espontáneamente, pero mínimos traumatismos pueden provocarles fuertes hemorragias. Los afectados de hemofilia leve solo sangran ante traumatismos mayores o cirugía (Roosendal et al 1991, Bithell 1993, Srivastava et al 2013), razón por la que su diagnóstico es posible que se realice tardíamente. La Tabla 2 muestra la clínica hemorrágica en relación con la severidad de la hemofilia. Las manifestaciones clínicas son iguales en los pacientes con hemofilia A y B, dentro del mismo grado de intensidad de la enfermedad.

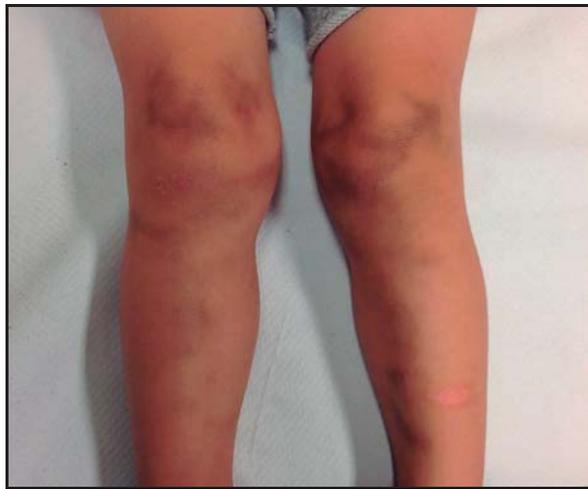
Tabla 2.- Severidad y clínica hemorrágica de la hemofilia

Clasificación	Clínica hemorrágica
<b>GRAVE</b> (<1%) (<0.01 UI/ml)	Hemorragias frecuentes sin causa aparente desde la infancia
<b>MODERADA</b> (1-5%) (0.01-0.05 UI/ml)	Hemorragias frecuentes con antecedentes traumáticos más o menos leves y ocasionalmente sin causa aparente
<b>LEVE</b> (>5%) (>0.05 UI/ml)	Hemorragias ante traumatismos más o menos graves, extracciones dentarias y cirugía.
Se consideran tasas normales valores superiores al 50 %	

## Manifestaciones clínicas generales de la hemofilia

Como ya hemos dicho, las hemorragias son el síntoma principal, afectan a cualquier parte del cuerpo y su primera manifestación suele ser en forma de hematomas superficiales (Figura 10) aunque obviamente también son evidentes el sangrado continuo por pequeñas heridas o afectando a diferentes órganos y sistemas. (Richards et al 2012, Núñez 2013)

*Figura 10.- Niño afecto de hemofilia en el que se aprecian hematomas múltiples a consecuencia de traumatismos mínimos, generalmente indoloros y obviamente inadvertidos*



Las hemorragias en mucosas, tales como la cavidad oral, encías, frenillo, lengua, fosas nasales y conjuntiva ocular son frecuentes especialmente en niños. También son frecuentes las epistaxis y hemoptisis, secundarias a infecciones y traumatismos. Ocasionalmente pueden producirse lesiones en la mucosa respiratoria y, ya en adultos, sangrados del sistema renal y tracto digestivo en relación con gastritis o úlcera péptica. En pleura y peritoneo son muy poco frecuentes y las cerebro meníngeas son excepcionales. (Roberts and Jones 1990, Bithel 1993, Hoyer 1994, Castillo R et al 1994, 2001, Castillo DC et al 2015)

Las hemorragias del sistema nervioso central (SNC) representan el problema más grave de la hemofilia, es responsable del 30% de las muertes y su incidencia en la hemofilia grave se estima entre el 2,5 y el 8% (Hoyer 1994). En cuanto al sistema nervioso periférico su afectación suele ser por hematomas en músculos o intracompartimentales. (Gilbert and Radomisli 1997, Gilbert and Cornwal 2001, Rodríguez-Merchán et al 2000, Querol et al 2001a, b, Navarro y Querol 2005)

Las manifestaciones clínicas musculoesqueléticas constituyen un apartado especial, el de la artropatía hemofílica, que en este trabajo se incluye tras una visión general de la terapia sustitutiva.

Terapia sustitutiva

Como consecuencia de que los trastornos hemorrágicos en la hemofilia se deben a la alteración congénita cualitativa y/o cuantitativa de factores plasmáticos (proteínas), el único tratamiento eficaz para corregir el defecto hemostático es el aporte de estos factores (Roosendaal et al 1991, Lucía y García-Aranda 1991, Magallón y Villar 1992, Mannucci 1993, Hoyer 1994, Srivastava et al 2012, Vanderhave et al 2012). Muy recientemente (Uchida et al 2016), se han publicado resultados prometedores con un anticuerpo biespecífico recombinante activado, el ACE 910, que por las características de su administración (vía subcutánea) y por excepcional vida media (4-5 semanas) pueden revolucionar la terapéutica de la hemofilia.

Conseguir niveles adecuados de factores de la coagulación recibe el nombre de terapéutica sustitutiva y de la misma existen diferentes modalidades (Cordero y Astua 1992, Berntorp 1995, Berntorp et al 1995, Berntorp and Michels 2003, Manco-Johnson et al 2007, Srivastava et al 2012) cuya definición y resumen se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3.- Términos y definiciones en relación con la terapéutica sustitutiva

<b>Terapia domiciliaria</b>	<i>Aplicación domiciliaria de terapéutica sustitutiva: productos concentrados de factor derivados de plasma o productos de tecnología recombinante, bajo estricta supervisión médica hospitalaria.</i>
<b>Tratamiento a demanda</b>	<i>Aplicación de la terapéutica sustitutiva posterior y lo más tempranamente posible al accidente hemorrágico.</i>
<b>Profilaxis</b>	<i>Aplicación de la terapéutica sustitutiva con anticipación o como prevención de episodios hemorrágicos.</i>
<b>Profilaxis primaria</b>	<i>Inicio de la terapéutica sustitutiva antes de la evidencia en el paciente hemofílico de ningún episodio hemorrágico, generalmente a partir del primer o segundo año de edad.</i>
<b>Profilaxis secundaria</b>	<i>Inicio de la terapéutica sustitutiva a partir de la aparición de episodios hemorrágicos, generalmente uno o dos hemartros en alguna articulación.</i>
<b>Profilaxis periodos limitados</b>	<i>Aplicación de profilaxis generalmente dirigida a la prevención de episodios hemorrágicos que se repiten en una articulación concreta</i>
<b>Profilaxis permanente</b>	<i>Aplicación de profilaxis de forma regular generalmente para la prevención de la artropatía hemofílica</i>

En líneas generales el tratamiento profiláctico de la Hemofilia se aplica en las hemofilias graves para minimizar la aparición de hemorragias. Se fundamenta en la hipótesis de que, manteniendo niveles de factor VIII y IX (hemofilias A y B) superiores al 1-2%, es decir, “convirtiendo” las hemofilias graves en hemofilias moderadas, las

denominadas hemorragias espontáneas se impedirían, aunque no se evitarían totalmente (DiMichele 1996, Manucci and Tuddenham 1999, Tusell y Pérez-Bianco 2002, Srivastava et al 2013).

Disminuir las hemorragias intraarticulares implica disminuir las típicas lesiones musculoesqueléticas, lo que sin duda tendría influencia en la artropatía hemofílica.

*Manifestaciones clínicas musculoesqueléticas: hemartrosis, sinovitis y artropatía hemofílica*

Las alteraciones del aparato locomotor: la hemartrosis, la sinovitis y su consecuencia directa, la artropatía hemofílica, constituyen la mayor causa de morbilidad en los pacientes hemofílicos y tienen un gran impacto sobre la actividad física, el ocio y el deporte, en definitiva, sobre la calidad de vida. Si bien los cambios articulares se correlacionan con la gravedad de la hemofilia, los pacientes con hemofilia moderada o leve también pueden presentar daños articulares significativos. (Aledort et al 1994, Andrade y Yarinsueca 1995, Roosendaal and Lafeber 2003a y b, VonMackensen 2007, Boehlen et al 2014)

**Hemartrosis**

Los términos hemartrosis y hemartros se utilizan indistintamente en lengua castellana para referirse al sangrado intraarticular. La hemartrosis (Figura 11) es el episodio hemorrágico más frecuente, característico y conocido de las lesiones hemofílicas y supone el 65-85% de todos los sangrados que se producen en el paciente con hemofilia. (Aledort et al 1994, Magallón 1996a y b, Ribbans et al 1997, Rodríguez-Merchán et al 2000, 2003 a, b, 2012a y b)

*Figura 11.- Hemartrosis de rodilla en un paciente hemofílico*



El sangrado intraarticular procede de la membrana sinovial, originándose en el plexo subsinovial (Rodríguez-Merchán et al 2000, Battistella 2001). En ausencia de tratamiento preventivo, modalidad profilaxis, cualquier niño con hemofilia grave presentará hemartros (frecuente en rodillas cuando el niño comienza el “gateo”) a partir de los 2-5 años de edad (Magallón y Villar 1992, Manco-Johnson et al 1994, Rodríguez-Merchán et al 2000) y desarrollará una artropatía en edades tempranas. En las formas graves de hemofilia, y sin tratamiento, un paciente con hemofilia grave puede llegar a sufrir hasta 30-35 hemartros al año (Berntorp 1995, 1998). El tratamiento profiláctico precoz ha demostrado mejorar, pero no eliminar la frecuencia de sangrados. (Manco-Johnson et al 2007, Carcao et al 2010)

La hemorragia se produce como consecuencia de un episodio traumático, aunque sea mínimo e inadvertido. La rotura del vaso sanguíneo, en el plexo subsinovial, provoca un sangrado intraarticular, que solo cede por el aumento de presión intracapsular y consiguiente compresión del vaso sangrante. De acuerdo a los principios fisiopatológicos de reabsorción, conforme desciende la presión en la cavidad articular se provoca un nuevo episodio de hemorragia, por la imposibilidad de completar el mecanismo hemostático y, salvo aplicación terapéutica sustitutiva de factor, se convierte en un círculo vicioso de compleja solución. (Rodríguez-Merchán et al 2003 a)

Se lesionan principalmente las extremidades y, por orden de frecuencia, rodilla, codo y tobillo son las articulaciones más afectadas, constituyendo todas ellas el 80% de los hemartros en pacientes con hemofilia grave. (Aledort et al 1994, Betsy and Gilbert 2003, Rodríguez-Merchán 2003 a, c, 2012a, b). Las articulaciones de cadera, hombro y muñeca también se lesionan aunque con menos frecuencia, siendo inusual el sangrado de las pequeñas articulaciones de mano o pie. No se sabe ciertamente por qué unas articulaciones se afectan más que otras. Se ha sugerido que los factores biomecánicos y las microtraumatismos que pasan inadvertidos, pueden ser importantes a este respecto. (Rodríguez-Merchán et al 2003 a, b)

Los hemartros espontáneos, secundarios a microtraumatismos sobre la sinovial, son más comunes en las articulaciones complejas, en el plexo subsinovial, entre la capsula y la cara interna o membrana sinovial. Las amplias superficies sinoviales, presentes en codo, rodilla y tobillo, y las fuerzas de rotación generarían el sangrado. (Rodríguez-Merchán et al 2003 a, b)

Cuando una articulación sufre sangrados de repetición recibe el nombre de “articulación diana” (Aronstam et al 1979, Mulder and Llinas 2004), requiere generalmente más de tres episodios por año y da lugar a la artropatía hemofílica. Actualmente los conceptos están cambiando; se ha comprobado que hay pacientes con lesiones articulares a los que no se les ha detectado ningún hemartros, o se les ha diagnosticado en escasas ocasiones y que, sin embargo, han desarrollado artropatía. Por tanto, parece que existen hemorragias subclínicas que pasan desapercibidas y que serían las responsables del daño articular. (Aparisi y Querol 2006)

La clínica de la hemartrosis consiste, primeramente, en el apercibimiento, por parte del paciente, de unas "sensaciones", como leve molestia y sensación de hormigueo, llamadas "aura" (Gilbert 1981, Nilsson et al 1994, López-Fernández y Batlle 2013), que pronostican el hemartros, a continuación se instaura una inflamación progresiva con sus características clásicas, también llamadas signos de Celso: calor, rubor, dolor, tumor e impotencia funcional. El miembro adopta una postura antiálgica, el dolor es referido como muy intenso y la exploración muestra una articulación "a tensión" con exacerbación de la sintomatología (Figura 12).

*Figura 12.- Hemartros de rodilla en paciente con hemofilia.  
Obsérvese la articulación hinchada y en actitud de flexo*



Los conceptos de hemartros subagudo y hemartros crónico refieren características clínicas evolutivas, si bien la hemartrosis crónica lleva consigo la presencia de sinovitis, hipertrofia sinovial y atrofia muscular lo que representa factores de alto riesgo para el resangrado. (Forsyth et al 2012)

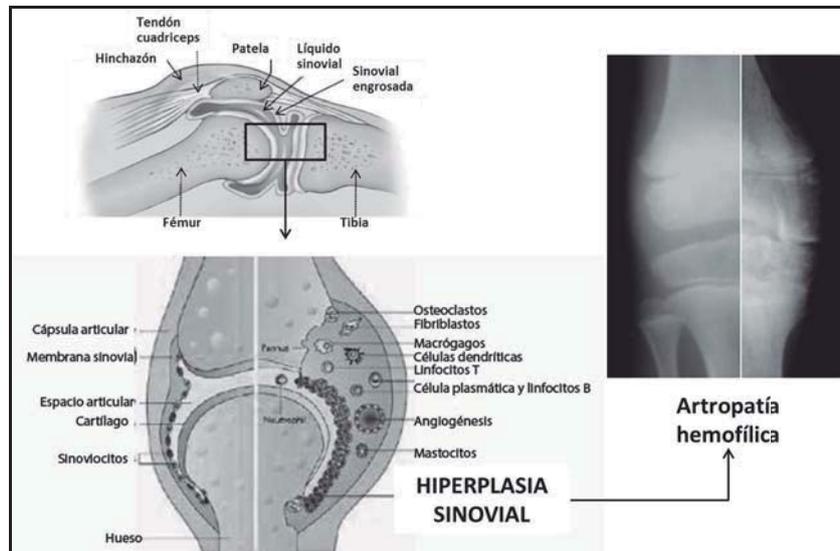
Por sistema el tratamiento, que detallaremos con mayor amplitud en el apartado correspondiente, implica fisioterapia: inmovilidad del foco lesional, aplicación de frío y terapia sustitutiva de factor lo más rápidamente posible (principios del autotratamiento domiciliario). (López-Cabarcos et al 2009)

La sinovitis, la hipertrofia sinovial y la hipotrofia o atrofia muscular, tienen unas consideraciones específicas. La presencia de sangre intraarticular, la repetición de los sangrados, dará lugar a la artropatía y difícilmente se conseguirá recuperar la normalidad de las estructuras articulares; una vez instaurada la hiperplasia vascular sinovial, el riesgo de hemorragias aumenta y precisa una consideración terapéutica diferente: sinoviortesis o sinovectomía. (Armengol et al 1983, Fernández-Palazzi et al 1994, Gilbert 1994, Horoszowski et al 1996, Miller et al 1999, Rodríguez-Merchán et al 2000, 2003 a, c, 2005, 2007, Querol et al 2001 a, Vanderhave et al 2012, Teyssler et al 2013)

Sinovitis

Consiste en la inflamación de la membrana sinovial que recubre la articulación. La membrana sinovial forma parte de la cubierta interna de la cápsula sinovial articular. Es un tejido formado por una capa subíntima y una capa íntima. La capa subíntima presenta tejido colágeno y vasos sanguíneos y linfáticos. La capa íntima presenta sinoviocitos A (macrófagos) y sinoviocitos B o fibroblastos. Estas células son las encargadas de sintetizar y segregar componentes del líquido sinovial que intervienen en la nutrición y lubricación articular (Figura 13). (Roosendaal et al 1998, Rodríguez-Merchán 2000, 2001, Roosendaal and Lefebber 2006).

Figura 13.- Esquema de la articulación sinovial de la rodilla, su membrana, las células que la componen y la alteración sinovial, el desencadenamiento de la artropatía.



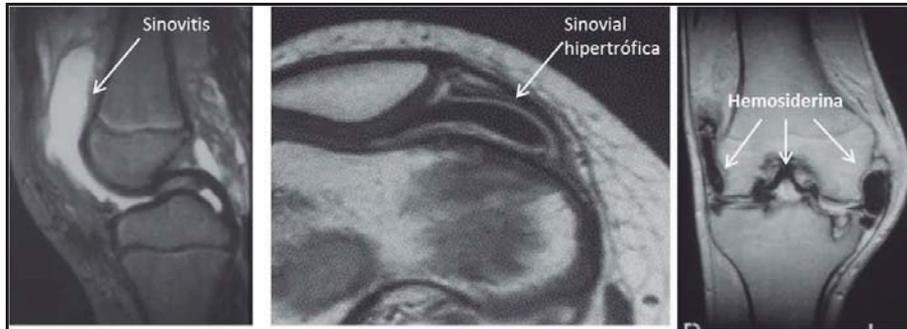
El origen de la hemorragia intraarticular se sitúa a nivel de la membrana sinovial, en esta el proceso de reabsorción origina una hiperplasia irritativa, encaminada a facilitar la reabsorción de la sangre y a su vez la reabsorción implica una disminución de presión intracapsular que abre de nuevo el vaso sangrante. En los sinoviocitos tipo A se condensa la hemosiderina procedente de la sangre reabsorbida tras los hemartros, presentando los sinoviocitos tipo B una mayor actividad metabólica. La consecuencia de episodios repetidos es una hipertrofia, que en su primera fase (hipertrofia pigmentaria) favorecerá el resangrado (abundante vascularización y escaso grosor de los vasos neoformados) y el proceso final es la artropatía. (Roosendaal et al 1998, 1999, Roosendaal and Lefebber 2003a, b, 2006, Rodríguez-Merchán 2010)

Existe un deterioro funcional que requiere tratamiento. Además del hematológico, las medidas físicas difieren poco de las indicadas para el hemartros; significar que es en este proceso donde la acción de los AINEs ofrece mayor espectacularidad, en relación con la sintomatología no con la disminución de la frecuencia hemorrágica. Se insiste en que la protección hematológica sitúa al paciente hemofílico en similares condiciones a las del paciente normal y, por tanto, los efectos en relación con la agregación plaquetar requieren la misma consideración <sup>(Querol et al 2001)</sup>. Para el tratamiento de la sinovitis crónica se aconseja la utilización de procedimientos más agresivos, siendo la sinoviortesis uno de ellos y con resultados satisfactorios. <sup>(Ribbans et al 1995, Ribbans and Philips 1996, Fernández-Palazzi 1998, 2000, Fernández-Palazzi and Caviglia 2001, Rodríguez-Merchán 2001, Rodríguez-Merchán and Goddard 2001, Rodríguez-Merchán and Heim 2001, Rodríguez Merchán et al 2001, 2003, 2007, 2010, 2012 a, b, Pasta et al 2009, De la Corte 2011, De la Corte et al 2011a, b, García-Ariz et al 2012, Vanderhave et al 2012, Teysler et al 2013, Ozcan 2014, Lambert et al 2014)</sup>

Ampliando el proceso fisiopatológico de la sinovitis hemofílica, a las pocas horas de la extravasación de sangre en una articulación, salvo administración de terapia sustitutiva, se produce una distensión de la cápsula articular y una reacción aguda del tejido sinovial con infiltración de elementos formes de la sangre, leucocitos polimorfonucleares, monocitos y linfocitos, con el objetivo de eliminar la sangre. Los hemartros de repetición conducen al incremento de los depósitos de hierro, que permanecen en la articulación y desencadenan la sinovitis crónica, estando el hierro implicado, tanto en la proliferación de las células sinoviales como en la proliferación de las células vasculares. Todo ello incrementa la susceptibilidad a posteriores hemorragias ante mínimos estímulos y se inicia el círculo vicioso hemartros-sinovitis-hemartros. <sup>(Hoyer 1994, Astemark et al 1999, Rodríguez-Merchán 2010, 2012 b, Hoots 2006, Hoots et al 2007, Valentino et al 2007, Solimeno et al 2012)</sup>

Los depósitos de hierro acumulados tras los sangrados de repetición son claramente detectables por resonancia magnética (Figura 14) y son indicativos de la gravedad del proceso artropático. Se encuentran en la capa subíntima y contribuyen a la síntesis de citocinas proinflamatorias. También el hierro parece estar relacionado con la expresión de oncogenes (c-myc y mdm2) con resultados de la anulación de la apoptosis de las células sinoviales. Hay, además del hierro, constancia de la influencia de la sangre sobre la hiperplasia sinovial, cuando se cultivan células sinoviales en un medio estándar o en presencia de hemoglobina o sangre total. <sup>(Roosendaal et al 1998, Wen et al 2002, Roosendaal and Lafeber 2003, , Hakobyan et al 2004, 2005, Valentino et al 2007, Goddard and Mann 2007)</sup>

Figura 14.- Imágenes de resonancia magnética evidencia la sinovitis, la hipertrofia sinovial y los depósitos de hierro (hemosiderina)



La edad parece estar relacionada con el número de hemartrosis, la sinovial está menos vascularizada y más fibrosa en las personas adultas, por lo que las hemorragias son más frecuentes en los pacientes jóvenes. La sinovitis suele ser detectada entre los 6 y los 16 años de edad, de cualquier forma, a nivel clínico, es importante diferenciar el hemartros de la sinovitis (Tabla 4) para poder establecer un tratamiento adecuado. (Gilbert and Radomisli 1997, Rodríguez-Merchán et al 2003 a, Rodríguez-Merchán 2012 a, b, Aznar y Querol 2001, López Cabarcos et al 2009)

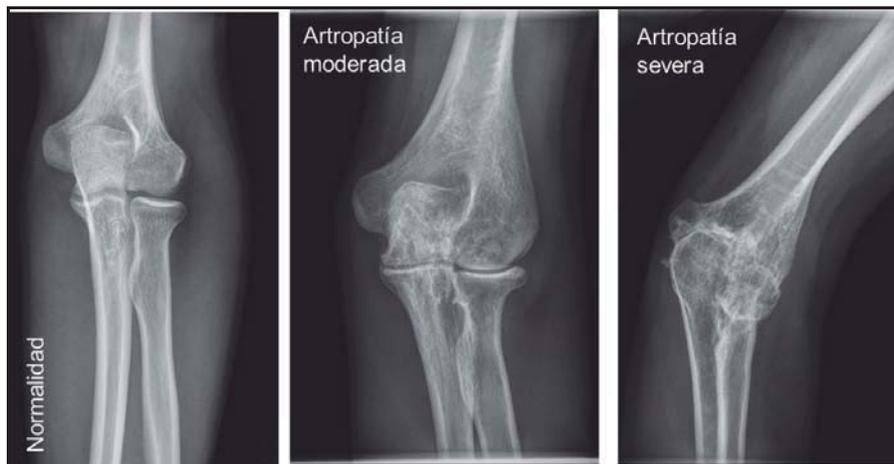
Tabla 4.- Diagnóstico diferencial entre hemartros y sinovitis

	HEMARTROSIS	SINOVITIS
<b>Instauración</b>	<i>Aguda</i>	<i>Progresiva y crónica</i>
<b>Dolor</b>	<i>Intenso</i>	<i>Leve</i>
<b>Palpación</b>	<i>Caliente, blanda. Signo oleada</i>	<i>Calor moderado, consistente</i>
<b>Movilidad articular</b>	<i>Limitada, escaso o nulo recorrido</i>	<i>Completa o limitada en últimos grados recorrido</i>
<b>Contractura</b>	<i>En flexo rodilla y codo, equino tobillo</i>	<i>No</i>
<b>Balance muscular</b>	<i>&lt; 3/5 (contracción mínima, movimiento difícil)</i>	<i>En rangos de normalidad</i>
<b>Respuesta al tratamiento hematológico</b>	<i>Excelente respuesta a terapia sustitutiva. Escasa respuesta a AINEs</i>	<i>Nula respuesta a factor. Respuesta sintomática a AINEs y corticoides.</i>

## Artropatía hemofílica

La artropatía hemofílica (AH) es un proceso degenerativo articular secundario a la discrasia sanguínea; la objetividad diagnóstica de la lesión se fundamenta en la radiología convencional (Figura 15). (Bernabéu y Tapia 2013)

Figura 15.- Imágenes de radiología convencional que muestran las consecuencias de los sangrados en la evolución a artropatía hemofílica severa



Tiene unos rasgos específicos comparables con las peculiaridades de procesos degenerativos como la artrosis o inflamatorios como la artritis. Por citar un ejemplo de textos clásicos, Helms (1993) considera radiológicamente indistinguible la hemofilia de la artritis reumatoide juvenil y también desde hace tiempo se han señalado las similitudes anatomopatológicas de estos procesos (Rotes-Querol 1983, Beary 1984). De erradicarse el defecto causante de las hemorragias, el proceso artrósico en el paciente hemofílico seguiría siendo, como en toda la humanidad, uno de sus problemas y, por tanto, quizás con especial cuidado, también requeriría rehabilitación. (De la Corte 2011, De la Corte y Rodríguez-Merchán 2013 b, Solimeno et al 2012)

En el aparato locomotor los trastornos articulares de la hemofilia tienen entidad anatomopatológica propia, siendo Köenig, en 1881, el primer autor que los caracterizó (Brinkhous 1975, Azorín et al 1981, Gilbert 1981, Caviglia et al 1998, Aledort 2007). También parece adecuado citar las semejanzas y diferencias clínicas que, también de forma clásica, se han señalado con la artritis reumatoide y la sinovitis pigmentada vellonodular (Rotes-Querol 1983, Beary 1984). En cuanto a las analogías, también han sido constatadas en el aspecto radiológico (Gilbert 1981, Helms 1993, Annesley 1998).

La importancia de los problemas musculoesqueléticos en la Hemofilia fue señalada por Biggs y Mcfarlane en 1966 (Astrup and Brakman 1975), problemas que indujeron a pensar en el cambio de orientación respecto a la patología de la enfermedad de hematológica a ortopédica, hipótesis posteriormente refrendada por diferentes autores

(Marqués y Maldonado 1976, Fernández-Palazzi y Battistella 1992); estos autores, dando por hecho la terapéutica sustitutiva de los factores de coagulación, cuestionan los "cuidados" y hablan de la hemofilia, en el aspecto asistencial, como de enfermedad que afecta al aparato locomotor y que requiere rehabilitación. (Querol et al 2001 a, Djourdjev and Pavlova 2002, Bossar et al 2008, Solimeno et al 2012, De la Corte and Rodríguez-Merchán 2013 b, Young et al 2014)

La afectación del aparato locomotor es la característica clínica más relevante de la hemofilia. Las lesiones musculoesqueléticas, que dan lugar a la artropatía hemofílica, son las causas principales de morbilidad e invalidez asociadas a la misma (Hilgartner 1984, Levine and Brettler 1991, Aledort et al 1994, Fernández-Palazzi et al 1994, Berntorp 1995, Magallón 1996 a, Magallón y Tusell 1996, Rodríguez-Merchán et al 2000, Rodríguez-Merchán 2010, 2012 b, Manco-Johnson et al 2007, Dunn 2011, Solimeno et al 2012, Young et al 2014).

Los episodios hemorrágicos en músculos y articulaciones aparecen en la mayor parte de los hemofílicos graves antes de los 2 años de vida (Magallón y Villar 1992, Manco-Johnson et al 1994, Rodríguez-Merchán et al 2000). En el paciente hemofílico los hematomas aparecen en los primeros meses de vida, pero las hemorragias intraarticulares, los hemartros, son los episodios más característicos de la hemofilia y se aceptan como la causa desencadenante de la artropatía hemofílica. (Dunn 2011, Pasta et al 2008 a, Rodríguez-Merchán 2010, 2012 c)

Sin duda, el conjunto de alteraciones que conlleva el proceso evolutivo de la artropatía hemofílica siempre ha implicado las necesidades de interconsultas de especialidades médicas, aspecto que obligó a desarrollar el concepto de "Unidad de tratamiento multidisciplinar en la hemofilia", el cual lleva implícito la presencia de especialistas de la Cirugía Ortopédica y Traumatología, la Rehabilitación y la Fisioterapia. (Marques y Maldonado 1976, Heijnen et al 1986, Winter 1992, Querol et al 2001 a, Querol y Aznar 2001, Querol and Beeton 2003, Rodríguez-Merchán et al 2007, Rodríguez-Merchán 2012cb, De la Corte and Rodríguez-Merchán 2013, Young et al 2014)

#### *Aspectos fisiopatológicos de la artropatía hemofílica*

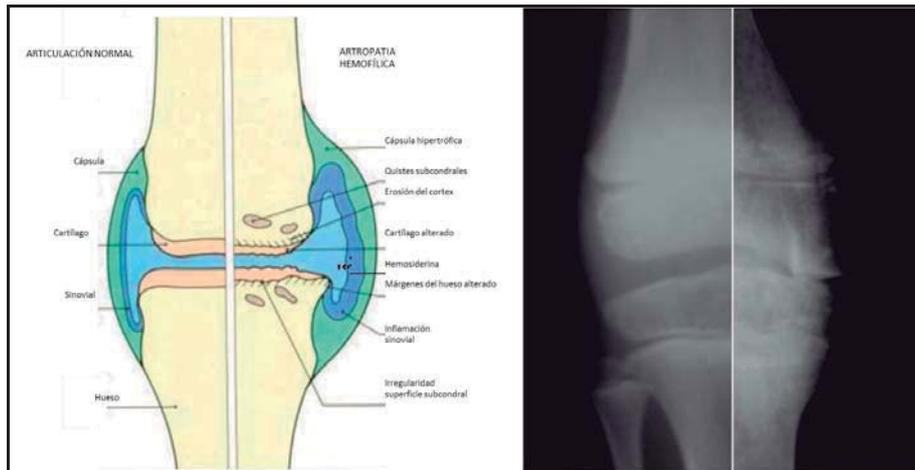
---

Son muchos los factores que influyen en el deterioro articular del hemofílico, pero el fenómeno fisiopatológico más importante es el primer accidente hemorrágico intraarticular, el primer hemartros (Querol et al 1997, Gringeri et al 2014). Durante el mismo el líquido sinovial pierde sus características físicas y químicas (Rosendaal et al 2000), presentando enzimas proteolíticas, provenientes de la degradación de la sangre (fundamentalmente de los leucocitos). Los depósitos férricos, por degradación de la hemosiderina, también influyen en la reacción hiperplásica inflamatoria, al igual que la presión (Seuser et al 2000) acrecentada por la contractura antiálgica del hemartros agudo. (Valentino et al 2004)

El deterioro de la superficie articular se inicia en el tejido óseo subcondral, la reabsorción de trabéculas implica el hundimiento del cartílago bajo la acción de la carga (zonas donde las lesiones son máximas). Se altera la interlínea articular, se ensancha la epífisis y la destrucción articular continua hasta establecerse la artropatía residual (Figura

16). La radiografía convencional objetiva estos signos, algunos de los cuales coinciden con la artrosis y artritis. (Rodríguez-Merchán 2003, Rodríguez-Merchán et al 2003, Roosendaal and Lefebber 2006)

Figura 16.- Esquema de las alteraciones articulares en la artropatía hemofílica



Un dato concreto representa el hecho de que la artropatía hemofílica se establece en la edad de crecimiento, este hecho implica diferencias sustanciales en los conceptos profiláctico y terapéutico y, excepto las características clínicas del hemartros agudo, el cortejo sintomático de la artropatía hemofílica es similar a la artrosis. (Rodríguez-Merchán 2003 a, b)

El sustrato morfológico de la artrosis en la población general muestra anatomopatológicamente el desarrollo de asperezas, pérdida de superficie del cartilago hialino, ulceración de superficie cartilaginosa, etc., con neoformación y deterioro de todos los elementos estructurales de la articulación (Toquero y Rodríguez 2008). Las alteraciones típicas son:

1. *Reblandecimiento del cartilago articular*
2. *Degeneración fibrilar*
3. *Fisuras verticales y áreas de erosión*
4. *Adelgazamiento y denudación completa del cartilago*
5. *Esclerosis del hueso expuesto*
6. *Eburneización del hueso subcondral*
7. *Formación de quistes*
8. *Proliferación reactiva del hueso (osteofitosis)*
9. *Reacción sinovial inespecífica*

Excepto la osteofitosis, el resto de alteraciones pueden observarse en la artropatía hemofílica. (Rodríguez-Merchán 2003 a)

En la artrosis, el dolor es el primer síntoma, se agrava con el ejercicio intenso, cede con el reposo, pero se agudiza al iniciar el movimiento para volver a ceder con el ejercicio moderado (es clásica la rigidez matutina). Progresivamente disminuye la movilidad de la articulación afecta, provocando déficits funcionales, aparecen signos típicos como contracturas musculares en flexión, dolor a la presión, crujidos, deformidades articulares. También es común la inestabilidad articular, la atrofia muscular y la proliferación e inflamación sinovial (Toquero y Rodríguez 2008). Todas estas características se presentan también en la artropatía hemofílica (Raffini and Manno 2007).

Algunos de los factores propuestos para el desarrollo de la artrosis son los que se enumeran en la Tabla 5, de ellos, los cinco últimos se encuentran también en la artropatía hemofílica. (Rodríguez-Merchán 2003 a, Roosendaal and Lefeber 2006)

Tabla 5.- Características fisiopatológicas de la artrosis en la población general. Los ítems 3 al 7 se encuentran igualmente en la artropatía hemofílica

<b>1. Envejecimiento</b>	<i>Diferencias en las proporciones de queratán sulfato respecto al coindrotín sulfato</i>
<b>2. Condrocitos</b>	<i>Mitosis del condrocito por reducción en la concentración de proteoglicanos</i>
<b>3. Enzimas proteolíticas</b>	<i>Actúan sobre la matriz cartilaginosa lesionándola</i>
<b>4. Factores mecánicos y sobrecarga articular</b>	<i>Irregular reparto de presiones con degeneración subsiguiente</i>
<b>5. Difusión nutritiva anormal</b>	<i>El cartílago hialino es avascular, aneural y alinfático, su nutrición se realiza desde el líquido sinovial. Se admite que este proceso está alterado en la artrosis y que existe una metaplasia de las células sinoviales periféricas</i>
<b>6. Traumatismos agudos</b>	<i>Reacciones inflamatorias y sus consecuencias</i>
<b>7. Traumatismos crónicos</b>	<i>Pequeños traumatismos ocupacionales repetidos</i>

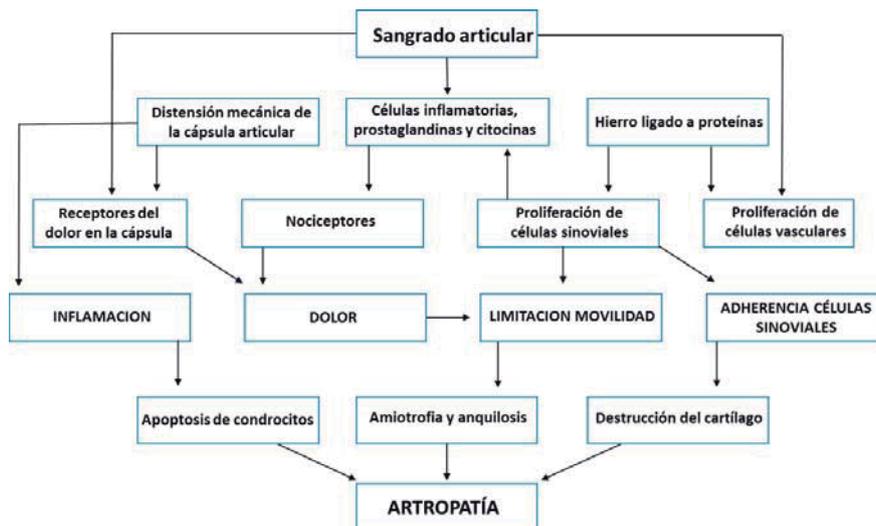
En la Tabla 6 se comparan signos radiográficos característicos de alteraciones fisiopatológicas de artrosis, artritis y artropatía hemofílica. (Querol 2003, Aparisi y Querol 2006)

Tabla 6.- Alteraciones radiológicas comparativas en los procesos de artrosis, artritis y artropatía hemofílica

	Artrosis	Artritis	Artropatía hemofílica
<b>Osteoporosis</b>	NO	SI	SI
<b>Ensanchamiento epifisario</b>	NO	SI	SI
<b>Irregularidades superficie subcondral</b>	SI	NO	SI
<b>Estrechamiento espacio articular</b>	SI	SI	SI
<b>Formación quistes subcondrales</b>	SI	SI	SI
<b>Erosiones márgenes articulares</b>	NO	SI	SI
<b>Incongruencia superficie articular</b>	NO	SI	SI
<b>Deformidades</b>	SI	SI	SI
<b>Afectación simétrica</b>	SI	NO	NO
<b>Esclerosis subcondral</b>	SI	NO	NO
<b>Osteofitosis</b>	SI	NO	NO
<b>Anquilosis</b>	NO	NO	SI

La artropatía hemofílica parece ser multifactorial y estar mediada por la inflamación sinovial y la degeneración cartilaginosa (Roosendaal and Lafeber 2006). Ambos procesos parecen ir en paralelo y aunque influye el uno sobre el otro, probablemente no sean dependientes (Figura 17). Esto indica que es necesario dirigir nuestros esfuerzos hacia la prevención de los sangrados intraarticulares clínicos y subclínicos. (Llinas 2010, Valentino et al 2004, López-Fernández y Batlle 2013)

Figura 17.- Esquema general de la patogenia de la artropatía hemofílica



En resumen, en el paciente hemofílico, inmediatamente que se inicia un derrame sanguíneo comienza la reabsorción del mismo a través de la membrana sinovial que, al estar muy vascularizada y ceder la presión, sigue siendo la productora del derrame. La hemorragia intraarticular origina una hipertrofia sinovial, primera causa en la aparición de nuevas hemorragias. Otros factores en relación con el tejido sinovial son la ausencia de tromboplastina tisular y de los agentes inhibidores del sistema fibrinolítico. El líquido sinovial, sanguinolento, modifica sus características físico-químicas, influye en los depósitos de hierro, tanto en las células sinoviales como en los condrocitos que se ven abocados a su destrucción. También es necesario considerar los factores enzimáticos y los inmunológicos. (Valentino et al 2004, 2012)

Los factores mecánicos influyen debido a la presión intraarticular incrementada, que provoca isquemia y necrosis del tejido óseo epifisario subcondral, y además la contractura antiálgica, que ocasiona un déficit de nutrición por disminución del efecto de bombeo. El debilitamiento óseo provoca el hundimiento del cartílago, sobre todo en las zonas de carga. Todo lo anteriormente citado se agrava ante la atrofia muscular por desuso que altera la mecánica articular y completa el círculo de la artropatía (Figura 18). (Querol 2003)

*Figura 18.- Muslo: Atrofia muscular característica en paciente con artropatía hemofílica*



*Clasificación de la artropatía hemofílica*

Se tiende a clasificar la artropatía en función de su evolución radiológica. Gilbert consideraba que es casi imposible predecir el cuadro clínico por medio de un hallazgo radiológico (Gilbert 1981). Por otro lado, articulaciones con artropatías muy evolucionadas presentan alteraciones en partes blandas, con hemartrosis ocasionales y signos clínico-ecográficos de sinovitis.

Fernández Palazzi et al (1992, 1994, 1998), clasificaron la artropatía en cuatro grados (Tabla 7). Los dos primeros grados, considerando la conveniencia de la terapia sustitutiva, se benefician de un tratamiento farmacológico (AINEs) y fisioterápico, su finalidad es la condición física adecuada para la prevención de hemartros, el segundo grado es probablemente la indicación más específica de la sinoviortesis, este procedimiento tiene su rehabilitación específica (Querol et al 2001 a, 2009). La presencia de deformidad axial y/o anquilosis fibrosa son subsidiarias de cirugía. La atrofia muscular precisa fisioterapia y la anquilosis limita la función por lo que también requiere terapia física. (Querol et al 2001 a, Rodríguez-Merchán 2001, 2010, De Kleijn et al 2006, González et al 2007, Seuser et al 2007, Pasta et al 2008 a, Bossard et al 2008, Heijnen 2008, Ghosh and Ghosh 2008, Gomis et al 2009, De la Corte and Rodríguez-Merchán 2013)

Tabla 7.- Clasificación de la artropatía hemofílica según Fernández-Palazzi

<b>Grado 1</b>	<i>SINOVITIS TRANSITORIA SIN SECUELAS</i>
<b>Grado 2</b>	<i>SINOVITIS PERMANENTE</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Aumento del volumen de la articulación</i></li> <li>▪ <i>Engrosamiento sinovial</i></li> <li>▪ <i>Limitación de movimientos</i></li> </ul>
<b>Grado 3</b>	<i>ARTROPATÍA CRÓNICA</i>
	<i>Características grado 2, añadiendo:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Deformidades axiales</i></li> <li>▪ <i>Atrofia muscular</i></li> </ul>
<b>Grado 4</b>	<i>ANQUILOSIS FIBROSA</i>

Arnold y Hilgartner (1977) describieron un estadiaje de artropatía hemofílica, aún en uso en el presente año 2016, que clasifican en cinco grados, uniendo conceptos clínicos y radiológicos y cuya descripción se resume en la Tabla 8. En dicha clasificación consideran irreversible la artropatía desde el estadio III.

Tabla 8.- Clasificación de la artropatía según Arnold y Hilgartner

<b>Estadio I</b>	Inflamación tejidos blandos secundaria a hemartrosis. No anomalías radiográficas.
<b>Estadio II</b>	Clínicamente es una hemartropatía subaguda también llamada hemartros de repetición. Se suele apreciar radiográficamente osteoporosis e hipercrecimiento epífisis (particularmente en codos y rodillas). No se aprecian quistes ni estrechamiento espacio.
<b>Estadio III</b>	Conceptos exclusivamente radiológicos: Desorganización evidente. Cartílago articular intacto. Quistes subcondrales. No estrechamiento espacio interarticular. Posible evidencia hemosiderina en líquido sinovial.
<b>Estadio IV</b>	Destrucción cartílago. Estrechamiento espacio articular.
<b>Estadio V</b>	Clínicamente restricción de la movilidad articular y posiblemente menos sangrados articulares. Radiológicamente: pérdida espacio articular y desorganización de la estructura.

Claes Pettersson (1994) describió el protocolo de evaluación ortopédica (Tabla 9), que sirvió como base para un estudio multicéntrico, en el que también participó la actual Unidad de Hemostasia y Trombosis, antes Unidad de Coagulopatías Congénitas de la Comunidad Valenciana, y en el que se citan alteraciones de la funcionalidad susceptibles de fisioterapia. Este protocolo todavía se utiliza en la actualidad junto con el protocolo de Gilbert (Tabla 10); ambos puntúan aspectos clínicos con las valoraciones muy similares, aunque el protocolo más extendido es el protocolo de Gilbert (Gilbert 1981, 1993), denominado valoración de Gilbert, si bien el uso de la terminología inglesa “score” es utilizado casi universalmente y, en la práctica, todos hablamos de Score de Gilbert.

Tabla 9.- Valoración clínica de la artropatía hemofílica (Claes Pettersson 1994)

Concepto	Puntuación
<b>Dolor crónico</b>	Ausencia, medio, moderado o severo: (0 a 3 puntos)
<b>Deformidad axial</b>	NO presencia, entre 10 y 15º y mayor: (0 a 2 puntos)
<b>Contracturas</b>	Menor o mayor de 15º : (0 o 2 puntos)
<b>Inestabilidad articular</b>	Ausencia, leve o severa: (0 a 2 puntos)
<b>Rango de movimiento</b>	Expresado en %: 0-10%, 11-33%, >33%: (0 a 2 puntos)
<b>Sinovitis</b>	Ausencia o presencia: (0 o 2 puntos)
<b>Atrofias</b>	Ausencia y mínima o presencia: (0 o 1 punto)
<b>Crujidos articulares</b>	Ausencia o presencia: (0 o 1 punto)

Tabla 10.- Valoración clínica de la artropatía hemofílica (Marvin Gilbert 1993)

Concepto	Criterio	Puntuación
Hinchazón	NO	0
	Presente	2
Atrofia muscular	Menor de 1 cm	0
	Presente mayor de 1 cm	1
Deformidad axial (rodilla y tobillo)	0 – 7º	0
	8 – 15º valgo o 0 – 5º varo	1
	15º valgo o > 5º varo	2
Crepitantes	No	0
	Presentes	1
Movilidad articular	Pérdida menor del 10% del total del recorrido	0
	Pérdida del 10 al 33% del recorrido	1
	Pérdida mayor del 33%	2
Contractura en flexión (irreductible)	Normal	0
	Menor del 15% del recorrido normal	1
	Mayor del 15%	2
Inestabilidad	No	0
	Presente. No interfiere función. No precisa férula	1
	Sí interfiere función y/o precisa férula	2

Las articulaciones que se examinan, en los protocolos estándar, son codos, rodillas y tobillos, cada una de ellas con sus particularidades de movilidad. Todos los autores coinciden en la localización de las lesiones, aunque se atribuye mayor frecuencia en rodillas, codos y tobillos siguiéndoles con clarísimas diferencias hombros, dedos, muñecas y caderas. (Brettler et al 1995, Aledort et al 1994, Querol et al 2001 a, Luck et al 2004, Rodríguez-Merchán et al 2000, 2001, 2010, Srivastava et al 2012)

### Tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas comunes en la hemofilia

En la hemofilia, tal y como hemos detallado en el apartado histórico, los primeros estudios referenciados que tratan de los trastornos del aparato locomotor datan de principios de 1800 (Otto 1803, Legg 1872, Marques y Maldonado 1976, Azorín et al 1981, DiMichele 1996). En aquel tiempo, la imposibilidad de cohibir eficientemente las hemorragias hacían impensables actuaciones ortopédicas, comunes en otras patologías y, por otro lado, la esperanza de vida en el paciente hemofílico, que se cifraba entre 10 y 15 años de media (Marques y Maldonado 1976, Levine and Brettler 1991, Brettler et al 1995, Arun and Kessler 2001), no permitía consideraciones terapéuticas en otro sentido que no fuera el hematológico.

Desde la actitud conservadora ortopédica, que implica fármacos, rehabilitación y fisioterapia, pasando por la sinoviortesis hasta la gran cirugía, que también implica recuperación funcional posterior, la solución profiláctica y terapéutica de los problemas articulares era posible mediante la corrección en el paciente de los niveles plasmáticos de factores de la coagulación. (Magallón y Villar 1992, Manco-Jhonson et al 2007)

En la experiencia de la Unidad de Hemostasia y Trombosis, las alteraciones musculoesqueléticas representan, en el paciente hemofílico, la patología más frecuente, grave e invalidante. Parecen ser la primera causa de consumo comercial de factores de la coagulación y condicionan de forma importante las actividades de la vida diaria normal, influyendo notablemente en los aspectos sociales del individuo (escolarización, ocio, trabajo, etc.) (Querol 2003). Esta opinión forma parte de los motivos del estudio que se presenta.

A continuación, en este mismo apartado, señalaremos el tratamiento del hemartros, como causa desencadenante de la sinovitis, y con mayor detalle los aspectos relacionados con el tratamiento de la sinovitis, concretamente con la sinoviortesis.

---

*Valoración y tratamiento del hemartros*

---

Valorados clínicamente signos y síntomas característicos, se consignan criterios subjetivos de formularios (scores) clásicos (Tabla 11), si bien en la descripción que se hace constar en historia clínica puede figurar el perímetro articular y signos de derrame, la posición antiálgica que adopta el paciente (Figura 19) y el rango articular útil no doloroso. Con ello se controla la evolución del problema y la adecuación del tratamiento. (Querol y Pérez-Alenda 2013)

*Figura 19.- Hemartrosis en paciente hemofílico. Imagen ecográfica y actitud en "flexo" del hemartros (posición antiálgica)*



Tabla 11.- Criterios de "hinchazón", de los diferentes "scores", en lesiones articulares de pacientes con hemofilia (Querol 2008)

Criterios de "hinchazón/ inflamación"	Puntos	Score
<p>0: <b>No</b></p> <p>2: <b>Presente</b></p> <p>S: AÑADIR a la valoración en caso de sinovitis crónica.</p>	0-2	Gilbert
<p>0= <b>No</b></p> <p>1= <b>Articulación ligeramente hinchada</b>. Inflamación escasa, está presente pero no es medible, aunque hay diferencia con la articulación sana. Referencias óseas claramente visibles.</p> <p>2= <b>Articulación hinchada</b>, firme a la palpación (sensación de dureza); hay diferencias evidentes con la articulación sana. Las referencias óseas no se visualizan bien pero pueden palpase con facilidad.</p> <p>3= La <b>articulación</b> y la zona de alrededor está <b>muy hinchada</b>, "a tensión". Las diferencias son claramente medibles y las referencias óseas no se observan y resultan difíciles de palpar.</p>	0-1-2-3	Colorado
<p>0= <b>No</b> inflamación</p> <p>1= <b>Leve</b>: Articulación ligeramente hinchada. Inflamación está presente pero escasamente palpable, no es medible, aunque hay diferencia con la articulación sana. Referencias óseas claramente visibles.</p> <p>2= <b>Moderada</b>: Articulación hinchada, firme a la palpación (sensación de dureza); hay diferencias evidentes con la articulación sana. Las referencias óseas no se visualizan bien pero pueden palpase con facilidad.</p> <p>3= <b>Severa</b>: Articulación muy hinchada, "a tensión". Las diferencias son claramente medibles y las referencias óseas no se observan y resultan difíciles de palpar.</p>	0-1-2-3	HJHS*

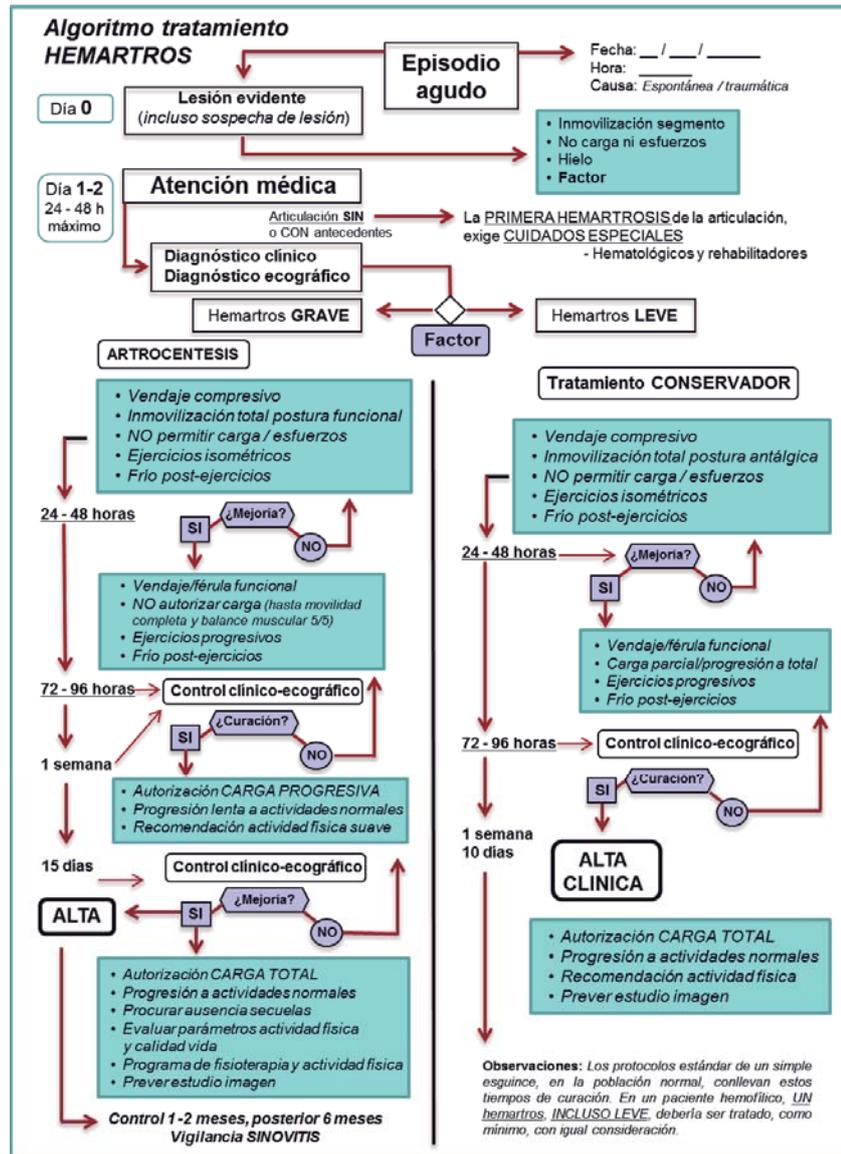
\* Hemophilia Joint Health Score

Como criterio objetivo para evaluar el hemartros, la ecografía es la herramienta de elección (Acharya et al 2008, Rodríguez Merchán et al 2011, Querol and Rodríguez-Merchán 2012, Ceponis et al 2013, Wyseure et al 2015, Dale et al 2015). Lo ideal es disponer de una imagen basal (en ausencia de lesión aguda) que se compara con la articulación que sufre el episodio agudo. Si no se dispone de imagen basal, la imagen comparativa contralateral es útil para el diagnóstico.

El algoritmo del tratamiento (Querol y Pérez-Alenda 2013) se resume en la Figura 20. La terapia sustitutiva de factor con el criterio de "refuerzo" suele mantenerse con dosis específicas hasta la recuperación total; es decir, el retorno a la actividad física, sugiere

una protección de factor superior a la pauta habitual de profilaxis, hasta comprobar la ausencia de resangrado en las actividades que implican esfuerzo.

Figura 20.- Algoritmo del tratamiento



Los hemartros “a tensión” son indicativos de artrocentesis (Figura 21), su práctica favorece la evolución tal y como se describe en el algoritmo de tratamiento.

Figura 21.- Artrocentesis en hemartros a tensión de paciente hemofílico



La prevención del hemartros implica un programa de fisioterapia que refuerce la musculatura y puede ser útil la utilización de ortesis estabilizadoras (al menos de forma ocasional), que protejan la articulación y proporcionen seguridad en las actividades de la vida diaria. (Pérez-Alenda y Querol 2013)

#### Tratamiento de la sinovitis: sinoviortesis

Los episodios repetidos de sangrado articular desencadenan la inflamación crónica de la membrana sinovial, lo que implica un deterioro funcional que requiere tratamiento. La evidencia de alteración estructural de la articulación, la sinovitis, exige un tratamiento precoz para prevenir la aparición de hemartros de repetición (Roosendaal 2003a, b, Mulder and Llinas 2004, Manco-Jhonson et al 2007, Rodríguez-Merchán 2007, 2010, 2012 b, Rodríguez Merchán et al 2007 a, b, Pasta et al 2008, Vanderhaven et al 2012)

En líneas generales, en el caso de pacientes hemofílicos, sometidos a la modalidad de tratamiento a demanda con terapia sustitutiva de factor, se recomienda la modalidad profilaxis al menos 3-6 meses, y se sugiere la conveniencia de asociar una terapéutica anti-inflamatoria y rehabilitadora. (De Kleijn et al 2006, Seuser et al 2007, López-Cabarcos et al 2009, Bossard et al 2008, De la Corte 2011, De la Corte and Rodríguez-Merchán 2013)

Además del hematológico, las medidas físicas difieren poco de las indicadas para el hemartros; significar que es en este proceso, la sinovitis, donde la acción de los corticoides y de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ofrece mayor espectacularidad (Fernández-Palazzi et al 1996, 1998, Querol y Pérez-Alenda 2013). Se insiste en que la protección hematológica sitúa al paciente hemofílico en similares condiciones a las del paciente normal y, por tanto, los efectos de los fármacos antiinflamatorios, en relación con la agregación plaquetaria, requerirían la misma consideración que en personas sin alteraciones de la hemostasia. Se recomiendan AINEs (antiinflamatorios no esteroides) inhibidores selectivos de la COX-2, por su no interferencia sobre la agregación plaquetaria y tener un buen perfil de seguridad sobre la mucosa digestiva. (Rattray et al 2006, Ghosh 2008)

La sinovitis crónica y la frecuencia de hemartros aconsejan la utilización de procedimientos más agresivos. Así pues, la sinoviortesis con radionúclidos es un método ampliamente difundido y de resultados satisfactorios (Ribbans et al 1995, Ribbans and Philips 1996, Heim et al 2001, 2004, Rodríguez-Merchán and Goddard 2001, Rodríguez-Merchán et al 2001, 2007 b, Rodríguez-Merchán and Wiedel 2001, Rodríguez-Merchán et al 2003, 2014 a, b, Rodríguez-Merchán 2007, 2010, 2013 a, De la Corte 2011.)

### Sinoviortesis

Procedimiento clínico de cirugía menor (por su componente agresivo con necesidades de asepsia extrema) que consiste en la infiltración/introducción de un radionúclido en la cavidad articular con el objetivo de regresar la hiperemia sinovial, reducir la infiltración articular, disminuir la hipertrofia y esclerosar los vasos del plexo subsinovial (Ozcan 2014, Rodríguez-Merchán and Goddard 2001).

El término de “sinoviortesis” fue introducido por Delbarre, en 1968 (Delbarre et al 1968, 1970), en relación con los tratamientos realizados a pacientes reumáticos con radioisótopos emisores de energía gamma y beta, cuyas propiedades coloidopéxicas tenían efectos beneficiosos sobre la membrana sinovial.

En cuanto a las investigaciones iniciales para evaluar las necesidades de actuación sobre la membrana articular, Swanton, en 1959, demostró la influencia del sangrado en la membrana sinovial y su relación con la destrucción articular, el proceso de la llamada “artropatía hemofílica” (Swanton 1959). Para eliminar la sinovial y actuar sobre la artropatía, la sinovectomía quirúrgica (“a cielo abierto”) permitía la visualización y prácticamente la eliminación completa de la membrana y ya, en 1968, un artículo publicado por Storti en Lancet (Storti et al 1968) señalaba su eficacia en la reducción de sangrados y la mejora en la movilidad articular.

Es conveniente señalar que la cirugía tiene sus propios riesgos. La necesidad de corrección del defecto hemostático previa a la intervención es imprescindible, lo que representaba difícil solución para detener la hemorragia quirúrgica; por lo que parecía obligada la búsqueda de métodos alternativos (Konig 1967). Por otro lado, artículos más recientes, después de Storti, publicaron la alta incidencia de complicaciones de la sinovectomía “a cielo abierto” en pacientes con hemofilia (McKollough et al 1979, Kay et al 1981). A partir de 1984, varios autores realizaron la sinovectomía por vía artroscópica, concluyendo que los resultados eran similares a la sinovectomía abierta, con una menor agresión quirúrgica. (Kim et al 1984, Wiedel 1985, 2002)

Actuaciones alternativas a la cirugía y previo a la radiosinoviortesis también tienen su historia. En el New England Journal of Medicine, en 1952, se publicaba el uso de la hialuronidasa intraarticular para el tratamiento de la hemartrosis aguda en hemofilia

(MacAuslan and Gartland 1952) y también se han referido los resultados del uso de corticoides (Shupack et al 1988) sin que los mismos ofrecieran buenos resultados a largo plazo.

Los primeros tratamientos de sinoviortesis en pacientes con hemofilia fueron realizados con oro radioactivo (Au198), su uso fue posteriormente abandonado debido a que, por su alta energía gamma (411 KeV), produce una sobreirradiación innecesaria. En la actualidad los productos más utilizados son el Itrio y el Renio. (Rodríguez- Merchán 2013 b, Rodríguez-Merchán et al 2013, 2014 a, b, De la Corte 2011, Martínez-Esteve et al 2016)

Al mismo tiempo se estaba investigando limitar los hemartros mediante procedimientos no quirúrgicos. En 1952 MacAusland y Gartland abogaron por el uso de la hialuronidasa intra-articular como tratamiento para minimizar el sangrado y disminuir su recurrencia, aunque su uso no se hizo popular. En 1988 Shupak et al publicaron una reducción subjetiva del número de hemartros con la inyección de metilprednisolona, aunque los resultados a largo plazo (5 años) fueron malos. En 1973 Menkes et al publicaron su experiencia con el uso de ácido ósmico intra-articular; los resultados fueron mixtos y su uso nunca se popularizó. La rifampicina también se ha utilizado como alternativa económica a la sinoviortesis radiactiva (Caviglia et al 1998, Rodríguez Merchán and Wiedel 2001, De la corte 2011, Rezazadeh et al 2011).

En la década de los 60 y 70, los pacientes con artritis reumatoide comenzaron a ser tratados mediante sinoviortesis, usando sustancias químicas e isótopos radiactivos (Delbarre and Menkes 1974, Ahlberg 1977). Los resultados satisfactorios del procedimiento en los enfermos con artritis reumatoide y la similitud entre la sinovitis reumática y hemofílica, hizo considerar la posibilidad de usar la sinoviortesis en pacientes con hemofilia.

En 1977 Ahlberg fue el primero en publicar su experiencia con la sinoviortesis utilizando Oro-198 (198Au) en pacientes hemofílicos; demostró que se producía una reducción de la sinovitis y de la recurrencia de sangrados, lo que relacionó con la fibrosis de la vascularización sinovial; refiere mejoría en el 85% de sus casos, un cese total de las hemorragias en el 60% de los mismos y cifra el beneficio en 3 años.

En 1993 Rodríguez-Merchán, publicó su experiencia tras 14 años utilizando el mismo isótopo, afirmando que el porcentaje de buenos resultados era mayor cuando el tratamiento se aplicaba en las primeras fases de la enfermedad. En 1991, Erken (Erken 1991) publicó sus resultados con el uso de Itrio-90 (90Y), mostrando un alto porcentaje de reducción total del dolor, y de reducción del número de hemartros.

Fernández Palazzi (1996), además de su propia experiencia recoge las comunicadas por Tezano Pinto, Erken, Horoszowski y Heim, Luck y Rivard, avalando los buenos resultados de la sinoviortesis. Rivard (1994) recopila las actuaciones con radiocoloides en hemofílicos publicadas hasta 1990. Afirma las ventajas de: procedimiento ambulatorio, bajo coste, menor consumo de factor para la realización del acto médico (sinovectomía quirúrgica o sinoviortesis), no alteración de la movilidad

articular, disminución de la hemartrosis, posibilidad de repetir el procedimiento en caso de fallo y mínimos riesgos yatrogénicos.

Rivard et al, en 1994, publicaron sus resultados con el uso de Fosforo-32 (32P) en 92 sinoviortesis. La frecuencia de los sangrados se redujo en la mayoría de los pacientes; la mitad de ellos continuaron perdiendo recorrido articular y los cambios radiográficos progresaron a pesar de la reducción de los hemartros. En este mismo año, Siegel et al publicaron su experiencia con 32P en 38 pacientes, encontrando una mejoría similar, posteriormente una nueva publicación en 2001 señala la efectividad del procedimiento y consigna los resultados de 125 sinoviortesis.

Actualmente el uso del 198Au está prácticamente en desuso por una innecesaria y posible elevada tasa nociva de radiación gamma y por el tamaño relativamente pequeño de sus partículas, que causa salida del material radiactivo a los nódulos linfáticos regionales. (Heim et al 1990)

Gilbert y Cornwall, en 2001, realizan una revisión histórica del procedimiento en hemofilia y citan la necesidad de demostrar la seguridad a largo plazo lo que representaría, según la opinión de estos autores, confirmar a la sinoviortesis como procedimiento de elección en el tratamiento de la sinovitis del paciente hemofílico. Rodríguez-Merchán et al (1997, 2001) y Fernández-Palazzi (2000) ya la consideraron como tratamiento de elección. Otros autores también la consideran tratamiento de elección. (Chew et al 2003, Schneider et al 2005, Mortazavi et al 2007, Pasta et al 2008 b, 2009, Thomas et al 2011 a, Rodríguez Merchán 2012 b, Teysler et al 2013)

En diferentes publicaciones respecto a la sinoviortesis, se constata la disminución de la frecuencia de hemartros, la efectividad (relacionada con la mejoría de los síntomas locales), el bajo coste económico, la seguridad del procedimiento (escasa complicaciones) y la facilidad de ejecución. La conclusión más importante parece ser la disminución de la frecuencia de hemartros. (Lofquist 1992, 1997, Siegel et al 1994, Caviglia et al 1998, 2001, Fernández Palazzi et al 2000, Heim et al 2001, Kresnik et al 2002, Rodríguez-Merchán et al 1993, 2000, 2003, Rodríguez-Merchán 2012, Journeycake et al 2003, Radossi et al 2003, Corrigan et al 2003, Dunn 2005, Rampersad et al 2013)

---

## Radionúclidos y sus características

---

CIS biointernacional (Schering España SA) 2015

### *Itrio 90*

---

El Citrato de itrio (90Y) es el radionúclido de más frecuente uso en articulaciones grandes, y concretamente en la articulación de rodilla para la sinoviortesis en el paciente hemofílico.

La Unidad de Hemostasia y Trombosis utiliza el producto suministrado por Schering España, que denomina “preparación inyectable de citrato de itrio (90Y), CIS bio internacional YMM-1”. Resumimos a continuación datos importantes de la ficha técnica:

Se trata de una suspensión coloidal inyectable estéril, de pH comprendido entre 5,5 y 7,5, cuyo vial presenta una actividad de 37-3700 MBq/ml (Megabequerelios por mililitro) en la fecha y hora de calibración; la fracción no filtrable de la radiactividad total es al menos igual al 85 % en la fecha de liberación, y al menos igual al 80 % en la fecha de caducidad.

**Indicaciones:**

Se cita su indicación específica para la irradiación terapéutica de la hipertrofia sinovial de la articulación de la rodilla (sinoviortesis radioisotópica) en monoartritis u oligoartritis en enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas y especialmente la poliartritis reumatoide.

En cuanto a la posología, las actividades inyectadas son habitualmente de 111 a 222 MBq por articulación. Pueden realizarse varias sinoviortesis radioisotópicas de forma simultánea o sucesiva. En caso de recidiva puede reinyectarse este radiofármaco en la articulación tras un periodo de 6 meses; y en cuanto al modo de administración, el citrato de Itrio debe ser administrado exclusivamente por vía intraarticular.

Si existe un quiste poplíteo se debe realizar una artrografía de la rodilla al menos 8 días antes de la inyección, para localizar el quiste y evitar su ruptura que crearía una comunicación entre el quiste y la cavidad articular. El procedimiento recomendado para la inyección intraarticular es el siguiente:

- Evacuación de cualquier derrame articular.
- Inyección estrictamente intraarticular.
- Inyección por la misma vía de un corticoide.
- Lavar la aguja antes de su retirada con suero salino o solución de corticoide para evitar el reflujo y la radionecrosis cutánea.

Tras la administración de este medicamento se recomienda inmovilización absoluta de la rodilla, con reposo en cama durante 2 o 3 días, para reducir la migración extraarticular del radiofármaco.

**Contraindicaciones:**

- *Contraindicaciones absolutas:*
  - Embarazo.
  - Artritis séptica.
  - Rotura de quistes sinoviales.

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- *Contraindicaciones relativas:*

En la medida de lo posible debe evitarse su administración en los niños durante el crecimiento óseo y en los adultos jóvenes en edad fértil. En pacientes con inestabilidad articular de la rodilla, destrucción grave y secuestro, puede estar justificada la administración de itrio en circunstancias especiales siempre que se realice con precaución.

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal cualificado, que esté debidamente autorizado para el uso y manipulación de radionúclidos, en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes. Los radiofármacos destinados a la administración a pacientes deben ser preparados por el usuario de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación y Uso de Radiofármacos.

En el caso de utilización de medios de contraste (artrografía), bien en el acto operatorio o en días anteriores por exploraciones previas, deben conocerse las características del medio de contraste, ya que habitualmente contienen EDTA u otros quelantes que pueden desplazar el itrio de la forma coloidal. En la Unidad de Hemostasia el medio de contraste utilizado, lomeron<sup>®</sup>, es un agente de contraste a los rayos-X, no iónico, hidrosoluble, con peso molecular de 777,09, con muy baja osmolalidad y viscosidad, extremadamente estable tanto a la esterilización al calor como al almacenamiento prolongado a la temperatura ambiente, y sin el agente quelante (EDTA).

Debido al riesgo potencial de migración del radiofármaco fuera de la articulación, la inyección de citrato de itrio está absolutamente contraindicada durante el embarazo. Cuando se pretende administrar un radiofármaco a una mujer en edad fértil es importante determinar si está embarazada o no. Toda mujer que presente un retraso en la menstruación debe considerarse que está embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre su posible embarazo (si la mujer ha perdido el período, o si es muy irregular, etc.) debe ofrecerse al paciente el empleo de técnicas alternativas sin radiaciones ionizantes (si las hubiese). Sin embargo, si la sinoviortesis radioisotópica resulta indispensable en una mujer en edad fértil, es imprescindible el uso de un método contraceptivo eficaz que debe prolongarse varios meses después del tratamiento.

Antes de administrar este medicamento a una madre que está amamantando a su hijo/a debe considerarse la posibilidad de retrasar razonablemente el procedimiento hasta que la madre haya suspendido la lactancia.

Para todos los pacientes la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada por el beneficio esperado. La actividad administrada debe corresponder a la menor dosis de radiación posible que sea compatible con el resultado terapéutico esperado. La exposición a las radiaciones ionizantes está vinculada a la inducción de cáncer y a un potencial desarrollo de defectos hereditarios. La dosis de radiación resultante de la irradiación terapéutica puede aumentar la incidencia de cáncer o de mutaciones. En todos los casos es necesario asegurar que los riesgos de la radiación son inferiores a los de la propia enfermedad.

En alrededor del 2 % de los casos se puede observar una reacción febril transitoria durante las 24 horas siguientes a la sinoviortesis radioisotópica. Se han observado algunos casos de reacciones alérgicas. La inyección de coloide radiactivo puede ser dolorosa en algunos casos.

Varias horas o días después de la sinoviortesis radioisotópica puede producirse una inflamación llamativa en la articulación, que puede tratarse con analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos. Tras la sinoviortesis radioisotópica es poco frecuente que se produzca necrosis cutánea y pigmentación dermoepidérmica negruzca. Esta reacción adversa puede aparecer tras el reflujo del producto a través de la aguja, o si la inyección se administra demasiado cerca de una rotura de la articulación debido a una biopsia sinovial o a una artroscopia.

Las infecciones de la articulación secundaria después de una sinovectomía por radiación son excepcionales.

***Propiedades farmacológicas:***

El itrio ( $^{90}\text{Y}$ ) es un radionúclido con un periodo de semidesintegración de 2,7 días que emite radiación  $\beta$  con una energía máxima de 2,2 MeV, y con un recorrido medio de 3,6 mm en los tejidos blandos (máximo de 11 mm) y un recorrido medio en el cartílago de 2,8 mm (máximo de 8,5 mm).

Tras la inyección intraarticular, los coloides radiactivos son fagocitados por las células sinoviales superficiales. Desde el primer día se observa necrosis de la capa sinovial superficial debido a la irradiación. La fibrosis sinovial es evidente tras un período de varios meses, con reducción de los infiltrados inflamatorios, del tamaño y del número de pliegues sinoviales y del espesor de la capa subyacente. Sin embargo, pueden persistir zonas de sinovitis que provoquen la reconstitución de una neomembrana sinovial, con o sin sinovitis atenuada persistente. Esta evolución histológica transcurre paralelamente a la resolución gradual de los signos clínicos de inflamación articular. No se conoce bien el mecanismo de acción del radiocoloide en

los derrames malignos. La eficacia de estas sustancias puede obedecer a su efecto letal sobre las células malignas flotantes libres. También se ha sugerido que su efecto beneficioso puede ser el resultado de la irradiación de las siembras en la superficie serosa maligna o del efecto de radiación específico sobre las superficies mesoteliales.

***Datos farmacéuticos:***

La fecha y hora de caducidad se indican en el embalaje exterior y en cada envase. El periodo de validez máximo después de abrir el envase por primera vez es de 24 horas. El producto no debe utilizarse después de la fecha y hora de caducidad indicadas en la etiqueta.

Una vez abierto el envase, el producto debe conservarse entre 2°C y 8°C. El almacenamiento debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

***Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:***

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben adoptarse las medidas de protección radiológica conforme a la legislación nacional. La eliminación del material no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

***Dosimetría:***

Para una actividad administrada de 222 MBq de itrio-90 inyectada en la articulación de la rodilla, en un área sinovial de 150 cm<sup>2</sup>, se obtiene una dosis absorbida de 50 Gy a una profundidad de 2,5 mm. Más allá del tejido sinovial, que constituye el órgano diana, los ganglios linfáticos regionales reciben la máxima radiación. Esta se reduce considerablemente a un nivel aceptable prescribiendo sistemáticamente reposo en cama durante 2 o 3 días para reducir la migración extraarticular del radiofármaco y así reducir su captación por los ganglios linfáticos. Por tanto, la irradiación media de los ganglios linfáticos inguinales tras la sinoviortesis radioisotópica de la rodilla con 222 MBq de itrio-90 asciende a 2 Gy con el reposo en cama.

La actividad administrada de 185 MBq de itrio-90 inyectado en la rodilla proporciona una radiación de aproximadamente 0,13 Gy para el cuerpo completo, y de 0,05 Gy para el hígado. En la sinoviortesis radioisotópica de la rodilla con itrio-90, la dosis absorbida por las gónadas es de 1,1 cGy/MBq. Actualmente no se dispone de otros datos dosimétricos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

## Renio

---

En la Unidad de Hemostasia y Trombosis, el Sulfuro de renio ( $^{186}\text{Re}$ ) se utiliza para las articulaciones de codos y tobillos.

Previa decisión en sesión clínica, el Renio es utilizado en niños y jóvenes; en este caso se requiere indicación expresa en el consentimiento informado, de que la ficha del producto expresa como contraindicación la utilización del renio en población pediátrica (menor de 18 años de edad), niños y jóvenes en periodo de crecimiento óseo.

### **Composición cualitativa y cuantitativa**

El renio-186 ( $^{186}\text{Re}$ ) es un emisor de radiación beta negativa (energías máximas: 939,4 KeV) y radiación gamma de baja intensidad (energía: 137,15 KeV). Su periodo de semidesintegración es de 3,7 días.

Medicina nuclear facilita, para administración por vía intraarticular (con un contenedor acondicionado, blindado y plomado), una suspensión inyectable de sulfuro de renio ( $^{186}\text{Re}$ ) coloidal estéril, apirógena y biodegradable, de pH comprendido entre 3,5 y 5,5, en la cual al menos un 95% de las partículas tienen un tamaño superior a 50 nm.

### **Indicaciones:**

Las indicaciones terapéuticas generales del producto son el tratamiento de la artritis reumatoide a nivel de articulaciones de hombros, codos, muñecas, tobillos y caderas. Su posología en base a la articulación a tratar es:

- 70 MBq para hombro, codo, muñeca y tobillo.
- 110 MBq para cadera.

Pueden realizarse varias sinoviortesis radioisotópicas de forma simultánea o sucesiva. Al igual que el Itrio, en caso de recidiva de la sintomatología que fue causa de su utilización, puede reinyectarse este radiofármaco en la misma articulación tras un periodo de 6 meses.

### **Contraindicaciones:**

- En embarazo o lactancia.
- En niños y jóvenes en período de crecimiento óseo.
- En pacientes con artritis séptica o rotura de la cápsula sinovial.
- En caso de inyección intraarticular simultánea en la cadera de un corticoesteroide de liberación prolongada en forma microcristalina, como hexacetónido de triamcinolona. Esta inyección simultánea puede entrañar una

posible reacción inflamatoria con necrosis de la cabeza femoral por hipovascularización.

- En caso de hipersensibilidad al sulfuro de renio ( $^{186}\text{Re}$ ) o a alguno de los excipientes del sulfuro de renio ( $^{186}\text{Re}$ ) coloidal CIS bio international.

El modo de administración, obviamente de forma exclusiva por personal autorizado, es el mismo que el señalado en el Itrio, con las mismas contraindicaciones (excepción de la población pediátrica), advertencias y reacciones adversas.

Respecto a las propiedades farmacocinéticas del renio, al igual que ocurre con el Itrio, la forma coloidal de la preparación favorece la fagocitosis de renio-186 ( $^{186}\text{Re}$ ), permitiendo la concentración en la membrana sinovial e induciendo gradualmente fibrosis.

### **Dosimetría**

La administración intraarticular de 70 MBq de renio-186 ( $^{186}\text{Re}$ ) libera una dosis de unos 24 mGy en sangre y alrededor de 15 a 30 mGy en cuerpo entero. La dosis eficaz es de 2,3 mSv/MBq.

Los únicos órganos visibles en un rastreo gammagráfico tras la administración intraarticular de renio-186 ( $^{186}\text{Re}$ ) son el hígado y los ganglios linfáticos para los cuales la cantidad relativa de radiactividad en comparación con la radiactividad presente en el cuerpo entero en el mismo periodo son  $1,1 \pm 0,9 \%$  y el  $4,4 \pm 5,1 \%$  respectivamente a las 24 horas después de la administración.

Conviene repetir que la administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben adoptarse las medidas de protección radiológica conforme a la legislación nacional.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

---

## **Características generales del procedimiento**

---

### ***Sinoviortesis en pacientes con hemofilia***

---

La sinoviortesis, es decir, el procedimiento de infiltración intraarticular de un radionúclido, exige como mínimo <sup>(De la Corte 2011):</sup>

1. Extremar las medidas de asepsia para prevenir infecciones,
2. Confirmar la introducción del líquido en la cavidad articular y

3. Mantener una inmovilización del segmento articular durante 24-48 horas.

Además, requiere la administración previa de una terapia sustitutiva que permita alcanzar una concentración plasmática del factor deficitario de 75-80 UI/dl, la cual se deberá mantener a un nivel superior a 50 UI/dl, durante una semana. La fisioterapia de las primeras 48 horas consiste exclusivamente en la práctica de ejercicios isométricos y la aplicación de hielo sobre el vendaje de la zona afectada, 3-4 veces por día, 10-15 minutos cada vez. A las 48 horas post-sinoviortesis se autoriza la movilidad completa y esfuerzos suaves mediante ejercicios activos de resistencia progresiva hasta alcanzar la situación musculoesquelética previa a la hemartrosis. En las articulaciones de miembros inferiores a partir de las 48 horas se autoriza la deambulación y la carga parcial con dos bastones ingleses, progresando a carga total y actividades normales de la vida diaria, que habitualmente se consiguen en un plazo máximo de una semana. (Querol et al 2001 a, c)

Los beneficios presumibles de la sinoviortesis son: disminución de la inflamación sinovial (en un plazo entre 2 y 6 meses), disminución del dolor y reducción de la frecuencia hemorrágica. Sus posibles efectos no deseados pueden ser: artritis por defecto de técnica o en pacientes con inmunodepresión; disminución de movilidad articular; radiodermatitis, radionecrosis, escaras y fístulas; riesgo de irradiación gonadal en edad fértil y alteraciones radiobiológicas, como mutaciones genéticas insignificantes y cambios cromosómicos transitorios en células periféricas. (De la Corte 2011)

La sinoviortesis con radiocoloides betaemisores ha demostrado su eficacia clínica con un bajo coste económico, riesgos mínimos y escasa o nula necesidad de hospitalización (Delbarre et al 1970, Siegel et al 1994, Gilbert and Cornwall 2001, Querol et al 2001, Rodríguez Merchán 2003 c, Rodríguez-Merchán et al 2007 b, 2014 a, b, Bossard et al 2008, Teyssler et al 2013, Rampersad et al 2013). Mejora la calidad de vida del paciente hemofílico por dos razones fundamentales 1) por su mínima repercusión en las actividades normales del paciente, que puede reanudarlas a los pocos días post-intervención y 2) porque en la mayoría de las ocasiones reduce la incidencia hemorrágica o, en todo caso, no aumenta la misma (Querol et al 2001 a, c De la Corte 2011, Jiménez V et al 2013).

En pacientes hemofílicos con inhibidores a los factores VIII o IX, en los que la terapéutica sustitutiva con factores de la coagulación pierde su eficacia, parcial o totalmente, la sinoviortesis ha demostrado ser una técnica eficaz y especialmente útil para disminuir la frecuencia de sangrados (Rodríguez-Merchán et al 1993, 2000, 2003, 2007 b, 2016, Siegel et al 1994, 2001, Caviglia et al 1998, 2001, Heim et al 2001, Kresnik et al 2002, Radossi et al 2003, Corrigan et al 2003, Journeycake et al 2003, Dunn 2005, Bossard et al 2008, Pasta et al 2008, 2009, Teyssler et al 2013, Rampersad et al 2013, Querol-Giner et al 2016). La práctica de la sinoviortesis en estos pacientes debe llevarse a cabo tan pronto como se demuestra una hipervascularización sinovial, aunque, debido al riesgo hemorrágico que presentan este tipo de pacientes, siempre debe realizarse en un centro especializado en el tratamiento de la hemofilia. En hemofílicos VIH positivos o

con hepatitis, en los que la sinovectomía pueda estar contraindicada, la sinovitis puede ser el procedimiento de elección.

La sinoviortesis, al igual que la sinovectomía, aunque disminuye la incidencia de hemartrosis, no parece impedir la progresión del deterioro articular, aunque tal vez retrase el mismo y, por tanto, demore la presentación de los estadios finales de la artropatía hemofílica. (Rivard et al 1994)

-----

Completada la introducción y, consecuentemente, una vez referido el marco teórico, describimos a continuación la hipótesis del trabajo y los objetivos del mismo.

hipótesis y objetivos



## Hipótesis

En la población hemofílica, la sinoviortesis es una opción terapéutica que actúa sobre la disminución de la frecuencia hemorrágica y puede influir positivamente sobre el proceso degenerativo articular.

Y los objetivos consisten en:

### Objetivos

- 1) Objetivar la prevalencia de la sinovitis en los pacientes hemofílicos de la Comunidad Valenciana, controlados por la Unidad de Hemostasia y Trombosis.
- 2) Determinar que problemas constituyen el principal motivo de atención en la consulta clínica de hemofilia.
- 3) Evaluar la eficacia de la sinoviortesis respecto a la frecuencia hemorrágica en el paciente con hemofilia.
- 4) Determinar el efecto de la sinoviortesis en relación con la progresión de la artropatía en los pacientes con hemofilia.
- 5) Evaluar la metodología exploratoria clínica y radiológica mediante las puntuaciones (scores) de Gilbert y Pettersson.
- 6) Determinar la presencia de la artropatía en la población de la comunidad Valenciana afecta de hemofilia grave.



material y métodos



## Material y métodos

El estudio se ha llevado a cabo en la Unidad de Hemostasia y Trombosis (UHT) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. Este centro está designado oficialmente por la World Federation of Haemophilia (WFH) como “Centro Internacional de Entrenamiento en Hemofilia” y es, además, centro de referencia asistencial de la Comunidad Valenciana; controla y asiste a toda la población hemofílica de la comunidad y participa en los comités de expertos de prácticamente todas las líneas de estudio e investigación sobre la hemofilia en España.

A continuación, se describe inicialmente el protocolo de atención en consulta y procedimientos de rutina en la atención clínica de la UHT, las pautas hematológicas estándar, junto con las específicas de sinoviortesis, y el detalle de las exploraciones habituales, que permiten el diagnóstico y control evolutivo de las lesiones musculoesqueléticas características de la patología en cuestión.

Se detalla expresamente el procedimiento de la SINOVIORTESIS, describiendo su protocolo y, seguidamente, se detalla el método de recogida de datos y variables para finalizar puntualizando los métodos estadísticos utilizados.

En cuanto a los aspectos ético-legales, se cumple la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/99 y el estudio fue autorizado por la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe y el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia (Anexos 1 y 2).

Los procedimientos de sinoviortesis se han efectuado en el Hospital La Fe, por personal de la Unidad de Hemostasia y Trombosis, en colaboración con el Servicio de Medicina Nuclear y el Servicio de Radiología. Los residentes de la especialidad de Rehabilitación reciben formación en la técnica y también son formados médicos de diferentes partes del mundo a través de becas que proporciona la WFH.

### *Características del estudio*

Planteamos un estudio observacional y se recogen datos retrospectivos de los pacientes hemofílicos, atendidos en procesos de sinoviortesis, desde septiembre de 2004 hasta julio de 2015, y los datos observacionales de las exploraciones protocolizadas y realizadas en las revisiones del periodo: agosto 2014 hasta julio 2015.

### *Población de estudio*

#### ❖ Pacientes afectos de hemofilia

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes hemofílicos A y B que reciben asistencia y control regular en la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitario y Politécnico La FE de Valencia (UHT).
  - Pacientes afectos de hemofilia que han precisado procedimientos de SINOVIORTESIS, desde 2004 hasta junio de 2015.
- Criterios de exclusión:
  - Pacientes que no han recibido atención médica o no han sido controlados en la UHT en el periodo de 2009 a 2015 (pacientes considerados “no activos” en el censo correspondiente a 2015).

### *Método*

En este apartado se describe la metodología de la visita estándar en consulta para la obtención de datos previos y las características de su modalidad de tratamiento hematológico, las exploraciones realizadas clínica, radiológica y ecográfica y la constatación de los procesos hemorrágicos sufridos, pre y post-procedimiento sinoviortesis. Seguidamente, se describe el procedimiento de sinoviortesis y la indicación específica del procedimiento y el protocolo de SINOVIORTESIS de la UHT.

#### Visita programada en consulta: revisión estándar

---

En los pacientes hemofílicos se programan revisiones estándar, una, dos o tres veces al año. El criterio básico para el número de revisiones programadas es la gravedad de la hemofilia y la incidencia de lesiones.

#### ■ *Revisiones durante la infancia*

---

La norma general para la programación de visitas durante la infancia es de: Hemofílicos graves y moderados, tres visitas anuales y hemofílicos leves, una visita anual. El objetivo básico es adaptar la terapéutica sustitutiva de los pacientes graves, para la modalidad “profilaxis”. En esta primera fase, para el entrenamiento de los familiares en la

modalidad de autotratamiento, el número de visitas puede aumentarse significativamente.

---

**■ Revisiones de los pacientes en profilaxis**

En todos los pacientes en modalidad de tratamiento “Profilaxis” se programa un mínimo de una visita anual.

---

**■ Revisiones en la edad adulta**

El criterio de edad adulta lo relacionamos con la edad aproximada de terminación del crecimiento óseo y lo consideramos a partir de los 18 años. El mínimo de visitas, en los pacientes graves, es de una al año. En el caso de la hemofilia leve, los pacientes que no presentan lesiones pueden posponer sus revisiones, reduciendo la frecuencia de controles hasta una visita cada 5 años.

---

**■ Pacientes “no activos”**

Cuando un paciente no acude a revisión de control, en un periodo máximo de 5 años se considera paciente NO ACTIVO.

Este tipo de pacientes son generalmente pacientes leves, que fueron diagnosticados de hemofilia, pero que no han precisado tratamiento con terapia sustitutiva de factor. También pueden ser transeúntes, es decir, hemofílicos de otras comunidades o países, que ocasionalmente han visitado o permanecido por cortos espacios de tiempo en la Comunidad Valenciana y que, sabedores del reconocimiento oficial de la UHT por parte de la Federación Mundial de Hemofilia, han deseado darse a conocer en la Unidad para prevenir emergencias.

Todos los pacientes “no activos” han sido excluidos de los datos que se presentan.

---

**Pautas hematológicas**

Todos los pacientes han sido inicialmente estudiados por el hematólogo y, acorde con su nivel de factor circulante en plasma, se encuentran en una de las modalidades de tratamiento descritas en la Tabla 12 (básicamente “profilaxis” o “demanda”). La administración de concentrados comerciales de factores de la coagulación constituye la terapia base para la prevención y control de las hemorragias en general y consecuentemente, la profilaxis y tratamiento de los episodios relacionados con el

sistema musculoesquelético: hematomas musculares, hemartrosis, sinovitis y artropatía hemofílica.

El conocimiento de la modalidad de tratamiento del paciente y su constatación previa a cualquier procedimiento clínico, al igual que la fecha y hora de la última administración de factor, es imprescindible para exploraciones o actuaciones clínicas. El riesgo de sangrado es siempre un factor a considerar.

La pauta hematológica específica para la sinoviortesis se detalla en la descripción literal del protocolo de sinoviortesis de la UHT.

Tabla 12.- Modalidades de terapéutica sustitutiva de factores de la coagulación y fisioterapia.

<b>Terapia domiciliaria</b>	Aplicación domiciliaria de terapéutica sustitutiva: productos concentrados de factor derivados de plasma o productos de tecnología recombinante, bajo estricta supervisión médica hospitalaria. Los episodios hemorrágicos que afectan la función musculoesquelética llevan implícita la realización de fisioterapia.
<b>Tratamiento "a demanda"</b>	Aplicación de la terapéutica sustitutiva, posterior y lo más tempranamente posible al accidente hemorrágico. Fisioterapia sintomática.
<b>Profilaxis</b>	Aplicación de la terapéutica sustitutiva con anticipación o como prevención de episodios hemorrágicos para la prevención de la artropatía hemofílica. Ejercicios físicos (fisioterapia) y deporte adecuado para una buena forma física.
<b>Profilaxis primaria</b>	Inicio de la terapéutica sustitutiva antes de la evidencia en el paciente hemofílico de ningún episodio hemorrágico, generalmente a partir del primer año de edad. Fisioterapia preventiva de lesiones.
<b>Profilaxis secundaria</b>	Inicio de la terapéutica sustitutiva a partir de la aparición de episodios hemorrágicos, generalmente uno o dos hemartros en alguna articulación. Fisioterapia de refuerzo en articulación diana y preventiva de lesiones en el resto de articulaciones.
<b>Profilaxis periodos limitados</b>	Aplicación de profilaxis generalmente dirigida a la prevención de episodios hemorrágicos que se repiten en una articulación concreta. Fisioterapia específica para la articulación problema.

### *Protocolo global de atención clínica en la UHT*

La sección de rehabilitación de la UHT, que atiende al paciente en la visita programada, utiliza una ficha resumen de "REVISIÓN ANUAL" cuya primera imagen

gráfica destaca la presencia, sí o no, de articulación alterada con datos constatados en historia (Figura 22).

Figura 22.- Ficha “resumen” de revisión anual en la que figuran las puntuaciones finales de cada uno de los scores (anexos).

**FICHA DE REVISIÓN ANUAL**

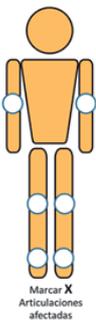
FECHA visita: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Talla: \_\_\_ cm. Peso: \_\_\_ Kg.

Fecha de la última visita (FUV): \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Consumo factor desde FUV hasta hoy: \_\_\_ UI

Tipo de hemofilia:  
 Modalidad de tratamiento: Profilaxis / Demanda    Inhibidores: Sí / NO    Factor:  
 Consumo factor TOTAL: \_\_\_\_\_

Datos biográficos:  
 APELLIDOS \_\_\_\_\_  
 Nombre \_\_\_\_\_  
 Fecha nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Fecha última administración factor: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Localización último episodio hemorrágico: \_\_\_\_\_  
 Fecha último episodio hemorrágico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_



Marcar X  
Articulaciones  
afectadas

	CODOS		RODILLAS		TOBILLOS					
	Der	Izq	Der	Izq	Der	Izq	Der	Izq	Der	Izq
1.- Total hemartros (histórico)										
Puntuación*										
Hemartros periodo										
Hematomas										
ARTROPATIA CLINICA										
2.- Presente en:										
Score										
Fecha:										
ALTERACION ECOGRAFICA										
3.- Presente en										
Score										
Fecha:										
ARTROPATIA RMN										
4.- Presente en										
Score										
Fecha:										
Rx convencional										
5.- Presente en										
Score										
Fecha:										
DENSITOMETRIA										
6.- Alteración si/no										
Fecha:										

(1) \* Total hemartros (Puntuación 0=0; 1=1-3; 2=3-5; 4=5-10; 5=≥10)  
 (2) Afectación presente: 1; Normalidad 0. En casilla "score" puntuación correspondiente a Gilbart score o HHS 2.1  
 (3) Afectación presente: 1; Normalidad 0. En casilla "score" puntuación correspondiente a Score ECO: 0 normal; 1 alteración estructural; 2 derame  
 (4) Afectación presente: 1; Normalidad 0. En casilla "score" puntuación correspondiente a Denverscore  
 (5) Afectación presente: 1; Normalidad 0. En casilla "score" puntuación correspondiente a Betscop score  
 (2) Alteración presente: 1 = Sí; Normalidad 0 = No.

Observaciones:

1) Se confirman y constatan inicialmente los siguientes datos: Tipo de hemofilia, modalidad de tratamiento, fecha de la última visita y periodo intervisitas; el registro de los consumos de factor, talla y peso del individuo y consignación de datos biográficos y analíticos. Son funciones que asume el personal de enfermería y deben constar en la historia del paciente.

2) Se confirman y registran: Número de hemartros y número de hematomas, en el último periodo, y su localización.

3) Los siguientes cuatro ítems corresponden a la consignación del valor y fecha de la exploración correspondiente:

- A) Artropatía clínica (alteración sí: 1 o no: 0, y los datos del score de Gilbert o HJHS 2.1). (Gilbert 1993, Hillard et al 2006, Feldamn et al 2011)
- B) Ecografía (alteración sí: 1 o no: 0, y los datos del score de la UHT).
- C) Resonancia magnética (alteración sí: 1 o no: 0, y los datos del score de Denver). (Kilcoyne and Nuss 2003)
- D) Radiología convencional (alteración sí: 1 o no: 0, y los datos del score de Pettersson) (Pettersson 1993).
- E) Densidad de masa ósea (alteración sí: 1 o no: 0, y el diagnóstico de normalidad, osteoporosis u osteopenia).

En el esquema gráfico del sujeto de la ficha de revisión anual, en los círculos que representan las articulaciones, se marcan las alteradas, lo que permite una visualización rápida del conjunto de articulaciones lesionadas y sanas.

La puntuación positiva en cualquiera de los apartados se corresponde con la consideración de alteración musculoesquelética y necesidad de control específico.

#### *Detalle de las exploraciones clínicas y de imagen*

Los datos específicos que se recogen para la valoración clínica, que se exploran anualmente para completar los “scores” son los siguientes:

- 1) **Volúmenes articulares** (Valoración de la inflamación).
- 2) **Volúmenes musculares** (Trofismo muscular).
- 3) **Movilidad articular** (Recorridos articulares: Flexo-extensión y evaluación de contracturas en flexión).
- 4) **Alineación articular** (Deformidades axiales).
- 5) **Estabilidad funcional** (Por lesiones ligamentosas o disfunción articular por alteración ósea).
- 6) **Crepitantes articulares** (Ruidos audibles y/o palpables durante la movilidad articular).
- 7) **Dolor** (En reposo o durante la movilidad o la carga).
- 8) **Balance muscular** (Fuerza muscular).
- 9) **Ortesis** (Utilización de ayudas para mejorar el dolor, la movilidad o la marcha).
- 10) **Marcha** (Posibilidades de autonomía en la marcha normal, apoyo monopodal, salto o carrera).

Los datos que se obtienen, para cada articulación (codos, rodillas, tobillos), permiten cumplimentar diferentes scores (de los recomendados por la WFH). En nuestro estudio la puntuación clínica se corresponde con los valores que proporciona el Score de Gilbert (Gilbert 1993) y se cumplimenta acorde con la ficha que se detalla a continuación (Figura 23).

Figura 23.- Ficha correspondiente al Score de Gilbert.

Paciente:	Fecha nacimiento:	Fecha exploración:													
Score de Gilbert (formulario en español, adaptado del original)		Codos		Rodillas		Tobillos									
Score		R	L	R	L	R	L								
Fecha última hemartrosis →							Observaciones								
<b>1. - Hinchazón</b>	0-2														
0: No 2: Presente 5: AÑADIR a la valoración en caso de sinovitis crónica															
<b>2. - Atrofia muscular</b>	0-1														
0: No o mínima (< 1 cm) 1: Presente															
<b>3. - Deformidad axial</b>	0-1-2														
Medición sólo en rodilla o tobillo															
<table border="0"> <tr> <td><b>Rodilla</b></td> <td><b>Tobillo</b></td> </tr> <tr> <td>0: Normal = 0-7° varo</td> <td>0: No deformidad</td> </tr> <tr> <td>1: 8-15° valgo o 0-5° varo</td> <td>1: ≤ 10° valgo o ≤ 5° varo</td> </tr> <tr> <td>2: &gt;15° valgo o &gt;5° varo</td> <td>2: &gt; 10° valgo o &gt; 5° varo</td> </tr> </table>		<b>Rodilla</b>	<b>Tobillo</b>	0: Normal = 0-7° varo	0: No deformidad	1: 8-15° valgo o 0-5° varo	1: ≤ 10° valgo o ≤ 5° varo	2: >15° valgo o >5° varo	2: > 10° valgo o > 5° varo						
<b>Rodilla</b>	<b>Tobillo</b>														
0: Normal = 0-7° varo	0: No deformidad														
1: 8-15° valgo o 0-5° varo	1: ≤ 10° valgo o ≤ 5° varo														
2: >15° valgo o >5° varo	2: > 10° valgo o > 5° varo														
<b>4. - Crepitantes</b>	0-1														
0: NO 1: Presentes															
<b>5. - Recorrido articular deficitario</b>	0-1-2														
0: Pérdida del 10% del total FROM 1: Pérdida del 10-33.3% del total FROM 2: Pérdida > del 33.3% del total FROM															
<b>6. - Contractura en flexión</b>	0-2														
Medición sólo en cadera, rodilla o tobillo 0: > 15° FFC 2: ≥ 15° FFC en cadera o rodilla o equino en tobillo															
<b>7. - Inestabilidad</b>	0-1-2														
0: NO 1: Observada durante el examen pero no interfiere la función y tampoco requiere compresivo o férula (Bracing) 2: Inestabilidad que crea un déficit funcional o requiere compresivo o férula															
<b>Total score</b>		<b>12</b>													
Abreviaturas: R: Derecha (Right); L: Izquierda (Left); FROM: Rango completo de recorrido articular (Full Range of Motion); FFC: Contractura fija en flexión (Fixed Flexion Contracture)															

La radiografía convencional se realiza cada 5-7 años comenzando en la edad infantil a partir de la presencia de hemartros de repetición o, en ausencia de lesiones articulares, a partir de los 18 años, para valorar la existencia de posibles lesiones ocasionadas por hemartrosis subclínicas.

Los datos que se valoran para cada articulación (Figura 24) se puntúan acorde al "Score de Pettersson" (Pettersson 1980 y 1994).

Figura 24.- Ficha correspondiente al Score de Pettersson.

**Escala de Pettersson para la valoración de la ARTROPATIA HEMOFÍLICA**

Paciente: \_\_\_\_\_

Puntuación TOTAL:  (x 6 articulaciones; Máximo: 78 puntos)      Fecha exploración IMAGEN: \_\_\_\_\_

Datos a evaluar en Rx anteroposterior y lateral	Puntos	CODOS		RODILLAS		TOBILLOS					
		Der	Izq	Der	Izq	Der	Izq	Der	Izq	Der	Izq
<b>Osteoporosis</b> 0: No 1: Presente	0-1										
<b>Ensanchamiento epifisis</b> 0: No 1: Presente	0-1										
<b>Irregularidad superficie subcondral</b> 0: No 1: Afección parcial 2: Total	0-1-2										
<b>Estrechamiento espacio articular</b> 0: No 1: > 1 mm 2: < 1mm	0-1-2										
<b>Quistes subcondrales</b> 0: No 1: Un quiste 2: Dos o más	0-1-2										
<b>Erosión márgenes articulares</b> 0: No 1: Presente	0-1										
<b>Incongruencia ósea</b> 0: No 1: Leve 2: Pronunciada	0-1-2										
<b>Deformidad articular</b> 0: No 1: Leve 2: Pronunciada	0-1-2										
<b>Score de Pettersson:</b> (Máximo 13 puntos en cada articulación)											

La resonancia magnética no se realiza de forma protocolizada. Constituye una exploración para el diagnóstico de confirmación de procesos de evolución tórpida en articulaciones concretas; no obstante, si se dispone de la prueba y la misma ofrece resultados de artropatía, se consignan sus datos.

La ecografía se realiza de forma rutinaria cada año. La imagen del corte base, protocolizado para cada articulación, sirve de referencia para la evidencia de procesos agudos y permite el diagnóstico de sinovitis.

El protocolo exploratorio de ecografía se describe en el apartado sinoviortesis, por constituir una prueba básica en la decisión terapéutica de su procedimiento.

El criterio terapéutico de sinoviortesis se basa, principalmente, en la presencia de hemartros de repetición, no resueltos con la terapia sustitutiva de factor, y la evidencia de sinovitis (como alteración de partes blandas, diferentes a la ecoestructura de normalidad) identificada en ecografía.

*Indicación de sinoviortesis*

Sentada la indicación de sinoviortesis (confirmación de sinovitis por clínica e imagen, y/o constancia de hemartros pese a la terapia sustitutiva de factor) y obtenido el consentimiento informado (Anexo 3), el paciente es citado para ingreso de corta estancia (máximo 24 horas, salvo excepciones).

El procedimiento puede ser realizado de forma ambulatoria; no obstante, la UHT estandariza un ingreso de corta estancia para facilitar el control durante las primeras 24 horas y para adecuar las recomendaciones al respecto de los productos radioactivos, evitando, en las primeras horas, la proximidad del paciente a niños o mujeres embarazadas.

Previo al proceso, sistemáticamente se obtiene una imagen ecográfica de la articulación problema que determina la presencia de la alteración estructural, hipertrofia sinovial y la presencia del derrame. La imagen de la sección longitudinal que se obtiene corresponde a las siguientes características (Aznar et al 2011, Querol and Rodríguez-Merchán 2012, Aznar et al 2015).

**CODOS** (Figura 25): Posición en flexión de 90°. Corte longitudinal en la zona media, utilizando como referencia la inserción tendón del tríceps visualizando parte del olecranon observando la “V” (almohadilla grasa) que conforma la sombra que proporciona el olecranon, el borde inferior del tríceps y el cóndilo humeral.

Figura 25.- Protocolo exploratorio ecográfico del codo.



**RODILLAS** (Figura 26): Posición en flexión 20-30°. Corte longitudinal en la zona media, utilizando como referencia el polo superior de la patela con la inserción tendón cuadriceps, y visualizando la almohadilla grasa y la cortical femoral.

Figura 26.- Protocolo exploratorio ecográfico de la rodilla



**TOBILLOS** (Figura 27): Posición en equino 10-20°. Corte longitudinal en la zona correspondiente al tendón del extensor del hallux, cuya visualización conforma un “triángulo de almohadilla grasa”, junto con la cabeza de la tibia y el cuello del astrágalo.

Figura 27.- Protocolo exploratorio ecográfico del tobillo



Se requiere la solicitud del radionúclido al Servicio de Medicina Nuclear (anexo 4) con un mínimo de 15 días de antelación a la fecha prevista de la intervención. La confirmación de la recepción del producto es corroborada con 3-4 días de antelación y en ese momento, desde la UHT, el paciente es avisado para que acuda al hospital en la fecha concertada.

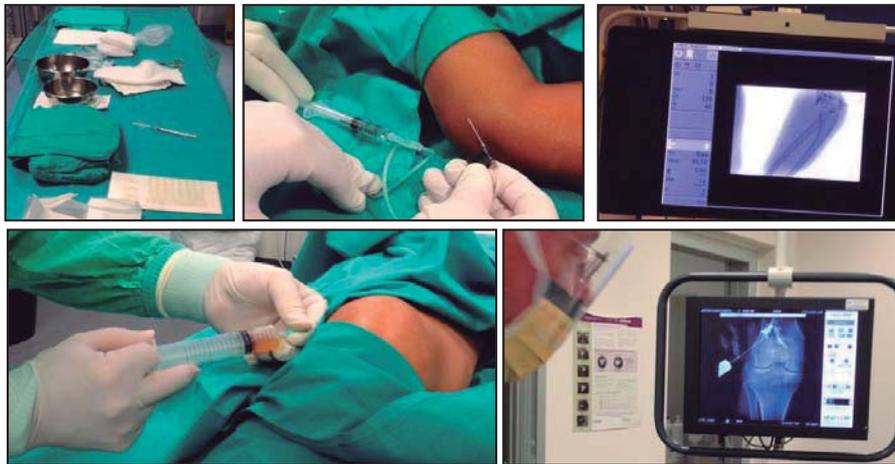
En cuanto a la cobertura hemostática, los pacientes con hemofilia reciben la protección adecuada del factor deficitario, prescrita por el hematólogo de la UHT. En pacientes con hemofilia A, se administran 40-50 UI/Kg de concentrados de Factor VIII, para obtener, en el momento de la intervención, niveles de factor circulante en plasma cercanos al 100%, los siguientes 3 días se adaptan las dosis para mantener niveles superiores al 50% y seguidamente, salvo complicaciones, continúan con su pauta de profilaxis. En el mismo contexto, los pacientes con hemofilia B reciben concentrados de Factor IX. Los pacientes con inhibidores reciben complejo protrombínico activado (Feiba®) o factor VII recombinante activado (Novoseven®)

En relación con el radionúclido, los isótopos utilizados se preparan en el Servicio de Medicina Nuclear. El producto monodosis está identificado con el nombre

del paciente a tratar y consta, en el envase, dosis en Milicurios (mCi) y Megabequerelios (MBq).

Todos los procedimientos son realizados en una zona habilitada para radiología intervencionista, con los habituales medios de infraestructuras, material estéril y personal con vestimenta adecuada para acceso al campo quirúrgico (Figura 28). En las salas de radiología intervencionista el personal va protegido con delantales plomados y es portador de dosímetro.

*Figura 28.- Imágenes de procedimientos de sinoviortesis en codo y rodilla. Material estéril, campo quirúrgico, control de la difusión intraarticular por escopía. Artrocentesis derrame en rodilla previo a la confirmación y control de la difusión mediante contraste para a continuación infiltrar el radionúclido.*



En la articulación de la rodilla se utiliza citrato de Itrio ( $^{90}\text{Y}$ ) en suspensión coloidal a dosis de 111 a 222 MBq. En las articulaciones de codos y tobillos se utiliza sulfuro de Renio ( $^{186}\text{Re}$ ) en solución coloidal, dosis de 50 a 70 MBq.

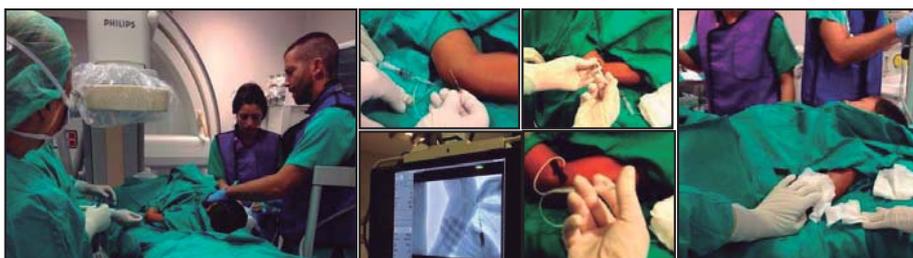
En cuanto al procedimiento general para su inyección intraarticular, ya explicado, destacar, tras la inyección de la suspensión coloidal del radionúclido Itrio-90 o Renio 186, la administración por la misma vía de un corticoide (Celestone® o Trigón®) y extracción de la aguja al tiempo de su retirada para evitar el reflujo y la radionecrosis cutánea.

Las rodillas y los tobillos se inmovilizan con reposo en cama durante 24 horas, para reducir la migración extraarticular del radiofármaco. Se indican pautas de fisioterapia (Querol et al 2001 a, Querol 2009) y carga parcial progresiva, hasta carga total en 72 horas. Los codos se inmovilizan durante 24 horas, con posterior autorización de movilidad activa, ejercicios activos de recorrido articular hasta movilidad máxima sin

dolor, en las primeras 72 horas, y progresión de cargas y esfuerzos hasta actividades normales.

En el caso de niños (Figura 29), la normativa en el Hospital LA FE exige la colaboración de anestesista que controla la sedación del niño. El procedimiento sinoviortesis, salvo complicaciones para la localización de la vía de entrada, dura escasamente 15 minutos, de los que 10 lo constituyen la preparación del material en condiciones de asepsia, la preparación del campo y el vendaje compresivo final de la articulación tratada; el proceso de 1) pinchar la articulación, 2) extracción del derrame (caso de existir), 3) administración del contraste y confirmación de difusión intraarticular, 4) administración del radionúclido, 5) administración del corticoide al tiempo que se retira la aguja y 6) colocación del apósito no suele sobrepasar los 5 minutos.

*Figura 29.- Sinoviortesis en codo de un niño hemofílico. Colaboración del anestesista. Punción, confirmación mediante escopia de localización y difusión intraarticular, aplicación del radionúclido y corticoide, colocación de apósito*



El paciente suele permanecer ingresado, generalmente las primeras 24 horas; antes del alta se revisa el resultado del cultivo bacteriológico del derrame extraído (caso de existir). En la visita al paciente se comprueba la ausencia de fiebre y dolor, se retira el compresivo, se valora la movilidad articular activa y el balance muscular.

Se procede al ALTA con las dosis de factor programadas por el hematólogo durante tres días (posteriormente siguen su pauta estándar), instrucciones de fisioterapia y revisión programada a los 7 días, a los 2 meses, a los 6 meses y al año.

**Control de las posibles reacciones adversas:**

- Reacción febril transitoria durante las 24 horas siguientes a la sinoviortesis radioisotópica.
- Reacciones alérgicas.
- Dolor.
- Inflamación reactiva.

- A medio y largo plazo posible necrosis cutánea (Figura 30) y pigmentación dermoepidérmica negruzca (consecuencia del posible reflujo posterior a la administración del radionúclido).
- Riesgo (excepcional) de infección.

*Figura 30.- Escara cutánea en rodilla de paciente hemofílico provocada por el reflujo del radionúclido*



#### ***Técnica de la sinoviortesis: Protocolo de la UHT***

El protocolo de sinoviortesis que se utiliza, en la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, se describe a continuación añadiendo imágenes relacionadas con el contexto. En la UHT se atienden, además, las sinovitis de pacientes reumatológicos con indicación de sinoviortesis.

#### **UHT: protocolo de sinoviortesis en hemofilia**

*(Reproducción literal del documento de la Unidad)*

Procedimiento clínico, de cirugía menor por su componente agresivo (la infiltración intrarticular), con necesidades de asepsia extrema.

Consiste en la introducción de un radionúclido en la cavidad articular con el objetivo de regresar la hiperemia sinovial, reducir la infiltración articular, disminuir la hipertrofia y esclerosar los vasos del plexo subsinovial.

#### ***Servicios implicados:***

- Hematología.
- Rehabilitación.
- Reumatología.

- Radiología.
- Medicina nuclear.

**Indicación de la sinoviortesis**

- Sinovitis, confirmada mediante imagen, que implica necesidades de atención clínica.
- Hipertrofia sinovial y/o hipervascularización sinovial (riesgo hemorrágico).
- Hemartrosis de repetición.

**Proceso de citación y programación del procedimiento**

- 1) Consignar en historia clínica exploraciones (Score Gilbert o HJHS 2.1) y confirmada la indicación, complementar:
  - A. Consentimiento informado (Anexo 3).
  - B. Solicitud del radionúclido a Medicina Nuclear (Anexo 4).
  - C. Solicitud espacio a Radiología con fecha prevista intervención (Anexo 5).

**Fármacos:**

El fármaco es suministrado por Medicina Nuclear, en caja plomada, envase individualizado para cada paciente (jeringa en su interior); consta dosis en mCi y MBq, volumen, fecha de calibración y fecha de caducidad. Consigna los datos para informe de ALTA.

En la siguiente tabla (Tabla 13) se especifican las características de los radiofármacos utilizados en la UHT.

Tabla 13.- Características de los radiofármacos utilizados en la UHT:

Radioisótopo	Profundidad media de acción	Energía Beta KeV	Energía Gamma KeV	Vida media	Dosis en grandes articulaciones	Dosis en medianas articulaciones
Y <sup>90</sup>	3.6 mm	935	NO	74.1 horas	4-6 mCi	2-3
Re <sup>186</sup>	1.2 mm	349	137	90.6 horas	3 mCi	2

El personal de enfermería y técnicos recibe información de las características de los productos radioactivos y las instrucciones relacionadas con su utilización. Una vez abierto el envase se deposita para su uso junto con el resto de material en condiciones de esterilidad.

### **Características generales del procedimiento sinoviortesis en pacientes con hemofilia**

La sinoviortesis, en paciente hemofílicos, exige como mínimo:

- Extremar las medidas de asepsia para prevenir infecciones.
- Confirmar la introducción del líquido en la cavidad articular.
- Mantener una inmovilización del segmento articular durante 24-48 horas.

### **Terapia sustitutiva de factor**

- Administración previa de factor deficitario 40-50 UI/Kg/peso (niveles de factor circulante en plasma: aproximados al 100% para el procedimiento). La dosificación puede variar en función del criterio del hematólogo.
- Progresión recomendada: Nivel superior a 50 UI/dl durante los 3 primeros días y, en la primera semana, niveles valle de factor circulante superiores al 5% hasta el regreso a las actividades normales de la vida diaria.
- A los 7 días, salvo complicaciones, regreso a la pauta estándar de cada paciente

### **Pautas de fisioterapia**

La fisioterapia de las primeras 48 horas consiste exclusivamente en la práctica de ejercicios isométricos y la aplicación de hielo sobre el vendaje de la zona afectada, 3-4 veces por día, 10-15 minutos cada vez.

A las 48 horas post-sinoviortesis se autoriza la movilidad completa y esfuerzos suaves mediante ejercicios activos de resistencia progresiva hasta alcanzar la situación musculoesquelética previa a la hemartrosis.

En las articulaciones de miembros inferiores a partir de las 48 horas se autoriza la deambulación y la carga parcial con dos bastones ingleses, progresando a carga total y actividades normales de la vida diaria, que habitualmente se consiguen en un plazo máximo de una semana.

### **Procedimiento:**

Personal con delantal plomado, vestimenta apropiada, mascarilla y guantes estériles (Figuras 31 y 32)

### **Material:**

*Articulaciones grandes:*

- Agujas 20 o 21 G de 38 o 40 mm.

- Jeringas 2, 5, 10 y 20 cc.
- Gasas.
- Povidona Iodada.
- Anestesia local (Scandicain®).
- Celestone® (Betametasona).

*Articulaciones medianas*

- Aguja 22 o 23 G de 25 o 30 mm.
- Trigón® (Triamcinolona).

*Figura 31.- Sinoviortesis en un niño hemofílico (las normas del Hospital Universitario La Fe, exigen la presencia de anestesta y la sedación del niño). Asepsia rigurosa. Material estéril*



**Intervención:**

- Preparar campo.
- Escopia para confirmar vía entrada.
- Artrocentesis (en caso existencia derrame).
- Infiltración contraste y comprobar difusión.
- Infiltración radionúclido.
- Infiltración corticoide.
- Retirar aguja al tiempo que se completa la infiltración corticoide.
- Compresión 2 minutos sobre vía acceso.
- Vendaje compresivo.
- Inmovilización.

*Figura 32.- Localización de vía por escopia; confirmación difusión contraste. Compresión de la vía de acceso tras la infiltración del radionúclido y el corticoide.*



**Completada la intervención:**

\*En caso de artrocentesis remitir líquido a Microbiología (Cultivo y antibiograma).

\*\*Depositar en el recipiente plomado suministrado por medicina nuclear el material usado (jeringa y aguja que contenían el radionúclido).

\*\*\* En caso de derramar accidentalmente líquido en paños o gasas estas deben ser depositadas en una bolsa de plástico y entregadas a Medicina Nuclear.

- Si el paciente permanece con ingreso de corta estancia, se recomienda habitación individualizada con prohibición de visitas niños y mujeres embarazadas.
- El procedimiento puede ser realizado de forma ambulatoria con las mismas recomendaciones las primeras 24 horas.
- Pauta de analgesia (Paracetamol en caso de dolor 1 gr c/8 h) las primeras 24 horas.
- Control de constantes vitales (temperatura, frecuencia cardiaca y tensión arterial).
- A las 24 horas: retirada de vendaje compresivo, comprobar ausencia tumefacción y valorar movilidad articular, que debe ser como mínimo similar a previa.
- Alta con instrucciones de fisioterapia. Control en 1 semana.
- Si evolución satisfactoria, control a los 2 meses y valoración. Si procede repetición, se programa nuevo procedimiento a los 6 meses.

Los beneficios presumibles de la sinoviortesis son: disminución de la inflamación sinovial (en un plazo entre 2 y 6 meses), disminución del dolor y reducción de la frecuencia hemorrágica. Sus posibles efectos no deseados pueden ser: artritis por defecto de técnica o en pacientes con inmunodepresión; disminución de movilidad articular; radiodermatitis, radionecrosis, escaras y fístulas; riesgo de irradiación gonadal en edad fértil y alteraciones radiobiológicas, como mutaciones genéticas insignificantes y cambios cromosómicos transitorios en células periféricas.

---

*Método de recogida de datos y variables*

Se obtiene datos de,

1) Partiendo de los informes de ALTA de los procedimientos de SINOVIORTESIS, cuya documentación consta en los archivos de la UHT, se revisaron los historiales clínicos, se codificaron los pacientes, para preservar su identificación, y se registraron por cada paciente las variables:

Edad, tipo de hemofilia, severidad, valoración clínica, diagnóstico de lesión, articulación tratada, fecha del procedimiento, hemartrosis previas y post procedimiento, radiofármaco utilizado y sus características (dosis en milicurios y megabequerelios).

2) Datos correspondientes al periodo observacional, 2014-2015, identificando las características de los pacientes atendidos en la consulta de rehabilitación de la UHT:

Edad, tipo de hemofilia valoraciones radiológicas previas y post-procedimiento sinoviortesis (en los pacientes que fueron sometidos a esta intervención); evidencia de sinovitis clínica o ecográfica y localización articular de todos los pacientes atendidos, resultados de confirmación de artropatía por resonancia magnética, datos de la densitometría, visitas programadas y visitas por problemas musculoesqueléticos y número de hemartros sufridos en el periodo.

De las fichas anuales del protocolo exploratorio se obtiene:

- 1) Para la artropatía clínica la presencia de alteración (artropatía) sí/no (1/0) y la valoración del score de Gilbert en las articulaciones codos, rodillas y tobillos.
- 2) Para la radiología convencional: alteración sí/no (1/0) y la valoración del score de Pettersson (codos, rodillas, tobillos).
- 3) Para la resonancia magnética: alteración sí/no (1/0) para codos, rodillas, tobillos).
- 4) Para la ecografía: alteración (sinovitis) sí/no (1/0) para codos, rodillas, tobillos).
- 5) Para la densitometría: alteración sí/no (1/0).

### *Análisis estadístico*

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS (versión 22.00 con licencia de la Universitat de València). Los descriptivos se muestran con la media, desviación estándar, mínimos y máximos.

En primer lugar, se comprobó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente, se utilizó la T de Student o el test de Wilcoxon de muestras relacionadas en función de la normalidad. Se aplicó la corrección de Bonferroni para evitar el error tipo I al realizar comparaciones múltiples.

Estos tests se utilizaron para determinar la existencia de diferencias significativas en el nivel de artropatía en las diferentes articulaciones, en el número de hemartros, así como en las valoraciones clínicas (Gilbert) y las valoraciones radiológicas (Pettersson) entre la valoración previa y la valoración post sinoviortesis. Además, también se determinó la existencia de diferencias en el valor de Pettersson según la modalidad de tratamiento (sinoviortesis sí y no).

La correlación entre los valores clínicos y radiológicos se comprobó mediante la Rho de Spearman. Se valoró las diferencias en los scores de Pettersson y Gilbert acorde a los rangos de edad mediante una ANOVA de 1 factor [Rango de edad (5)].

Por último, se realizaron ANOVAs de 2 factores [pre-post (2) x Sinov (2)] con medidas repetidas en el factor pre-post de las variables Pettersson y Gilbert para evaluar la progresión de la artropatía.

Se consideró significación estadística con  $p < 0,05$  y, en el caso de las pruebas que requirieron el ajuste de Bonferroni, se consideró significativas las diferencias con  $p < 0,0083$ .



resultados



## Resultados

## Datos epidemiológicos

En fecha 31 de diciembre de 2015, el número de pacientes censados en la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitario La Fe (Unidad de Referencia en el tratamiento de la Hemofilia, en la Comunidad Valenciana era de 425, 388 Hemofilia A (91.29%) y 37 Hemofilia B (8.70%).

La Tabla 14, muestra la distribución por grupos: tipo de hemofilia y gravedad.

Tabla 14 - Distribución de los pacientes afectados de hemofilia censados en la UHT

Tipo de hemofilia	Hemofilia A			Hemofilia B		
Severidad	HAG	HAM	HAL	HBG	HBM	HBL
Pacientes	125	27	236	6	12	19

HAG: Hemofilia A Grave. HAM: Hemofilia A Moderada. HAL: Hemofilia A Leve.  
HBG: Hemofilia B Grave. HBM: Hemofilia B Moderada. HBL: Hemofilia B Leve.

A continuación, se muestra la distribución por tipo de hemofilia y grupos de edad. En la hemofilia A (Figura 33) la edad media se sitúa en 32,71 (17,81) años, con un mínimo menor de un año (paciente nacido en febrero 2015) y un máximo de 74 años. En la Hemofilia B (Figura 34) la edad media fue de 33,15 (19,02) años y el rango, mínimo 1 año, máximo 68 años.

Figura 33. Número de pacientes por rango de edad con Hemofilia A

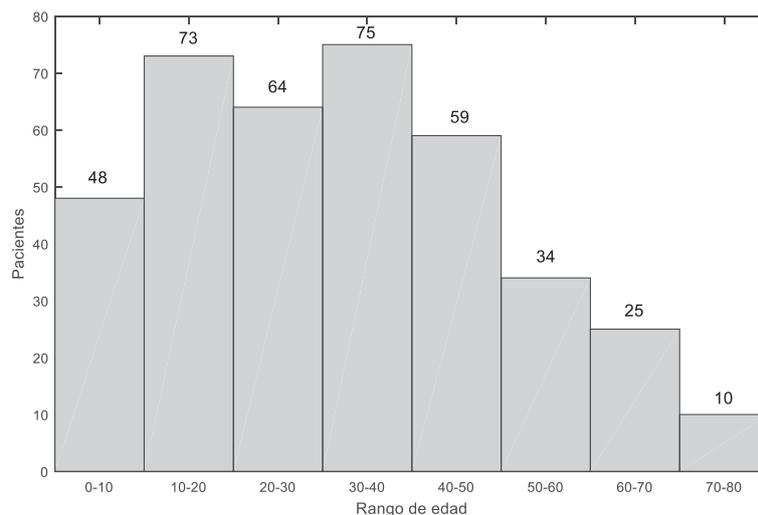
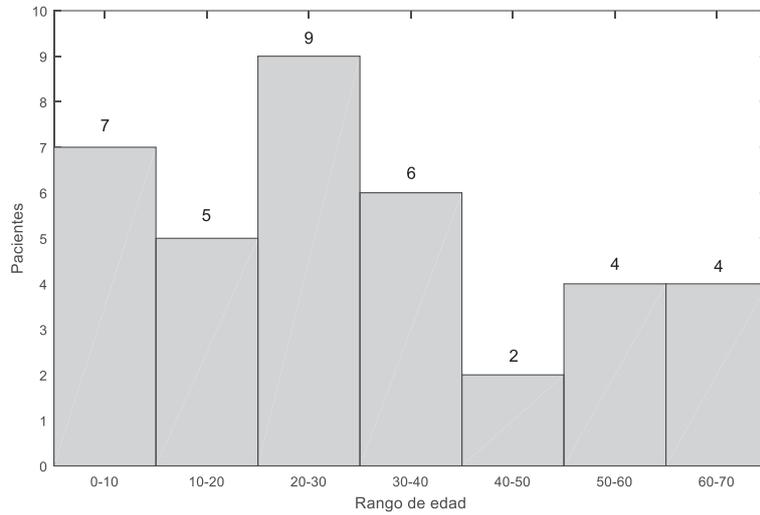


Figura 34. Número de pacientes por rango de edad con Hemofilia B.



Las figuras 35, 36 y 37 muestran el número de pacientes afectados de hemofilia grave, moderada y leve distribuidos por rangos de edad cada 10 años.

Figura 35. Número de pacientes por rango de edad afectados de hemofilia A y B grave

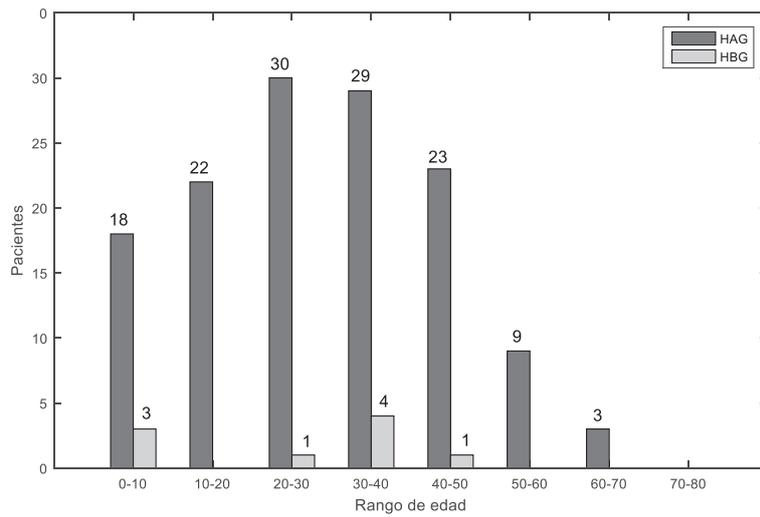


Figura 36. Número de pacientes por rango de edad afectados de hemofilia A y B moderada

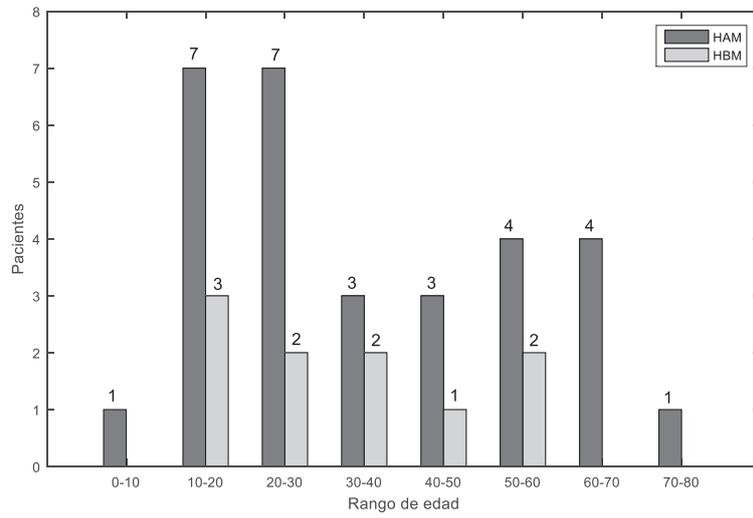
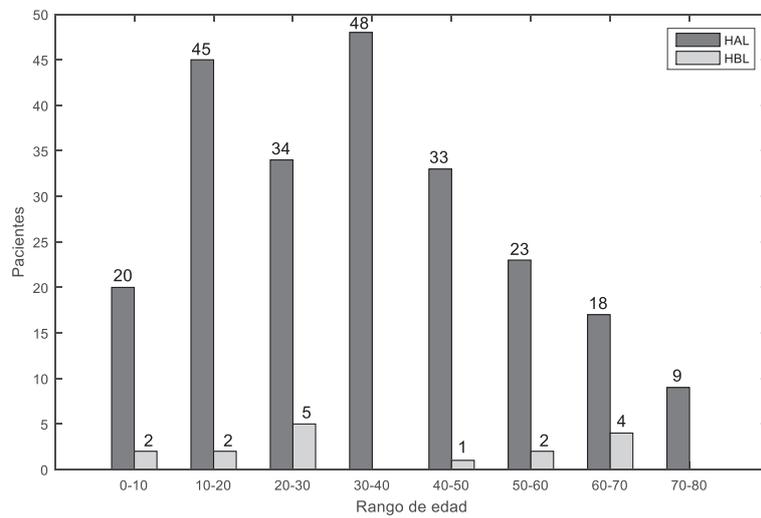


Figura 37. Número de pacientes por rango de edad afectados de hemofilia A y B leve



*Datos de las atenciones en consulta*

El número total de procedimientos de sinoviortesis realizadas en pacientes hemofílicos, en el periodo desde septiembre 2004 hasta junio de 2015, fue de 179 (Tabla 15) en 74 pacientes.

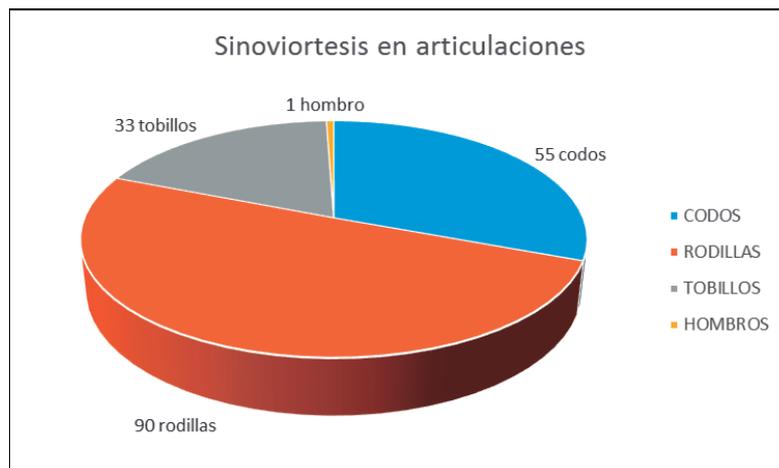
Tabla 15.- Procedimientos de sinoviortesis realizados en pacientes hemofílicos durante el periodo 2004-2015

Tipo de hemofilia	HAG	HAM	HAL	HBG	HBM	HBL
Procedimientos (n= 179)	134	11	16	9	9	0

HAG: Hemofilia A Grave. HAM: Hemofilia A Moderada. HAL: Hemofilia A Leve.  
HBG: Hemofilia B Grave. HBM: Hemofilia B Moderada. HBL: Hemofilia B Leve.

Los procedimientos se realizaron en 55 codos, 90 rodillas y 33 tobillos (Figura 38); un paciente requirió sinoviortesis en hombro.

Figura 38.- Distribución del procedimiento por articulaciones



La tabla 16 muestra los procedimientos sinoviortesis (S) realizados, cada año en las diferentes articulaciones (codos, rodillas, tobillos, hombros): Número de procedimientos y tipo de hemofilia (HA o HB, grave (G), moderada (M) y leve (L). Se trataron 179 articulaciones en 74 pacientes.

Tabla 16.- Procedimientos de sinoviortesis realizadas en pacientes hemofílicos en el periodo 2004-2015

Año, tipo de hemofilia y gravedad	Codos	Rodillas	Tobillos	Hombros	Total procedimientos
<b>2004</b>					
HAG: 9; HBG: 1	4	5	1		10
<b>2005</b>					
HAG: 7; HBG: 1	2	4	2		8
<b>2006</b>					
HAG: 3; HAM: 1; HBG: 1; HBM: 1	2	1	3		6
<b>2007</b>					
HAG: 16; HAM: 2; HAL:1; HBM: 1	6	9	5		20
<b>2008</b>					
HAG: 19; HAM: 1; HBG: 1; HBM: 1	8	11	4		23
<b>2009</b>					
HAG: 21; HAM: 1; HAL: 5; HBG: 1; HBM: 2	7	14	8	1	30
<b>2010</b>					
HAG: 19; HAM: 2; HAL: 2; HBG 0; HBM: 1	10	11	3		24
<b>2011</b>					
HAG: 9; HAM: 2; HBG: 3; HBM: 1	3	10	2		15
<b>2012</b>					
HAG: 14; HAM: 1; HAL: 3; HBG: 1; HBM: 1	8	8	4		20
<b>2013</b>					
HAG: 6; HAL: 3	1	8			9
<b>2014</b>					
HAG: 7; HAL: 1; HBM: 1	3	5	1		9
<b>2015 (Enero a Junio)</b>					
HAG: 4; HAL: 1	1	4			5
<b>Totales →</b>	<b>55</b>	<b>90</b>	<b>33</b>	<b>1</b>	<b>179</b>

HAG: Hemofilia A Grave. HAM: Hemofilia A Moderada. HAL: Hemofilia A Leve.  
 HBG: Hemofilia B Grave. HBM: Hemofilia B Moderada. HBL: Hemofilia B Leve.

Para establecer la prevalencia de la artropatía y de la sinovitis en la población hemofílica, y evaluar las características de la atención sanitaria llevada a cabo en consultas, se programó un estudio observacional de un año de duración, que consignara los problemas y estudiara las valoraciones rutinarias, al tiempo que, en los pacientes que acudieran a consulta, se revisaran las sinoviortesis y sus resultados.

El número de pacientes incluidos en el estudio observacional, que se inició el 1 de agosto de 2014 y concluyó el 30 de julio de 2015, fue de 125 pacientes. La Tabla 17

muestra los pacientes atendidos en función de la gravedad de la hemofilia. Los resultados evidencian como el máximo porcentaje de la labor asistencial, es efectuada en los pacientes afectos de hemofilia grave.

Tabla 17.- Pacientes atendidos en el periodo observacional

Pacientes atendidos 2014-15						
Tipo de hemofilia	Hemofilia A			Hemofilia B		
Severidad	HAG	HAM	HAL	HBG	HBM	HBL
Pacientes atendidos en consulta	117	4	2	1	1	0
Censo total de la UHT	125	27	236	6	12	19
% del censo total	95.2%	14.8%	0.84%	16.6%	8.3%	0%

HAG: Hemofilia A Grave. HAM: Hemofilia A Moderada. HAL: Hemofilia A Leve.  
HBG: Hemofilia B Grave. HBM: Hemofilia B Moderada. HBL: Hemofilia B Leve.

La modalidad de tratamiento, de los pacientes atendidos en este periodo, fue de "Profilaxis" 114 pacientes y "a demanda" 11 pacientes. Este grupo de pacientes se corresponde con los que acudieron a consultas externas de rehabilitación de la UHT, para diagnóstico y control de problemas agudos o visita programada y cuyas exploraciones físicas, valoraciones radiológicas y prescripciones farmacológicas o quirúrgicas (artrocentesis, infiltraciones y sinoviortesis) fueron realizadas en la UHT (Tabla 18).

Tabla 18.- Modalidad de terapia sustitutiva de factor

Pacientes atendidos en consulta 2014-15	Modalidad de tratamiento con factores de la coagulación	
Total	"Profilaxis"	"A demanda"
125	114	11

La tabla 19, detalla el número de atenciones correspondientes a visitas en la consulta de rehabilitación y las visitas derivadas de problemas musculoesqueléticos. Constan igualmente el número de hemartros ocurridos durante el periodo.

Los procesos agudos, tales como las hemartrosis o hematomas musculares, implican mínimo 3-4 visitas, lo que justifica el importante número de las atenciones por problemas musculoesqueléticos.

Tabla 19.- Características de las visitas efectuadas en los pacientes hemofílicos atendidos

	Pacientes	Visitas totales	Visitas programadas	Visitas por problemas músculo-esqueléticos	Número de hemartros agudos
Total	125	565	162	403	91

Del total de los pacientes examinados (n=125), durante el periodo observacional, 62 (49,6%) presentaban signos y síntomas de sinovitis en alguna o varias de sus articulaciones y de ellos, 38 (30,4%) presentaron hemartros y 49 (39,2%) habían sido sometidos a procedimientos de sinoviortesis en una o más articulaciones (Tabla 20).

Tabla 20.- Pacientes atendidos que presentaron hemartros y con diagnósticos de sinovitis

Pacientes atendidos periodo observacional			
Pacientes totales	Pacientes con sinovitis	Pacientes con sinoviortesis	Pacientes con hemartros
125	62	49	38

De las 750 articulaciones exploradas clínico-ecográficamente, 166 (22,13%) mostraban signos/síntomas de sinovitis: 65 tobillos, 52 rodillas y 49 codos (Tabla 21). Durante el periodo observacional, sólo en 18 casos la gravedad sintomática (frecuencia de hemartros) motivó modificación de pauta de terapia sustitutiva de factor y previsión del procedimiento de sinoviortesis. En la fecha que se completó la recogida de datos (30/07/2015), y durante ese periodo observacional, se realizaron 9 sinoviortesis (a pacientes hemofílicos).

Tabla 21.- Articulaciones afectas de sinovitis, exploradas durante el periodo observacional.

Detección de sinovitis durante el periodo observacional				
Articulaciones exploradas: 750				
Pacientes	Articulaciones con sinovitis	CODOS	RODILLAS	TOBILLOS
62	166	48	53	65

La valoración global de los scores de Gilbert (clínico) y Pettersson (radiológico) evidencia alteraciones tanto clínicas como radiológicas en 78 pacientes. Ambas exploraciones se correlacionan positivamente, lo que muestra que el diagnóstico de artropatía es coincidente en ambas exploraciones. La tabla 22 muestra las articulaciones con diagnóstico de artropatía.

Tabla 22.- Articulaciones afectas de artropatía evaluadas durante el periodo observacional

Afectación de artropatía						
Criterio ↓	Articulaciones					
	CD	CI	RD	RI	TD	TI
Pettersson →	48	49	41	36	59	52
Gilbert →	53	52	61	61	79	73

CD: Codo Derecho. CI: Codo Izquierdo. RD: Rodilla Derecha. RI: Rodilla Izquierda.  
TD: Tobillo Derecho. TI: Tobillo Izquierdo.

Las figuras 39 y 40 muestran gráficamente el porcentaje de articulaciones afectadas sí o no radiológica y clínicamente.

Figura 39.- Articulaciones con afectación artropática detectada radiológicamente (Score de Pettersson)

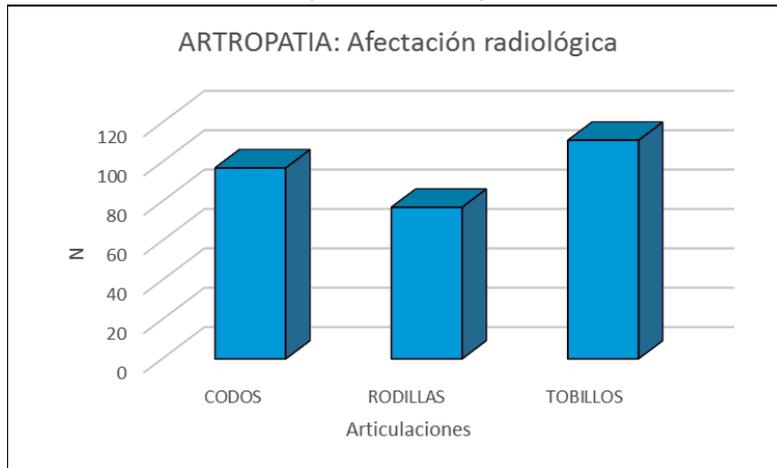
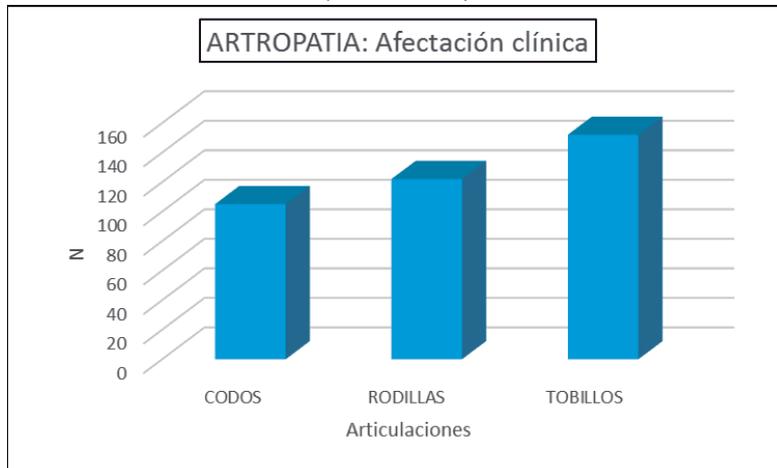


Figura 40.- Articulaciones con afectación artropática detectada mediante exploración clínica (Score de Gilbert)



La Tabla 23 muestra las medias y desviaciones estándar de los scores de Pettersson y Gilbert en cada articulación. De esta manera, se puede determinar el orden de frecuencia de la afectación de artropatía. Según las puntuaciones de Pettersson, los tobillos son las articulaciones más afectadas, seguidas por los codos y, por último, las rodillas. Con Gilbert, las articulaciones más afectadas son los tobillos,

luego las rodillas y, por último, los codos. En la Tabla 10 también se puede observar que existen diferencias significativas en el nivel de artropatía entre rodillas y tobillos según Pettersson ( $p < 0,05$  según test de Wilcoxon). Además, también existen diferencias entre codos y tobillos según Gilbert.

Tabla 23.- Puntuación media y desviación estándar de los scores de Pettersson y Gilbert en codos, rodillas y tobillos

	Codos	Rodillas	Tobillos
Pettersson	9,06 (9,65)	6,76 (8,59)	9,68 (9,07)*
Gilbert	5,43 (7,08)	5,79 (7,44)	6,75 (6,61) §

\* $p < 0,05$  entre rodillas y tobillos en Petterson.  
§ $p < 0,05$  entre codos y tobillos en Gilbert.

En líneas generales, los pacientes menores de 14 años no disponen de estudio completo de radiología convencional, por razones legales en relación con los problemas derivados de la radiación. La radiología en este grupo de pacientes tan sólo se realiza cuando presentan sospecha clínica de lesión ósea y, para la sospecha de lesión hemorrágica articular, se prefiere la ecografía y, ocasionalmente, resonancia magnética en función de la gravedad del proceso. En nuestra población 10 pacientes menores de 15 años disponían del estudio radiológico.

Utilizando los valores de las pruebas clínico-radiológicas, comprobamos si existen diferencias en la artropatía en distintos rangos de edad. Los rangos son: menores de 15 años, entre >15 y 25, entre >25 y 40, entre >40 y 60 y mayores de 60. En la Tabla 24 se muestra la media (desviación estándar) de la puntuación de artropatía (suma de las 6 articulaciones), según Pettersson y Gilbert, en los diferentes rangos de edad establecidos. Se observa que el nivel de artropatía aumenta a medida que aumenta el rango de edad, excepto en el rango >60 en Gilbert.

Tabla 24.- Afectación de artropatía en función de los rangos de edad. Se muestran las medias y desviaciones estándar de los valores de Gilbert y Pettersson. También se muestra el número de pacientes incluidos en cada rango (N)

Rangos de edad					
	<15 (N=10)	15-25 (N=15)	25-40 (N=42)	40-60 (N=25)	>60 (N=2)
Petter.	1,30 (1,49)	3,13 (3,94)	23,83 (15,39)	47,88 (18,64)	70,00 (2,83)
Rangos de edad					
	<15 (N=32)	15-25 (N=17)	25-40 (N=43)	40-60 (N=26)	>60 (N=3)
Gilbert	2,12 (8,88)	5,06 (4,74)	21,40 (14,41)	38,88 (16,73)	28,67 (18,15)

En la Tabla 25 se muestran los resultados obtenidos en las comparaciones de los scores de Pettersson en función de los rangos de edad. Para cada articulación, el valor mínimo: 0 significa ausencia de artropatía y el valor máximo: 13 puntos significan artropatía evolucionada o paciente intervenido quirúrgicamente en esa articulación. La puntuación máxima total para las 6 articulaciones estudiadas sería 78 puntos, que representaría afectación global de artropatía muy grave. Cabe destacar que se han encontrado diferencias significativas en todos los rangos, excepto entre los rangos <15 y 15-25, así como entre los rangos 40-60 y >60.

Tabla 25. Análisis de comparaciones múltiples obtenidas mediante el modelo ANOVA del score de Pettersson en función de los rangos de edad.

Comparaciones múltiples						
(I) Edad	(J) Edad	Diferencia de medias		Sig.	95% de intervalo de confianza	
		(I-J)	Error estándar		Límite inferior	Límite superior
<15	15-25	-1,83	5,85	1,000	-18,68	15,01
	25-40	<b>-22,53*</b>	5,04	<b>,000</b>	-37,05	-8,00
	40-60	<b>-46,58*</b>	5,36	<b>,000</b>	-62,02	-31,13
	>60	<b>-68,70*</b>	11,11	<b>,000</b>	-100,67	-36,72
15-25	<15	1,83	5,85	1,000	-15,01	18,68
	25-40	<b>-20,70*</b>	4,31	<b>,000</b>	-33,11	-8,28
	40-60	<b>-44,75*</b>	4,68	<b>,000</b>	-58,22	-31,26
	>60	<b>-66,87*</b>	10,79	<b>,000</b>	-97,93	-35,79
25-40	<15	<b>22,53*</b>	5,04	<b>,000</b>	8,01	37,05
	15-25	<b>20,70*</b>	4,31	<b>,000</b>	8,28	33,11
	40-60	<b>-24,05*</b>	3,62	<b>,000</b>	-34,47	-13,62
	>60	<b>-46,17*</b>	10,38	<b>,000</b>	-76,03	-16,29
40-60	<15	<b>46,58*</b>	5,36	<b>,000</b>	31,13	62,02
	15-25	<b>44,75*</b>	4,68	<b>,000</b>	31,26	58,22
	25-40	<b>24,05*</b>	3,62	<b>,000</b>	13,62	34,47
	>60	-22,12	10,53	,386	-52,45	8,21
>60	<15	<b>68,70*</b>	11,10	<b>,000</b>	36,72	100,67
	15-25	<b>66,87*</b>	10,79	<b>,000</b>	35,79	97,93
	25-40	<b>46,17*</b>	10,37	<b>,000</b>	16,29	76,03
	40-60	22,12	10,53	,386	-8,21	52,45

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Por otra parte, en la Tabla 26, se muestran los resultados del score de Gilbert. En este caso también se han obtenido diferencias en la mayoría de los rangos, a excepción de los rangos <15 y 15-25, 25-40 y >60, así como entre 40-60 y >60. Es decir, se confirma la evolución progresiva de la artropatía acorde a la edad del sujeto.

Tabla 26. Análisis de comparaciones múltiples obtenidas mediante el modelo ANOVA del score de Gilbert en función de los rangos de edad.

Comparaciones múltiples						
(I) Edad	(J) Edad	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
<15	15-25	-2,93	3,86	1,000	-13,98	8,11
	25-40	<b>-19,27*</b>	3,00	<b>,000</b>	-27,86	-10,68
	40-60	<b>-36,76*</b>	3,39	<b>,000</b>	-46,47	-27,04
	>60	<b>-26,54*</b>	7,76	<b>,009</b>	-48,76	-4,32
15-25	<15	2,93	3,86	1,000	-8,11	13,98
	25-40	<b>-16,34*</b>	3,68	<b>,000</b>	-26,88	-5,79
	40-60	<b>-33,83*</b>	4,01	<b>,000</b>	-45,30	-22,35
	>60	<b>-23,61*</b>	8,05	<b>,041</b>	-46,65	-,56
25-40	<15	<b>19,27*</b>	3,00	<b>,000</b>	10,68	27,86
	15-25	<b>16,34*</b>	3,68	<b>,000</b>	5,79	26,88
	40-60	<b>-17,49*</b>	3,19	<b>,000</b>	-26,63	-8,35
	>60	-7,27	7,68	1,000	-29,24	14,70
40-60	<15	<b>36,76*</b>	3,39	<b>,000</b>	27,04	46,47
	15-25	<b>33,83*</b>	4,01	<b>,000</b>	22,35	45,30
	25-40	<b>17,49*</b>	3,19	<b>,000</b>	8,35	26,63
	>60	10,22	7,84	1,000	-12,22	32,65
>60	<15	<b>26,54*</b>	7,76	<b>,009</b>	4,32	48,76
	15-25	<b>23,61*</b>	8,05	<b>,041</b>	,56	46,65
	25-40	7,27	7,68	1,000	-14,70	29,24
	40-60	-10,22	7,84	1,000	-32,65	12,22

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05.

Respecto a la prevalencia de la artropatía hemofílica, 34 pacientes presentan 0 puntos en la valoración clínica (Score de Gilbert), es decir, no presentan signos/síntomas de artropatía hemofílica. De los 32 pacientes menores de 15 años, de los que se dispone de la valoración de Gilbert, solo 6 presentaban alteraciones clínicas y de estos 3 se corresponden a los pacientes con inhibidores (pacientes que, en consonancia con la gravedad de su afección, muestran una alta incidencia de lesiones).

Los datos clínicos se correlacionan con la valoración radiológica [ $r = 0,85$  ( $p < 0,001$ )], correlación clasificada como muy alta y que avala el diagnóstico de artropatía hemofílica mediante las pruebas de Gilbert y Pettersson.

En 71 pacientes se dispuso de exploración por resonancia magnética y sólo 8 de ellos mostraron ausencia total de artropatía. Disponían de pruebas de densitometría

64 pacientes, 25 con normalidad en los valores de densidad mineral ósea y 39 con valores anormalmente bajos.

#### Datos específicos de los procesos de sinoviortesis

Se evaluaron los hemartros pre y post (hemartros ocurridos durante el año previo al procedimiento y el año posterior al procedimiento) en las articulaciones de todos los pacientes (n= 74) que recibieron sinoviortesis: 179 procedimientos.

Las cifras totales pre-post sinoviortesis muestran 586 hemartros pre-intervención, 168 hemartros post-intervención. La Tabla 27 muestra la media (desviación estándar) del número de hemartros pre-post intervención.

Tabla 27.- Hemartros pre y post intervención de sinoviortesis en los 179 procedimientos realizados (media y desviación estándar)

	Pre (N=179)	Post (N=179)	p
Nº de Hemartros	3,37 (3,07)	0,97 (1,60)	<b>&lt;0,001</b>

Se consignaron los datos de las exploraciones clínico-radiológicas de los pacientes atendidos en el periodo observacional, evaluaciones que constaban en las fichas anuales inicial (previa al procedimiento) y final (la correspondiente a la exploración de 2014-15).

Estas valoraciones pertenecen a las revisiones rutinarias de las visitas programadas y las denominamos presinoviortesis, porque identifican el estado de la articulación que va someterse al procedimiento, pero valoran igualmente el resto de articulaciones y permiten su comparación evolutiva.

Los datos que muestra la tabla 28 se corresponden con las valoraciones radiológicas (48 pacientes disponían del estudio de Pettersson) y con las valoraciones clínicas (81 pacientes disponían del estudio de Gilbert). Se evidencia la progresión de la artropatía, es decir, la sinoviortesis no frenó la evolución degenerativa de la articulación tratada. La Tabla 28 muestra los resultados pre y post en cada articulación. Se ha aplicado el factor de corrección de Bonferroni a las T de Student o tests de Wilcoxon según normalidad, considerando significativas las diferencias con  $p < 0,0083$ . Se han obtenido diferencias significativas en todos los casos, excepto en la rodilla derecha (valoración de Gilbert).

Tabla 28.- Valoraciones de imagen (Pettersson) y de clínica (Gilbert). Datos correspondientes al estudio inicial (Pre) y final (Post): valores registrados en el periodo observacional. Se muestran las medias de la puntuación global y por cada articulación.

	Pre	Post	p
Pettersson Total (N=48)	11,62 (13,90)	30,79 (22,15)	<0,001
PCD (N=48)	2,10 (3,88)	5,37 (5,49)	<0,001
PCI (N=48)	1,63 (3,02)	5,52 (5,17)	<0,001
PRD (N=47)	1,53 (2,93)	3,79 (5,13)	<0,001
PRI (N=47)	2,04 (3,85)	3,54 (4,98)	0,003
PTD (N=46)	2,35 (3,28)	6,56 (5,00)	<0,001
PTI (N=46)	2,24 (3,25)	6,00 (5,26)	<0,001
Gilbert Total (N=81)	16,36 (17,76)	22,06 (18,63)	<0,001
GCD (N=81)	2,57 (3,80)	3,36 (4,01)	<0,001
GCI (N=81)	2,81 (3,78)	3,51 (4,02)	0,001
GRD (N=81)	3,04 (3,91)	3,62 (4,46)	0,017
GRI (N=81)	2,39 (3,62)	3,41 (3,97)	<0,001
GTD (N=81)	3,12 (3,25)	4,22 (3,33)	<0,001
GTI (N=80)	3,00 (3,41)	4,00 (3,72)	<0,001

PCD: Pettersson codo derecho PCI: codo izquierdo. GCD: Gilbert codo derecho GCI: codo izquierdo  
 PRD: Pettersson rodilla derecha PRI: rodilla izquierda. GRD: Gilbert rodilla derecha GRI: rodilla izquierda  
 PTD: Pettersson tobillo derecho PTI: tobillo izquierdo. GTD: Gilbert tobillo derecho GTI: tobillo izquierdo

Para comprobar la influencia de la sinoviortesis, comparamos los valores de Pettersson y Gilbert global correspondientes al periodo observacional: pacientes atendidos que habían recibido o no sinoviortesis. No se encontraron diferencias significativas, por lo que parece demostrado que la sinoviortesis disminuye objetivamente la frecuencia hemorrágica, pero no la progresión artropática (Tabla 29).

Tabla 29.- Medias de las valoraciones clínico-radiológicas pre y post sinoviortesis. Se compara la evolución de las articulaciones con y sin sinoviortesis.

	Sin sinoviortesis	N	Con sinoviortesis	N	p
Pettersson	30,54 (22,34)	24	31,04 (22,43)	24	0,877
Gilbert	21,66 (20,78)	44	22,54 (15,97)	37	0,367

Al objeto de detallar la anterior observación, se estudió cada articulación, obteniendo las posibles diferencias entre articulación tratada y no tratada. Los datos estadísticos se muestran en las tablas 30 y 31,

En la Tabla 30 se comparan los valores de artropatía de las articulaciones con y sin sinoviortesis (acorde al score de Pettersson) y los valores de artropatía pre y post procedimiento. Se puede observar que en los valores pre procedimiento (filas de la columna Pre) no se han encontrado diferencias significativas entre las articulaciones con y sin sinoviortesis en ninguno de los casos. En los valores post procedimiento (filas de la columna Post) únicamente se encontraron diferencias en el codo izquierdo y rodilla derecha. No obstante, en todos los casos el nivel de artropatía es mayor en las articulaciones que recibieron la sinoviortesis. Por otra parte, entre las dos fechas de exploración radiológica (columnas pre-post) se encontraron diferencias significativas en todos los casos excepto en rodilla izquierda sin sinoviortesis, tobillo derecho con sinoviortesis y tobillo izquierdo con sinoviortesis. En todos los casos, el nivel de artropatía es mayor en la evaluación post.

Tabla 30. Pruebas de imagen (Pettersson): comparación de los resultados de las pruebas pre y post sinoviortesis (puntuaciones medias y desviación estándar). La P1 se corresponde con las diferencias entre los datos Pre y Post. P2 indica las diferencias entre los datos sin sinoviortesis y con sinoviortesis.

		Pre	Post	P <sub>1</sub>
Codo derecho	Sin sinov (N=43)	2,16 (3,99)	5,05 (5,55)	<b>&lt;0,001*</b>
	Con sinov (N=5)	1,60 (3,05)	8,20 (4,32)	<b>0,001*</b>
	P <sub>2</sub>	0,762	0,228	
Codo izquierdo	Sin sinov (N=38)	1,47 (2,86)	4,55 (5,11)	<b>&lt;0,001*</b>
	Con sinov (N=10)	2,20 (3,68)	9,20 (3,61)	<b>&lt;0,001*</b>
	P <sub>2</sub>	0,505	<b>0,010*</b>	
Rodilla derecha	Sin sinov (N=39)	1,36 (2,71)	3,13 (4,86)	<b>0,004*</b>
	Con sinov (N=8)	2,37 (3,93)	7,50 (5,35)	<b>&lt;0,001*</b>
	P <sub>2</sub>	0,378	<b>0,027*</b>	
Rodilla izquierda	Sin sinov (N=39)	2,10 (3,89)	3,08 (4,81)	0,062
	Con sinov (N=8)	1,75 (3,88)	6,25 (5,42)	<b>&lt;0,001*</b>
	P <sub>2</sub>	0,816	0,103	
Tobillo derecho	Sin sinov (N=41)	2,51 (3,41)	6,81 (4,84)	<b>&lt;0,001*</b>
	Con sinov (N=5)	1,00 (1,41)	4,60 (5,73)	0,059
	P <sub>2</sub>	0,336	0,350	
Tobillo izquierdo	Sin sinov (N=45)	2,24 (3,28)	5,91 (5,39)	<b>&lt;0,001*</b>
	Con sinov (N=1)	2,00 (0)	8,00 (0)	0,246
	P <sub>2</sub>	0,942	0,703	

\*Diferencias estadísticamente significativas.

En la Tabla 31 se muestran los valores comparativos de la valoración clínica de Gilbert, entre las articulaciones que sí y las que no recibieron sinoviortesis, así como las valoraciones pre y post procedimiento. Se observa que, tanto en los valores pre como en los valores post procedimiento, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las articulaciones con y sin sinoviortesis. Tan solo el codo izquierdo en pre, mostraron diferencias significativas. En cuanto a las diferencias entre pre y post procedimiento, se encontraron diferencias en todos los casos, excepto en codo izquierdo y rodilla derecha con sinoviortesis. Al igual que en la valoración de Petterson, en todos los casos el nivel de artropatía es mayor en la evaluación post.

Tabla 31. Pruebas clínicas (Gilbert): comparación de los resultados pre y post sinoviortesis (puntuaciones medias y desviación estándar). La P1 se corresponde con las diferencias entre los datos Pre y Post. P2 indica las diferencias entre los datos sin sinoviortesis y con sinoviortesis.

		Pre	Post	P <sub>1</sub>
Codo derecho	Sin sinov (N=74)	2,51 (3,87)	3,13 (4,00)	<b>0,005*</b>
	Con sinov (N=7)	3,14 (3,18)	5,71 (3,50)	<b>&lt;0,001*</b>
	P <sub>2</sub>	0,678	0,105	
Codo izquierdo	Sin sinov (N=70)	2,49 (3,80)	3,17 (4,07)	<b>0,021*</b>
	Con sinov (N=11)	4,91 (3,01)	5,64 (3,01)	0,323
	P <sub>2</sub>	<b>0,047*</b>	0,058	
Rodilla derecha	Sin sinov (N=73)	2,78 (3,82)	3,31 (4,45)	<b>0,031*</b>
	Con sinov (N=8)	5,37 (4,21)	6,37 (3,81)	0,177
	P <sub>2</sub>	0,075	0,065	
Rodilla izquierda	Sin sinov (N=68)	2,29 (3,79)	3,07 (4,02)	<b>0,001*</b>
	Con sinov (N=13)	2,93 (2,56)	5,15 (3,26)	<b>&lt;0,001*</b>
	P <sub>2</sub>	0,569	0,083	
Tobillo derecho	Sin sinov (N=72)	3,26 (3,31)	4,00 (3,31)	<b>0,008*</b>
	Con sinov (N=9)	2,00 (2,60)	6,00 (3,08)	<b>&lt;0,001*</b>
	P <sub>2</sub>	0,273	0,090	
Tobillo izquierdo	Sin sinov (N=)	2,99 (3,49)	3,88 (3,80)	<b>&lt;0,001*</b>
	Con sinov (N=)	3,25 (1,50)	5,50 (1,29)	<b>0,025*</b>
	P <sub>2</sub>	0,882	0,401	

\*Diferencias estadísticamente significativas.

En resumen, el censo de hemofílicos en el año 2015, pacientes controlados por la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitario y Politécnico LA FE de Valencia (UHT), es de 425 pacientes, en los que las necesidades asistenciales se centran en la hemofilia grave (Tabla 32).

Tabla 32.- Resumen de las atenciones prestadas en la consulta de rehabilitación de la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitario y Politécnico LA FE

<i>Tipo de hemofilia</i>	<b>HAG</b>	<b>HAM</b>	<b>HAL</b>	<b>HBG</b>	<b>HBM</b>	<b>HBL</b>
<b>Censados</b>	125	27	236	6	12	19
<b>Atendidos</b>	<b>117</b>	4	2	1	1	0

HAG: Hemofilia A Grave. HAM: Hemofilia A Moderada. HAL: Hemofilia A Leve.  
HBG: Hemofilia B Grave. HBM: Hemofilia B Moderada. HBL: Hemofilia B Leve.

La modalidad de terapia sustitutiva de factores de la coagulación es la profilaxis (114 pacientes de los 125 atendidos).

Las necesidades de atención clínica del paciente afecto de hemofilia se centran en lesiones del aparato locomotor, 91 hemartros agudos y 403 visitas derivadas de los problemas musculoesqueléticos.

La sinovitis se apreció en 166 articulaciones de las 750 exploradas en 62 pacientes (49,6%) de los 125 atendidos, lo que evidencia la prevalencia del problema.

La artropatía hemofílica está presente en la hemofilia grave, básicamente a partir de los mayores de 25 años, con especial incidencia en los mayores de 40.

Se han analizado 179 procedimientos de sinoviortesis, resultando una disminución significativa de la frecuencia hemorrágica en la articulación afecta.

discusión



## Discusión

*Discusión sobre los datos generales de la población hemofílica*

La Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia (UHT) asume el control y tratamiento de las personas afectas de Hemofilia de la Comunidad Valenciana (CV), es Unidad de Referencia en esta patología y Centro de Formación Internacional, recomendado por la Federación Mundial de Hemofilia.

En esta Unidad se atienden y controlan 425 pacientes diagnosticados de hemofilia: 388 hemofilia A y 37 hemofilia B. La Asociación de Hemofilia de la comunidad Valenciana (ASHECOVA) publicó su último censo en 2002 <sup>(Vaño et al 2002)</sup>, en aquel momento la población registrada era de 269 pacientes, prácticamente coincidentes en número a los pacientes controlados por la Unidad de Coagulopatías, 262 <sup>(Querol 2003)</sup>.

La población de la Comunidad Valenciana, datos correspondientes a 2015, es de 4.953.482 personas, de las que 2.445.659 (49,47%) son hombres <sup>(Instituto Nacional de Estadística; <http://www.ine.es>)</sup>. De acuerdo con los conocimientos actuales, se estima que la hemofilia afecta entre 1 y 2 individuos por cada 10.000 habitantes y la prevalencia, en los países industrializados, es de 13-18/100.00 habitantes <sup>(Stonebraker et al 2009, 2010; Knobe and Berntorp 2011; Srivastava et al 2012, 2013; WFH 2015)</sup>. En España son escasos los trabajos epidemiológicos publicados al respecto; el trabajo de Aznar et al en 2009, aporta los datos recogidos por 53 centros españoles tratantes de hemofilia: 2908 pacientes, si bien presentaba limitaciones por la ausencia de datos correspondientes a Cataluña, los resultados (artropatía hemofílica en la población española) se asemejan a los publicados por la WFH 2015. En el estudio de Haya et al (2000), los datos de la CV indicaban una incidencia de 0.69 pacientes por cada 10.000 habitantes.

Acorde con los resultados de nuestro estudio, la prevalencia de la hemofilia en la Comunidad Valenciana es de 17 pacientes por cada 100.000 varones. Esta cifra, al igual que el número de pacientes, ha crecido considerablemente en estos últimos trece años y, en nuestra opinión, dos factores podrían afectar al aumento de la prevalencia de la hemofilia en la Comunidad Valenciana:

- 1) el incremento de la población de inmigrantes (son conocidas las ventajas del tratamiento de la hemofilia en Europa, por lo que las familias con diagnósticos de alteraciones de la coagulación en alguno de sus miembros, buscan la posibilidad de emigrar a zonas donde la esperanza y calidad de vida para sus hijos mejore notablemente) y

- 2) las mejoras en la tecnología diagnóstica y la simplicidad de las pruebas han permitido mayor precisión y facilidad para identificar la hemofilia o su estado portador. En ese contexto alteraciones que clínicamente podrían pasar desapercibidas son actualmente diagnosticadas.

La edad media de nuestra población es de 32,49 años, discretamente superior a la constatada en 2003 y a la publicada por Aznar et al (29,3 años), sin embargo, es interesante destacar que los mayores de 50 años, en nuestros datos actuales (77 pacientes), superan con mucho a la población señalada en 2003 (25 pacientes) <sup>(Querol 2003)</sup>. Los resultados parecen coincidir con la afirmación de que la esperanza de vida actual del paciente hemofílico es similar a la de la población general <sup>(Oldenburg et al 2009, Srivastava et al 2013)</sup>.

Asumimos que los problemas derivados de las infecciones VIH y VHC afectaron drásticamente a la población afecta de hemofilia grave <sup>(Tagliaferri et al 2010, Berntorp and Shapiro 2012)</sup>. En nuestro censo tan solo 12 pacientes de hemofilia grave (9,6%) superan los 50 años y sólo 3 son mayores de 60.

#### *Discusión sobre los datos de la población atendida*

El número de pacientes atendidos en el estudio observacional (agosto 2014 a julio 2015) ha sido de 125 pacientes, de los cuales 117 eran hemofilia A grave (95,2% del censo), 4 hemofilia moderada (14,8%) y 2 hemofilia leve (0,84%). Como cabía esperar, el porcentaje de atención derivada de las visitas programada y episodios agudos, es objetiva y significativamente superior en el caso de la hemofilia grave. Coincidimos en esta afirmación con la reflejada en el mencionado estudio de la hemofilia en España <sup>(Aznar et al 2009)</sup>, es decir, la morbilidad de la hemofilia afecta principalmente a la hemofilia grave.

Se realizaron 565 visitas programadas, para la atención global de los 125 pacientes. 69 pacientes (55,5%) precisaron 403 visitas derivadas de problemas musculoesqueléticos (hemartros, hematomas musculares y sinovitis).

En 38 pacientes se confirmaron 91 hemartros agudos, destacando que tres pacientes (con inhibidores) presentaron 15, 5 y 4 hemartros respectivamente, es decir, que nuestros datos, un promedio de 1,9 hemartros/paciente, se asemejan a los publicados <sup>(Stonebraker et al 2010, 2012; Knobe and Berntorp 2011, Srivastava et al 2013)</sup>. Se detectó sinovitis en 166 articulaciones de 62 pacientes. Turkmen et al (2014) señalan la sinovitis como un problema importante en la población hemofílica.

Se constata la frecuencia de los problemas musculoesqueléticos en las complicaciones de la patología hemofílica, concepto suficientemente conocido que forma parte de la información básica en los manuales, guías y revisiones de hemofilia. (Batlle y Rocha 2001, Puig et al 2002, Rodríguez-Merchán 2008, Knobe and Berntorp 2011, Arieta et al 2012, Srivastava et al 2012, 2013).

La terapia sustitutiva de factor en su modalidad profilaxis es el tratamiento recomendado por la World Federation of Hemophilia (WFH). Diferentes autores señalan el uso de la profilaxis para la prevención de nuevos sangrados y sinovitis y con ello prevenir el daño articular (artropatía hemofílica). (Mulder and Llinas 2004, Petrini 2007, Lee 2007, Rodríguez and Hoots 2010, Dunn 2011, Srivastava et al 2012, Lambert et al 2014)

La profilaxis consiste en la administración intravenosa de concentrados comerciales de factores de la coagulación, 2-3 veces por semana, con el objetivo de mantener niveles valle del factor carente en plasma superiores al 2% y con ello prevenir la aparición de hemorragias espontáneas. (Cordero y Astua 1992, Berntorp 1995, Manco-Jhonson et al 2007, Knobe and Berntorp 2011, Srivastava et al 2012, Carcao and Srivastava 2015, Peyvandi et al 2016)

En los pacientes atendidos en la UHT durante el periodo observacional, la “profilaxis” es la terapéutica de elección: un total de 114 pacientes de los 125 atendidos disfrutaban de esta terapia y sólo 11 se aplicaban factor tras la aparición de un problema hemorrágico (terapéutica “a demanda”). La profilaxis disminuye la frecuencia hemorrágica, pero las actividades de la vida diaria llevan implícito posibles accidentes traumáticos, que requieren atención clínica de urgencia (que incluye incrementar las dosis de factor) y control evolutivo (3-4 visitas) hasta la resolución del problema (Querol y Pérez-Alenda 2013). Esto justifica el importante número de visitas (403) derivadas de problemas musculoesqueléticos.

Valentino et al, en 2009, en un trabajo experimental con ratones, consignan que la profilaxis reduce la hemartrosis, pero no previene completamente la sinovitis y la secuela de sangrado induce el daño articular. Aznar et al, en el mismo año, también señalan la presencia de hemartros en pacientes con hemofilia en tratamiento con profilaxis. En nuestro trabajo, los hemartros agudos atendidos durante el periodo observacional fueron 91 en 38 pacientes de los cuales sólo 2 estaban en la modalidad de tratamiento “a demanda” y el resto en “profilaxis”, es decir, aceptando que la profilaxis disminuye la frecuencia hemorrágica, sigue existiendo el riesgo de hemartros. La presencia de estas lesiones justifica la necesidad de continuar los estudios que permitan determinar niveles de factor adecuados a las actividades que representan riesgo hemorrágico.

#### *Discusión de los hallazgos respecto a la detección de la sinovitis*

La atención del paciente afecto de hemofilia, que acude a consulta de la UHT por un problema musculoesquelético agudo, representa sistemáticamente una exploración clínica y ecográfica (Aznar et al 2011, Querol y Pérez-Alenda 2013).

La utilización de la ecografía como herramienta diagnóstica ha supuesto un cambio fundamental en el diagnóstico y control evolutivo de las lesiones hemorrágicas en el paciente con hemofilia. El protocolo ecográfico utilizado en la UHT (Aznar et al 2011, 2014, Querol y Rodríguez-Merchán 2012) permite evidenciar la presencia del derrame intraarticular y la posible alteración de las estructuras blandas (sinovial).

Acharya et al (2008) y Wyseure et al (2015) plantean la ecografía como prueba diagnóstica para la sinovitis hemofílica y la artropatía hemofílica. Acharya la recomienda por ser una prueba barata y de fácil implementación para detectar sinovitis hemofílica; Wyseure concluye que los ultrasonidos (US) de alta resolución identifican sangrados articulares o sinovitis de forma temprana pudiendo predecir progresión de enfermedad.

Rodríguez-Merchán et al, en 2011, describen los US como una técnica diagnóstica apropiada para valorar la evolución de las hemartrosis agudas en hemofilia.

Querol y Rodríguez-Merchán, en 2012, recomiendan el uso de la ecografía en el diagnóstico de problemas músculo-esqueléticos en hemofilia, por ser una técnica disponible, en tiempo real, segura, rápida, efectiva, comparativa y particularmente importante en la hemartrosis aguda.

Ceponis et al, en 2013, también recomiendan el uso de US de alta resolución para diferenciar sangrado articular vs inflamación de la articulación en pacientes con hemofilia.

Lambert et al, en 2014, destacan el uso de los US para la detección temprana de daño en la articulación de pacientes con hemofilia.

Dale et al, en 2015, respecto a la artropatía hemofílica de codo, concluyen que la ecografía es una alternativa diagnóstica efectiva y relativamente barata respecto a la resonancia magnética, aunque esta presente un mayor nivel de resolución.

En nuestro estudio, las exploraciones clínico-ecográficas evidenciaron la presencia de sinovitis en 62 pacientes (49,2%) del total de los atendidos (n=125). En 163 articulaciones se constata la presencia de sinovitis con diferentes grados de afectación y repercusión funcional, pero todas ellas con necesidad de control evolutivo. No hemos encontrado referencias en relación con la incidencia/prevalencia de la sinovitis, el problema se engloba en el concepto artropatía hemofílica, ampliamente documentada como lesión frecuente y, por supuesto, sí que consta la importancia de la sinovitis en el contexto de la evolución hacia la artropatía, en prácticamente la globalidad de las referencias (Tabla 33).

Tabla 33.- Referencias bibliográficas respecto a la sinovitis y su influencia en la artropatía hemofílica

Referencias bibliográficas que constatan la SINOVITIS como lesión frecuente y su influencia en la artropatía hemofílica					
2001	Silva et al	2008a	Pasta et al	2012	Valentino et al
2002	Alcalay et al	2008b	Pasta et al	2012	Srivastava et al
2002	Djourdjev et al	2008	Bossard et al	2012	Valentino et al
2002	Wen et al	2008	Ghosh et al	2013	Rodríguez-Merchán
2003	Corrigan et al	2008	Acharya et al	2013	Koca et al
2003c	Rodríguez-Merchán	2008	Sun et al	2013	Rampersad et al
2004	Luck et al	2009	Pasta et al	2013	Teyssler et al
2004	Hakobyan et al	2010	Rodríguez-Merchán	2013	Rampersad AG et al
2004	Valentino et al	2011a	Thomas et al	2014	Turkmen et al
2005	Dunn	2011b	Thomas et al	2014	Poenaru et al
2005	Rodríguez-Merchán	2011	Rezazadeh et al	2014	Teyssler et al
2005	Heyworth et al	2011	Dunn	2014	Nieuwenhuizen et al
2006	Ingerslev et al	2011	Rodríguez-Merchán et al	2014	Nieuwenhuizen et al
2006	De Kleijn et al	2011b	De la Corte H et al	2014	Karapnar et al
2006	Rattray et al	2012	Silva et al	2015	Mingo-Robinet et al
2007	Mortavazi et al	2012	Vanderhave et al	2015	Dale et al
2007	Hoots et al	2012a	Rodríguez-Merchán	2015	Blobel et al
2007	Rodríguez-Merchán	2012	García Ariz et al	2016	Zhang et al
2007	Petrini	2012a	Rodríguez-Merchán	2016	Wen-Kiang et al
2007	Lee	2012b	Rodríguez-Merchán	2016	Wyesure et al
2007	Valentino et al	2012c	Rodríguez-Merchán		
2007	Su et al	2012	Solimeno et al		

De las 750 articulaciones exploradas clínico-ecográficamente, 166 (22,13%) mostraban signos/síntomas de sinovitis: 65 tobillos, 52 rodillas y 49 codos. Estas tres articulaciones son las más comúnmente afectadas como se referencia en las guías actualizadas que edita la WFH en diferentes idiomas para la unificación de criterios en el diagnóstico y tratamiento de la patología de la hemofilia (<http://www.wfh.org>) y en diferentes publicaciones. (Pasta et al 2008 a, De la Corte 2011, Knobe and Berntorp 2011, Srivastava et al 2012, Rodríguez-Merchán 2012 b)

### Discusión sobre los hallazgos respecto a la artropatía hemofílica

Para detectar la artropatía hemofílica, las exploraciones clínicas ortopédicas recomendadas por la World Federation of Hemophilia (Srivastava 2012) incluyen la valoración de Gilbert (Gilbert 1993) y, en los últimos años, el Health Joint Hemophilia Score (HJHS) (Hillard et al 2006). Aún se encuentran referencias bibliográficas de la valoración de Arnold y Hiltgarner (Bernabeu y Tapia 2013), que une datos clínicos y radiológicos, pero la tendencia en cuanto a imagen y la evaluación clínica es el uso de escalas independientes, la valoración de Pettersson (Pettersson et al 1980) para la objetivación por radiología convencional, la valoración por resonancia magnética (Funk et al 2002, Dobon et al 2003, Doria et al 2015) y, más recientemente, la utilización de ecografía (Querol and Rodríguez-Merchán 2012).

La ficha de revisión anual utilizada en la UHT muestra para cada paciente la presencia/ausencia de lesiones articulares y recoge datos de artropatía clínica, alteración ecográfica, evidencia de artropatía en resonancia magnética, radiología convencional y densitometría.

La radiología convencional constaba en las exploraciones recientes de 93 pacientes del total de 125 (74,4%) y 81 de ellos (64.8%) presentaban artropatía en una o varias articulaciones. En los pacientes menores de 15 años no suele constar exploración radiológica (Score de Pettersson). En nuestro trabajo disponíamos de las exploraciones de 10 niños: 5 con valores 0 (ausencia de lesión) y los otros 5 con mínimas alteraciones radiológicas, justificadas por la complicación de inhibidores, que permanecían en 3 pacientes y fueron erradicados en los otros 2. Sistemáticamente los niños, en la UHT, tienen un control anual de ecografía y, ocasionalmente, resonancia magnética (esta prueba requiere sedación en los niños, por lo que se reserva para casos de lesión no evaluable por ecografía) (Rodríguez-Merchán et al 2003).

Las recomendaciones de la WFH de exploraciones de imagen, se inclinan por la resonancia magnética y la ecografía por su ausencia de radiación y los beneficios respecto al diagnóstico de signos precoces de la artropatía (Aparisi et al 2001, Dobon et al 2003, Aparisi y Querol 2006, Raffini and Manno 2007, Querol and Rodríguez-Merchán 2011, Melchiorre et al 2010, Muça et al 2011, Srivastava 2013, Martinoli et al 2013, Sierra et al 2014, Doria et al 2015, Lundin et al 2015).

Los datos correspondientes a las exploraciones radiológicas muestran un mayor porcentaje de afectación en los tobillos seguido de codos y rodillas. Knobe señala a las rodillas como las articulaciones más comúnmente afectadas, seguidas de codos y tobillos. (Knobe and Berntorp 2011)

Pettersson, cuya valoración no se ha modificado desde 1980, puntúa 0 puntos como ausencia de artropatía y un máximo de 13 puntos para la artropatía evolucionada (Pettersson et al 1980). Los datos mostraron una puntuación media superior a los 6 puntos para cada una de las 6 articulaciones, lo que muestra la gravedad del deterioro articular en nuestra población hemofílica adulta grave.

Los datos correspondientes a las exploraciones clínicas, que recoge la ficha de revisión anual de la UHT, pertenecen al Score de Gilbert y es, sin duda, la escala más utilizada (Gilbert 1993, Rodríguez-Merchán et al 2000, 2003, Manco-Jhonson et al 2004, Querol 2008). El valor máximo es de 13 puntos (15 si se incluye el ítem dolor), donde 0 puntos representa ausencia de artropatía. Los datos globales de los pacientes examinados muestran afectación de tobillos, rodillas y codos con valores superiores a 5 puntos. Al igual que en las exploraciones radiológicas, es evidente la importancia del deterioro clínico articular en la población hemofílica (Rodríguez NI and Hoots 2008).

Los valores globales de las pruebas clínico-radiológicas (suma de los puntos obtenido en cada una de las 6 articulaciones: Pettersson 78 puntos y Gilbert 72 puntos), se diferenciaron por rangos de edad, utilizando los rangos de: menores de 15 años, de 15 a 25, entre 25 y 40, entre 40 y 60 y mayores de 60; en este último caso

sólo 2 de los 3 pacientes graves disponían de score radiológico actualizado y los 3 disponían del score clínico de Gilbert.

Respecto a la prevalencia de la artropatía hemofílica, es importante señalar que los menores de 15 años no presentan artropatía según la valoración de Gilbert. Esto se puede justificar considerando que en la UHT todos los niños están sometidos a la profilaxis primaria, es decir, recibieron la terapia sustitutiva de factor previo a la aparición de hemartros tal y como se recomienda en la actualidad (Gringeri et al 2014). Los datos muestran a 34 pacientes (29 menores de 15 años) que obtienen 0 puntos en la valoración clínica (Score de Gilbert), es decir, no presentan signos/síntomas de artropatía hemofílica. Sólo 3 pacientes de los menores de 15 años presentaban alteración clínica y se corresponden a los pacientes que permanecen con la complicación de inhibidores (pacientes que, en consonancia con la gravedad de su afección, muestran una alta incidencia de lesiones que desembocan alteraciones ortopédicas) (Morfini et al 2013).

Los datos obtenidos confirman la evolución progresiva de la artropatía acorde a la edad del sujeto y, por otra parte, se obtuvo una correlación clasificada como muy alta [ $r = 0,85$  ( $p < 0.001$ )] que avala el diagnóstico de artropatía hemofílica mediante las pruebas de Gilbert y Pettersson (Gilbert 1993, 1980) que forman parte de las recomendaciones de la World Federation of Haemophilia (Srivastava et al 2013).

En conjunto, en 74 pacientes de los 125 atendidos, se disponía de resonancia magnética (RM). Los datos de la resonancia magnética (que de forma seriada en la UHT solo se obtiene de las articulaciones de carga: rodillas y tobillos) confirmaron presencia de alteración en 66 y sólo 8 pacientes presentaban normalidad en todas las articulaciones exploradas. Un estudio más exhaustivo, considerando las valoraciones de Denver (Kilcoyne and Nuss 2003), permitiría ampliar el conocimiento evolutivo de la artropatía cuantificando las alteraciones estructurales de la articulación.

En las 64 densitometrías realizadas, se encontraron valores anormalmente bajos de la densidad mineral ósea (diagnósticos de osteopenia u osteoporosis) en 36 pacientes (56.25%). Resultados similares han sido comunicados en diferentes trabajos (Iorio et al 2010, Paschou et al 2014, Kempton et al 2014). Se postula como causa el sedentarismo y la disminución de la actividad física, motivado por la frecuencia de lesiones musculoesqueléticas.

En nuestra población, de acuerdo con la valoración radiológica de Pettersson, los tobillos son las articulaciones más afectadas, seguidas por los codos y por último las rodillas. La afectación clínica, valoración de Gilbert, mostraba a las rodillas como segunda articulación en orden de frecuencia, si bien no existían diferencias significativas con los codos.

La excelente correlación clínico-ecográfica avala los resultados para la valoración de la artropatía hemofílica mediante la utilización de los scores de Gilbert y Pettersson.

No se ha podido demostrar que la sinoviortesis influya para el enlentecimiento de la progresión artropática, más bien al contrario. Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, parece ser que el sufrimiento articular por la frecuencia hemorrágica motiva lesión irreversible, siendo comparativamente mayor que las articulaciones que, ante la ausencia de sangrados repetidos, no han requerido el procedimiento. Sí que se observa, en todos los pacientes, que la edad influye en el deterioro articular.

### Discusión sobre el procedimiento de sinoviortesis

La sinoviortesis es una opción terapéutica ampliamente utilizada para el tratamiento de la sinovitis hemofílica (Tabla 34).

Tabla 34.- Referencias bibliográficas respecto a la sinoviortesis como opción terapéutica

Referencias bibliográficas que constatan la SINOVIORTESIS como tratamiento de la sinovitis en hemofilia					
2001	Gilbert and Cornwall	2005	Soroa et al	2011c	De la Corte et al
2001	Rivard	2005	Turkmen et al	2012	Silva et al
2001	R-Merchán and Wiedel	2005	Rodríguez-Merchán	2012a	Rodríguez-Merchán
2001	Silva et al	2006	Kavakli et al	2012b	Rodríguez-Merchán
2001	Siegel et al	2007	Grmek et al	2012	Vanderhave et al
2001	Rodríguez-Merchán	2007	Klett et al	2012	Infante-Rivard et al
2001	Caviglia et al	2007	Mortazavi et al	2012	García-Ariz et al
2001	Petersson	2007a	Rodríguez-Merchán et al	2013a	Rodríguez-Merchán
2001	Rodríguez-Merchán et al	2007b	Rodríguez-Merchán et al	2013	Zulfikar et al
2001	R-Merchán and Goddard	2007a	Turkmen et al	2013	Rampersad et al
2002	Heim	2007b	Turkmen et al	2013	Teyssler et al
2002	Manco-Johnson et al	2008	Kavakli et al	2013	De la Corte et al
2003	Chew et al	2008b	Pasta et al	2013	Thomas et al
2003c	Rodríguez-Merchán	2008	Brecelj et al	2014	Rodríguez-Merchán
2003	Radossi et al	2009	Pasta et al	2014a	Rodríguez-Merchán et al
2004	Siegel et al	2010	Alioglu et al	2014b	Rodríguez-Merchán et al
2004	Heim et al	2011	Bernal-Lagunas et al	2014	Turkmen et al
2004	Luck et al	2011	Rezazadeh et al	2014	Ozcan
2004	Li et al	2011a	Thomas et al	2015	R-Merchán and Valentino
2004	Gedik et al	2011b	Thomas et al	2016	Martínez-Esteve et al
2005	Grmek et al	2011a	De la Corte et al	2016	R Merchán and De la Corte
2005	Schneider et al	2011b	De la Corte et al		

El procedimiento de la sinoviortesis es a veces definido como “simplemente” la inyección intraarticular del radionúclido (Rodríguez-Merchán et al 2011), y son escasos los trabajos que mencionan la técnica de forma específica (Rodríguez-Merchán and Goddard 2001, Querol et al 2001 a), sin embargo, las normas e instrucciones derivadas de las recomendaciones del consejo de Medicina Nuclear son muy estrictas: Los agentes radiofarmacéuticos deben ser exclusivamente utilizados por personal cualificado con la autorización oficial adecuada para la utilización y manipulación de radionúclidos (CIS biointernational 2015). Estas

condiciones se cumplen en el Hospital LA FE y, en este trabajo, hemos descrito con detalle el procedimiento.

Tampoco suele señalarse la conveniencia de confirmar la administración del radionúclido en el interior de la articulación. Los datos de la ficha técnica del producto (CIS biointernational 2000) señalan con claridad la inyección estrictamente intraarticular del fármaco, que si bien se confirma clínicamente cuando se consigue evacuar la efusión articular, esto no siempre es posible. En la UHT, incluso en los casos que la artrocentesis es positiva, se confirma siempre, mediante fluoroscopia y administración de contraste, la difusión intraarticular del producto, metodología que es considerada en publicaciones temáticas de Medicina Nuclear (Balsa y García-Arroba 2004).

Consideramos que la administración intraarticular de un fármaco radioactivo merece estrictas condiciones de asepsia y, por supuesto, la protección adecuada del personal que participa en el proceso (Balsa y García-Arroba 2004, Pichardo et al 2008, Özcan 2014).

En cuanto la inmovilización del segmento articular, para reducir la migración extraarticular del producto radiofarmacéutico, las recomendaciones son ambiguas: 2 o 3 días (CIS 2000, De la Corte 2011). En nuestro caso la inmovilización estricta sólo se mantiene 24 horas y no se ha presentado ninguna complicación en los procedimientos realizados.

En las diferentes publicaciones se abordan tipo y dosis de radionúclido, número de pacientes y edades de los mismos, número de procedimientos y porcentajes de buenos resultados. La práctica totalidad de la bibliografía revisada coincide en la eficacia de la sinoviortesis para disminuir la frecuencia de hemartros (Tabla 35).

Tabla 35.- Referencias bibliográficas respecto a la eficacia de la sinoviortesis para disminuir la frecuencia de hemartros.

Referencias bibliográficas que constatan la SINOVIORTESIS en la disminución de la frecuencia hemorrágica articular					
2000	Fernández-Palazzi et al	2005	Schneider et al	2011c	De la Corte et al
2001	Gilbert and Cornwall	2005	Turkmen et al	2012	Silva et al
2001	Fdez-Palazzi and Caviglia	2005	Rodríguez-Merchán	2012a	Rodríguez-Merchán
2001	Rivard	2006	Kavakli et al	2012b	Rodríguez-Merchán
2001	R-Merchán and Wiedel	2007	Klett et al	2013	Rodríguez-Merchán
2001	Silva et al	2007	Mortazavi et al	2013	Zulfikar et al
2001	Siegel et al	2007a	Rodríguez-Merchán et al	2013	Rampersad et al
2001	Rodríguez-Merchán	2007b	Rodríguez-Merchán et al	2013	Teyssler et al
2001	Ayral	2008	Kavakli et al	2014a	Rodríguez-Merchán et al
2001	Rodríguez-Merchán et al	2008a	Pasta et al	2014b	Rodríguez-Merchán et al
2002	Kresnik et al	2008b	Pasta et al	2014	Rodríguez-Merchán
2002	Manco-Johnson et al	2009	Calegaro et al	2014a	Calegaro et al
2003	Chew et al	2009	Pasta et al	2014b	Calegaro et al
2003	Rodríguez-Merchán	2010	Alioglu et al	2014	Turkmen et al
2003	Radossi et al	2011	Bernal-Lagunas et al	2016	Martínez-Esteve et al
2004	Siegel et al	2011	Rezazadeh et al	2016	R Merchán and De la Corte
2004	Heim et al	2011a	Thomas et al	2016	Zhang et al
2004	Luck et al	2011b	Thomas et al		
2004	Li et al	2011a	De la Corte et al		
2005	Grmek et al	2011b	De la Corte et al		

También se señalan otras ventajas atribuidas a la sinoviortesis:

- 1) Es un procedimiento seguro, con mínimos efectos secundarios o complicaciones. (Silva et al 2001, Fernández-Palazzi and Caviglia 2001, Siegel et al 2001, Gilbert and Cornwall 2001, Radossi et al 2003, Li et al 2004, Soroa et al 2005, Kavakli et al 2006, 2008, Pasta et al 2008 b, Grmek et al 2007, Turkmen et al 2005, 2007 a, b, Rodríguez-Merchán 2003, 2005, 2014 b, Alioglu et al 2010, Infante-Rivard et al 2012, Silva et al 2012, Thomas et al 2013, Teyssler et al 2013, Calegaro et al 2009, 2014, Martínez-Esteve et al 2016, Rodríguez-Merchán et al 2014 b, Rodríguez-Merchán and Valentino 2015)
- 2) Es de fácil realización. (Rodríguez-Merchán 2001, Turkmen et al 2005, Rezazadeh et al 2011, Silva et al 2012, Rodríguez-Merchán et al 2014 b, Martínez-Esteve et al 2016)
- 3) Presenta un bajo coste en comparación con otras técnicas y por la disminución en la necesidad de consumo de factor. (Siegel et al 2001, Manco-Johnson et al 2002, Radossi et al 2003, Rodríguez-Merchán 2001, 2003 c, Grmek et al 2005, Schneider et al 2005, Pasta et al 2008 b, Silva et al 2001, 2012, Rezazadeh et al 2011, Thomas et al 2013, Teyssler et al 2013, Rampersad et al 2013, Calegaro et al 2009, 2014)
- 4) Es una técnica mínimamente invasiva. (Thomas et al 2013, Rampersad et al 2013, Rodríguez-Merchán et al 2014 b)

Respecto a la seguridad del procedimiento, señalar que Silva et al en 2012 plantean dos puntos de vista: los cirujanos ortopédicos, que han realizado más de 300

radiosinoviortesis, consideran la técnica segura y efectiva y, por otra parte, algunos centros de hemofilia que plantean dudas respecto a la seguridad, que se deberían resolver. Sin embargo, en años anteriores, Soroa et al (2005) concluyen que no hay efectos sistémicos. Turkmen et al (2007a) señalan que no existe un alto riesgo de cáncer con el uso de radionúclidos en la sinoviortesis, aspecto que de nuevo refieren Infante-Rivard et al en 2012. Turkmen et al publican en 2007b otro artículo especificando que no se observan efectos genotóxicos tempranos en la edad pediátrica. La seguridad en niños también la constatan Alioglu et al en 2010. Rodríguez-Merchán en 2014 también refiere que no hay cambios sistémicos neoplásicos. Además de todos los artículos ya referenciados que señalan de manera concluyente las escasas complicaciones que se presentan en la radiosinoviortesis.

Existen dos modalidades de sinoviortesis: química (uso de fármacos) y radiactiva (uso de radionúclidos). La más utilizada es la sinoviortesis con radionúclidos (De la Corte 2011, Silva et al 2012), que es la que se realiza en la UHT. De las referencias encontradas respecto a la sinoviortesis, sólo en 8 se señala el uso de sinoviortesis química: Rifampicina (Fernández-Palazzi et al en 2000, Caviglia et al en 2001, Radossi et al en 2003, Rezazadeh et al en 2011 y Rodríguez-Merchán and Wiedel en 2001), ácido ósmico (Ayrál 2001), oxitetraciclina (Bernal-Lagunas et al 2011) y rifampicina y ácido ósmico (Rivard en 2001). Aunque tanto Rodríguez-Merchán and Wiedel (2001) como Rivard (2001) describen también el uso de radionúclidos, concretamente itrio-90 y fósforo-32, siendo considerados de elección por este último.

Respecto al uso de radionúclidos, los productos más utilizados son el itrio-90 (Y90), para la articulación de la rodilla, y el renio-186 (Re-186), para las articulaciones pequeñas como codos, tobillos u hombros, existiendo un destacado número de autores que señalan su efectividad. (Heim et al 2001, Rodríguez-Merchán et al 2001, 2007 b, 2014 a, b, Luck et al 2004, Li et al 2004, Grmek et al 2005, 2007, Turkmen et al 2005, 2007, 2014, Kavakli et al 2006, Klett et al 2007, Kresnik et al 2008, Alioglu et al 2010, Thomas et al 2011 a, 2013, De la Corte et al 2011, Zulfikar et al 2013, Rodríguez-Merchán 2013, 2014, Rodríguez-Merchán and Valentino 2015, Martínez-Esteve et al 2016, Rodríguez-Merchán and De la Corte 2016)

Distintos autores consideran la sinoviortesis el procedimiento de elección para el tratamiento de la sinovitis hemofílica. (Gilbert and Cornwall 2001, Rodríguez-Merchán 2001, 2012, 2013 a, 2014, Chew et al 2003, Schneider et al 2005, Mortavazi et al 2007, Rodríguez-Merchán et al 2007, Pasta et al 2008 b, 2009, Thomas et al 201 a, b1, 2013, Teyssler et al 2013, Rodríguez-Merchán and Valentino 2015)

De los 125 pacientes atendidos en el periodo observacional, 49 habían recibido intervenciones de sinoviortesis en una o varias de sus articulaciones, en todos ellos se constata el beneficio en la frecuencia hemorrágica. Sin embargo, no se pudo confirmar la mejoría de la movilidad articular. Los datos en “informes de alta” (que se emiten tras el procedimiento de sinoviortesis en la UHT), señalaban valores más/menos 10<sup>º</sup> constatando “no pérdida de la movilidad previa” a consecuencia de la intervención. El trabajo de De la Corte (De la Corte 2011) especifica valores concretos de flexo-extensión y sí obtuvo beneficios. Los datos que se obtienen del score de Gilbert (Gilbert 1993) proporcionan puntuación al porcentaje de pérdida de movilidad, entre 0 y 2 puntos, sin expresar los rangos de movimiento en grados. Esta puntuación es útil para valorar

la artropatía <sup>(Aledort et al 1994)</sup>, pero no permite valorar el recorrido articular <sup>(Querol 2008)</sup> y esto impide una evaluación.

*Discusión sobre los datos específicos de los procesos de sinoviortesis realizados en la Unidad de Hemostasia y Trombosis 2004-2015*

Durante los años 2004 a 2015 se realizaron 179 procedimientos de sinoviortesis en 74 pacientes hemofílicos. Dos han sido los objetivos básicos del estudio: 1) Valorar la eficacia del procedimiento en la disminución frecuencia hemorrágica y 2) Determinar la relación existente entre la sinoviortesis y la artropatía hemofílica.

La principal indicación de la sinoviortesis en el paciente con hemofilia es el tratamiento de la hemartrosis de repetición <sup>(Tabla 35)</sup> y suele indicarse el procedimiento cuando una articulación no responde a la profilaxis con terapéutica sustitutiva de factor y sufre más de dos hemartros en un periodo de 6 meses <sup>(De la Corte 2011)</sup>

Nuestros resultados coinciden con la opinión general: En el paciente con hemofilia la sinoviortesis disminuye la frecuencia hemorrágica <sup>(Tabla 35)</sup>. Hemos recogido el número de hemartros pre y post procedimiento, para cada una de las intervenciones realizadas: 90 rodillas, 55 codos, 33 tobillos, 1 hombro. El número global de episodios pre-intervención fue de 568 hemorragias articulares (media 3,37) versus 168 post-intervención (media 0.97) con una significación estadística  $p < 0.001$ .

Respecto al segundo objetivo, no hemos encontrado trabajos que comparen la valoración clínico-radiológica de las 6 articulaciones de cada paciente, las que han precisado sinoviortesis a consecuencia de los hemartros de repetición y, del mismo paciente, las que no han precisado el procedimiento. Los datos del estudio realizado por De la Corte (2011) señalan la evolución de la articulación afecta sin compararlos con el resto de articulaciones. Ling et al <sup>(Ling et al 2010)</sup> documentan los datos clínico-radiológicos y su correlación en la articulación de la rodilla y concluyen su correspondencia con los hemartros padecidos.

Los datos comparativos se han obtenido de los 49 pacientes que, evaluados en el periodo observacional, habían recibido sinoviortesis en una o varias de sus articulaciones. Se recogieron las puntuaciones de Pettersson y Gilbert de cada una de las articulaciones: codo derecho, codo izquierdo, rodilla derecha, rodilla izquierda, tobillo derecho y tobillo izquierdo y la puntuación total (suma de los valores de las 6 articulaciones de cada paciente).

No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones globales de Pettersson y Gilbert, es decir, el progreso de la artropatía una vez iniciada lo marca la edad del sujeto. Posiblemente se relaciona con el número de hemartros totales <sup>(Valentino et al 2007, Knobe and Berntorp 2011)</sup>, pero la sinoviortesis, en nuestra experiencia, no ha alterado su progreso.

Analizados los datos por separado para cada articulación, en el codo izquierdo y la rodilla derecha, las articulaciones que recibieron sinoviortesis presentaban un nivel de artropatía mayor con significación estadística. Con los datos que disponemos no hemos podido explicar la causa.

**Limitaciones del estudio.**

En la UHT se consideran hemartros de repetición cuando una articulación sufre 2-3 hemartros en un año a pesar de la terapia sustitutiva de factor y esto es, generalmente, lo que representa indicación de sinoviortesis. Con los datos obtenidos no hemos podido estudiar qué número de hemartros, en cada articulación, representa el inicio de la artropatía.

En el mismo contexto, no hemos dispuesto del diagnóstico de signos precoces de artropatía que pudiesen justificar decisiones terapéuticas y, tal vez, indicación de sinoviortesis. Cuando el número de hemartros es inferior a 2-3 por año, y en ausencia de sinovitis sintomática, las actuaciones de la UHT son hematológicas (profilaxis con terapia sustitutiva de factores de la coagulación) y fisioterápicas (programas de cinesiterapia) siempre relacionadas con las dosis de la terapia sustitutiva de factor.

Creemos conveniente ampliar el estudio cuantificando, mediante imagen por resonancia magnética o ecografía, los signos precoces de artropatía post-primer hemartros, determinando estricta y objetivamente las alteraciones articulares, para valorar si la sinoviortesis puede indicarse ante cambios sinoviales mínimos, que quizás respondan a hemartrosis subclínicas y que posteriormente podrían traducirse en artropatía hemofílica.



conclusiones



## Conclusiones

- 1) En la Comunidad Valenciana la sinovitis constituye una lesión frecuente en la población de pacientes adultos afectados de hemofilia grave.
- 2) Los problemas musculoesqueléticos constituyen el principal motivo de atención terapéutica en la consulta de hemofilia.
- 3) La sinoviortesis es la opción terapéutica de elección en el tratamiento de la sinovitis que cursa con incremento de la hemartrosis y reduce significativamente los episodios hemorrágicos intraarticulares del paciente con hemofilia.
- 4) La sinoviortesis no influye en la progresión de la artropatía hemofílica.
- 5) La valoración clínica de Gilbert y la Valoración radiológica de Pettersson constituyen dos herramientas válidas para el diagnóstico de la artropatía hemofílica.
- 6) La artropatía hemofílica está presente de forma significativa en los pacientes adultos de la Comunidad Valenciana afectados de hemofilia grave.



# bibliografía



Bibliografía

Acharya SS, Schloss R, Dyke JP, Mintz DN, Christos P, DiMichele DM et al. Power Doppler sonography in the diagnosis of hemophilic synovitis-a promising tool. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(12): 2055-61.

Ahlberg A. Synoviorthesis with radioactive gold in hemophilia. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1977; 44: 41-4.

Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med.* 1994; 236: 391-9.

Aledort LM. History of Haemophilia. *Haemophilia.* 2007; 13 (5): 1-2.

Alioglu B, Ozsoy H, Koca G, Sakaogullari A, Selver B, Ozdemir M et al. The effectiveness of radioisotope synovectomy for chronic synovitis in Turkish paediatric haemophiliacs: Ankara experience. *Haemophilia.* 2010; 16(6): 932-6.

Andrade L, Yarinsueca J. Artropatía hemofílica. *Revista Peruana de Reumatología.* 1995; 1: 53-9.

Annesley-Williams DJ, Daies A, Evans N. Artritis hemorrágica. *Selecc Ann Rheum Dis.* 1998; 1: 42-4.

Antonarakis SE, Kazazian HH, Gitschier J, Hutter P, de Moerloose P, Morris MA. Molecular etiology of factor VIII deficiency in hemophilia A. *Adv Exp Med Biol.* 1995; 386: 19-34.

Aparisi F, Querol F, Aznar JA, Beltrán J, Cifrián C, Miguel C. Diagnóstico por la imagen en hemofilia. *Rev Iberomaer Tromb Hemostasia.* 2001; 14 (4): 220-7.

Aparisi F, Querol F. Resonancia magnética en la hemofilia. *Haematologica.* 2006; 91 (4): 30-5.

Arieta R, Altisent A, Álvarez T, Aznar JA, Jimenez V, Lopez MF et al. Hemofilia: Guía Terapéutica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. España 2012.

Armengol R, Azorín L, Guimerá J, Marqués F, Rodríguez S, Rubio I et al. Tratamiento actual de la sinovitis crónica hemofílica. En: García-Talavera J, editor. Actualidades en hemofilia. Barcelona (España): Espaxs; 1983. P. 23-9.

Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy: Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone and Joint Surg.* 1977; 59: 287-305.

Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J.* 1979; 1: 469-70.

Arun B, Kessler CM. Clinical Manifestations and Therapy of the Hemophilias. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, editors. Hemostasis and Thrombosis Basic Principles and Clinical Practice. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; p. 815-824.

Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol.* 1999; 105: 1109-13.

Astermark J. When to start and when to stop primary prophylaxis in patients with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2003; 9 (1): 32-6.

Astrup T, Brakman P. Tissue Repair and Vascular Disease in Haemophilia. In: Brinkhous KM, Hemker HC, editors. Handbook of Hemophilia. Amsterdam: Excerpta Medica; 1975. P. 285-299.

Ayral X. Chemical synoviorthesis with osmic acid in haemophilia. *Haemophilia.* 2001; 7 (2): 20-5.

Aznar JA, Abad-Franch L, Pérez-Alenda S, Haya S, Cid AR, Querol F. Ultrasonography in the monitoring of management of haemarthrosis. *Haemophilia.* 2011; 17(5): 826-8.

Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, Pérez R, Batlle J et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia.* 2009; 15: 665-75.

Aznar JA, Pérez-Alenda S, Jaca M, García-Dasí M, Vila C, Moret A et al. Home-delivered ultrasound monitoring for home treatment of haemarthrosis in haemophilia A. *Haemophilia*. 2015; 21(2): e147-50.

Aznar JA, Querol F. Lesiones musculoesqueléticas en hemofilia: hemartrosis. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia*. 2001; 14: 50-7.

Azorin L, Casamitjana J, Marques F, Monreal P, Rubio I, Vicente P, Vila M. *Artropatía hemofílica: Fisiopatología y tratamiento*. Valencia (España): Travenol; 1981.

Balsa MA, García-Arroba J. Sinoviortesis radioisotópica. *Rev Esp Med Nucl*. 2004; 23 (1): 49-55.

Battle J, Rocha E, editors. *Guía práctica de coagulopatías congénitas*. Madrid (España): Acción Médica; 2001.

Battistella LR. Multidisciplinary aspects of rehabilitation in developing countries. En: Sohail MT, Heijnen L eds. *Comprehensive haemophilia care in developing countries*. Feroz Sons (PVT) Ltd, Lahore; 2001. P. 178-87.

Bauduer F, Degioani A, Ducout L, Scribans C, Dutour O. Distribution of haemophilia in the French Basque country. *Haemophilia*. 2002; 8: 735-9.

Beary III JF, editor. *Manual de reumatología y de trastornos ortopédicos ambulatorios*. Barcelona (España): Salvat; 1984.

Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-García A, Luna-Pizarro D, Pérez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia*. 2011; 17(2): 296-9.

Berntorp E, Astermark J, Bjorkman S, Blanchette VS, Fischer K, Giangrande PLF, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia*. 2003; 9 (1): 1-4.

Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee C et al. Modern treatment of haemophilia. *Bulletin of the World Health Organization*. 1995; 73 (5): 691-701.

Berntorp E, Michiels JJ. A healthy hemophilic patient without arthropathy: from concept to clinical reality. *Semin Thromb Hemost.* 2003; 29:5-10.

Berntorp E, Salvagno GL. Standardization and clinical utility of thrombin-generation assays. *Semin Thromb Hemost.* 2008; 34(7): 670-82.

Berntorp E, Shapiro E. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012; 37 (9): 1447-56.

Berntorp E. Guidelines on treatment of haemophilia in Sweden. *Haemophilia.* 1998; 4 (4): 425-6.

Berntorp E. Methods of haemophilia care delivery: regular prophylaxis versus episodic treatment. *Haemophilia.* 1995; 1 (1): 3-7.

Betsy M, Gilbert MS. Haemophilic haemarthrosis. En: Rodríguez Merchán EC, ed. *The Haemophilic Joints: New Perspectives.* Oxford: WileyBlackwell; 2003. P.17-19.

Biggs R. Christmas disease. A condition previously mistaken for haemophilia. *Brit med J* 1952. In: Brinkhous KM. *A short history of hemophilia, with some comments on the word "Hemophilia".* Amsterdam: Excerpta Medica; 1975. P. 3-21.

Bithell TC. Hereditary coagulation disorders. En: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology, 9a edición.* Lea & Febiger, Philadelphia, 1993: 1422-1472.

Boehlen F, Graf L, Berntorp E. Outcome measures in haemophilia: a systematic review. *Eur J Haematol.* 2014; 76: 2-15.

Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet.* 2003; 361: 1801-9.

Bossard D, Carrillon Y, Stieltjes N, Larbre JP, Laurian Y, Molina V, Dirat G. Management of haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2008; 14 (4): 11-9.

Brecelj J, Bole V, Benedik-Dolnicar M, Grmek M. The co effect of prophylaxis and radiosynovectomy on bleeding episodes in haemophilic synovitis. *Haemophilia.* 2008; 4(3): 513-7.

Brettler DB, Kraus EM, Levine PH. Clinical Aspects of and therapy for Hemophilia A. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silbestein LE. Hematology Basic Principles and Practice. Second edition. New York: Churchill Livingstone; 1995. P. 1648-64.

Brinkhous KM. A short history of hemophilia, with some comments on the word "Hemophilia". In: Brinkhous KM, Hemker HC, editors. Handbook of Hemophilia. Amsterdam: Excerpta Medica; 1975. P. 3-20.

Calegaro J, Silveira C, Hage D, Sayago M, de Landa D, Mengatti J et al. Comparison of the effect of knee synovectomy in haemophilic patients with <sup>153</sup>Sm- and <sup>90Y</sup>-labelled hydroxyapatite 1 year after. Haemophilia. 2014; 20(6): 873-8.

Calegaro JU, Machado J, DE Paula JC, DE Almeida JS, Casulari LA. Clinical evaluation after 1 year of <sup>153</sup>-samarium hydroxyapatite synovectomy in patients with haemophilic arthropathy. Haemophilia. 2009; 15(1):240-6.

Calegaro JU, Machado J, Furtado RG, de Almeida JS, de Vasconcelos AV, de Barboza MF et al. The use of 185 MBq and 740 MBq of <sup>153</sup>-samarium hydroxyapatite for knee synovectomy in haemophilia. Haemophilia. 2014; 20(3): 421-5.

Carcao M, Chambost H, Ljung R. Devising a best practice approach to prophylaxis in boys with severe haemophilia: evaluation of current treatment strategies. Haemophilia. 2010; 16(2): 4-9.

Carcao M, Srivastava A. Factor VIII/factor IX prophylaxis for severe hemophilia. Semin Hematol. 2016; 53(1): 3-9.

Carrillo R, Antigua YY, Carrillo JR. Modelo celular de la hemostasia y utilidad del factor VII recombinante activado en la práctica clínica. Acta Médica Grupo Angeles. 2007; 5 (1): 27-34.

Castillo DC, Machin S, Macias I, Agramonte O, González A, Serrano J. Hemorragias pocos usuales en pacientes con hemofilia. Hematología, Inmunología y Hemoterapia 2015; 31 (2). [www.revhematologia.sld.cu](http://www.revhematologia.sld.cu) (Acceso enero 2016).

Castillo R, Maragall S, Monteagudo J. Hipocoagulabilidades congénitas. Hemofilia, enfermedad de Von Willebrand y procesos afines. En: SansSabrafen J, ed. Hematología Clínica. Madrid: Harcourt; 2001. P. 640-58.

Castillo R, Maragall S, Monteagudo J. Hipocoagulabilidades congénitas. Hemofilia, enfermedad de Von Willebrand y procesos afines. Hematología Clínica. 1994; 8: 499-514.

Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Pérez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. Haemophilia. 2001; 7 (2): 26-30.

Caviglia HA, Galatro G, Duhalde C, Pérez-Bianco R. Haemophilic synovitis: is rifampicin an alternative?. Haemophilia. 1998; 4: 514-7.

Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. Haemophilia. 2013; 19(5): 790-8.

Chew EM, Tien SL, Sundram FX, Ho YK, Howe TS. Radionuclide synovectomy and chronic haemophilic synovitis in Asians: a retrospective study. Haemophilia. 2003; 9(5): 632-7.

CIS biointernational. Ficha técnica. Preparación inyectable de citrato de Itrio (90Y). p3415nA.doc. Mayo 2012.

Cordero R, Astúa MC. Tratamiento domiciliario de las hemofilias. Enciclopedia Iberoamericana de Hematología. Salamanca (España): Universidad de Salamanca; 1992. P. 359-66.

Corrigan JJ Jr, Damiano ML, Leissinger C, Wulff K. Treatment of chronic haemophilic synovitis in humans with D-penicillamine. Haemophilia. 2003; 9(1):64-8.

Dale TM, Saucedo JM, Rodríguez-Merchán EC. Hemophilic arthropathy of the elbow: prophylaxis, imaging, and the role of invasive management. J Shoulder Elbow Surg. 2015; 24 (10):1669-78.

Dasí Carpio MA. Complicaciones del tratamiento sustitutivo en niños hemofílicos: Inmunodepresión e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia; 1993.

De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia*. 2006; 12 (3):108-12.

De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC, Jimenez-Yuste V. Consecutive radiosynovectomy procedures at 6-monthly intervals behave independently in haemophilic synovitis. *Blood Transfus*. 2013; 11(2): 254-9.

De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in hemophilia: quantification of its effectiveness through the assessment of 10 articular parameters. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(5): 928-35.

De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC, Jiménez-Yuste. Radiosynovectomy in patients with chronic haemophilic synovitis: when is more than one injection necessary? *Eur J Haematol*. 2011; 86 (5): 430-5.

De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC, Jiménez-Yuste. What patient, joint and isotope characteristics influence the response to radiosynovectomy in patients with haemophilia? *Haemophilia*. 2011; 17 (5): e990-8.

De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC. The role of physical medicine and rehabilitation in haemophilic patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013; 24(1):1-9.

De la Corte-Rodríguez H. Sinoviortesis radiactiva en personas con hemofilia. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Madrid; 2011.

Delbarre F, Cayla J, Menkes C, Aignan M, Roucayrol JC, Ingrand J. La synoviorthèse par les radio-isotopes. *La presse medicale*. 1968; 76 (22): 1045-50.

Delbarre F, Cayla J, Roucayrol JC, Menkes C, Aignan M, Ingrand J. Synoviorthèses (synoviorthérapie par les radioisotopes). *Ann Méd Interne*. 1970; 4: 441-5.

Delbarre F, Menkes JC. Non-surgical synovectomy in rheumatoid arthritis. Results obtained by radio-synoviorthesis. *Adv Clin Pharmacol*. 1974; 6: 134-9.

DiMichele D. Hemophilia 1996. New approach to an old disease. *Pediatr Clin North Am*. 1996; 43:709-36.

Djurdjev BA, Pavlova AK. Intensive rehabilitation of a knee joint in hemophilic patients--a preliminary study. *Folia Med*. 2002; 44 (2): 40-4.

Dobón M, Lucia JF, Aguilar C, Mayaya E, Roca M, Solano V et al. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis and follow-up of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2003; 9: 76-85.

Doria AS, Keshava SN, Mohanta A. Diagnostic accuracy of ultrasound for assessment of hemophilic arthropathy: MRI correlation. *AJR Am Roentgenol*. 2015; 204 (3): 36-47.

Dunn AL. Management and prevention of recurrent hemarthrosis in patients with hemophilia. *Curr Opin Hematol*. 2005; 12(5): 390-4.

Dunn AL. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011; 17(4): 571-8.

Erken EH. Radiocolloids in the management of hemophilic arthropathy in children and adolescents. *Clin Orthop Relat Res*. 1991; 264: 129-35.

Feldman BM, Funk S, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, van der Net J, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: Validity of the Hemophilia Joint Health Score (HJHS). *Arthritis Care & Research*. 2011; 63 (2):223-30.

Fernandez Palazzi F, Dib OA, Del Vecchio R. Tratamiento de la artropatia cronica hemofilica mediante inyecciones intraarticulares de cortisona. *Rev Esp Cir Osteoart*. 1996; 32:10-3.

Fernández-Palazzi F, Battistella LR. Ortopedia y rehabilitación en hemofilia. *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología*. Salamanca (España): Universidad de Salamanca; 1992. P. 367-76.

Fernandez-Palazzi F, Caviglia H. On the safety of synoviorthesis in haemophilia. *Haemophilia*. 2001; 7 (2): 50-3.

Fernández-Palazzi F, Caviglia O, Rivas S, Amor R, Debots NB, Saez A, Pérez R. La artropatía hemofílica: revisión general. *Fedhemo*. 1994; 3: 23-37.

Fernandez-Palazzi F, Rivas S, Viso R, de Bosch NB, de Saez AR, Boadas A. Synovectomy with rifampicine in haemophilic haemarthrosis. *Haemophilia*. 2000; 6(5): 562-5.

Fernández-Palazzi F. Radiosynoviorthesis for haemophilic synovitis. Selected Proceedings of the XXIV International Congress of the World Federation of Hemophilia. *Haemophilia*. 2000; 6 (2): 29-32.

Fernández-Palazzi F. Treatment of acute and chronic synovitis by non-surgical means. *Haemophilia*. 1998; 4: 518-23.

Funk MB, Schmidt H, Becker S, Escuriola C. Modified Magnetic Resonance Imaging Score Compared with Orthopaedic and Radiological Scores for the Evaluation of Haemophilic Arthropathy. *Haemophilia*. 2002; 8: 98-103.

Gallardo D, Vidal F, Altisent C. Diagnóstico molecular. Estudio de portadoras y consejo genético. En: Batlle J, Rocha E, editors. Guía práctica de coagulopatías congénitas. Madrid (España): Acción Médica; 2001. P. 35-48.

García-Aríz M, Pérez-Carrasquillo O, Zierenberg CE, Cheleuitte J, Guerra JA, Santiago-Borrero PJ. Hemostatic matrix application after open synovectomy in a hemophilic patient. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2012; 41(4): 179-81.

Gedik GK, Uğur O, Atilla B, Dündar S. Is corticosteroid coinjection necessary for radiosynoviorthesis of patients with hemophilia? *Clin Nucl Med*. 2004; 29(9): 538-41.

Ghosh K, Ghosh K. Management of chronic synovitis in patients with hemophilia: with special reference to developing countries. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2008; 24(4): 151-4.

Giangrande PLF. The history of haemophilia. *Haemophilia*. 1997; 3 (1): 1-3.

Gilbert MS, Cornwall R. The history of synoviorthesis in haemophilia. *Haemophilia*. 2001; 7 (2): 3-5.

Gilbert MS, Radomisli TE. Therapeutic options in the management of hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997; 343: 88-92.

Gilbert MS. El pseudotumor hemofílico. En: Hilgartner MW, editor. Hemofilia en el niño y en el adulto. Barcelona: Espax; 1984. P. 249-61.

Gilbert MS. El tratamiento de la hemofilia: Ortopedia. Berkeley, California: Cutter Laboratories; 1981.

Gilbert MS. Joint Disease in Hemophilia: A perspective. In: Berntorp E, editor. Prophylactic treatment of hemophilia A and B: current and future perspectives. New York: Science & Medicine; 1994. p. 32-4.

Gilbert MS. Profilaxis: Musculoskeletal evaluation. *Seminars in Haematology*. 1993; 30 (2): 3-6.

Goddard NJ, Mann H. Diagnosis of haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2007; 13 (3): 14-9.

Gómez R, Guerra T, Dita L, Fernández JD, Cabrera M. Teoría celular de la coagulación: de las cascadas a las membranas celulares. *Medisur*. 2011; 9 (2): 65-74.

Gomis M, Querol F, Gallach JE, González LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia*. 2009; 15:43-54.

Gonzalez LM, Querol F, Gallach JE, Gomis M, Aznar VA. Force fluctuations during maximum isometric voluntary contraction of the quadriceps femoris in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2007; 13: 65-70.

Gringeri A, Ewenstein B, Reiningger A. The burden of bleeding in haemophilia: is ones bleed too many? *Haemophilia*. 2014; 20 (4): 459-63.

Grmek M, Milcinski M, Fettich J, Benedik-Dolnicar M, Breclj J. Radiosynoviorthesis for treatment of hemophilic hemarthrosis—Slovenian experience. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005; 20(3): 338-43.

Grmek M, Milcinski M, Fettich J, Breclj J. Radiation exposure of hemophiliacs after radiosynoviorthesis with 186Re colloid. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007; 22(3): 417-22.

Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabbar KJ, Valentino LA. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. *Blood*. 2004; 104 (7): 2060-4.

Hakobyan N, Kazarian T, Valentino LA. Synovitis in a murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia*. 2005; 11: 227-32.

Haya S, Fernández MJ, Mollá S, Casaña P, Lorenzo JI, Corell A et al. The decrease in severe and moderate haemophilia in the community of Valencia in the last decade. *Haemophilia*. 2000; 6: 267.

Heijnen L. The role of rehabilitation and sports in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2008; 14 (6): 45-51.

Heim M, Goshen E, Amit Y, Martinowitz U. Synoviorthesis with radioactive Yttrium in haemophilia: Israel experience. *Haemophilia*. 2001; 7 (2): 36-9.

Heim M, Horoszowski H, Lieberman L, Varon D, Martinowitz U. Methods and results of radionucleotide synovectomies. *Ort Traum*. 1990; 10: 30-2.

Heim M, Tikinsky R, Amit Y, Martinowitz U. Yttrium synoviorthesis of the elbow joints in persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2004; 10(5): 590-2.

Heim M. The treatment of intra-articular synovitis by the use of chemical and radioactive substances. *Haemophilia*. 2002; 8(3): 369-71.

Helms CA. *Fundamentos de radiología del esqueleto*. Madrid: Marban; 1993.

Hilgartner MW. Terapéutica sustitutiva de los factores. En: Hilgartner MW, editor. *Hemofilia en el niño y en el adulto*. Barcelona (España): Espaxs; 1984. P. 91-116.

Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom BM, Bradley CS, McLimont M, Manco-Johnson M, Petrini P, Van Den Berg M, Feldman BM. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006; 12(5): 518-25.

Hoedemaker PHJ, Wagenvoort CA. Pathological changes in joints of patients suffering from Hemophilia. In: Brinkhous KM, Hemker HC, editors. *Handbook of Hemophilia*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1975. P. 301-12.

Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001; 85: 958-65.

Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev*. 2003; 17 (1):1-5.

Hoffman M. Coagulation in Liver Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41(5): 447-54.

Hoots WK, Rodríguez N, Boggio L, Valentino LA. Pathogenesis of haemophilic synovitis: clinical aspects. *Haemophilia.* 2007, 13 (3): 4–9.

Hoots WK. Pathogenesis of hemophilic arthropathy. *Semin Hematol.* 2006; 43 (1): 18–22.

Horoszowski H, Heim H, Schulman S, Varon D, Martinowitz U. Multiple joint procedures in a single operative session on hemophilic patients. *Clinical Orthopedics and related research.* 1996; 328: 60-4.

Hoyer LW. Hemophilia A. *N Engl J Med.* 1994; 330: 38-47.

Infante-Rivard C, Rivard GE, Derome F, Cusson A, Winikoff R, Chartrand R, Guay JP. A retrospective cohort study of cancer incidence among patients treated with radiosynoviorthesis. *Haemophilia.* 2012; 18(5): 805-9.

Instituto Nacional de Estadística. <http://www.ine.es> (Acceso: Mayo 2016).

Iorio A, Fabbriciani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2010; 103(3):596-603.

Jiménez Yuste V et al. Atlas de Hemofilia. Salerno (Italia): Momento Médico; 2013.

Jiménez Yuste V, Romero Garrido JA. Fisiología de la hemostasia. En: Jiménez Yuste V et al. Atlas de Hemofilia. Salerno (Italia): Momento Médico s.r.l.; 2013. P. 3-11.

Journeycake JM, Miller KL, Anderson AM, Buchanan GR, Finnegan M. Arthroscopic synovectomy in children and adolescents with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25(9): 726-31.

Kavakli K, Aydoğdu S, Omay SB, Duman Y, Taner M, Capaci K et al. Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. *Haemophilia.* 2006; 12(1): 28-35.

Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, Duman Y, Balkan C, Karapinar DY et al. Radioisotope synovectomy with rhenium-186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia*. 2008; 14(3): 518-23.

Kay L, Stainsby D, Buzzard B, Fearn M, Hamilton PJ, Owen P et al. The role of synovectomy in the management of recurrent haemarthroses in haemophilia. *Br J Haematol*. 1981; 49: 53-60.

Kelley LA. *Alexis, el principe que tenía hemofilia*. New York: Armour Pharmaceutical Company; 1992.

Kempton CL, Antun A, Antoniucci DM, Carpenter W, Ribeiro M, Stein S et al. Bone density in haemophilia: a single institutional cross-sectional study. *Haemophilia*. 2014; 20 (1): 121-8.

Kilcoyne RF, Nuss R. Radiological assessment of haemophilic arthropathy with emphasis on MRI findings. *Haemophilia*. 2003; 9 (1): 57-64.

Kim HC, Klein K, Hirsch S, Sibold JR, Eisele J, Saidi P. Arthroscopy synovectomy in the treatment of haemophilic synovitis. *Scand J Haematol*. 1984; 33 (Suppl 40): 271-9.

Klett R, Lange U, Haas H, Voth M, Pinkert J. Radiosynoviorthesis of medium-sized joints with rhenium-186-sulphide colloid: a review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(10): 1531-7.

Knobe K, Berntorp E. Haemophilia and Joint disease: pathophysiology, evaluation and management. *Journal of Comorbidity*. 2011; 1: 51-9.

Koca G, Alioglu B, Ozsoy H, Korkmaz M, Atilgan HI. A technical complication of radiosynovectomy in the ankle: leakage to distal tibiofibular syndesmosis. *Clin Nucl Med*. 2013; 38(6): e255-7.

Konig F. Diseases of joint in bleeders, specially with regards to the diagnosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1967; 52:5-11.

Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Jesenko R, Just H, Kogler D et al. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 treated joints. *Nucl Med Commun*. 2002; 23(7):683-8.

Lafeber G, Miossec P, Valentino A. Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2008; 14 (4): 3-9.

Lambert T, Auerswald G, Benson G, Hedner U, Jiménez-Yuste V, Ljung R et al. Joint disease, the hallmark of haemophilia: what issues and challenges remain despite the development of effective therapies? *Thromb Res*. 2014; 133(6): 967-71.

Lannoy N, Hermans C. The 'royal disease'--haemophilia A or B? A haematological mystery is finally solved. *Haemophilia*. 2010; 16(6): 843-7.

Lee CA. Prevention of haemophilic synovitis: prophylaxis *Haemophilia*. 2007; 13 (3), 20–25.

Legg JW. A treatise on haemophilia sometimes called the hereditary haemorrhagic diathesis. London, HK Lewis, 1872.s. Citado por: DiMichele D. *Hemophilia* 1996: New approach to an old disease. *Pediatric Hematology*; 43 (3): 709-736.

Levine PH, Brettler DB. Clinical aspects and therapy for Hemophilia A. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, editors. *Hematology Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone; 1991. p. 1290-1304.

Li P, Chen G, Zhang H, Shen Z. Radiation synovectomy by 188Re-Sulfide in haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2004; 10(5): 422-7.

Ling M Heysen JP, Dunca EM, Rodgers SE, Lloid JV. High incidence of ankle arthropathy in mild and moderate haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2011; 105 (2): 261-8.

Llinas A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010; 16 (5):121-5.

Löfqvist T, Petersson C, Nilsson IM. Radioactive synoviorthesis in patients with hemophilia with factor inhibitor. *Clin Orthop Relat Res*. 1997; (343): 37-41.

Löfqvist T, Petersson C. Synoviorthesis in young patients with hemophilia and inhibitory antibodies. *Pediatr Hematol Oncol* 1992; 9(2): 167-70.

López-Cabarcos C, Querol F, Moreno S, Crespo A, Cuesta R, Alonso C et al. Recomendaciones sobre Rehabilitación en Hemofilia y Otras Coagulopatías Congénitas. Real Fundación Victoria Eugenia. Ediciones de la Real Fundación Victoria Eugenia y Federación Española de Hemofilia. ISBN: 978-84-692-9917. 2009.

Lucia JF, García-Aranda A. Hemofilia y hemoderivados: pasado y futuro (editorial). *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 456-8.

Luck JV Jr, Silva M, Rodríguez-Merchán EC, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004; 12(4): 234-45.

Lundin B, Manco-Jhonson ML, Ignas DM. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from The International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia.* 2012; 18(6): 962-70.

MacAuslan WR Jr, Gartland JJ. The treatment of acute hemophilic hemarthrosis; a report on the use of hyaluronidase. *N Engl J Med.* 1952; 247: 755-8.

Magallón M, Tusell JM. La rehabilitación en el tratamiento de la hemofilia. En: Magallón M, Tusell J, Querol F, López C, Goig J, Wolanov S, Jurado L, editors. *Hemofilia y rehabilitación.* Madrid: Real Fundación Victoria Eugenia; 1996. p. 10-13.

Magallón M, Villar M. Aspectos clínicos, psicológicos y sociales de las hemofilias. En: Universidad de Salamanca. Editores. *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología.* Salamanca: Universidad de Salamanca; 1992. P. 328-339.

Magallón M. Artropatía Hemofílica: Introducción. En: Magallón M, editor. *Artropatía Hemofílica. Proceedings of the V Simposio Anual División Hyland;* Ávila 25-27 octubre, 1996. p. 1-3.

Magallón M. Concepto e historia de los tratamientos profilácticos. En: Tusell JM, editor. *Importancia y problemática de la profilaxis primaria en hemofilia. Proceedings of the Seminarios Centeón.* La Toja (España) 24-26 mayo, 1996. p. 5-10.

Makris M, Kasper C. The World Federation of Hemophilia guideline on management of haemophilia. *Haemophilia.* 2013; 19 (1):1.

Manco-Johnson M, Nuss R, Geraghty S, Kilcoyne R, Funk S. A prophylactic program in the United States: Experience and issues. *Seminars in hematology*. 1994; 31 (2): 10-2.

Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007; 357: 535–44.

Manco-Johnson MJ, Nuss R, Lear J, Wiedel J, Geraghty SJ, Hacker MR et al. 32P Radiosynoviorthesis in children with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24(7): 534-9.

Manco-Johnson MJ. Update on treatment régimens: prophylaxis versus on-demand therapy. *Semin Hematol*. 2003; 40 (3): 3-9.

Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias—from royal gene to gene therapy. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1773–9.

Mannucci PM. Modern treatment of hemophilia: from the shadows towards the light. *Thromb Haemost*. 1993; 70: 17-23.

Manucci PM, Tuddenham EGD. The Hemophilias: Progress and Problems. *Seminars in Hematology*. 1999; 36 (7): 104-17.

Marques F, Maldonado F, editors. *Artropatía Hemofílica*. Barcelona, España: Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social “Francisco Franco”; 1976.

Martínez-Esteve A, Álvarez-Pérez RM, Nuñez-Vázquez R, Tirado JL, García-Jiménez R et al. Sinoviortesis radioisotópica en pacientes en edad pediátrica y adolescentes con hemofilia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016; 35(1): 12–16.

Martínez-Esteve A, Álvarez-Pérez RM, Núñez-Vázquez R, Tirado-Hospital JL, García-Jiménez R, Povedano-Gómez J et al. Radioisotope synoviorthesis in paediatric and adolescent patients with haemophilia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016; 35(1): 12-16.

Martinoli C, Della O, Di Minno G et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013; 109 (6): 1170-9.

McCollough NC, Enis JE, Lovitt J, Lian EC, Niemann KN, Loughlin EC Jr. Synovectomy or total replacement of the knee in hemophilia. *J Bone Joint Surg Am.* 1979; 61: 69-75.

McKusick VA. Historical note: The earliest record of hemophilia in America? *Blood.* 1962; 19: 243-244.

Melchiorre D, Linari S, Innocenti M, Biscoglio I, Toigo M, Cerinic MM et al. Ultrasound detects joint damage and bleeding in haemophilic arthropathy: a proposal of a score. *Haemophilia.* 2011; 17(1): 112-7.

Menkes CJ, Allain JP, Gentil C, Witvoet J, Tak-Tak H, Simon F et al. Synoviorthesis with osmic acid in the hemophilic patient. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1973; 40: 255-8.

Miller CH. Genética de la hemofilia y de la enfermedad de von Willebrand. En: Hilgartner MW, editor. *Hemofilia en el niño y en el adulto.* Barcelona: Espaxs; 1984. p. 49-88.

Miller R, Beeton K, Goldman E, Ribbans WJ. Counselling guidelines for managing musculoskeletal problems in haemophilia in the 1990s. *Haemophilia.* 1999; 3: 9-13.

Morfini M, Haya S, Tagariello G. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia.* 2007; 13: 606-12.

Mortazavi SM, Asadollahi S, Farzan M, Shahriaran S, Aghili M, Izadyar S, Lak M. (32)P colloid radiosynovectomy in treatment of chronic haemophilic synovitis: Iran experience. *Haemophilia.* 2007; 13(2): 182-8.

Muça-Perja M, Rivaz S, Grochowska B, Mangiafico L, Mago D, Gringeri A. Ultrasonography of haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2012; 18 (3): 364-8.

Mulder K, Llinás A. The target joint. *Haemophilia.* 2004; 10 (4):152-6.

Navarro-Monsoliu R, Querol-Fuentes F. Rehabilitación de los hematomas musculares en los pacientes hemofílicos. *Rehabilitación.* 2005; 39: 59-65.

Nilsson IM, Berntorp E, Ljung RCR, Löfqvist T, Pettersson H. Experience with prophylaxis from the Malmö Center Sweden. In: Berntorp E, editor. Prophylactic treatment of hemophilia A and B: current and future perspectives. New York: Science & Medicine; 1994. p. 23-27.

Novonordisk. Historia de la hemofilia. NovoHemostasia.com.ar. N125/MAR2014-AR. Disponible en: [http://www.novohemostasia.com.ar/pacientes/hemofilia\\_historia.php](http://www.novohemostasia.com.ar/pacientes/hemofilia_historia.php) (Acceso: Enero 2016).

Nuñez R. Hematomas musculares. En: Jimenez Yuste V et al. Atlas de Hemofilia. Salerno (Italia): Momento Médico; 2013. p. 53-62.

Oldenburg J, Dolan G, Lemm G. Haemophilia care then now and in the future. Haemophilia. 2009; 15 (1): 2-7.

Otto JC. An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families. Clin Orthop Relat Res. 1996; (328): 4-6.

Otto JC. Review of American Publications in Medicine Surgery and the Medical Repository. New York: Auxillary Branches of Sciencies. 1803; VI (I): 1-4.

Ozcan Z. Radiosynovectomy in Hemophilic Synovitis. Molecular Imaging and Radionuclide Therapy. 2014; 23(1): 1-4.

Paschou SA, Anagnostis P, Karras S, Annweiler C, Vakalopoulou S, Garipidou V et al. Bone mineral density in men and children with haemophilia A and B: a systematic review and meta-analysis. Osteoporosis Int. 2014; 25(10): 2399-407.

Pasta G, Forsyth A, Merchán CR, Mortazavi SM, Silva M, Mulder K et al. Orthopaedic management of haemophilia arthropathy of the ankle. Haemophilia. 2008; 14 (3):170-6.

Pasta G, Mancuso ME, Perfetto OS, Solimeno LP. Radiosynoviorthesis in children with haemophilia. Hamostaseologie. 2009; 29 (1): S62-4.

Pasta G, Mancuso ME, Perfetto OS, Solimeno LP. Synoviorthesis in haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia. 2008; 14 (6): 52-5.

Petersson C. Orthopedic joint evaluation in hemophilia. In: Berntorp E, editor. Prophylactic treatment of hemophilia A and B: current and future perspectives. New York: Science & Medicine, 1994; p. 35-39.

Petersson CJ. Synoviorthesis with radioactive gold in haemophilia. *Haemophilia*. 2001; 7 (2): 31-3.

Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia*. 2007; 13 (2): 16-22.

Petersson H, Ahlberg A, Nilsson et al IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop*. 1980; 149: 153-159.

Petersson H. Radiographic Scores and implications. *Seminars in hematology*. 1993; 30 (2): 7-9.

Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet*. 2016; 1: 1-11. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)01123-X/references](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)01123-X/references) (Acceso: Abril 2016).

Pichardo PA, Pérez J, Correa L, Rojas JC, García JC, Dopico R et al. Imagen Médica Nuclear. *Boletín de Medicina Nuclear*. 2008. 1 (4): 1-4.

Puig LL, Altisent C, Martorell M, Vila M, Gallardo D, Armendariz A et al. Manual de hemofilia para adultos. Barcelona: Fundació Catalana de l'Hemofilia; 2002.

Querol F, Almendáriz A, López C, Rodríguez-Merchán EC, Aznar JA et al. Guía de Rehabilitación en Hemofilia. Barcelona (España); Baxter; 2001.

Querol F, Beeton K. Rehabilitation and physiotherapy for adults with haemophilia. In: Rodríguez-Merchán EC, editor. *The Haemophilic Joints New Perspectives*. Oxford: Blackwell Publishing; 2003. p. 138-45.

Querol F, Haya S, Aznar JA. Lesiones musculoesqueléticas en hemofilia: hematomas musculares. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia*. 2001; 14 (2): 111-7.

Querol F, Herrero B, Lerma MA, Aznar JA. Artrocentesis en el hemartros agudo del paciente hemofílico. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia*. 1997; 10: 95-8.

Querol F, López C. Rehabilitación en hemofilia. En: Batlle J, Rocha E, editors. Guía Práctica de Coagulopatías Congenitas. Madrid, España: Acción Médica; 2001. p. 163-79.

Querol F, Pérez-Alenda S. Rehabilitación. En: Jiménez V et al. Atlas de hemofilia. Salerno (Italia); 2013. P. 167-186.

Querol F, Rodríguez-Merchán EC, Aznar JA, Lopez-Cabarcos C, Villar A. Post-synoviorthesis rehabilitation in haemophilia. *Haemophilia*. 2001; 7 (2):54-8.

Querol F, Rodríguez-Merchán EC. The role of ultrasonography in the diagnosis of the musculo-skeletal problems of haemophilia. *Haemophilia*. 2012; 18(3): 215-26.

Querol F. Clinical Examination of Haemophilic Arthropathy. Valencia: Palmero Ediciones; 2008.

Querol F. Rehabilitación y fisioterapia en la artropatía hemofílica. Tesis doctoral. Universidad de Valencia. Valencia 2003.

Querol-Giner M, Pérez-Alenda S, Iradi A, Carrasco JJ, Calatayud J, Casaña J et al. Synoviorthesis in the treatment of recurrent hemarthrosis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2016; 22 (2): 24.

Radossi P, Baggio R, Petris U, De Biasi E, Risato R, Davoli PG et al. Intra-articular rifamycin in haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2003; 9(1): 60-3.

Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. *British Journal of Haematology*. 2007; 136: 777-87.

Rampersad AG, Shapiro AD, Rodríguez-Merchán EC, Maahs JA, Akins S, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy: review of the literature and report from two haemophilia treatment centers. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013; 24(5): 465-70.

Rapaport SI. Trastornos hemorrágicos. En: Berkow R, editor. El Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. 8ª ed. Barcelona (España): Doyma; 1989. p. 1275-1304.

Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006; 12(5):514-7.

Rezazadeh S, Haghghat A, Mahmoodi M, Babanezhad Z, Karimi M. Synoviorthesis induced by rifampicin in hemophilic arthropathy: a report of 24 treated joints. *Ann Hematol*. 2011; 90(8): 963-9.

Ribbans WJ, Giangrande P, Beeton K. Conservative treatment of hemarthrosis for prevention of hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997; 343:12-8.

Ribbans WJ, Philips M, Stock D, Stibe E. Haemophilic ankle problems: orthopaedic solutions. *Haemophilia*. 1995; 1: 91-96.

Ribbans WJ, Philips MA. Hemophilic ankle arthropathy. *Clinical Orthopaedics and related research*. 1996; 328: 39-45.

Rivard GE, Girard M, Belanger R, Jutras M, Guay J-P, Marton D. Synoviorthesis with colloidal P32 chromic phosphate for the treatment of hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Am*. 1994; 76:482-8.

Rivard GE. Chemical synovectomy in haemophilia: status and challenges. *Haemophilia*. 2001; 7 (2):16-9.

Roberts HR, Jones MR. Hemophilia and related conditions ongenital deficiencies of prothrombin (factor II), factor V, and factors VII to XII. En: Williams WJ ed. *Hematology*, 4a ed, McGraw-Hill, New York, 1990: 1453-73.

Rodríguez NI, Hoots WK. Advances in haemophilia: experimental aspects and therapy. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 357-76.

Rodríguez NI, Hoots WK. Advances in hemophilia: experimental aspects and therapy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010; 24(1): 181-98.

Rodríguez-Merchán EC, De La Corte-Rodríguez H, Jimenez-Yuste V. Is radiosynovectomy (RS) effective for joints damaged by haemophilia with articular degeneration in simple radiography (ADSR)? *Thromb Res*. 2014; 133(5): 875-9.

Rodríguez-Merchán EC, De la Corte-Rodríguez H, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in haemophilia: long-term results of 500 procedures performed in a 38-year period. *Thromb Res.* 2014; 134(5):985-90.

Rodríguez-Merchán EC, De La Corte-Rodríguez H. Radiosynovectomy in haemophilic synovitis of elbows and ankles: Is the effectiveness of yttrium-90 and rhenium-186 different? *Thromb Res* 2016; 140: 41-45.

Rodríguez-Merchán EC, editor. *The Haemophilic Joints New Perspectives.* Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2003.

Rodríguez-Merchán EC, Goddard NJ, Lee CA. Editors. *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia.* Massachusetts (USA). Blackwell Publishing 2000.

Rodríguez-Merchán EC, Goddard NJ. The technique of synoviorthesis. *Haemophilia.* 2001; 7 (2): 11-5.

Rodríguez-Merchán EC, Heim M. Synoviorthesis in haemophilia. Editorial comment. *Haemophilia* 2001; 7 (2): 1-2.

Rodríguez-Merchán EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, Hedner U, Knobe K, Lee CA et al. Joint protection in haemophilia. *Haemophilia.* 2011; 17 (2): 1-23.

Rodríguez-Merchán EC, Jimenez-Yuste V, Villar A, Quintana M, Lopez-Cabarcos C, Hernandez-Navarro F. Yttrium-90 synoviorthesis for chronic haemophilic synovitis: Madrid experience. *Haemophilia.* 2001; 7 (2): 34-5.

Rodríguez-Merchán EC, Luck IV, Silva M, Quintana M. Synoviorthesis in haemophilia. En: Rodríguez-Merchán EC, ed. *The Haemophilic Joints: New Perspectives,* Wiley-Blackwell, 2003: 73-9.

Rodríguez-Merchán EC, Magallón M, Martín-Villar J, Galindo E, Ortega F, Pardo JA. Long term follow up of haemophilic arthropathy treated by Au-198 radiation synovectomy. *Int Orthop.* 1993; 17: 120-4.

Rodríguez-Merchán EC, Valentino L, Quintana M. Prophylaxis and treatment of chronic synovitis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia.* 2007; 13 (3): 45-8.

Rodríguez-Merchán EC, Valentino LA. Safety of radiation exposure after radiosynovectomy in paediatric patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2015; 21(4): 411-8.

Rodríguez-Merchán EC, Wiedel JD. General principles and indications of synoviorthesis (medical synovectomy) in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7 (2): 6-10.

Rodríguez-Merchán EC, Quintana M, De la Corte-Rodríguez H, Coya J. Radioactive synoviorthesis for the treatment of haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2007; 13 (3): 32-7.

Rodríguez-Merchán EC. Articular bleeding (hemarthrosis) in haemophilia. *Treatment of Hemophilia*. World Federation of Hemophilia 2008.

Rodríguez-Merchán EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012; 18 (1): 8-16.

Rodríguez-Merchán EC. Haemophilic synovitis of the elbow: radiosynovectomy, open synovectomy or arthroscopic synovectomy? *Thromb Res*. 2013; 132(1): 15-8.

Rodríguez-Merchán EC. Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia*. 2007; 13 (3): 1-3.

Rodríguez-Merchán EC. Hemophilic synovitis of the knee: radiosynovectomy or arthroscopic synovectomy? *Expert Rev Hematol*. 2014; 7(4): 507-11.

Rodríguez-Merchán EC. Management of musculoskeletal complications of hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2003; 9(1): 87-96.

Rodríguez-Merchán EC. Methods to treat chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2001; 7(1):1-5.

Rodríguez-Merchán EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*. 2010; 6(1): 37-42.

Rodríguez-Merchán EC. Orthopaedic problems about the ankle in hemophilia. *J Foot Ankle Surg*. 2012; 51(6): 772-6.

Rodríguez-Merchán EC. Prevention of the musculoskeletal complications of hemophilia. *Adv Prev Med.* 2012; 1: 1-8.

Rodríguez-Merchán EC. Radionuclide synovectomy (radiosynoviorthesis) in hemophilia: a very efficient and single procedure. *Semin Thromb Hemost.* 2003; 29 (1): 97-100.

Rodríguez-Merchán EC. Sinoviortesis y cirugía ortopédica. En: *Atlas de Hemofilia.* Jiménez Yuste V et al. Salerno (Italia): Momento Médico s.r.l.; 2013.

Rodríguez-Merchán EC. Synoviorthesis in haemophilic synovitis: which is the best radioactive material to use? *Haemophilia.* 2005; 11(2): 191.

Roosendaal G, Lafeber FP. Blood-induced joint damage in hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2003; 29: 37-42.

Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006; 12 (3):117-21.

Roosendaal G, Lafeber FPJG. Patogenesis of haemophilic synovitis and arthropathy. In: Rodríguez-Merchán EC, ed. *The Haemophilic Joints: New Perspectives.* Wiley-Blackwell, Oxford, 2003: 12-16.

Roosendaal G, Van den Berg HM, Lafeber FPJG, Bijlsma JWF. Blood-Induced Joint Damage: an Overview of Musculoskeletal Research in Haemophilia. In: Rodríguez-Merchán EC, Goddard NJ, Lee CA, editors. *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia.* Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000. p. 18-26.

Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1025-32.

Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, van Rinsum AC, van den Berg HM, Lafeber FP et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br.* 1998; 80: 540-5.

Rosendaal FR, Smit C, Briét E. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. *Ann Hematol.* 1991; 62: 5-15.

Rosner F. Hemophilia in the Talmud and rabbinic writings. *Ann Intern Med.* 1969; 70: 833-7.

Rotes-Querol J. *Reumatología Clínica.* Barcelona: Espaxs; 1983.

Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. *J Nucl Med.* 2005; 46 (1): 48-54.

Seremetis SV, Aledort LM. Congenital bleeding disorders. Rational treatment options. *Drugs* 1993; 45: 541-7.

Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2007; 13 (3): 26-31.

Seuser A, Wallny T, Schumpe G, Brackmann HH, Ribbans WJ. Biomechanical Research in Haemophilia. In: Rodríguez-Merchán EC, Goddard NJ, Lee CA. *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia.* Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000. p. 27-36.

Shupak R, Teitel J, Garvey MB, Freedman J. Intraarticular methylprednisolone therapy in hemophilic arthropathy. *J. Am J Hematol.* 1988; 27: 26-9.

Siegel HJ, Luck JV Jr, Siegel ME, Quines C, Anderson E. Hemarthrosis and synovitis associated with hemophilia: clinical use of P-32 chromic phosphate synoviorthesis for treatment. *Radiology.* 1994; 190: 257-61.

Siegel HJ, Luck JV Jr, Siegel ME, Quinones C. Phosphate-32 colloid radiosynovectomy in hemophilia: outcome of 125 procedures. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 392: 409-17.

Siegel HJ, Luck JV Jr, Siegel ME. Advances in radionuclide therapeutics in orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004; 12(1): 55-64.

Silva M, Luck JV Jr, Siegel ME. <sup>32</sup>P chromic phosphate radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia.* 2001; 7 (2): 40-9.

Silva M, Luck JV, Leissinger C. Opinions on radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis: point/counterpoint. *Haemophilia.* 2012; 18(6): 836-42.

Solimeno L, Luck J, Fondanesche C, McLaughlin P, Narayan P, Sabbour A et al. Knee arthropathy: when things go wrong. *Haemophilia*. 2012; 18 (4): 105-11.

Soroa VE, del Huerto Velázquez Espeche M, Giannone C, Caviglia H, Galatros G, Fernández D et al. Effects of radiosynovectomy with p-32 colloid therapy in hemophilia and rheumatoid arthritis. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005; 20(3): 344-8.

Soucie JM, Evatt B, Jackson D and the Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Occurrence of Hemophilia in the United States. *Am J Hematol*. 1998; 59: 288-94.

Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten E, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19(1): e1-47.

Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten E, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guías para el tratamiento de la Hemofilia. 2ª edición. Canadá: Blackwell Publishing Ltd; 2012.

Stevens RF. The history of haemophilia in the royal families of Europe. *British Journal of Haematology*. 1999; 105: 25-32.

Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010; 16: 20-32.

Stonebraker JS, Brooker M, Amand RE, Farrugia A, Srivastava A. A study of reported factor VIII use around the world. Canadá: Blackwell Publishing Ltd; 2009.

Storti E, Traldi A, Tosatti E, Davoli PG. Synovectomy for haemophilic haemarthrosis. *Lancet*. 1968; 2: 572.

Swanton MC. Haemophilic arthropathy in dogs. *Lab Invest*. 1959; 8: 1269-73.

Teyssler P, Kolostova K, Bobek V. Radionuclide synovectomy in haemophilic joints. *Nucl Med Commun*. 2013; 34(4): 291-7.

Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri ML, Land MG et al. Brazilian Hemophilia Centers. Radioactive synovectomy with Yttrium<sup>90</sup> citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*. 2011; 17(1): e211-6.

Thomas S, Gabriel MC, de Souza SA, Gomes SC, Assi PE, Pinheiro Perri ML et al. <sup>90</sup>Yttrium hydroxyapatite: a new therapeutic option for radioactive synovectomy in haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2011; 17(5): e985-9.

Thomas S, Mendes JD, Souza SA, Lorenzato CS, Assi PE, Pacheco LR et al. Radioactive synovectomy with (90) yttrium and (153) samarium hydroxyapatite in haemophilic joints: preliminary study on radiation safety. *Haemophilia*. 2013; 19(4): 632-6.

Turkmen C, Kilicoglu O, Dikici F, Bezgal F, Kuyumcu S, Gorgun O et al. Survival analysis of Y-90 radiosynovectomy in the treatment of haemophilic synovitis of the knee: a 10-year retrospective review. *Haemophilia*. 2014; 20 (1): e45-50.

Turkmen C, Ozturk S, Unal SN, Zulfikar B, Taser O, Sanli Y et al. The genotoxic effects in lymphocyte cultures of children treated with radiosynovectomy by using yttrium-90 citrate colloid. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007; 22(3): 393-9.

Turkmen C, Ozturk S, Unal SN, Zulfikar B, Taser O, Sanli Y et al. Monitoring the genotoxic effects of radiosynovectomy with Re-186 in paediatric age group undergoing therapy for haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2007; 13(1): 57-64.

Türkmen C, Zülflkar B, Taşer O, Tokmak H, Kılıçoğlu O, Mudun A et al. Radiosynovectomy in hemophilic synovitis: correlation of therapeutic response and blood-pool changes. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005; 20(3): 363-70.

Tusell J, Pérez-Bianco R. Prophylaxis in developed and in emerging countries. *Haemophilia*. 2002; 8: 183-8.

Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, Fukazawa N, Kawanishi T, Kobayashi S et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood*. 2016;127(13):1633-41.

Valentino LA, Hakobyan N, Enockson C, Simpson ML, Kakodkar NC, Cong L et al. Exploring the biological basis of haemophilic joint disease: experimental studies. *Haemophilia*. 2012; 8(3): 310-8.

Valentino LA, Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar KJ, Jabbar AA. Experimental haemophilic synovitis: rationale and development of a murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia* 2004; 10 (3): 280–7.

Valentino LA, Hakobyan N, Kazarian T, Sorensen BB, Tranholm M. Prevention of haemarthrosis in a murine model of acute joint bleeding. *Haemophilia*. 2009; 15(1): 314-9.

Valentino LA, Hakobyan N, Rodríguez N, Hoot. WK. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. *Haemophilia*. 2007, 13 (3): 10–3.

Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 1895–902.

Vanderhave KL, Caird MS, Hake M, Hensinger RN, Urquhart AG, Silva S et al. Musculoskeletal care of the hemophiliac patient. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012; 20(9): 553-63.

Vaño L, Grande L, Vila E, Aznar JA. Characteristics of haemophiliac population in the Valencian community (Spain) In: Lee CA, Kessler CM, editors. *Haemophilia. Proceedings of the XXVth International Congress of The World Federation of Hemophilia; Seville, Spain, 19-22 May 2002*. *Haemophilia* 2002; 8 (4): 501.

Vicente V. Trastornos congénitos de la coagulación. En: Rozman C, editor. *Medicina Interna*. 13ª ed. Madrid: Mosby-Doyma; 1995. p. 1786-92.

Von Mackensen S. Quality of life and sports activities in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2007; 13 (2): 38-43.

Wen FQ, Jabbar AA, Chen YX, Kazarian T, Patel DA, Valentino LA. c-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood*. 2002; 100 (3): 912-6.

WFH. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2014. Canada 2015. <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1627.pdf>. (Acceso: Enero 2016).

White GC, Rosendaal FR, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J et al. Definitions in Hemophilia. *Thromb Haemost* 2001; 85: 560.

Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy for chronic hemophilic synovitis of the knee. *Arthroscopy*.1985; 1: 205-9.

Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia*. 2002; 8(3): 372-4.

Winter M. The practical management haemophilia. *Blood Rev*. 1992; 6 (3): 174-181.

Wyseure T, Mosnier LO, von Drygalski A. Advances and challenges in hemophilic arthropathy. *Semin Hematol*. 2016; 53(1):10-9.

Young G, Tachdjian R, Baumann K, Panopoulos G. Comprehensive management of chronic pain in haemophilia. *Haemophilia*. 2014; 20(2): e113-20.

Zhang WQ, Han SQ, Yuan Z, He YT, Zhang H, Zhang M. Effects of intraarticular (32)P colloid in the treatment of hemophilic synovitis of the knee: A short term clinical study. *Indian J Orthop*. 2016; 50(1): 55-8.

Zulfikar B, Turkmen C, Kilicoglu O, Dikici F, Bezgal F, Gorgun O et al. Long-term outcomes in haemophilic synovitis after radiosynovectomy using rhenium-186: a single-centre experience. *Haemophilia*. 2013; 19(2): 275-80.



anexos



Anexos

Anexo 1.- Informe favorable de la comisión de Investigación



Valencia a 29 de Mayo de 2015.

D. José Vte. Castell Ripoll, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

INFORMA:

Que el Proyecto de Investigación titulado: "OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA SINOVITIS EN PACIENTES CON HEMOFILIA" que presenta el/la Dr./Dra. Felipe Querol Fuentes del Servicio de Hemostasia y Trombosis del Hospital La Fe de Valencia, contiene elementos objetivos suficientes en cuanto a la hipótesis, planteamientos y Plan de Trabajo que, a juicio de esta Comisión, permiten pronunciarse **positivamente** en cuanto a su viabilidad.

  
P.O.  
José Vicente Castell Ripoll  
Presidente de la Comisión de Investigación



Logo of Generalitat Valenciana (Conselleria de Sanitat), Agència Valenciana de Salut, and La Fe (Departament de Salut). Reference: FANT-CEIB-04 (A).

**DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA**

Don Serafin Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **5 de mayo de 2015**, el Proyecto de Tesis titulado **"OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA SINOVITIS EN PACIENTES CON HEMOFILIA."**, con nº de registro **2015/0188**.

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Tesis que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por **Dña. MARIA MAGDALENA QUEROL GINER** del servicio de **REHABILITACION** como Investigador Principal, siendo el Dr. FELIPE QUEROL FUENTES, del servicio de **HEMOSTASIA Y TROMBOSIS** el Tutor del Hospital y D. Antonio Iradi Casal y Dña. Sonia Pérez Alenda, los Directores de la Tesis.

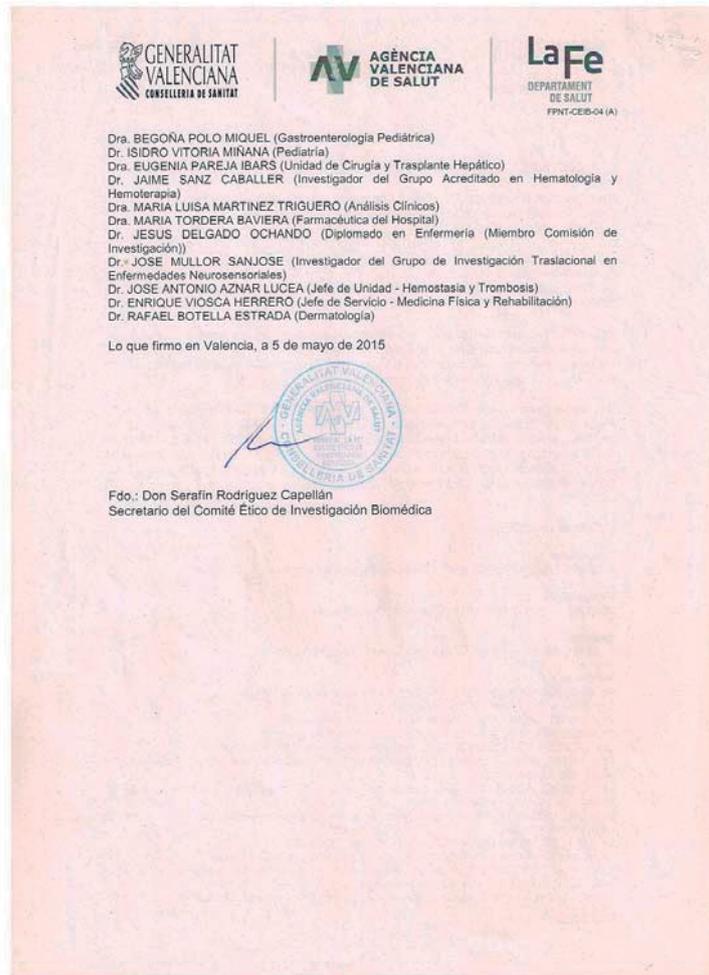
**Miembros del CEIB:**

**Presidente:**  
Dr. JUAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)

**Vicepresidente:**  
Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)

**Secretario:**  
D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Asesor jurídico)

**Miembros:**  
Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)  
Dra. BELÉN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)  
Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)  
Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Director de Investigación)  
Dra. REMEDIOS CLEMENTE GARCIA ((Medicina Intensiva) (Miembro CBA))  
Dra. MARIA JOSE GOMEZ-LECHON MOLINER (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)  
Dr. RAMIRO JOVER ATIENZA (Doctor en biología-Universidad de Valencia- Unidad de Bioquímica y Biología Molecular)  
Dr. JAVIER PAMAN GARCIA (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)  
Dr. ALFREDO PERALES MARIN (Jefe de Servicio - Obstetricia)  
Dr. JOSE LUIS PONCE MARCO (Unidad de Cirugía Endocrino Metabólica)  
Dr. JOSE LUIS VICENTE SANCHEZ (Jefe de sección-Unidad de Reanimación)  
Dra. PILAR SAENZ GONZALEZ (Neonatología)  
Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA (Gerente del Departamento de salud nº 7-La Fe)



Anexo 3.- Consentimiento informado

Identificación del paciente:

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

D/Dª \_\_\_\_\_ en calidad de \_\_\_\_\_ del paciente  
D/Dª \_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_ . Manifiesta voluntariamente

que el equipo médico asistencial (Dr. Querol, Dr. Haya, Dra. Cid) me ha informado que el procedimiento adecuado para llegar al diagnóstico de mi enfermedad es la práctica de *exploraciones clínicas, exploraciones radiológicas y/o de medicina nuclear* y me ha explicado resumidamente que consiste en *la inflamación de una membrana que aumenta de tamaño provocando un mayor riesgo de derrames*, siendo la impresión diagnóstica *SINOVITIS*. También me han informado que se necesita para su tratamiento la intervención *SINOVORTESIS*, que consiste en *aplicar intrarticularmente un radionúclido cuyo efecto provoca, entre otros, una esclerosis de los vasos y en un plazo de tiempo que oscila entre 2 y 6 meses suele disminuir el proceso inflamatorio, mejorando la sintomatología aunque sin efectos sobre la posible evolución artropática*. Este procedimiento implica la posibilidad de recibir *medicación antiinflamatoria y/o antibiótica* y, en el caso de coagulopatías, la posibilidad de recibir *transfusión de sangre y/o derivados*.

También se me han explicado los beneficios esperables y los riesgos más frecuentes o complicaciones que pueden presentarse: *infecciones, reacciones alérgicas al radionúclido a la medicación complementaria, quemaduras de los tejidos cercanos a la articulación, reacciones fibrosas y pérdida de movilidad articular y en el caso de niños pueden existir alteraciones del crecimiento de los huesos de la articulación tratada*. También me han explicado las alternativas diagnósticas y/o terapéuticas para mi caso, que consisten en *tratamiento conservador con medicación antiinflamatoria y/o cirugía*.

Esta información me ha sido dada de manera comprensible y me han contestado a todas las preguntas que he hecho. Por tanto una vez valorada la conveniencia de realizar el citado procedimiento diagnóstico/terapéutico declaro que la información recibida ha sido satisfactoria y autorizo al equipo médico para que lleve a término la exploración / tratamiento / intervención / transfusión propuestos, así como las ampliaciones o modificaciones que puedan plantearse en la ejecución del referido acto médico.

Valencia a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

Firma del paciente DNI _____	Firma del médico Nombre, apellidos y nº Cel _____	Firma del testigo DNI _____
---------------------------------	--	--------------------------------

**REVOCACIÓN**

Nombre D/Dª \_\_\_\_\_, en presencia del  
testigo D/Dª \_\_\_\_\_  
Revoco la autorización arriba señalada.  
Firma del testigo \_\_\_\_\_

Valencia a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

**Anexo 4.- Solicitud del radionúclido al Servicio de Medicina Nuclear**

		<b>IDENTIFICACIÓ DEL PACIENTE / IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE</b>			
SERVEI / SECCIÓ / SERVICIO / SECCIÓN		PRIMER COGNOM / PRIMER APELLIDO			
UBICACIÓ / UBICACIÓN		SEGON COGNOM / SEGUNDO APELLIDO			
DATA / FECHA		NOM / NOMBRE			
DATA / FECHA		SP / SP	NUM HISTORIA CLINICA / NUM. DE HISTORIA CLINICA		
DATA / FECHA		DATA DE NADONMENT / FECHA DE NACIMIENTO	EDAT / EDAD		
<b>CITACIÓ / CITACIÓN. (A omplir pel servei de Medicina Nuclear / A rellenar por el servicio de Medicina Nuclear)</b>					
DATA / FECHA	HORA / HORA	TELÈFON / TELEFONO			
<b>SOL·LICITUD EXPLORACIÓ / TRACTAMENT DE MEDICINA NUCLEAR SOLICITUD EXPLORACIÓN / TRATAMIENTO DE MEDICINA NUCLEAR</b>					
<b>SITUACIÓ DEL PACIENTE / SITUACIÓN DEL PACIENTE.</b>					
<input type="checkbox"/> PRESENT / PRESENTE	<input type="checkbox"/> IMPRESAT / IMPRESADO	<input type="checkbox"/> LLIT / CAMA	<input type="checkbox"/> CONSULTES EXTERNES / CONSULTAS EXTERNAS		
<input type="checkbox"/> PRÒXIMA CONSULTA / PRÓXIMA CONSULTA					
<b>EXPLORACIÓ – TRACTAMENT SOL·LICITAT. / EXPLORACIÓN – TRATAMIENTO SOLICITADO.</b>					
DADES CLINIQUES. / DATOS CLÍNICOS.					
<input type="checkbox"/> PES / PESO	FACULTATU / FACULTATIVO _____ SIGNAT / FIRMADO _____ DATA / FECHA _____				
<input type="checkbox"/> GESTACIÓ / GESTACIÓN					
<input type="checkbox"/> LACTÀNCIA / LACTANCIA					
<b>PRESCRIPCIÓ / PRESCRIPCIÓN. (A omplir pel servei de Medicina Nuclear / A rellenar por el servicio de Medicina Nuclear)</b>					
EXPLORACIÓ / EXPLORACIÓN	INDICACIONS / INDICACIONES				
RADIOFARMAC / RADIOFARMACO	(Large empty box for clinical notes and indications)				
ACTIVITAT A ADMINISTRAR / ACTIVIDAD A ADMINISTRAR				mCi	
EXPLORACIÓ / EXPLORACIÓN				RADIOFARMAC / RADIOFARMACO	
ACTIVITAT A ADMINISTRAR / ACTIVIDAD A ADMINISTRAR				mCi	
DATA / FECHA	FACULTATU / FACULTATIVO <b>Dr(a)</b> _____ COL·LEGIAT / COLEGIADO _____ SIGNAT / FIRMADO _____				
REACCIONS ADVERSES / REACCIONES ADVERSAS	INCIDÈNCIES / INCIDENTES				

