

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA  
DEPARTAMENT DE MEDICINA



UNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

Programa de Doctorado de Medicina 3139 (R. D. 99/2011)

**Precisión diagnóstica de la ecografía con respecto a la  
Resonancia Magnética como patrón de referencia en  
la afectación sinovial, condral y ósea subcondral  
en la afectación articular de la hemofilia**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

**Isabel Elía Martínez**

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universitat de València

Dirigida por:

Felipe Querol Fuentes

Luis Martí Bonmatí

Tutor:

Miguel Ángel Sanz Alonso

Valencia, 25 de mayo de 2020.



Don Felipe Querol Fuentes, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia y Titular de Universidad adscrito al Departamento de Fisioterapia de la Universidad de Valencia.

CERTIFICA:

Que la presente tesis doctoral titulada *Precisión diagnóstica de la ecografía con respecto a la Resonancia Magnética como patrón de referencia en la afectación sinovial, condral y ósea subcondral en la afectación articular de la hemofilia* presentada por Dña. Isabel Elía Martínez, ha sido realizada bajo mi dirección y cumple los requisitos para que su autora pueda obtener con ella el título de Doctora por la Universidad de Valencia.

Para que conste, firmo el presente certificado, en Valencia, a 22 de mayo de 2020.

A handwritten signature in purple ink, consisting of a large, sweeping loop followed by a series of smaller, more intricate strokes.

Fdo. D. Felipe Querol Fuentes



Don Luis Martí Bonmatí, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia y Director del Área Clínica de Imagen Médica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

CERTIFICA:

Que la presente tesis doctoral titulada *Precisión diagnóstica de la ecografía con respecto a la Resonancia Magnética como patrón de referencia en la afectación sinovial, condral y ósea subcondral en la afectación articular de la hemofilia* presentada por Dña. Isabel Elía Martínez, ha sido realizada bajo mi dirección y cumple los requisitos para que su autora pueda obtener con ella el título de Doctora por la Universidad de Valencia.

Para que conste, firmo el presente certificado, en Valencia, a 22 de mayo de 2020.

A handwritten signature in black ink, consisting of several vertical strokes and a horizontal line at the bottom, representing the name Luis Martí Bonmatí.

Fdo. D. Luis Martí Bonmatí



Don Miguel Ángel Sanz Alonso, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia y Jefe de Servicio de Hematología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

CERTIFICA:

Que la presente tesis doctoral titulada *Precisión diagnóstica de la ecografía con respecto a la Resonancia Magnética como patrón de referencia en la afectación sinovial, condral y ósea subcondral en la afectación articular de la hemofilia* presentada por Dña. Isabel Elía Martínez, ha sido realizada bajo mi dirección y cumple los requisitos para que su autora pueda obtener con ella el título de Doctora por la Universidad de Valencia.

Para que conste, firmo el presente certificado, en Valencia, a 22 de mayo de 2020.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. Sanz Alonso', written over a horizontal line.

Fdo. D. Miguel Ángel Sanz Alonso





## Agradecimientos

---

Mi agradecimiento a:

Felipe Querol-Fuentes, por su —casi— infinita paciencia y por el cariño y cercanía que siempre me ha transmitido.

Luis Martí-Bonmatí, por su capacidad para transmitirme la búsqueda de la excelencia.

Cristina Ramírez-Fuentes, por todo. Mi cruz de guía en la radiología musculoesquelética; mi amiga, mi mentora y la mejor compañera que se puede tener.

J. Javier Collado, Juan Delgado y Daniel Sánchez por dejarse liar.

Fernando Aparici-Robles y Anca Oprisan por compartir sus conocimientos informáticos conmigo y aligerarme la carga.

Juan José Carrasco por su ayuda con la estadística, ese complejo mundo para mí.



# Índice

---

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| <b>1.</b> | <b>INTRODUCCIÓN</b> .....                     | 25 |
| 1.1       | La hemofilia .....                            | 25 |
| 1.2       | Sangrados en pacientes con hemofilia .....    | 26 |
|           | 1.2.1 Hematomas musculares.....               | 26 |
|           | 1.2.2 Hemorragias cerebrales.....             | 31 |
|           | 1.2.3 Sangrados en otras localizaciones ..... | 32 |
| 1.3       | Artropatía hemofílica .....                   | 33 |
|           | 1.3.1 Hemartros agudo .....                   | 34 |
|           | 1.3.2 Artropatía hemofílica .....             | 37 |
|           | 1.3.3 Sinovitis .....                         | 37 |
|           | 1.3.4 Destrucción articular .....             | 40 |
|           | 1.3.5 Tratamiento .....                       | 42 |
| 1.4       | Técnicas de imagen .....                      | 44 |
|           | 1.4.1 Densitometría ósea.....                 | 44 |
|           | 1.4.2 Radiología convencional.....            | 46 |
|           | 1.4.3 Ecografía .....                         | 55 |
|           | 1.4.4 Escalas ecográficas.....                | 58 |
|           | 1.4.5 Resonancia magnética.....               | 60 |
| 1.5       | Hipótesis de trabajo.....                     | 65 |
| 1.6       | Interés clínico de la investigación .....     | 67 |
| <b>2.</b> | <b>OBJETIVOS</b> .....                        | 69 |
| 2.1       | Objetivo principal .....                      | 69 |
| 2.2       | Objetivos secundarios .....                   | 69 |
| <b>3.</b> | <b>METODOLOGÍA</b> .....                      | 71 |
| 3.1       | Pacientes.....                                | 71 |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| 3.1.1     | Criterios de inclusión .....  | 71         |
| 3.1.2     | Criterios de exclusión.....   | 71         |
| 3.1.3     | Población a estudio .....   | 72         |
| 3.2       | Realización de ecografía .....  | 73         |
| 3.3       | Realización del estudio de RM .....   | 77         |
| 3.4       | Variables analizadas.....   | 78         |
| 3.5       | Análisis estadístico.....   | 82         |
| 3.5.1     | Conversión de escalas .....   | 82         |
| 3.5.2     | Variables del estudio .....   | 83         |
| 3.5.3     | Análisis estadístico.....   | 83         |
| <b>4.</b> | <b>RESULTADOS.....</b>  | <b>85</b>  |
| 4.1       | Pacientes.....  | 85         |
| 4.2       | Tipos de hemofilia .....  | 85         |
| 4.3       | Análisis de asociación cualitativo entre las escalas HEAD-US y Denver .....                     | 86         |
| 4.4       | Valores diagnósticos de la escala HEAD-US .....   | 92         |
| 4.5       | Análisis del nivel de acuerdo entre observadores .....  | 93         |
| 4.6       | Análisis de la asociación entre escalas rápida y HEAD-US .....                                  | 104        |
| 4.7       | Detección de hemosiderina .....   | 106        |
| <b>5.</b> | <b>DISCUSIÓN .....</b>  | <b>107</b> |
| 5.1       | Principales resultados obtenidos e implicaciones clínicas .....                                 | 107        |
| 5.2       | Importancia del diagnóstico y control con ecografía en la artropatía hemofílica .....           | 109        |
| 5.3       | Importancia de la RM en casos con disociación clínico-ecográfica .....                          | 111        |
| 5.4       | Ventajas del uso de las escalas rápidas en el diagnóstico precoz de artropatía hemofílica ..... | 114        |
| 5.5       | Presencia de restos hemosideróticos en el estudio ecográfico .....                              | 116        |
| 5.6       | Fortalezas del estudio.....   | 117        |
| 5.7       | Limitaciones del estudio .....  | 118        |

---

|  |     |
|--|-----|
| <b>6. CONCLUSIONES</b> .....   | 119 |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....  | 121 |
| <b>APÉNDICE DOCUMENTAL</b> .....   | 145 |
| A.1 Autorización del Comité Ético de Investigación Biomédica .....   | 147 |
| A.2 Resultados de las 90 rodillas y 90 tobillos de los 45 pacientes<br>incluidos en el estudio comparativo de ecografía y RM en el<br>diagnóstico de artropatía hemofílica ..... | 152 |
| A.3 Protocolo de imagen usado en la Resonancia Magnética .....   | 156 |
| A.4 Protocolo de imagen usado en Ecografía .....   | 172 |
| A.5 Ficha de revisión anual .....  | 176 |



## Símbolos, abreviaturas y siglas

---

|          |   |
|----------|---|
| AH       | Artropatía Hemofílica   |
| DP       | Densidad Protónica  |
| ECO      | Ecografía   |
| FS       | Supresión Grasa   |
| GRE      | Eco de Gradiente  |
| FOV      | <i>Field-of-View</i> (hace referencia a la distancia a la que las imágenes de RM son adquiridas)          |
| HA       | Hemofilia A   |
| HB       | Hemofilia B   |
| HC       | Hemorragia Cerebral   |
| HEAD-US  | <i>Haemophilic Early Arthropathy Diagnostic – Ultrasound</i>  |
| HEMO-ECO | Ecografía Básica en Artropatía Hemofílica   |
| HUP      | Hospital Universitario y Politécnico  |
| IL       | Interleuquina   |
| MHz      | Megahercios   |
| PACS     | <i>Picture Archiving and Communications System</i> (sistema de almacenamiento y distribución de imágenes) |
| POC-US   | <i>Point of Care – Ultrasound</i>   |
| RM       | Resonancia Magnética  |
| RX       | Radiografía simple  |
| SE       | Eco de Spin   |
| T        | Tesla   |
| TC       | Tomografía Computarizada  |





## Índices de tablas y figuras

---

### *Tablas*

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| Tabla 1.1 | Patogenia de la artropatía hemofílica .....   | 34 |
| Tabla 1.2 | Diagnóstico diferencial entre hemartrosis y sinovitis crónica .....   | 39 |
| Tabla 1.3 | Grados de sinovitis establecidos mediante ecografía .....   | 42 |
| Tabla 1.4 | Lesiones por articulaciones específicas .....   | 52 |
| Tabla 1.5 | Escala de Arnold-Hilgartner .....   | 53 |
| Tabla 1.6 | Escala de Petterson .....   | 54 |
| Tabla 1.7 | Escala HEAD-US .....  | 60 |
| Tabla 1.8 | Escala de Denver para RM .....  | 63 |
|           |   |    |
| Tabla 3.1 | Ficha de revisión anual .....   | 74 |
| Tabla 3.2 | Protocolo RM y escala Denver .....  | 80 |
| Tabla 3.3 | Protocolo y escala HEAD-US .....  | 81 |
|           |   |    |
| Tabla 4.1 | Resultados del análisis de relación entre las escalas HEAD-US y Denver en la valoración del derrame en rodillas .....   | 86 |
| Tabla 4.2 | Resultados del análisis de relación entre las escalas HEAD-US y Denver en la valoración del cartílago en rodillas ..... | 87 |
| Tabla 4.3 | Resultados del análisis de relación entre las escalas HEAD-US y Denver en la valoración del hueso en rodillas .....     | 88 |
| Tabla 4.4 | Resultados del análisis de relación entre las escalas HEAD-US y Denver en la valoración del derrame en tobillos .....   | 89 |

|            |   |     |
|------------|---|-----|
| Tabla 4.5  | Resultados del análisis de relación entre las escalas HEAD-US y Denver en la valoración del cartílago en tobillos .....   | 90  |
| Tabla 4.6  | Resultados del análisis de relación entre las escalas HEAD-US y Denver en la valoración del hueso en tobillos .....       | 91  |
| Tabla 4.7  | Valores diagnósticos de la escala HEAD-US en rodillas .....   | 92  |
| Tabla 4.8  | Valores diagnósticos de la escalas HEAD-US en tobillos.....   | 93  |
| Tabla 4.9  | Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala HEAD-US en la valoración del derrame en rodillas .....  | 94  |
| Tabla 4.10 | Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala HEAD-US en la valoración del cartílago en rodillas..... | 95  |
| Tabla 4.11 | Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala HEAD-US en la valoración del hueso en rodillas .....    | 96  |
| Tabla 4.12 | Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala HEAD-US en la valoración del derrame en tobillos .....  | 96  |
| Tabla 4.13 | Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala HEAD-US en la valoración del cartílago en tobillos..... | 97  |
| Tabla 4.14 | Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala HEAD-US en la valoración del hueso en tobillos .....    | 98  |
| Tabla 4.15 | Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala Denver en la valoración del derrame en rodillas .....   | 99  |
| Tabla 4.16 | Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala Denver en la valoración del cartílago en rodillas ..... | 100 |
| Tabla 4.17 | Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala Denver en la valoración del hueso en rodillas .....     | 101 |
| Tabla 4.18 | Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala Denver en la valoración del derrame en tobillos .....   | 102 |
| Tabla 4.19 | Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala Denver en la valoración del cartílago en tobillos ..... | 103 |
| Tabla 4.20 | Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala Denver en la valoración del hueso en tobillos .....     | 104 |

---

|            |   |     |
|------------|---|-----|
| Tabla 4.21 | Resultados del nivel de asociación entre las escalas rápidas y HEAD-US en la valoración de la artropatía en rodillas .....  | 105 |
| Tabla 4.22 | Resultados del nivel de asociación entre las escalas HEMO-ECO y HEAD-US en la valoración de la artropatía en tobillos ..... | 105 |

### *Figuras*

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Figura 1.1  | Hematoma del músculo braquiorradial .....   | 27 |
| Figura 1.2. | Ecografía de la fosa iliaca derecha, plano sagital y transversal. Hematoma de psoas-iliaco con aspecto heterogéneo bien delimitado, con cápsula ecogénica periférica..... | 28 |
| Figura 1.3. | Pseudotumor hemofílico de partes blandas en hemipelvis derecha. Masa hipoecoica, bien delimitada en hemipelvis derecha .....  | 29 |
| Figura 1.4. | Hematoma en el vientre muscular del vasto medial izquierdo. Planos transversales de la raíz del muslo izquierdo, secuencias STIR y T1. Secuencia sagital STIR.....        | 30 |
| Figura 1.5  | Ecografía de calota. Cefalohematoma. Colección hemática subgaleal de contenido heterogéneo, bien delimitada sin señal Doppler intralesional .....                         | 31 |
| Figura 1.6. | Región anterior de tobillo. Plano sagital. Hemartros que distiende completamente la cápsula articular .....   | 36 |
| Figura 1.7. | Región anterior de la rodilla. Plano transversal. Irregularidad del espesor condral en tróclea femoral e irregularidad de la superficie cortical .....                    | 41 |
| Figura 1.8. | Informe de densitometría ósea .....   | 45 |
| Figura 1.9. | Radiografía de rodilla lateral y anteroposterior. Hemartros que distiende completamente la cápsula articular .....  | 48 |

|              |   |     |
|--------------|---|-----|
| Figura 1.10. | Radiografía anteroposterior de ambas rodillas. Osteopenia difusa y ensanchamiento epifisario, no se aprecian cambios sobre el espacio articular o el hueso subcondral .....   | 49  |
| Figura 1.11. | Radiografía anteroposterior de rodilla. Osteopenia, ensanchamiento de la epífisis, irregularidad leve de la superficie subcondral y estrechamiento de la interlinea articular menor al 50 % .....                               | 50  |
| Figura 1.12. | Radiografía lateral y anteroposterior de tobillo. Aplanamiento de la cúpula astragalina y cambios degenerativos avanzados, con grandes osteofitos anteriores en la vertiente anterior de la articulación tibioastragalina ..... | 51  |
| Figura 1.13. | Radiografía anteroposterior de ambos tobillos. Aplanamiento de la cúpula astragalina, ensanchamiento epifisario, geodas subcondrales y osteofitosis marginal.....   | 51  |
| Figura 1.14. | Región anterior de la rodilla. Plano sagital. Distensión capsular por hemartros suprapatelar .....  | 56  |
| Figura 1.15. | Región anterior de rodilla. Plano sagital. Coexistencia de hemartros e hipertrofia sinovial.....  | 57  |
| Figura 1.16. | Artropatía hemofílica de tobillo avanzada. Plano sagital de tobillo potenciado en T1 y plano transversal de tobillo obtenido con una secuencia GRE.....   | 62  |
| Figura 1.17. | Artropatía hemofílica avanzada de rodilla. Transversal GRE y transversal T1 .....   | 64  |
| Figura 1.18. | Imágenes de RM de rodilla. Planos transversales potenciados en T1 y T2; Plano sagital potenciado en T12; Plano sagital con secuencia STIR.....  | 65  |
| Figura 4.1.  | Histograma de la edad de los pacientes.....   | 85  |
| Figura 4.2.  | Distribución del tipo de hemofilia.....   | 85  |
| Figura 4.3.  | Número de casos de hemosiderina detectados .....  | 106 |

*TMBIWI*



*A mi familia: Manolo, Blanca y Manuel*





# 1. INTRODUCCIÓN

---

## 1.1 La hemofilia

La *hemofilia* es la coagulopatía congénita más frecuente, dentro de que las coagulopatías congénitas están consideradas enfermedades infrecuentes, dada la escasa incidencia en la población general (1-2).

Todas ellas son, en su mayoría, enfermedades hereditarias, variando el tipo de herencia entre unas y otras. Tanto la hemofilia A (HA) como la hemofilia B (HB) son trastornos de origen genético que se transmiten de forma recesiva ligada al cromosoma X (1-3). Los casos no hereditarios son por mutaciones aleatorias (4-7).

Bajo el término *hemofilia* se incluyen la HA y La HB. La fisiopatología se basa en la generación insuficiente de trombina por el complejo IXa/VIIIa en la vía intrínseca de la coagulación, impidiendo así una correcta hemostasia (8).

Así en la HA, o hemofilia clásica, existe una deficiencia de la actividad coagulante del factor VIII en el plasma (1, 9). En la HB, también conocida como *enfermedad de Christmas*, una deficiencia de la actividad coagulante del factor IX (3, 10-11).

Las manifestaciones clínicas, que consisten en un patrón hemorrágico, son indistinguibles entre los pacientes afectados de HA y HB. La gravedad en todos los casos, se relaciona estrechamente con el nivel de factor circundan-

te (12-14). Considerando los grados de gravedad de la hemofilia como sigue (5, 12, 15):

- *Leve*: nivel de factor deficitario (VIII/IX)  $> 0.05-0.4$  UI/ml.
- *Moderada*: nivel de factor deficitario (VIII/IX)  $0.01-0.05$  UI/ml.
- *Grave*: nivel de factor deficitario (VIII/IX)  $< 0.01$  UI/ml.

La HA es la coagulopatía hereditaria más frecuente, variando según las poblaciones estudiadas entre un 65-80% de las coagulopatías, siendo hasta 8 veces más frecuente que la HB (1).

La prevalencia de la hemofilia en países desarrollados se halla en 13-18/100.000 varones. Afecta a todas las razas siendo muy raro que afecte a población china y rara en raza negra (16).

## **1.2 Sangrados en pacientes con hemofilia**

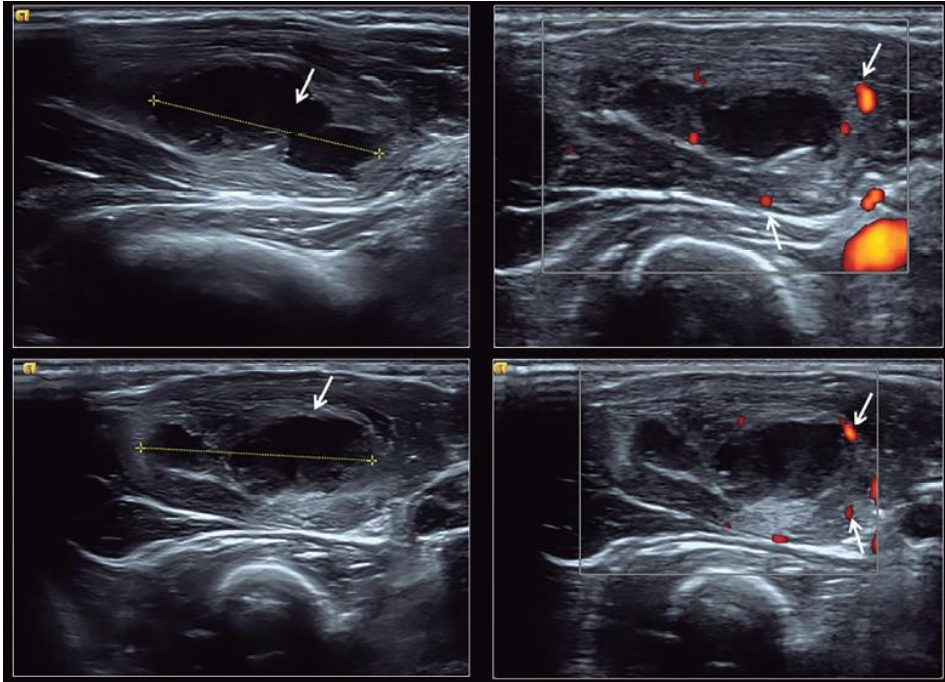
### *1.2.1 Hematomas musculares*

Los sangrados en los pacientes con hemofilia afectan fundamentalmente a las articulaciones, no obstante, hasta un 25% de los episodios hemorrágicos son musculares (17-18).

Estos hematomas requieren, en muchas ocasiones, medidas terapéuticas complejas. Los medios físicos y la terapia sustitutiva con el factor deficitario condicionan el cese del sangrado (19-20).

Aunque la etiología está relacionada en muchos casos con traumatismos, más o menos intensos, en los pacientes con hemofilia grave

pueden aparecer de forma espontánea o con gestos o sobrecargas de la vida diaria (21).

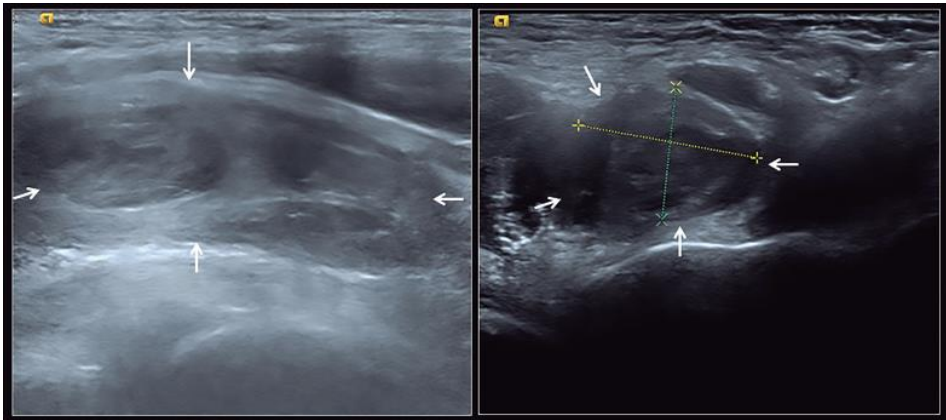


**Figura 1.1.** Hematoma del músculo braquiorradial. Las imágenes de la izquierda muestran hematoma con pared ecogénica gruesa y centro hipocóico con ecos internos. Las imágenes de la derecha corresponden a ecografía Doppler, se aprecia cápsula gruesa con señal Doppler como signo de actividad inflamatoria.

Los hematomas pueden aparecer en cualquier grupo muscular, si bien los más frecuentes son aquellos más expuestos, como los de las extremidades (22). En aquellos casos en los que el sangrado intramuscular pueda derivar en un compromiso neurovascular, requieren ser tratados de forma inmediata para evitar la pérdida de la función y un daño irreversible (23). Ejemplos de estos casos son los músculos iliopsoas, compartimento poste-

rior de las piernas y muslos, grupo flexor del antebrazo, bíceps braquial, isquiotibiales, cuádriceps, glúteos y gemelos (24).

El hematoma en el iliopsoas es una complicación seria y frecuente en pacientes con hemofilia. La clínica se presenta con dificultad en la marcha, alteración de la sensibilidad en la cara anteroexterna del muslo y dolor en cadera o fosa ilíaca (21, 25-26).

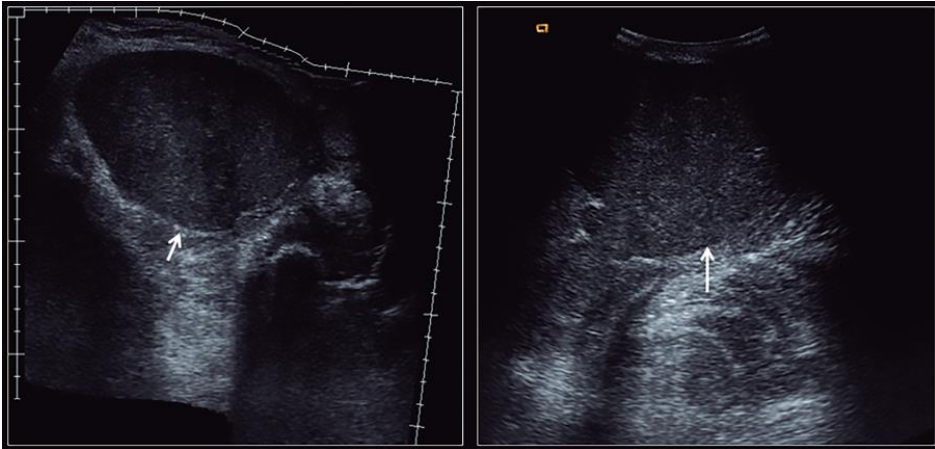


**Figura 1.2.** Ecografía de la fosa iliaca derecha, plano sagital (*izquierda*) y transversal (*derecha*). Las imágenes muestran un hematoma en estadio subagudo del músculo psoas-iliaco con aspecto heterogéneo bien delimitado, con cápsula ecogénica periférica.

El pseudotumor hemofílico es una complicación rara que aparece tras sangrados repetidos que se cronifican y condicionan una inflamación quística progresiva del músculo con afectación ósea. Es, básicamente, un hematoma encapsulado con estadios diferentes de sangrado (18, 24, 27-37).

Las manifestaciones clínicas ante un sangrado varían en función del grupo muscular afecto así como del volumen del sangrado. De forma general, podemos encontrar tumefacción, calor local, opresión, cambio de colo-

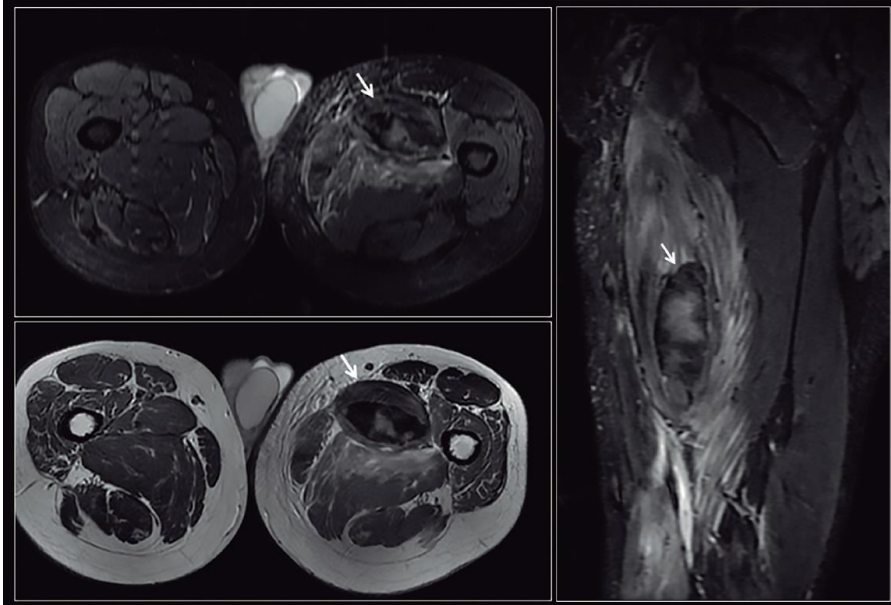
ración de la piel, parestesias y contractura muscular con limitación funcional y de la movilidad (18-19, 23-24, 38-39).



**Figura 1.3.** Pseudotumor hemofílico de partes blandas en hemipelvis derecha. Las imágenes ecográficas muestran (*flechas*) una masa hipocóica, bien delimitada en hemipelvis derecha.

El diagnóstico se basa en una evaluación clínica adecuada y una prueba de imagen (32):

- La *radiografía simple* (RX) informa de los signos indirectos, pero sin una precisión adecuada (40-43).
- La *ecografía* es habitualmente el método de elección ya que permite tanto el diagnóstico en el momento agudo (localización, volumen, extensión y compromiso neurovascular asociado) como la valoración evolutiva (cambios en el tamaño, diferentes ecogenicidades de la sangre y mayor o menor organización). A estas ventajas se unen su inocuidad, bajo coste y amplia disponibilidad de la técnica (18-19, 24).



**Figura 1.4.** Hematoma en el vientre muscular del vasto medial izquierdo. Planos transversales de la raíz del muslo izquierdo, secuencias STIR (*arriba*) y T1 (*abajo*). Imagen sagital obtenida con una secuencia STIR (*derecha*). Se identifica la colección hemática (*flechas*) con extensa alteración de señal de las fibras musculares predominando en la zona que rodea el hematoma, con aumento del volumen del muslo con respecto al contralateral.

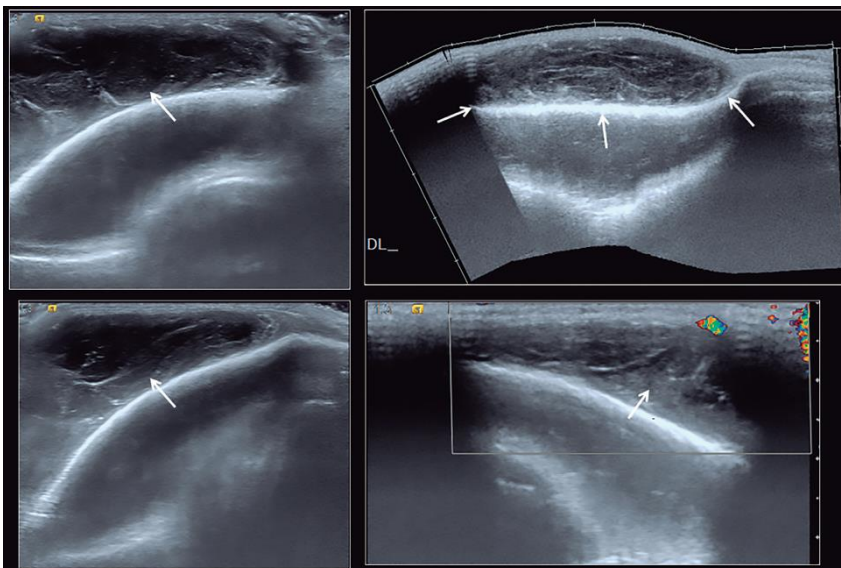
- La *resonancia magnética* (RM) es la técnica de imagen con una mayor resolución tisular para la evaluación de los tejidos blandos. Permite una localización exacta del sangrado, la estimación de su volumen y la detección de cambios en el comportamiento de señal de la sangre que facilitan establecer con exactitud el estadio evolutivo del sangrado y la presencia de restos hemosideróticos (44-45). Además, permite delimitar la existencia de una cápsula periférica así como el compromiso de las estructuras neurovasculares locorregionales (22). Sin embargo, su elevado coste, su disponibilidad más limitada, la necesidad ocasional de sedación (como en niños, pacientes no colaboradores y claustrofo-

bia) y la presencia de determinados implantes o dispositivos incompatibles con esta técnica, hacen que no siempre pueda realizarse como se desearía.

- La *tomografía computarizada* (TC) se utiliza solo en casos previamente seleccionados, ya que utiliza radiación ionizante (17).

### 1.2.2 Hemorragias cerebrales

Es una de las complicaciones más importantes tanto por la elevada mortalidad como por las secuelas. Los sangrados pueden ser tanto intraaxiales como extraaxiales y subgaleales. El periodo neonatal es el de mayor riesgo de presentar estas hemorragias, siendo el momento del parto la causa desencadenante más frecuente (23, 46).



**Figura 1.5.** Ecografía de calota. Cefalohematoma observado como una colección hemática subgaleal de contenido heterogéneo, bien delimitada (*flechas*) sin señal Doppler intralesional (*abajo derecha*).

La hemorragia en cabeza y cuello es hasta 50 veces más frecuente en pacientes con hemofilia que en la población general (47). Con respecto a la edad de aparición, la incidencia en neonatos con hemofilia es de hasta el 12% (48). Una vez finalizado el periodo neonatal afecta hasta un 10% de los pacientes con tratamiento a demanda (49). No hay diferencias en la aparición de estas hemorragias en pacientes con hemofilia A y B, aunque si son más frecuentes en pacientes con hemofilia grave (12).

### *1.2.3 Sangrados en otras localizaciones*

Aunque hasta el 90% de las manifestaciones hemorrágicas del paciente hemofílico afectan al sistema musculoesquelético, hasta un 10% afectan a otros territorios: sistema digestivo y genitourinario (13, 50).

La hematuria es, probablemente, el tercer tipo de sangrado más frecuente en hemofílicos graves. Tiene lugar sobre todo en adultos. Clásicamente la hematuria se ha considerado en pacientes con hemofilia como de etiología benigna, si bien permanece sin establecerse si puede ser responsable de daño renal permanente (51-52).

Las hemorragias gastrointestinales son causa relativamente común de sangrado espontáneo en pacientes con hemofilia. La incidencia varía entre un 10 y 25% de los pacientes hemofílicos. Gracias a la mejora en el tratamiento y manejo de estos pacientes y sus sangrados, la mortalidad por esta causa se ha reducido de forma importante (53).

Las hemorragias de la cavidad oral son frecuentes a lo largo de la vida de estos pacientes. Habitualmente son secundarios a un mecanismo traumático (54-57).



Otras manifestaciones hemorrágicas más inusuales son los hematomas de la pared intestinal, el sangrado hepático o los hematomas retrofaríngeos (9, 58-61).

### **1.3 Artropatía hemofílica**

La artropatía hemofílica secundaria a hemartros recurrentes es la principal causa de morbilidad en los pacientes con hemofilia grave, teniendo una gran repercusión en la calidad de vida de estos pacientes (62).

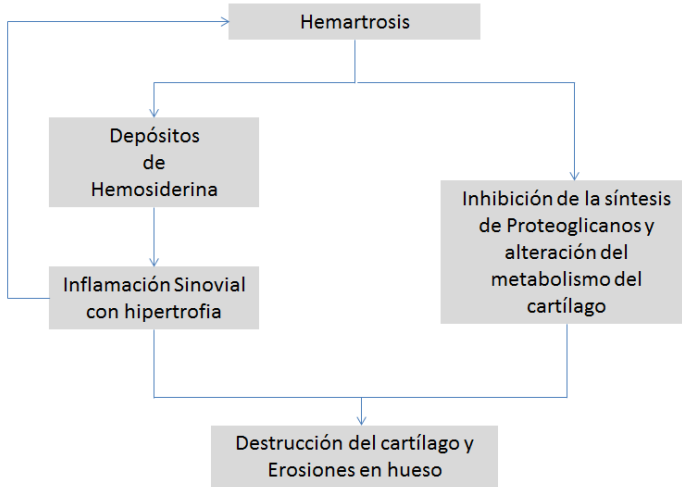
Las características clínicas del sangrado articular (hemartros) son la hinchazón, los depósitos hemosideróticos en la sinovial y subsinovial, la infiltración de estos tejidos por neutrófilos, linfocitos y monocitos, la hipertrofia de la sinovial y el aumento de la vascularización tisular (63).

Los sangrados intraarticulares recurrentes, tanto si son clínicos como subclínicos, condicionan una hipertrofia de la sinovial, degradación condral progresiva y lesiones óseas. Estos factores darán lugar a una artropatía invalidante con dolor crónico y discapacidad funcional (64).

Aunque la sinovitis y la artropatía se logran reducir de forma significativa con la administración profiláctica desde edades tempranas de la proteína deficitaria, en presencia de sinovitis activa la profilaxis no puede detener la progresión del deterioro articular. En estos casos deben evaluarse otras opciones terapéuticas como la sinoviortesis o la sinovectomía, tanto isotópica como artroscópica. Cuando ya está establecida la lesión condral u ósea, este proceso se considera actualmente como irreversible, no siendo posible restaurar la integridad anatómica (65-68).

**Tabla 1.1**

*Patogenia de la artropatía hemofílica*



*1.3.1 Hemartros agudo*

Los sangrados intraarticulares suponen hasta el 85% del total de los episodios hemorrágicos en los pacientes con hemofilia moderada o grave (65).

El sangrado intraarticular se origina en el plexo subsinovial de la membrana sinovial (40, 69).

Si el tratamiento no se instaura, cualquier paciente afecto de hemofilia grave, independientemente de su forma A o B, desarrollará sangrados articulares a partir de los 2 años de vida, aproximadamente. La afectación articular se inicia, sin tratamiento, unos 6 meses después del primer sangrado hemorrágico. Si se deja evolucionar sin tratamiento, la artropatía hemofílica estará establecida en la segunda o tercera década de la vida puesto que estos pacientes sufren como media unos 30-35 episodios de hemartros agudo al año (68).

El tratamiento profiláctico instaurado de forma precoz mejora la situación clínica del paciente pero no elimina la enfermedad (70).

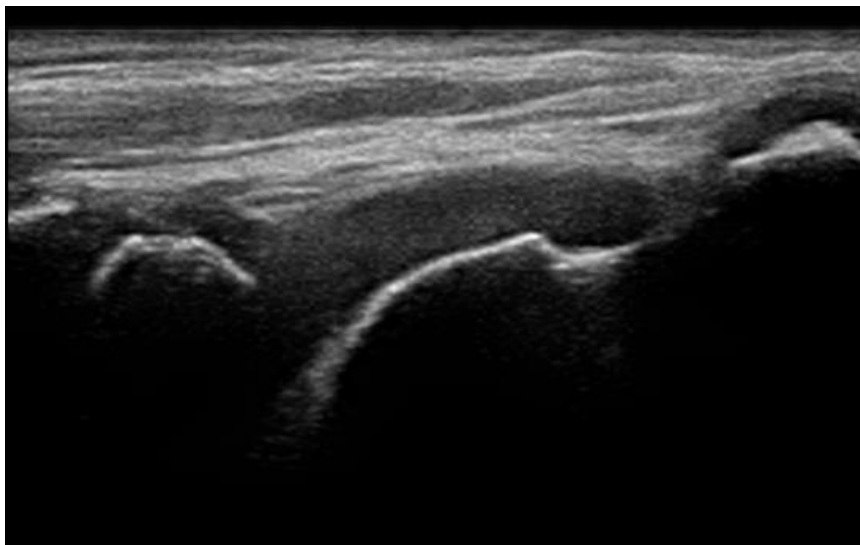
Aunque cualquier articulación diartrodial de las extremidades puede sufrir un hemartros en pacientes hemofílicos, las que más se afectan son, por orden de frecuencia, la rodilla, el codo y el tobillo (71). En estas localizaciones se da hasta el 80% de los hemartros observados en pacientes con hemofilia grave (64, 72).

El sangrado en articulaciones de la cadera, el hombro o la muñeca son menos frecuentes, siendo inusual el sangrado articular en articulaciones como la mano o el pie (73).

Las hemartrosis espontáneas secundarias a microtraumatismos sobre la sinovial son más comunes en articulaciones complejas con mayor superficie sinovial, ya que es en este tejido donde se origina el sangrado. Cuanto mayor sea la superficie sinovial mayor es el riesgo de sangrado: tobillo, rodilla y codo (44).

Las articulaciones en las que el sangrado recurrente es más frecuente se conocen como articulaciones diana, y es en ellas en las que se desarrolla mayor grado de lesión articular. Una articulación diana típica es aquella en la que se producen al menos 3 sangrados en un periodo de 6 meses (74).

Actualmente los conceptos están cambiando ya que se aprecia que la artropatía hemofílica puede aparecer en pacientes en los que no se ha detectado clínicamente antecedente de hemartrosis. Muy probablemente estos pacientes han sufrido sangrados articulares subclínicos que han dado lugar al daño articular (75-76).



**Figura 1.6.** Región anterior de tobillo. Imagen ecográfica en el plano sagital. Hemartros que distiende completamente la cápsula articular.

La hemartrosis se define como el episodio de instauración rápida de pérdida de la movilidad comparada con la existente previamente, asociada a una combinación de los siguientes síntomas y signos (62, 77):

- Dolor
- Hinchazón palpable
- Calor en la piel y zona afecta
- Impotencia funcional

Muchos pacientes describen un aura prodrómica como una leve molestia y sensación de hormigueo, seguida por una leve limitación articular que puede durar hasta una hora. El resangrado se define como el empeoramiento del cuadro clínico o la reaparición de los síntomas del sangrado articular en las 72 horas siguientes a la finalización del tratamiento (78).

### 1.3.2 Artropatía hemofílica

La artropatía hemofílica es la consecuencia de la extravasación repetida de sangre en las articulaciones. Se caracteriza por la sinovitis crónica y la destrucción del cartílago (64, 76, 79). Es decir, presenta características inflamatorias y degenerativas. Estas particularidades no son exclusivas de la artropatía hemofílica, pudiendo presentarse en otras artropatías de diferentes orígenes. Típicamente se aprecia en la artropatía hemofílica, mediante microscopía electrónica, la existencia de depósitos de hierro hasta en el 75% de las células de la capa íntima, frente al 25% que aparecen en el resto de artropatías, lo que supone un rasgo diferencial de la artropatía hemofílica (78, 80-82).

Los mecanismos biológicos por los que se desarrolla el daño articular a partir de un hemartros no se conocen totalmente, si bien la participación del hierro parece ser fundamental en el desarrollo de la sinovitis y el establecimiento de la cronicidad del proceso. Los depósitos de hierro secundarios a hemorragias intraarticulares de repetición, que no pueden ser eliminados adecuadamente, se almacenan en los sinoviocitos de la membrana sinovial en forma de hemosiderina. Esta hemosiderina es detectable mediante *resonancia magnética* (RM) con las secuencias de pulso adecuadas y se considera que incrementa la respuesta inflamatoria articular (81-82).

### 1.3.3 Sinovitis

La membrana sinovial forma parte de la cubierta íntima de la cápsula sinovial articular. Es un tejido formado por una capa subíntima compuesta por tejido colágeno y vasos sanguíneos y linfáticos, y una capa íntima constituida por sinoviocitos A (macrófagos) y B (fibroblastos). Estas células A y B

son las encargadas de sintetizar y segregar componentes del líquido sinovial que intervienen en la nutrición y lubricación del líquido articular. En los macrófagos se acumula la hemosiderina procedente de la sangre reabsorbida tras las hemartrosis, presentando los fibroblastos una mayor actividad metabólica. La sinovitis articular es un trastorno proliferativo del tejido sinovial que se inicia a las pocas horas de la extravasación de sangre en la articulación y se prolonga en el tiempo incluso tras la retirada de los productos sanguíneos de la misma. En hemartrosis agudas aisladas, cuando la sinovial y los tejidos osteocondrales se exponen a la sangre, se produce en ellos una reacción inflamatoria tisular mediada por neutrófilos, monocitos y macrófagos que expresan factores de crecimiento que favorecen la migración, proliferación y remodelación del tejido dañado (78, 83-84).

Las hemartrosis agudas suelen resolverse en una o dos semanas, al eliminarse progresivamente este sangrado articular por las células sinoviales y los macrófagos (64, 85). Sin embargo, tras episodios recurrentes de hemartrosis, los depósitos de hemosiderina fagocitada se incrementan, favoreciendo la proliferación de células sinoviales y la infiltración de monocitos y macrófagos que liberan citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tisular alfa (TNF- $\alpha$ ) y las interleuquinas (IL) IL-1- $\beta$  y la IL-6 (86). Estos mediadores inflamatorios están potenciados por la proliferación de sinoviocitos tipo A (macrófagos) y tipo B (fibroblastos) así como por la neovascularización de la capa subíntima que condiciona la hipertrofia de la sinovial (87). La sinovitis hipertrófica es un tejido vellosos friable y muy vascularizado, lo que la hace más susceptible a hemorragias posteriores ante mínimos estímulos. Así se inicia un círculo hemartrosis-sinovitis-hemartrosis que cronificará la sinovitis aguda (88). Con el tiempo, la mem-

brana sinovial pasará de ser un tejido hiperémico a dominar el componente fibroso (80, 89).

**Tabla 1.2**

*Diagnóstico diferencial entre hemartrosis y sinovitis crónica*

|                         | <b>Hemartrosis</b>  | <b>Sinovitis crónica</b>   |
|-------------------------|---|--|
| Instauración            | Aguda   | Crónica  |
| Dolor                   | Intenso   | Leve   |
| Exploración             | Caliente, blanda, sensible  | Caliente, consistente, inestable   |
| Movilidad articular     | Limitación marcada  | Completa o ligeramente disminuida en los límites del recorrido                   |
| Contractura             | En flexión (posición antiálgica)  | Prácticamente normal   |
| Balance muscular*       | Inferior a 3  | Prácticamente normal   |
| Respuesta a tratamiento | Responde rápidamente al tratamiento.<br>Escasa respuesta a analgesia o antiinflamatorio | No responde rápido al tratamiento.<br>Responde a corticoides o antiinflamatorios |

\* El **balance muscular** hace referencia al recorrido articular y corresponde a la medida de los ángulos de movimiento de todas las articulaciones. Se mide con la escala de Daniels, con valores de entre 0 y 5, donde 5 es un recorrido articular completo y 0, ausencia de movilidad.

La sinovitis hemofílica se manifiesta clínicamente como una masa consistente y palpable que corresponde a la sinovial engrosada. Es de gran importancia conocer las características clínicas que diferencian la sinovitis crónica de una hemartrosis, con el fin de establecer las pautas de tratamiento más adecuadas (6, 90-93).

### *1.3.4 Destrucción articular*

Se ha demostrado que la hemartrosis recurrente conduce a destrucción articular. Sin embargo, se desconoce el número de episodios hemorrágicos intraarticulares necesarios para causar un daño articular irreversible (64). La destrucción del cartílago resulta de la producción de enzimas y citoquinas proinflamatorias generadas por los monocitos/macrófagos que han infiltrado la membrana sinovial (64, 94). Además, este fenómeno contra el cartílago se ve favorecido por la distensión mecánica de la cápsula articular y el aumento de la presión intraarticular causada por la presencia de sangre, con un efecto directo lesivo sobre los condrocitos. Todo ello induce la apoptosis de los condrocitos y la inhibición de la síntesis de proteoglicanos (95). Además, los condrocitos activados por la IL-1 $\beta$  producen peróxido de hidrógeno que aumenta el estrés oxidativo y causa su pérdida irreversible (94). El cartílago es incapaz de restaurar la síntesis de la matriz cartilaginosa, conduciendo a un daño articular permanente y además progresivo (64, 78-80).

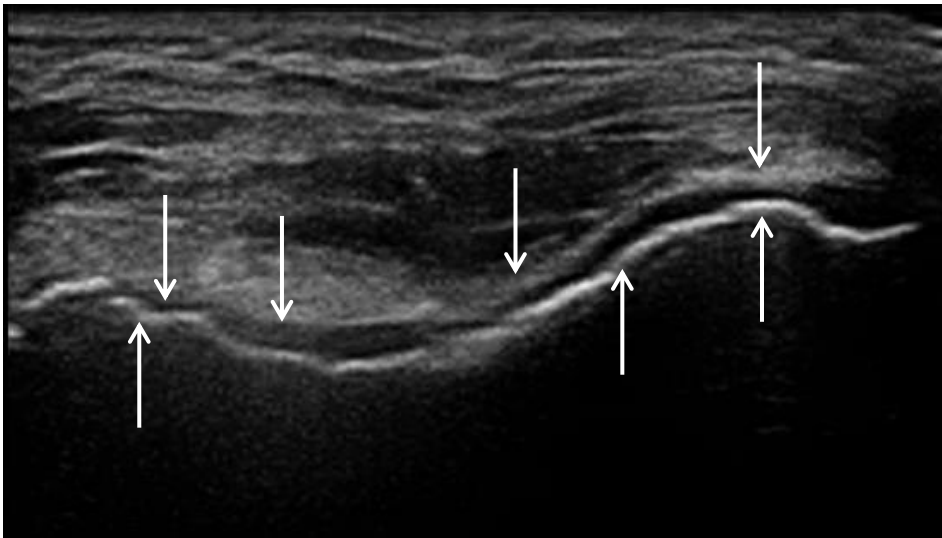
Estudios recientes muestran que el cartílago inmaduro es más susceptible al daño producido por la sangre que el cartílago maduro (76). Con la progresión de la enfermedad se estrecha el cartílago articular y se producen osteofitos, esclerosis subcondral, quiste óseos subcondrales, osteopenia y deformidad articular. Por último, se desarrolla una artrosis incapacitante que tiene como resultado final una articulación fibrótica, destruida y anquilosada (68, 79). Clínicamente aparece una articulación voluminosa, dolorosa, con limitación del arco articular y deformidad acompañada de hipotrofia muscular (78). Otras complicaciones a largo plazo son la necrosis avascular, la condrocalcinosis y la artrosis precoz (40).



La valoración periódica del estado articular es imprescindible para establecer el diagnóstico de artropatía hemofílica, instaurar y valorar las diferentes estrategias terapéuticas y prevenir la progresión de la enfermedad articular (96-98).

Existen sistemas de puntuación ortopédicos y de imagen con diferentes grados de validación (escalas HEAD-US, POC-US, HEMO-ECO, Denver), que se desarrollan más adelante (99-102).

La ecografía es una técnica fácilmente disponible, económica, no invasiva e inocua. Es ideal para detectar la presencia de líquido intraarticular (desde volúmenes muy pequeños: 3-5 ml) (103), valorar las características de la sinovial y de los tejidos blandos subyacentes. Además, permite evaluar la respuesta al tratamiento y determinar el grado de sinovitis (104).



**Figura 1.7.** Región anterior de la rodilla. Plano transversal. Irregularidad del espesor condral en tróclea femoral e irregularidad de la superficie cortical. *Flechas superiores:* señalan la irregularidad del cartílago. *Flechas inferiores:* señalan la irregularidad del hueso subcondral.

**Tabla 1.3**

*Grados de sinovitis establecidos mediante ecografía*

---

|           |   |
|-----------|---|
| Grado 0   | Normal                                    |
| Grado I   | Capa sinovial con superficie lisa regular |
| Grado II  | Capa engrosada con superficie irregular   |
| Grado III | Presencia de vellosidades sinoviales      |

---

### *1.3.5 Tratamiento*

Los objetivos del tratamiento son la prevención de la hemartrosis, el tratamiento de la hemartrosis en sí y de sus secuelas, y mantener y restaurar la función articular (105-106).

La evidencia disponible pone de manifiesto que la profilaxis iniciada en edad temprana mediante tratamiento sustitutivo de la proteína deficitaria retrasa, y en muchos casos evita, la enfermedad articular (107-109).

Dos estudios prospectivos aleatorizados, JOS (70, 110) y ESPRIT (91), han demostrado la superioridad en términos de eficacia del tratamiento profiláctico sobre el tratamiento a demanda (111). Por lo tanto, debe considerarse que el mejor tratamiento de la hemartrosis y sus consecuencias es la prevención (107, 112-113).

Para detener la hemorragia se debe instaurar el tratamiento en cuanto el paciente note el aura sin esperar a la aparición de hinchazón o dolor (50). Para evitar la demora en la instauración terapéutica que conllevaría un aumento del riesgo de sangrado, la incidencia de sinovitis y de artropatía, se recomiendan programas de autotratamiento domiciliario siempre bajo supervisión médica (20, 114-116).

El tipo de hemofilia y su gravedad, la presencia de inhibidores, la gravedad del episodio, la frecuencia de los episodios y su localización, el estado articular y la variabilidad de respuesta son criterios que siempre deben ser tenidos en cuenta (117).

La terapia consiste en reponer la proteína deficitaria con la dosis adecuada que permita obtener unos niveles hemostáticos de factor entre el 40-60% (50).

Si la hemorragia persiste, es necesario administrar una segunda dosis a las 12 horas en pacientes con hemofilia A y a las 24 horas en los pacientes con hemofilia B. Si la sintomatología persiste más de 3 días, debe descartarse la presencia de inhibidor, sinovitis, artritis séptica o fractura (73, 118).

Otra medida de soporte, sobre todo en los casos graves de déficit funcional, es la terapia física que incluye el reposo articular con inmovilización de la articulación hasta resolución del dolor, elevación de la extremidad para favorecer el retorno venoso y posteriormente, inicio del ejercicio de forma progresiva. En resumen, pautas de fisioterapia con el fin de conseguir recuperación del recorrido articular y minimizar la atrofia muscular (119-120).

La aplicación de hielo para disminuir la temperatura local mejora el dolor pero puede alterar la hemostasia y en ocasiones, prolongar el sangrado por lo que su uso actualmente es motivo de controversia (98, 121).

En las hemartrosis que se presentan con un gran acúmulo de sangre debe considerarse la artrocentesis (60, 121). La aspiración de sangre reduce el dolor y el daño articular de forma significativa (16, 112).

Aunque el objetivo inicial es detener la hemorragia y prevenir el resangrado, el remodelamiento y la curación total de la articulación persiste hasta

la resolución del proceso inflamatorio siendo, por tanto, de suma importancia prolongar el tratamiento sustitutivo a demanda para prevenir el resangrado y permitir la recuperación de la sinovial (62, 113, 122).

Aunque los antiinflamatorios no esteroideos y fármacos conteniendo ácido acetilsalicílico deben evitarse en la fase aguda, ciertos inhibidores de la COX-2 pueden ser de utilidad en sujetos con sinovitis crónica (20, 63, 106, 123).

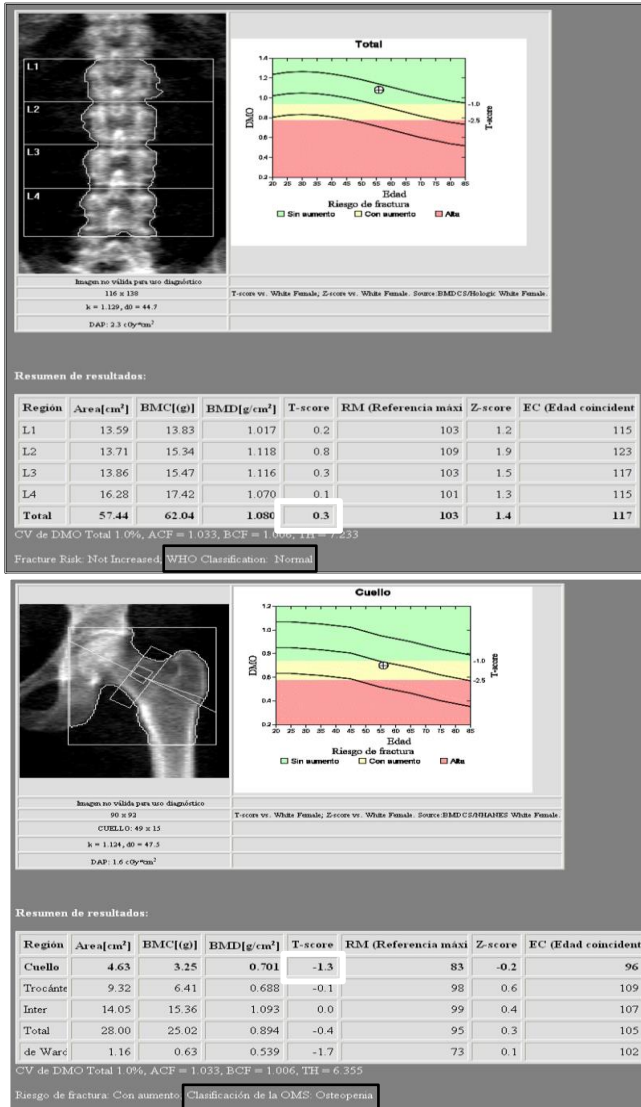
## **1.4 Técnicas de imagen**

La artropatía es la manifestación patológica principal de la hemofilia. Aparece como consecuencia de hemartros repetidos y condiciona el pronóstico de estos pacientes (40, 124). Para su valoración se pueden emplear diferentes modalidades de imagen.

### *1.4.1 Densitometría ósea*

Se trata de una técnica diagnóstica que, mediante la valoración de la mineralización ósea, es capaz de predecir el riesgo de fractura de un individuo dado. Para la medición de este parámetro se han empleado métodos basados en el uso de ultrasonidos, aunque los más extendidos se basan en el uso de radiaciones ionizantes mediante TC cuantificada o por la absorciometría dual de rayos X. Esta última técnica, conocida como DEXA, es la más extendida. Se utiliza habitualmente en el *screening* de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

De forma estándar, se obtiene información del fémur proximal y el raquis lumbar, y se obtiene un valor de la densidad mineral ósea expresado en



**Figura 1.8.** Informe de densitometría ósea. Se aportan los datos absolutos de densidad ósea obtenidos en la columna y la cadera. Se calcula la desviación con respecto al modelo de referencia (*T-score*) total en el raquis y en el cuello femoral en la cadera (*recuadro blanco*). Finalmente, se da una conclusión diagnóstica (*recuadro negro*): normalidad, osteopenia u osteoporosis. Estos tres grados se corresponden con las áreas verde, amarilla y roja en la representación gráfica, respectivamente. El círculo blanco representa el posicionamiento de la paciente en estas áreas.

gramos/cm<sup>2</sup>. Tras ello, se calcula el valor T que se corresponde con el grado de desviación de este valor con respecto al modelo de referencia ideal (mujer de 25 años), y se define en los siguientes segmentos: mayor de -1, normalidad; entre -1 y -2,5, osteopenia; y menor de -2,5, osteoporosis. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso de este parámetro, frente al valor Z (que utiliza como referencia la población de edad igual a la paciente). Los hallazgos se aportan de forma automática en un informe estándar. También existen ajustes por sexo (valores para valores) y otros grupos étnicos.

#### *1.4.2 Radiología convencional*

La *radiografía simple* (RX) es la base de las descripciones radiopatológicas de esta afectación articular y, pese a sus limitaciones diagnósticas, continúa teniendo un importante papel en la valoración de la artropatía hemofílica.

La radiografía simple consiste en la interposición de una estructura anatómica en el trayecto de un haz de rayos X que, tras atravesarla, incide en un dispositivo sensible a esta radiación. Al hacerlo, el haz se atenúa en mayor o menor medida según la densidad y la dimensión del tejido que haya atravesado. La radiación que llega al detector se registra a modo de imagen bidimensional. Como resultado de su atenuación se representan áreas más atenuadas (que atraviesan tejidos más densos) y menos atenuadas (que atraviesan tejidos menos densos) e incluso sin atenuación (como el aire ambiente). En el caso de las articulaciones, las densidades serán principalmente hueso, músculo, líquido y grasa (de mayor a menor). Hay que contar con la eventual existencia de material metálico (que sería más denso que el hueso) y de aire intraarticular (cuya presencia en el interior de las estructu-

ras anatómicas sería excepcional en la patología articular y siempre menos denso que la grasa) (125).

Dado que cada una de las imágenes generadas representa la atenuación que el total del volumen de tejido atravesado produce sobre el haz de rayos X, la realización de una segunda proyección en otra dirección del espacio permite ayudar a “desplegar” hallazgos que de otra manera no serían visibles. Por este motivo los estudios estándar incluyen habitualmente las proyecciones anteroposterior y lateral (126).

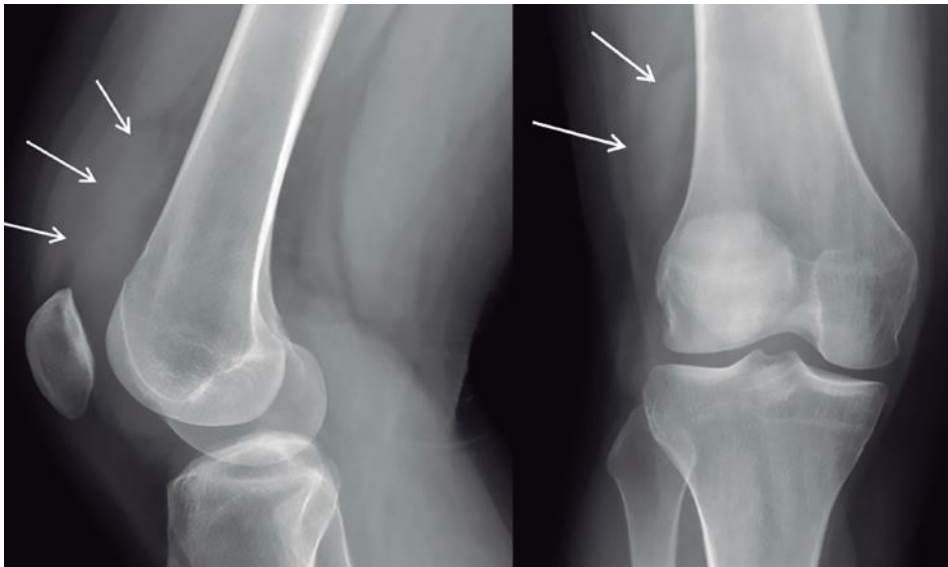
Como ya se ha dicho, la artropatía es la complicación osteomuscular más relevante en los pacientes hemofílicos y ocasiona una importante morbilidad.

La radiografía simple es la técnica radiológica tradicionalmente más utilizada para la valoración de la artropatía hemofílica. A pesar de la introducción del resto de modalidades de imagen (ecografía, tomografía computarizada –TC– y resonancia magnética –RM–), la radiografía simple (RX) sigue teniendo en la actualidad un papel en la valoración de esta patología, gracias a su accesibilidad y su bajo coste. Sin embargo, su uso ha decaído en ciertos escenarios clínicos como la valoración del hemartros en fase aguda, donde se considera actualmente como indicación de ecografía, dada su mayor sensibilidad, mayor resolución, y ausencia de radiaciones ionizantes (127).

Debido precisamente a su falta de sensibilidad ante los hallazgos en la membrana sinovial y el cartílago, tampoco se considera a la radiografía simple de elección para la valoración de la enfermedad en los estadios precoces ni en la valoración de la respuesta a la profilaxis ni al tratamiento a corto plazo. No obstante, la radiografía mantiene su indicación en la eva-

luación de los cambios a largo plazo y de cara a tratamientos quirúrgicos como la artroplastia o la artrodesis (61, 128).

Tradicionalmente también se ha utilizado esta técnica de forma periódica para realizar el seguimiento del paciente asintomático (129). En nuestra institución no se considera adecuada la utilización periódica y se recomienda espaciar los estudios radiográficos en pacientes que no presentan complicaciones. Habitualmente se realiza un estudio basal al inicio de la edad adulta, una vez concluido el desarrollo esquelético (aproximadamente a los 20 años), en la edad adulta y en la madurez (aproximadamente a los 45 y 65 años, respectivamente). Se considera que esta periodicidad es suficiente para disponer de un seguimiento de la afectación, y que solo la intercurrencia de eventos adversos debe considerarse como indicación para la realización de estudios adicionales (102, 130).

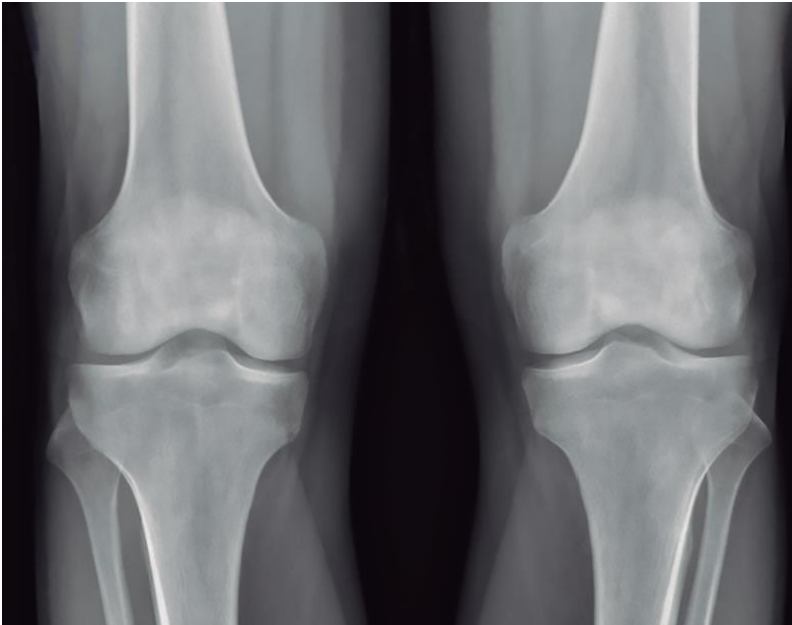


**Figura 1.9.** Radiografía de rodilla lateral (*derecha*) y anteroposterior (*izquierda*). Hematomos que distiende completamente la cápsula articular (*flechas*).



Esta exploración es la primera técnica de imagen a realizar para hacer una aproximación diagnóstica. Si bien su papel en el diagnóstico de la artropatía en estadios precoces es limitado, permite descartar otros diagnósticos (127).

En fases precoces, el hemartros es lo más característico, generalmente acompañados de hinchazón, dolor e impotencia funcional. La radiografía simple no muestra alteraciones aunque puede detectar un inespecífico aumento de partes blandas periarticular por la presencia de derrame (131).

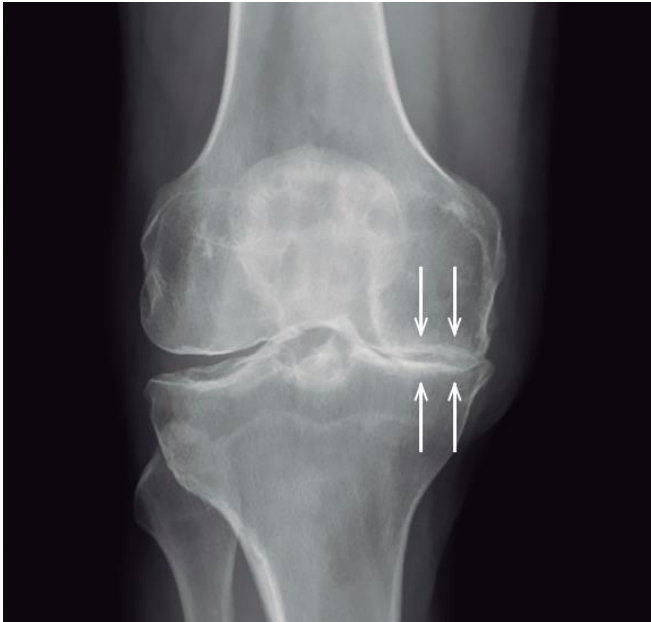


**Figura 1.10.** Radiografía anteroposterior de ambas rodillas. Osteopenia difusa y ensanchamiento epifisario, no se aprecian cambios sobre el espacio articular o el hueso subcondral.

En las fases subagudas del hemartros, cuando el sangrado se repite, el dolor es menos intenso pero promueve el desarrollo de una hipertrofia sinovial significativa. Progresivamente se desarrolla osteopenia y ensancha-

miento epifisario, sin que todavía se detecten mediante radiografía simple las lesiones óseas destructivas (132-133).

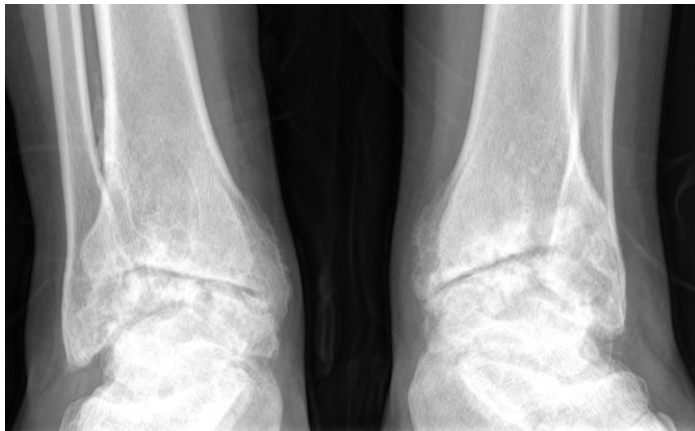
En las fases crónicas se produce una destrucción condral, inicialmente parcheada y posteriormente con un adelgazamiento difuso del cartílago, lo que facilitará la afectación subcondral con formación de quistes y erosiones que pueden llegar a provocar colapsos articulares. Las fases finales pueden llegar a generar contracturas en flexión e incluso destrucción articular (40).



**Figura 1.11.** Radiografía anteroposterior de rodilla. Osteopenia, ensanchamiento de la epífisis, irregularidad leve de la superficie subcondral y estrechamiento de la interlínea articular menor al 50 % (flechas).



**Figura 1.12.** Radiografía lateral y anteroposterior de tobillo. Aplanamiento de la cúpula astragalina (*flechas negras*). Asocia cambios degenerativos avanzados, con grandes osteofitos anteriores en la vertiente anterior de la articulación tibioastragalina (*flechas blancas*).



**Figura 1.13.** Radiografía anteroposterior de ambos tobillos. Aplanamiento de la cúpula astragalina con pinzamiento irregular de la superficie articular, ensanchamiento epifisario, geodas subcondrales y osteofitosis marginal como signos degenerativos avanzados. La afectación se extiende al mediotarso.

**Tabla 1.4**

*Lesiones por articulaciones específicas*

| <b>Articulación</b> | <b>Hallazgos</b>   |
|---------------------|--|
| <b>Rodilla</b>      | Deformidad en flexión y atrofia de cuádriceps<br>Subluxación posterior, valgo y rotación externa de tibia<br>Hipertrofia cóndilo femoral medial<br>Rótula cuadrangular<br>Ensanchamiento de la hendidura intercondílea |
| <b>Tobillo</b>      | Atrofia muscular pantorrilla<br>Aplanamiento de la cúpula astragalina<br>Deformidad en valgo<br>Osteofitos   |
| <b>Codo</b>         | Ensanchamiento de la fosa olecraneana<br>Agrandamiento de la cabeza del radio<br>Quistes subcondrales en extremo cúbito  |
| <b>Hombro</b>       | Cabeza humeral pequeña con deformidad en varo<br>Osteofitos  |
| <b>Cadera</b>       | Necrosis avascular simulando enfermedad de Perthes<br>Quistes subcondrales en zona de carga de cabeza femoral<br>Osteofitos  |

Es necesario establecer unos grados de afectación articular que permitan estandarizar y sistematizar el manejo terapéutico. Actualmente se dispone de dos escalas basadas en el uso de la radiografía simple: la escala de Arnold-Hilgartner (134) establece cinco grados de afectación y tiene un carácter progresivo; mientras que la escala de Petterson (135) propone una gradación aditiva, más precisa y reproducible (43).

**Tabla 1.5***Escala de Arnold-Hilgartner*

| <b>Estadio</b> | <b>Hallazgos</b>  |
|----------------|---|
| <b>0</b>       | Articulación normal   |
| <b>I</b>       | Aumento de partes blandas periarticular   |
| <b>II</b>      | Osteoporosis<br>Ensanchamiento epifisario   |
| <b>III</b>     | Pequeños quistes subcondrales<br>Ligera irregularidad subcondral<br>Aumento de la hendidura intercondílea y fosita patelar humeral distal |
| <b>IV</b>      | Hallazgos similares al estadio III pero más marcados<br>Disminución espacio articular   |
| <b>V</b>       | Pinzamiento articular<br>Marcado ensanchamiento epífisis<br>Contractura fibrosa<br>Destrucción articular                                  |

Sin embargo, la radiografía simple presenta limitaciones importantes (136) principalmente debidas a su escasa sensibilidad para detectar las alteraciones en los estadios precoces y potencialmente reversibles. El uso de la ecografía y la resonancia magnética permite alcanzar una mayor sensibilidad para detectar estas alteraciones precoces en los tejidos blandos, cartílago y hueso, imprescindibles para detener o enlentecer la progresión de la artropatía hemofílica (137).

**Tabla 1.6**

*Escala de Pettersson*

| <b>Alteración</b>  | <b>Hallazgo</b>    | <b>Puntuación</b> |
|--|--------------------|-------------------|
| <b>Osteoporosis</b>  | Ausente            | 0                 |
|  | Presente           | 1                 |
| <b>Ensanchamiento epifisario</b>   | Ausente            | 0                 |
|  | Presente           | 1                 |
| <b>Superficie subcondral irregular</b>   | Ausente            | 0                 |
|  | Afectación parcial | 1                 |
|  | Afectación total   | 2                 |
| <b>Pinzamiento del espacio articular</b>   | Ausente            | 0                 |
|  | Espacio >1mm       | 1                 |
|  | Espacio < 1mm      | 2                 |
| <b>Quistes subcondrales</b>  | Ausente            | 0                 |
|  | 1 quiste           | 1                 |
|  | > 1 quiste         | 2                 |
| <b>Erosiones marginales</b>  | Ausente            | 0                 |
|  | Presente           | 1                 |
| <b>Incongruencia márgenes articulares</b>  | Ausente            | 0                 |
|  | Leve               | 1                 |
|  | Marcada            | 2                 |
| <b>Deformidad articular, angulación y/o desplazamiento de extremos articulares</b> | Ausente            | 0                 |
|  | Leve               | 1                 |
|  | Marcada            | 2                 |
| <i>Puntuación posible</i>  |                    | <i>0-13</i>       |

---

### 1.4.3 Ecografía

La ecografía es una técnica de imagen basada en la emisión y recepción de ondas sonoras en el espectro de los ultrasonidos (US), cuya frecuencia mayor de 20.000 Hz supera la capacidad del oído humano para percibir las. En la actualidad es una técnica ampliamente disponible y con una alta resolución tisular. Se utiliza tanto con fines diagnósticos como terapéuticos, siendo utilizada como guía en gran número de procedimientos intervencionistas (138).

Los US son ondas mecánicas originadas por la vibración de un cuerpo elástico (cristal piezoeléctrico) y propagadas por un medio material (tejidos corporales) (126). La onda de US se produce en la sonda gracias a los pulsos de corriente eléctrica que llegan del generador del ecógrafo. Las sondas actúan como emisores y receptores de los US y transforman señales eléctricas en energía mecánica, y viceversa, gracias a su composición por material piezoeléctrico (139).

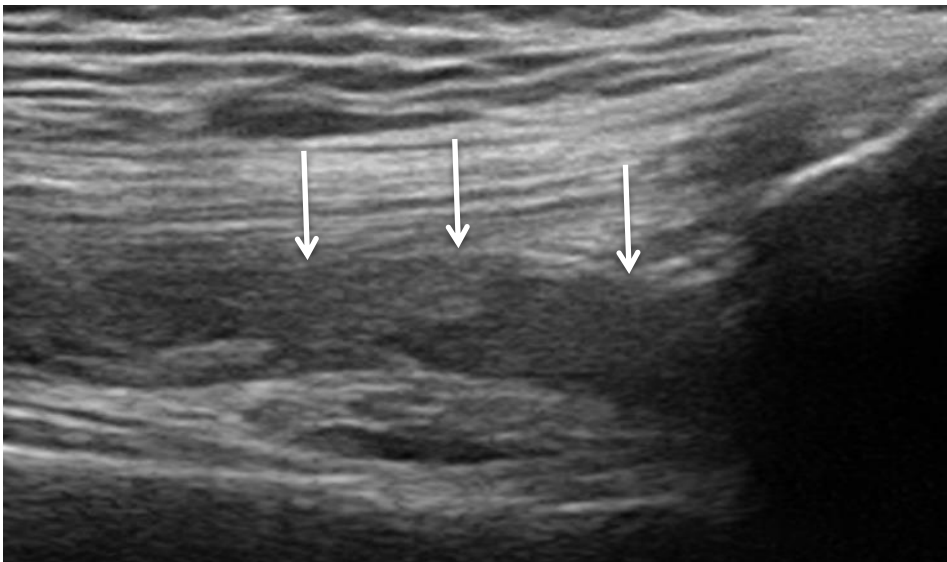
Existen diferentes tipos de sondas, pero las utilizadas en el diagnóstico de las lesiones musculoesqueléticas son principalmente las denominadas *sondas lineales* o *rectas*, que se caracterizan por su elevada resolución en la proximidad a la sonda junto con un gran campo de visión superficial. Las frecuencias de estas sondas lineales oscilan entre 7-18 MHz (139).

La imagen se obtiene mediante el procesamiento electrónico de los ecos reflejados por las distintas interfaces tisulares y estructuras corporales. Se representa en escala de grises, permitiendo el brillo diferenciar estructuras según su ecogenicidad en:

- *Hiperecoicas/hiperecogénicas*: elevado índice de reflexión.
- *Hipoecoicas/hipoecogénicas*: reflexión menor que la referencia.
- *Anecoicas/anecogénicas*: índice de reflexión nulo.

Con respecto a los modos de representación de la imagen destaca en la práctica el modo B, que obtiene un imágenes dinámicas en escala de grises, y el modo Doppler, que proporciona información sobre el flujo vascular (139).

La ecografía permite valorar la hipertrofia sinovial articular, el grado de vascularización secundaria a la inflamación con el uso del Doppler y la presencia de hemartros. Además, permite conocer el estado del cartílago, el espacio articular y las complicaciones asociadas (138).



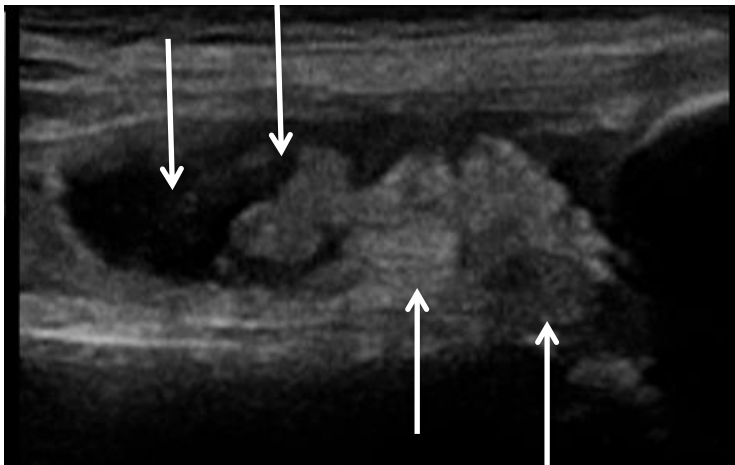
**Figura 1.14.** Región anterior de la rodilla. Plano sagital. Distensión capsular por hemartros suprapatelares (*flechas*).



Como limitaciones, hay que señalar que esta modalidad no permite valorar estructuras profundas o articulaciones complejas. No obstante, en manos expertas, aporta información adicional a la radiografía simple en las fases precoces de la artropatía.

El derrame articular aparece como anecoico o hipoecoico, y resulta desplazable por la compresión. La presencia de sangre reciente puede mostrarse como un derrame algo más ecogénico con ecos móviles en su interior (140).

La hipertrofia sinovial es más ecogénica que el derrame y no es compresible con la presión. Con el estudio Doppler esta sinovial agrandada muestra hipervascularización en las fases agudas y tras sinoviortesis, mientras que es hipovascular en las fases crónicas cuando la fibrosis ya está establecida (138, 141). La diferencia entre hemartrosis e hipertrofia sinovial es de gran interés para el manejo terapéutico, ya que permite optimizar los tratamientos sustitutivos.



**Figura 1.15.** Región anterior de rodilla. Plano sagital. Coexistencia de hemartrosis (*flechas superiores*) e hipertrofia sinovial (*flechas inferiores*).

El pinzamiento articular y la presencia de osteofitos marginales se correlacionan bien con lo observado en la radiografía simple (142).

#### *1.4.4 Escalas ecográficas*

El desarrollo tecnológico de los equipos de ultrasonografía y de los transductores lineares planos para el estudio de la patología musculoesquelética, junto con la necesidad de disponer de una técnica de imagen accesible e inocua para tomar decisiones rápidas en el manejo clínico y terapéutico de los pacientes hemofílicos, ha dado lugar al desarrollo de escalas ecográficas. Estas escalas se utilizan para el diagnóstico de la patología articular desde estadios precoces. Disponemos de escalas rápidas (como la POC-US y HEMO-ECO), que son las más utilizada por los clínicos (hematólogos, rehabilitadores y fisioterapeutas), y la escala HEAD-US, que requiere de un mayor entrenamiento en ecografía y con un protocolo más complejo (75, 110, 143-147).

Como ventajas, el uso de estas escalas supone la estandarización de protocolos así como la homogeneización de la interpretación, minimizando las limitaciones de la ecografía de ser operador-dependiente. Además, reducen los riesgos de infradiagnosticar ciertas lesiones y generar errores de interpretación, ya que requieren de un entrenamiento y permiten la asistencia en tiempo real. Como inconvenientes, requieren un entrenamiento largo para alcanzar una experiencia adecuada (75, 110, 143-147).

*Escalas rápidas: POC-US y HEMO-ECO*

Las escalas rápidas suponen el uso de la ecografía por profesionales sanitarios no especialistas en imagen médica, con el propósito de identificar la presencia o ausencia de un número limitado de hallazgos que no presentan dificultades relevantes para observarlos: presencia o ausencia de hemartros e hipertrofia sinovial. Supone el uso de planos específicos en el eje largo o sagital en las articulaciones diana. El examen mediante estas escalas rápidas puede llevarlo a cabo cualquier facultativo (no solo radiólogos) y en prácticamente cualquier lugar (en la consulta, en la sala de hospitalización o incluso en la cama del paciente). No incluye medidas y es una valoración únicamente cualitativa (144).

*Escala HEAD-US*

Los examinadores que utilizan el sistema HEAD-US deben seguir unas pautas establecidas para evaluar la sinovitis en los codos, rodillas y tobillos de los pacientes con hemofilia. Aunque ciertamente algo arbitrarias, estas reglas tienen como objeto mejorar la educación y la práctica, así como reducir la variabilidad en la interpretación de los resultados entre diferentes instituciones y personas, con diferentes habilidades profesionales y niveles de competencia. La validez de esta regla no representan un estándar aceptado para la interpretación de la sinovitis fuera del contexto HEAD-US (75, 110, 147).

**Tabla 1.7**

Escala HEAD-US

| <b>Actividad inflamatoria</b><br>Distensión articular |   | <b>Daño osteocondral</b><br>Superficies articulares   |   |
|---|---|---|---|
| <i>Derrame/sinovitis</i>                              |   | <i>Cartílago*</i>   |   |
| 0. Ausente  | 0 | 0. Normal   | 0 |
| 1. Moderado   | 1 | 1. Alteración de la ecoestructura o pérdida de espesor que afecta < 25 % de la superficie articular                   | 1 |
| 2. Importante   | 2 | 2. Pérdida parcial o completa del cartílago articular que afecta ≤ 50 % de la superficie articular                    | 2 |
|   |   | 3. Pérdida parcial o completa de la superficie articular que afecta > 50 % de la superficie articular                 | 3 |
|   |   | 4. Destrucción completa del cartílago con destrucción o ausencia completa del cartílago articular sobre la superficie | 4 |
| <i>Hipertrofia sinovial</i>                           |   | <i>Hueso</i>  |   |
| 0. Ausente/leve                                       | 0 | 0. Normal   | 0 |
| 1. Moderada   | 1 | 1. Irregularidad moderada del hueso subcondral con/sin osteofitos periarticulares                                     | 1 |
| 2. Importante   | 2 | 2. Alteración del hueso subcondral con/sin erosiones y presencia de osteofitos prominentes periarticulares            | 2 |

\* **Cartílago:** *codo:* vertiente anterior de la epífisis distal del húmero; *rodilla:* cartílago de la tróclea femoral; *tobillo:* cartílago que cubre la vertiente anterior de la cúpula astragalina.

**Nota:** Se trata de una escala aditiva. El *score* total representa la suma de las puntuaciones por las anomalías detectadas. El rango de los valores oscila entre 0 (mínimo) y 8 (máximo).

#### 1.4.5 Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) es la técnica de imagen de mayor resolución tisular de todas las modalidades que disponemos en la actualidad.

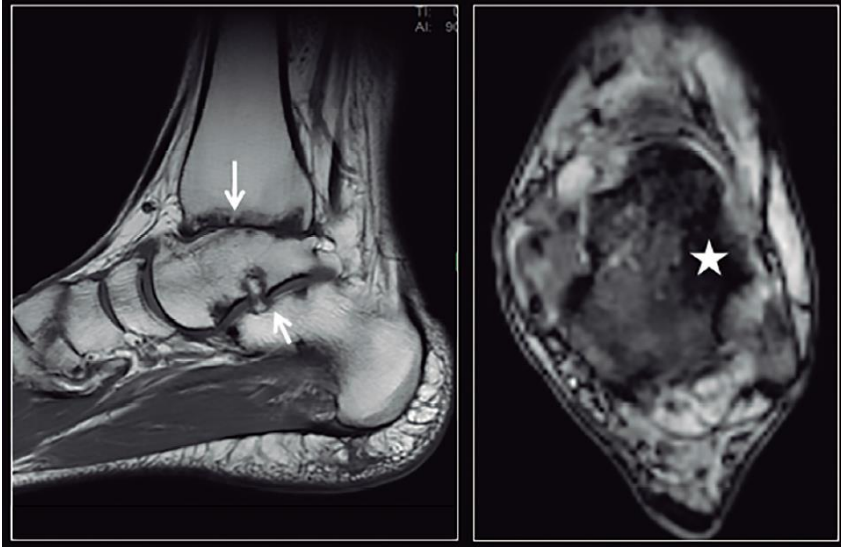
La RM se basa en el comportamiento de los protones de hidrógeno bajo la influencia de un campo magnético. Al aplicar un pulso de radiofrecuencia específico, los núcleos de hidrógeno absorben energía y entran en resonancia. Cuando cesa el pulso de radiofrecuencia, los protones se relajan y liberan el exceso energético como ondas de radiofrecuencia que inducen una señal eléctrica en una antena receptora. La codificación y transformación de

esta señal permite obtener una imagen de RM de la estructura estudiada (148).

Los diferentes tejidos y sus alteraciones muestran un comportamiento bastante específico en cada una de las secuencias empleadas de RM, lo que permite su identificación e interpretación (149-150). La observación de la grasa es muy precisa al observar áreas hiperintensas en todas las secuencias que se anulan cuando se utilizan técnicas de supresión grasa o pulsos de inversión específicos como en las imágenes STIR. El agua es hipointensa en las imágenes potenciadas T1, muy hiperintensa en T2 y no presenta captación de contraste. El músculo tiene una señal intermedia en imágenes obtenidas con secuencias potenciadas T1 y una señal baja en T2 debido a su alta estructuración tisular. El cartílago hialino, debido a su gran cantidad de agua extracelular ligada a estructuras de mucopolisacáridos/proteoglicanos se muestra brillante en las secuencias eco de gradiente (GRE), diferenciándolo claramente del hueso cortical y subcortical. Las estructuras con abundante tejido colágeno (tendones, fibrocartílago, ligamentos) y el hueso cortical aparecen hipointensos en todas las secuencias porque poseen un T2 muy corto que apenas genera una señal observable.

La administración de quelatos del gadolinio como contraste paramagnético intravenoso permite confirmar y analizar el componente sólido vascularizado de las estructuras, y detectar la hipertrofia y la vascularización de la sinovial.

Como norma general, las lesiones se caracterizan por un aumento de agua intracelular y extracelular, que conlleva a una hipointensidad en las secuencias RM potenciadas en T1 y una hiperintensidad en las potenciadas en T2 y STIR (149-151).



**Figura 1.16.** Artropatía hemofílica de tobillo avanzada. Plano sagital de tobillo potenciado en T1 (*izquierda*) y plano transversal de tobillo obtenido con una secuencia GRE (*derecha*). Las *flechas* señalan las erosiones articulares y el pinzamiento irregular de la interlínea articular. La *estrella* marca los restos hemosideróticos secundarios a hemartros previos.

La RM es, como ya se ha indicado, la técnica de imagen con una mayor resolución tisular. La RM permite visualizar de forma global las articulaciones con sus elementos óseos, partes blandas intraarticulares y elementos extraarticulares. Esta modalidad capaz de detectar signos precoces de afectación articular, tanto en la sinovial como en el cartílago, incluso antes de que exista repercusión clínica. Además, permite valorar el estadio en el que se encuentra el sangrado por el diferente comportamiento de señal que se observa con los cambios de estado en el proceso de degradación de la hemoglobina (152).

Los derrames muestran una señal superponible al líquido en las secuencias spin-eco (SE) potenciadas en T1 y T2, pero con una señal más baja en las imágenes eco de gradiente (GRE) por la presencia de sangre. La hi-

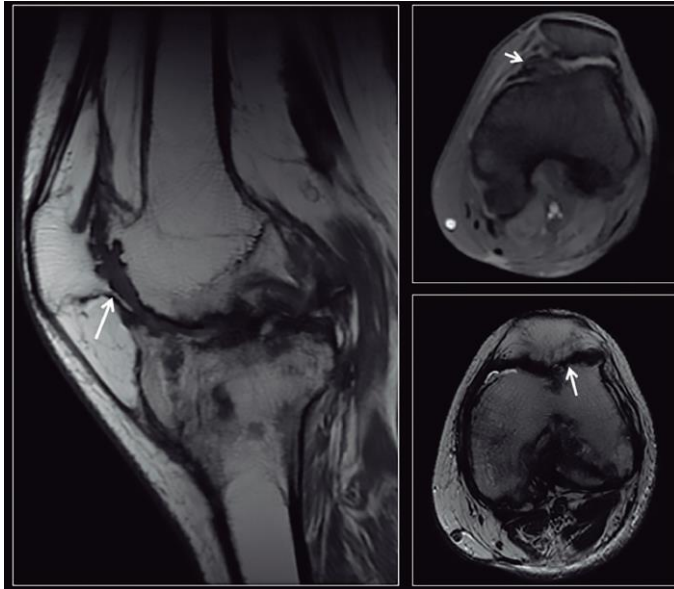
pertrofia sinovial es hiperintensa en imágenes T2-SE con supresión grasa (FS, *fat suppression*) aunque menos que el líquido. Ante la presencia de restos de hemosiderina la señal cae en todas las potenciaciones, especialmente en las secuencias GRE (153). El uso de gadolinio es controvertido, no considerándose necesaria su administración en la mayor parte de los casos (154-155).

El cartílago se visualiza mejor en secuencias DP-SE-FS y 3D-T1-GRE, mostrando diferentes grados de alteración de señal, irregularidad y ulceración. Estas alteraciones están generalmente asociadas a la presencia de quistes subcondrales, que pueden contener líquido y sinovial hipertrofiada (82, 148, 155).

**Tabla 1.8***Escala de Denver para RM*

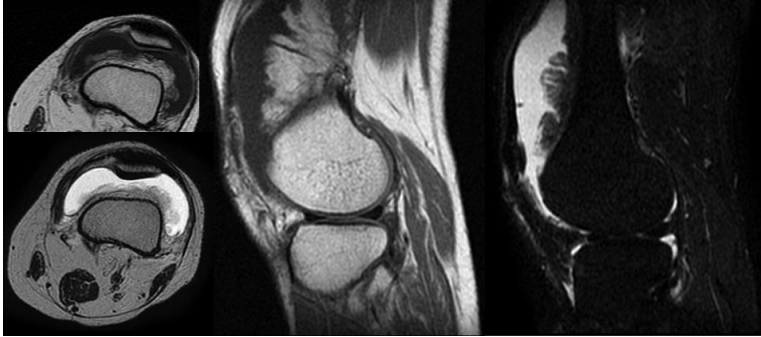
| Alteración                               | Hallazgo                              | Puntuación |
|--|---------------------------------------|------------|
| <b>Articulación normal</b>               |                                       | 0          |
| <b>Derrame Hemartrosis</b>               | Pequeño                               | 1          |
|  | Moderado                              | 2          |
|  | Importante                            | 3          |
| <b>Hipertrofia sinovial hemosiderina</b> | Escasa                                | 4          |
|  | Moderada                              | 5          |
|  | Importante                            | 6          |
| <b>Quistes subcondrales Erosiones</b>    | 1 quiste/erosión parcial superficie   | 7          |
|  | >1 quiste/erosión completa superficie | 8          |
| <b>Pérdida de cartílago</b>              | <50% pérdida                          | 9          |
|  | >50% pérdida                          | 10         |

La excelente resolución tisular de la RM permite una caracterización exacta de la patología articular, lo que ha permitido el desarrollo de escalas de valoración similares a las descritas con la radiografía simple. De entre ellas, la escala Denver es la más utilizada (156-157).



**Figura 1.17.** Artropatía hemofílica avanzada de rodilla. Imagen izquierda: las flechas señalan los prominentes osteofitos (*sagital T1*). Imagen superior derecha (*transversal GRE*) e inferior derecha (*transversal T1*): las flechas señalan los restos hemosideróticos en localización parapatelar medial y la irregularidad y pinzamiento articular con pérdida completa del espesor del cartílago articular.





**Figura 1.18.** *Imágenes de RM de rodilla: Imagen izquierda:* Planos transversales potenciados en T1 (superior) y T2 (inferior); *Imagen central:* Plano sagital potenciado en T1; *Imagen derecha:* Plano sagital con secuencia STIR. La hipertrofia lipomatosa sinovial en el receso suprapatelar y la grasa de la médula ósea muestran señal grasa hiperintensa en T1 y T2, y supresión de la señal grasa (hipointensidad) en STIR. El líquido articular muestra señal hiperintensa en T2 y STIR e hipointensa en T1.

## 1.5 Hipótesis de trabajo

El uso de la ecografía como prueba de primera elección en el diagnóstico de la artropatía hemofílica está emergiendo al estar disponible como herramienta accesible, inocua y de bajo coste en los centros de atención de pacientes con hemofilia. El uso de la ecografía en el diagnóstico de la artropatía hemofílica supone una mejora en el abordaje diagnóstico desde estadios precoces de la afectación articular y permite un control pormenorizado de las complicaciones y de la eficacia del tratamiento. Se hace por ello necesario establecer los protocolos de imagen de manera que se minimice al máximo la variabilidad inter e intraobservador.

Por otro lado, la RM es una excelente modalidad de imagen en la evaluación del daño articular en estos pacientes. El uso de un protocolo de RM

consensuado demostrará su adecuación en el diagnóstico y seguimiento de la artropatía hemofílica.

La valoración conjunta de los hallazgos en ambas técnicas de imagen, ecografía y RM, permitirá demostrar la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la ecografía frente a la RM considerada como prueba de referencia, esperándose que la ecografía ofrezca un alto rendimiento en el diagnóstico precoz, en la planificación terapéutica y en la monitorización del tratamiento.

*La hipótesis de este trabajo se centra en demostrar la precisión diagnóstica de la ecografía con respecto a la Resonancia Magnética como patrón de referencia en la afectación sinovial, condral y ósea subcondral en la afectación articular de la hemofilia.*

Como desarrollo de este trabajo, se pretende también establecer la correlación de la ecografía y la RM para conocer el grado de afectación articular en pacientes hemofílicos. Además, esta Tesis Doctoral pretende demostrar que el estudio ecográfico básico con los planos establecidos para las escalas rápidas (POC-US/HEMO-ECO) permite establecer la existencia o no de hemartros e hipertrofia sinovial y su correlación con la escala HEAD-US. Por último, también trataremos de demostrar la capacidad de la ecografía para la detección de hemosiderina intraarticular y el control de la eficacia del tratamiento, dada la controversia existente en las diferentes publicaciones de la literatura.

## 1.6 Interés clínico de la investigación

Hasta el momento, no tenemos conocimiento de que exista ningún trabajo publicado que demuestre la exactitud de la ecografía para identificar los signos precoces de la artropatía hemofílica comparativamente con la exploración de RM considerada como el patrón de referencia.

Tampoco existen publicaciones científicas que comparen los dos métodos radiológicos, ecografía y RM, en una población significativa de pacientes con hemofilia ni tampoco la variabilidad interobservador de la valoración ecográfica.

Además, en el caso de la correlación entre las escalas rápidas y HEAD-US, no se dispone de publicaciones que permitan establecer la sensibilidad de las escalas rápidas para establecer un diagnóstico exacto y el control de la respuesta al tratamiento.

Por último, se pretende generar evidencia sobre la rentabilidad diagnóstica de la ecografía en la detección de restos de hemosiderina dado que solo se ha constatado esta fiabilidad en las publicaciones de Zukotynsky et al. (158), Melchiorre et al. (159) y Doria et al. (153), estando rebatida por el resto de autores (42, 44, 69, 72, 75, 80-82, 100, 102, 110, 121, 127, 138, 140, 146-147).

Esta Tesis Doctoral desarrolla una investigación de gran interés al tratarse de un estudio de impacto clínico, desarrollo reciente y ámbito internacional. Sus conclusiones se espera permitan el acceso al diagnóstico por imagen en todos aquellos centros alejados de hospitales de referencia y sin disponibilidad de realizar exploraciones de RM, teniendo en cuenta que los pacientes hemofílicos requieren controles periódicos de forma estrecha.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia (IIS La Fe #2017/0341) (apéndice A.1).

## 2. OBJETIVOS

---

### 2.1 Objetivo principal

Establecer la precisión diagnóstica de la ecografía con respecto a la RM como patrón de referencia en la valoración de la afectación sinovial, condral y ósea subcondral de la afectación articular en pacientes con artropatía hemofílica.

### 2.2 Objetivos secundarios

1. Analizar la correlación diagnóstica entre la RM y la ecografía en el diagnóstico de signos precoces de la artropatía hemofílica.
2. Establecer la variabilidad interobservador en el diagnóstico mediante escalas de ecografía y RM.
3. Investigar mediante ecografía la sensibilidad de esta técnica empleando las escalas rápidas (HEMO-ECO/POC-US) comparativamente con la escala HEAD-US, valorando además su suficiencia en el diagnóstico de la artropatía hemofílica.
4. Determinar la capacidad de definición tisular de la ecografía en el diagnóstico de restos hemosideróticos en esta artropatía.



## 3. METODOLOGÍA

---

### 3.1 Pacientes

#### 3.1.1 Criterios de inclusión

Todos los pacientes elegibles incluidos en este estudio cumplieron con todos los criterios de inclusión que se describen a continuación:

- Pacientes con hemofilia A o B.
- Pacientes, o sus tutores legales en case necesario, capaces de comprender, de comunicarse y de firmar un consentimiento informado antes de la realización del estudio.
- Pacientes que en la misma semana hayan sido visitados en la consulta médica del servicio de rehabilitación, y que, por tanto, han sido sometidos recientemente a una exploración física pormenorizada, dejando constancia en la historia clínica del paciente.

#### 3.1.2 Criterios de exclusión

Los pacientes que cumplieron alguno de los siguientes requisitos fueron excluidos del estudio:

- Pacientes con coagulopatías diferentes a hemofilia A o B.

- Fallo técnico en la realización de la RM (fallo de la máquina con alteración de las imágenes o inclusión incompleta de la zona de estudio en RM).
- Fallo en el almacenamiento de las imágenes de ecografía o RM al PACS del hospital que haya impedido su valoración posterior radiológica.
- Pacientes no localizables, que rechazan someterse a la realización de alguna de las dos técnicas de imagen o se niegan a colaborar con el estudio.
- Pacientes con factores limitantes o de confusión evidentes para el estudio de las articulaciones diana de este estudio, incluyendo especialmente aquellos con:
  - Intervención quirúrgica previa o en breve en alguna de las articulaciones diana.
  - Material protésico o de osteosíntesis que pudiera condicionar artefactos de susceptibilidad magnética en el estudio de RM o alteraciones anatómicas de las partes blandas en la ecografía.

### *3.1.3 Población a estudio*

Durante el tiempo de recogida de casos, desde enero de 2017 hasta mayo de 2018, inicialmente se incluyeron de forma consecutiva 50 pacientes (100 estudios de ambas rodillas y 100 estudios de ambos tobillos) con hemofilia A o B. Todos los pacientes fueron atendidos en el Hospital Universitario y Politécnico (HUP) La Fe de Valencia. De estos 50 pacientes, se excluyeron 5 de ellos: uno porque se sometía durante la semana de la cita a tratamiento



con prótesis total de rodilla, otro porque desestimó acudir a la cita, otro por fallo técnico en la exploración de RM y 2 por pérdida de las imágenes al fallar su envío al PACS del hospital.

Así pues, finalmente la serie la constituyen 45 pacientes con estudios de RM y ecografía de ambas rodillas y tobillos, y que firmaron el consentimiento informado para la realización de las exploraciones y el estudio.

Se recogieron los datos clínicos de todos los pacientes, incluyendo el tipo de hemofilia (A, B) y su grado de severidad (leve, moderada o severa) en función del déficit de factor de la coagulación. Asimismo, se tomaron los datos demográficos de todos los pacientes (edad). Todos ellos fueron sometidos a anamnesis y exploración física completa siguiendo el protocolo clínico del Servicio de Coagulopatías del Hospital Universitario y Politécnico (HUP) La Fe. La Tabla 3.1 refleja la exploración clínica articular en estos pacientes.

### **3.2 Realización de ecografía**

A todos los pacientes se les realizó el estudio ecográfico en el Servicio de Radiología del HUP La Fe de Valencia.

Para la realización de todas las exploraciones ecográficas se utilizó una sonda lineal de alta resolución (12-18 Mhz) con el equipo Siemens ACUSON S2000.

El protocolo ecográfico incluyó en todos los pacientes adquisiciones en los planos establecidos en las escalas rápidas y los establecidos en el protocolo HEAD-US. Las escalas rápidas consisten en la realización de ecografía en modo B (escala de grises) siguiendo unos protocolos estandarizados que

**Tabla 3.1**

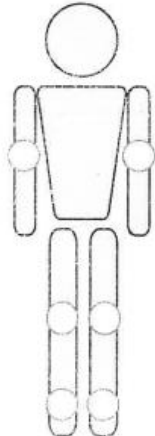
*Ficha de revisión anual*

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| <b>FICHA DE REVISIÓN ANUAL</b>                      |  | <b>Datos biográficos:</b>                              |  |
| FECHA visita: __/__/__                              |  | APELLIDOS  |  |
| Talla: ____ cm.    Peso: ____ kg.                   |  | Nombre   |  |
|   |  | Fecha nacimiento                                       |  |
| <b>Fecha última administración factor:</b> __/__/__ |  | <b>Localización último episodio hemorrágico</b>        |  |
| <b>Fecha de la última visita (FUV):</b> __/__/__    |  | <b>Fecha último episodio hemorrágico:</b>              |  |
| <b>Consumo factor desde FUV hasta hoy</b> _____     |  | <b>UI</b>  |  |
| <b>Tipo de hemofilia:</b>                           |  |  |  |
| Modalidad de tratamiento: Profilaxis / Demanda      |  |  |  |
| <b>Factor:</b> _____                                |  | <b>Consumo factor TOTAL (durante el periodo)</b> _____ |  |
|   |  | <b>UI</b>  |  |

|  | CODOOS |     | RODILLAS |     | TOBILLOS |     |     |     |     |     |
|--|--------|-----|----------|-----|----------|-----|-----|-----|-----|-----|
|  | Der    | Izq | Der      | Izq | Der      | Izq | Der | Izq | Der | Izq |
| Total hemartros (histórico)  |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| Puntuación*  |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| Nº Hemartros periodo   |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| Nº Hematomas   |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| <b>ARTROPATIA CLINICA</b>  |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| Presente (Si: <b>1</b> /No: <b>0</b> ) en:   |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| Score (1) Fecha:   |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| <b>Rx convencional</b>   |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| Presente (Si: <b>1</b> /No: <b>0</b> ) en  |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| Score (2) Fecha:   |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| <b>ARTROPATIA RMN</b>  |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| Presente (Si: <b>1</b> /No: <b>0</b> ) en  |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| Score (3) Fecha:   |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| <b>ALTERACIÓN ECOGRÁFICA</b>   |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| (4) Fecha: __/__/__  |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| Derrame (Si: <b>2</b> /No: <b>0</b> ) en   |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| Alteración estructural (Si: <b>1</b> /No: <b>0</b> ) en                                |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| (5) Score ECO (Artropatia) Fecha:  |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| <b>DENSITOMETRIA</b>   |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| ¿Alteración presente? NO: <b>0</b> / Sí <b>1</b> : osteopenia; <b>2</b> : osteoporosis |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |
| Fecha: __/__/__  |        |     |          |     |          |     |     |     |     |     |



Marcar **X**  
Articulaciones afectadas

**\*) Puntuación total hemartros histórico en cada articulación: 0= 0; 1= 1-3; 2=4-6; 3=7-9; 4=≥10**

- 1) Clinical score if available (Gilbert score, Gilbert MS. Semin Hemasr 1993; 30:2-6, or HHSI 2.1 of World Federation of Hemophilia; [http://www.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment\\_Tools/HHSI\\_Summary\\_Score.pdf](http://www.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment_Tools/HHSI_Summary_Score.pdf))
- 2) Radiological score if available (Pettersson score, Pettersson H, et al. Clin Orthop Relat Res 1980; 149: 153-9)
- 3) MRI score if available (Denver score, Nuss H, et al. Haemophilia 2000; 6: 658-63)
- 4) Evaluación de la presencia de efusión y anomalía estructural en tejidos
- 5) Evaluación de signos precoces de artropatia acorde a Score ecográfico (si se dispone de la evaluación)

**Observaciones:**

---

incluyen, en la rodilla, un plano sagital con el transductor sobre el receso suprapatelar; en el tobillo, un plano sagital con el transductor en el receso anterior tibioastragalino (coincidiendo con el plano del tendón extensor del hallux). Además se realizó el protocolo *Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound* (HEAD-US), tanto en las rodillas como en los tobillos (apéndice A.4).

*Protocolo de rodilla:*

Se le pide al paciente que se acueste en la camilla de exploración manteniendo la rodilla con una flexión de 30-40 °.

- A. Imagen anterior sagital media del US muestra la rótula (1) y el fémur distal (2). Aparece el receso suprapatelar (*flechas*) como una banda lineal hipoeoica ubicada debajo del tendón del cuádriceps (Qt), entre las almohadillas de grasa suprapatelar (3) y prefemoral (4).
- B. Imagen transversal anterolateral; muestra la articulación patelofemoral y el receso parapatelar lateral (*flecha vacía*) ubicado entre el retináculo rotuliano lateral (*puntas de flecha*) y el cóndilo femoral lateral.
- C. Imagen transversal ecográfica de la tróclea femoral en el grado máximo de flexión de la rodilla. Aspecto medial (5) y lateral (6) de la tróclea están revestidos por una gruesa banda de cartílago (*flechas*).
- D. La imagen sagital sobre el espacio femorotibial medial muestra el menisco medial (*asterisco*). Los límites (*puntas de flecha abiertas*) del fémur (2) y la tibia (7) son regulares y planos hasta el espacio articular.

*Protocolo de tobillo:*

Se le pide al paciente que se tumbe en la camilla con flexión de rodilla y apoyo plantar.

- A. Imagen anterior sagital media sobre la articulación tibiotalar (*flecha vacía*); muestra la epífisis tibial distal y el astrágalo, esta última consta de tres partes: la cúpula convexa (2) cubierta con *cartílago (flecha estrecha)*, el cuello cóncavo (3) y la cabeza prominente (4). Más distalmente, se observa el aspecto dorsal de la articulación talonavicular (*puntas de flecha*). La almohadilla adiposa anterior (*asteriscos*) se extiende sobre el domo talar y el cuello.
- B. La imagen anterior transversal sobre el domo talar revela una superficie ósea plana (*flechas*) cubierta con una fina capa de cartílago.
- C. Imagen transversal lateral sobre el seno del tarso; el maléolo lateral (5), el cuello talar posterior y el calcáneo (6) anteriormente son las principales referencias para identificar el receso anterior de las articulaciones subtalares. El seno del tarso es un espacio lleno de grasa y se ve hiperecoico normalmente.
- D. Imagen sagital media posterior sobre el tendón de Aquiles (AT). Debajo de este tendón, la almohadilla adiposa preaquílea (grasa de Kager) (KFP) y el flexor del hallux, se encuentran los flexores largos (FHL). El receso posterior de la articulación tibiotalar (*flecha vacía*) se encuentra entre el maléolo posterior (1) y el aspecto posterior de la cúpula talar (2), debajo de la almohadilla adiposa posterior (*asterisco*); el receso posterior de la articulación subtalar se encuentra entre el astrágalo y

---

el calcáneo (8). Un proceso posterior prominente del astrágalo (*punta de flecha blanca*) puede imitar un osteofito.

La prueba no requirió preparación especial por parte del paciente. No se administró contraste ecográfico ni ningún otro tipo de medicamento.

Para la ecografía, los pacientes se colocaron en la camilla de la sala de exploración en decúbito supino. Para la obtención de las imágenes de ambas rodillas se pidió al paciente que realizara una flexión de rodilla de entre 30° y 40°. Para la obtención de las imágenes de los tobillos se requirió flexión completa de la rodilla con apoyo plantar de los pies.

### **3.3 Realización del estudio de RM**

A todos los pacientes del estudio se les realizó una RM de alta resolución en el equipo de alta intensidad de campo (3T) situada en el Área Clínica de Imagen Médica (ACIM) del HUP La Fe de Valencia. La exploración de RM se realizó el mismo día que el estudio de ecografía.

En todos los pacientes se realizó un protocolo estándar que incluye las siguientes secuencias, además de los localizadores:

a) *Para las rodillas:*

- Sagital DP FS; FOV 20 cm; grosor de corte 3.5 mm
- Axial FSE- T2; FOV 18 cm; grosor de corte 3.5 mm
- Axial GRE; FOV 26 cm; grosor de corte 3.5 mm

b) *Para los tobillos:*

- Sagital DP FS; FOV 18 cm; grosor de corte 3 mm

- Coronal FSE- T2; FOV 18 cm; grosor de corte 3.5 mm
- Coronal GRE; FOV 32 cm; grosor de corte 4 mm

Las secuencias se realizaron por separado para cada articulación empleando bobinas de superficie específicas para conseguir una alta resolución espacial. Así mismo, se utiliza la misma geometría (mismo FOV, número de cortes y espesor de corte) para las dos rodillas y para los dos tobillos con la intención de facilitar las comparaciones. Los protocolos de exploración están desarrollados en el apéndice A.3.

No se requirió ninguna preparación especial ni se administró contraste paramagnético u otros medicamentos.

### **3.4 Variables analizadas**

Una vez realizadas las exploraciones de ecografía y RM, las imágenes se analizaron por 2 radiólogos de forma independiente, no siendo ninguno de ellos conocedores de la situación clínica del paciente. Ambos radiólogos tenían una experiencia superior a 3 años en el uso de ecografía y en la interpretación de imágenes de RM. Además, los dos radiólogos habían sido entrenados en la interpretación de las escalas ecográficas (escalas rápidas y escala HEAD-US) y en las escalas de RM (Denver).

En todos los pacientes incluidos se analizó mediante ecografía y RM la presencia y grado de derrame articular, la presencia o no de hipertrofia sinovial, la afectación condral y el daño óseo. Se siguió esta planilla de lectura radiológica con una estratificación semicuantitativa de la afectación:

### ***Actividad inflamatoria***

#### *Derrame articular/Hemartros:*

- Ausente (0)
- Moderado (1)
- Severo (2)

#### *Hipertrofia sinovial*

- Ausente (0)
- Moderado (1)
- Severo (2)

### ***Afectación osteocondral***

#### *Cartílago*

- Alteración de la ecoestructura o pérdida de espesor que afecta <25% de la superficie articular (1).
- Pérdida parcial o completa del cartílago articular que afecta  $\leq 50\%$  de la superficie articular (2).
- Pérdida parcial o completa de la superficie articular que afecta >50% de la superficie articular (3).
- Destrucción completa del cartílago con ausencia completa del cartílago articular sobre la superficie ósea (4).

#### *Hueso*

- Normal (1).
- Irregularidad moderada del hueso subcondral con/sin osteofitos periarticulares (2).
- Alteración del hueso subcondral con/sin erosiones y presencia de osteofitos prominentes periarticulares (3).

**Tabla 3.2**

*Protocolo RM y escala Denver*

| <b>Hallazgos / Criterio puntuación</b>    | <b>RD</b> | <b>RI</b> | <b>TD</b> | <b>TI</b> |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <i>Articulación normal (0 puntos)</i>     |           |           |           |           |
| <i>Derrame/hemartrosis</i>                |           |           |           |           |
| Leve (1)                                  |           |           |           |           |
| Moderado (2)                              |           |           |           |           |
| Grande (3)                                |           |           |           |           |
| <i>Hiperplasia sinovial/hemosiderina</i>  |           |           |           |           |
| Pequeña (4)                               |           |           |           |           |
| Moderada (5)                              |           |           |           |           |
| Grande (6)                                |           |           |           |           |
| <i>Quistes/erosiones</i>                  |           |           |           |           |
| 1 quiste o erosión parcial superficie (7) |           |           |           |           |
| Más de 1 quiste o erosión completa (8)    |           |           |           |           |
| <i>Pinzamiento del espacio articular</i>  |           |           |           |           |
| Pérdida o pinzamiento < 50% (9)           |           |           |           |           |
| Pinzamiento > 50% (10)                    |           |           |           |           |
| <b>Puntuación</b>                         |           |           |           |           |
| <b>TOTAL GLOBAL</b>                       |           |           |           |           |



**Tabla 3.3***Protocolo y escala HEAD-US*

| <b>Hallazgos / Puntuación</b>  | <b>RD</b> | <b>RI</b> | <b>TD</b> | <b>TI</b> |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>ACTIVIDAD INFLAMATORIA - <i>Distensión articular</i></b>                      |           |           |           |           |
| <b>Sinovitis</b>   |           |           |           |           |
| Ausente / mínima (0)   |           |           |           |           |
| Leve / moderada (1)  |           |           |           |           |
| Severa (2)   |           |           |           |           |
| <b>DAÑO OSTEOCONDRALE - <i>Superficies articulares</i></b>                       |           |           |           |           |
| <b>Cartílago</b>   |           |           |           |           |
| Normal (0)   |           |           |           |           |
| Alteración ecoestructura o pérdida espesor afecta < 25% superficie articular (1) |           |           |           |           |
| Pérdida parcial o completa cartílago articular afecta ≤ 50% (2)                  |           |           |           |           |
| Afecta > 50% superficie articular (3)  |           |           |           |           |
| Destrucción o ausencia completa cartílago articular sobre superficie ósea (4)    |           |           |           |           |
| <b>Hueso</b>   |           |           |           |           |
| Normal (0)   |           |           |           |           |
| Irregularidad hueso subcondral con o sin osteofitos (1)                          |           |           |           |           |
| Alteración subcondral con o sin erosiones y osteofitos prominentes (2)           |           |           |           |           |
| <b>Total por articulación</b>  |           |           |           |           |
| <b>TOTAL GLOBAL</b>  |           |           |           |           |

### **3.5 Análisis estadístico**

#### *3.5.1 Conversión de escalas*

Ambas escalas difieren en la puntuación de cada apartado. Además, la escala HEAD-US es de tipo aditiva mientras que la escala de Denver es de tipo progresiva. Por tanto, con la finalidad de poder comparar ambas escalas, es necesario realizar una conversión de sus puntuaciones. La conversión utilizada ha sido la siguiente:

- *Denver derrame*
  - Una puntuación de 1 o 2 en Denver se recodifica a 1.
  - Una puntuación de 3 en Denver se recodifica a 2.
- *Denver hiperplasia*
  - Una puntuación de 4 o 5 en Denver se recodifica como un 1 en derrame.
  - Una puntuación de 6 en Denver se recodifica como un 2 en derrame.
- *Denver quistes*
  - Una puntuación de 7 en Denver se recodifica como un 1 en hueso.
  - Una puntuación de 8 en Denver se recodifica como un 2 en hueso.
- *Denver pinzamiento*
  - Una puntuación de 9 en Denver se recodifica como un 1 en cartílago.
  - Una puntuación de 10 en Denver se recodifica como un 2 en cartílago.

- 
- *HEAD-US cartílago*
    - Una puntuación de 1 o 2 en HEAD-US se recodifica como un 1.
    - Una puntuación de 3 o 4 en HEAD-US se recodifica como un 2.

### 3.5.2 Variables del estudio

Las variables de la muestra fueron la edad y el tipo de hemofilia.

Se evaluaron rodillas y tobillos en los pacientes incluidos en el estudio mediante las escalas HEAD-US y Denver. El análisis se llevó a cabo por dos observadores distintos.

### 3.5.3 Análisis estadístico

Todos los análisis se han realizado mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics (IBM Corp, Armonk, Nueva York, Estados Unidos, versión 24) con licencia de la Universidad de Valencia.

Para el análisis descriptivo de la muestra se ha utilizado la media, la desviación estándar, el mínimo, el máximo y frecuencias.

Puesto que las diferentes variables de las escalas HEAD-US y Denver son de tipo categórico, se ha estudiado la asociación o relación entre ambas escalas utilizando las tablas de contingencia, así como los estadísticos Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) y coeficiente de contingencia corregido (C).

El nivel de acuerdo entre observadores se ha realizado mediante las tablas de contingencia y los estadísticos Chi-cuadrado, Kappa de Cohen (K) y Tau-b de Kendall (T).

El nivel de significancia para los test estadísticos se estableció en  $p < 0,05$ .

Para interpretar los estadísticos coeficiente de contingencia corregido (C), Kappa de Cohen (K) y Tau-b de Kendall (T) se ha seguido la siguiente escala:

- 0,00: No existe relación o asociación.
- 0,10: Relación muy baja.
- 0,25: Relación baja.
- 0,50: Relación media.
- 0,75: Relación alta.
- 0,90: Relación muy alta.
- 1,00: Relación perfecta.

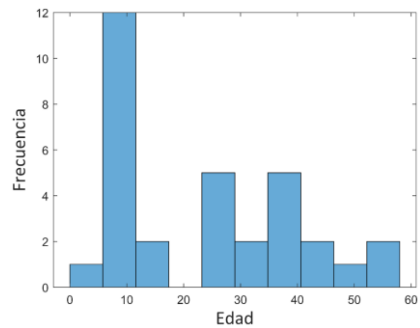
Los valores diagnósticos de la escala HEAD-US se analizaron mediante la sensibilidad y especificidad, así como mediante los valores predictivos positivos y negativos:

- *Sensibilidad*: Capacidad de la escala HEAD-US para detectar la **presencia** de derrame o alteraciones en cartílago y hueso.
- *Especificidad*: Capacidad para detectar la **ausencia** de derrame o alteraciones en cartílago y hueso.
- *Valor predictivo positivo*: Probabilidad real de **presentar** alteración si se ha detectado mediante HEAD-US.
- *Valor predictivo negativo*: Probabilidad real de **no presentar** alteración si **no** se ha detectado mediante HEAD-US.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Pacientes

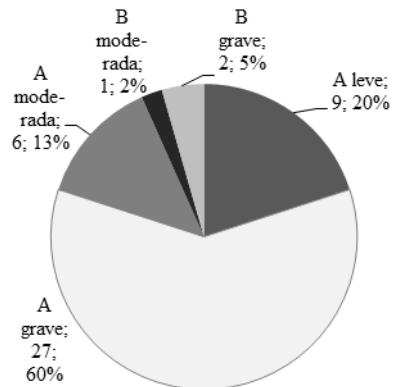
Se incluyen finalmente en el estudio un total de 45 pacientes con hemofilia. Se evaluaron un total de 90 rodillas y 90 tobillos. La edad media y su desviación estándar fue de 24,1 ( $\pm 15,0$ ) años, con un mínimo de 4 y un máximo de 58 años. En la Figura 4.1 se muestra la distribución por la edad.



**Figura 4.1.** Histograma de la edad de los pacientes

### 4.2 Tipos de hemofilia

La Figura 4.2 muestra que el 60% de los pacientes evaluados tenían hemofilia tipo A grave, el 13% tipo A moderada, el 20% tipo A leve, el 5% hemofilia tipo B grave y el 2% restante hemofilia tipo B moderada.



**Figura 4.2.** Distribución del tipo de hemofilia.

### 4.3 Análisis de asociación cualitativo entre las escalas HEAD-US y Denver

En la Tabla 4.1 se muestran los resultados de la asociación entre escalas en la determinación del derrame en la articulación de las rodillas. En 38 de las 90 rodillas analizadas no se observó derrame, en 31 de los casos se obtuvo una puntuación de 1 y, en 1 caso se obtuvo una puntuación de 2 según ambas escalas. En 16 rodillas se detectó un derrame puntuado con 1 punto según Denver que no fue detectado con HEAD-US. En 3 casos se otorgó una puntuación de 1 punto según HEAD-US que fue puntuado con un 0 en Denver. La asociación entre ambas escalas resultó significativa ( $p < 0,001$ ) y con una correlación alta (Coeficiente de contingencia corregido,  $C = 0,83$ ).

**Tabla 4.1**

*Resultados del análisis de relación entre las escalas HEAD-US y Denver en la valoración del derrame en rodillas*

|         |   | DENVER |       |      | Total  | Chi-cuadrado, significación y coeficiente de contingencia |
|---------|---|--------|-------|------|--------|---|
|         |   | 0      | 1     | 2    |        |   |
| HEAD-US | 0 | 38     | 16    | 0    | 54     | $\chi^2(4) = 77,10$<br>$p < 0,001$<br>$C = 0,83$          |
|         |   | 42,2%  | 17,8% | 0,0% | 60,0%  |   |
|         | 1 | 3      | 31    | 0    | 34     |   |
|         |   | 3,3%   | 34,4% | 0,0% | 37,8%  |   |
|         | 2 | 0      | 1     | 1    | 2      |   |
|         |   | 0,0%   | 1,1%  | 1,1% | 2,2%   |   |
| Total   |   | 41     | 48    | 1    | 90     |   |
|         |   | 45,6%  | 53,3% | 1,1% | 100,0% |   |

En la Tabla 4.2 se muestran los resultados de la asociación entre escalas en la valoración del cartílago en las rodillas. En 71 de las 90 rodillas analizadas no se observó derrame, en 2 de los casos se obtuvo una puntuación de 1 y, en 10 casos, una puntuación de 2 según ambas escalas. En 3 de las rodillas se detectó una afectación condral puntuado con 1 punto según Denver que no fue detectado con HEAD-US. En 2 casos se otorgó una puntuación de 1 punto según HEAD-US que fue puntuado con un 0 en Denver. La asociación entre ambas escalas resultó muy significativa ( $p < 0,001$ ) con una relación alta (Coeficiente de contingencia corregido,  $C = 0,86$ ).

**Tabla 4.2**

*Resultados del análisis de relación entre las escalas HEAD-US y Denver en la valoración del cartílago en rodillas*

|         |   | DENVER |      |       | Total  | Chi-cuadrado, significación y coeficiente de contingencia |
|---------|---|--------|------|-------|--------|---|
|         |   | 0      | 1    | 2     |        |   |
| HEAD-US | 0 | 71     | 3    | 1     | 75     | $\chi^2(4) = 86,75$<br>$p < 0,001$<br>$C = 0,86$          |
|         |   | 78,9%  | 3,3% | 1,1%  | 83,3%  |   |
|         | 1 | 2      | 2    | 0     | 4      |   |
|         |   | 2,2%   | 2,2% | 0,0%  | 4,4%   |   |
|         | 2 | 0      | 1    | 10    | 11     |   |
|         |   | 0,0%   | 1,1% | 11,1% | 12,2%  |   |
| Total   |   | 73     | 6    | 11    | 90     |   |
|         |   | 81,1%  | 6,7% | 12,2% | 100,0% |   |

En la Tabla 4.3 se muestran los resultados de la asociación entre las escalas para la valoración de la afectación subcondral en las rodillas. En 73 de las 90 rodillas analizadas la puntuación fue de 0, en 1 de los casos se obtuvo

una puntuación de 1 y, en 10 casos se observó una puntuación de 2 según ambas escalas. En 2 de las rodillas se detectó una afectación subcondral con 1 punto según Denver que no se consideró con HEAD-US. En 1 caso se otorgó una puntuación de 1 punto según HEAD-US que fue considerado como 0 en la escala Denver. La asociación entre ambas escalas resultó significativa ( $p < 0,001$ ) y su relación alta (Coeficiente de contingencia corregido,  $C = 0,84$ ).

**Tabla 4.3**

*Resultados del análisis de relación entre las escalas HEAD-US y Denver en la valoración del hueso en rodillas*

|         |   | DENVER |       |       | Total  | Chi-cuadrado, significación y coeficiente de contingencia |
|---------|---|--------|-------|-------|--------|---|
|         |   | 0      | 1     | 2     |        |   |
| HEAD-US | 0 | 73     | 2     | 1     | 76     | $\chi^2(4) = 80,91$<br>$p < 0,001$<br>$C = 0,84$          |
|         |   | 81,1%  | 2,2%  | 1,1%  | 84,4%  |   |
|         | 1 | 1      | 1     | 2     | 4      |   |
|         |   | 1,1%   | 1,1%  | 2,2%  | 4,4%   |   |
|         | 2 | 0      | 0     | 10    | 10     |   |
| 0,0%    |   | 0,0%   | 11,1% | 11,1% |        |   |
| Total   |   | 74     | 3     | 13    | 90     |   |
|         |   | 82,2%  | 3,3%  | 14,4% | 100,0% |   |

En la Tabla 4.4 se muestran los resultados de la asociación entre escalas en la determinación del derrame en la articulación de los tobillos. En 47 de los 90 tobillos analizadas se obtuvo una puntuación de 0, en 19 de los casos se obtuvo una puntuación de 1 y en ningún caso se otorgó una puntuación de 2 para ambas escalas. En 17 tobillos se detectó un derrame pun-



tuado como 1 según Denver, aunque este derrame no fue detectado con HEAD-US. En 2 casos se otorgó una puntuación de 1 punto según HEAD-US que fue puntuado con un 0 en Denver. La asociación entre ambas escalas resultó significativa ( $p < 0,001$ ), siendo su correlación solo media (Coeficiente de contingencia corregido,  $C = 0,59$ ).

El hecho de que en 17 tobillos se atribuyera derrame con puntuación de 1 en Denver y 0 en HEAD-US puede explicarse por la presencia de este derrame en la región subastragalina, no abordada mediante el estudio ecográfico.

**Tabla 4.4**

*Resultados del análisis de relación entre las escalas HEAD-US y Denver en la valoración del derrame en tobillos*

|         |   | DENVER |       |      | Total  | Chi-cuadrado, significación y coeficiente de contingencia |
|---------|---|--------|-------|------|--------|---|
|         |   | 0      | 1     | 2    |        |   |
| HEAD-US | 0 | 47     | 17    | 1    | 65     | $\chi^2(4) = 27,39$<br>$p < 0,001$<br>$C = 0,59$          |
|         |   | 52,2%  | 18,9% | 1,1% | 72,2%  |   |
|         | 1 | 2      | 19    | 1    | 22     |   |
|         |   | 2,2%   | 21,1% | 1,1% | 24,4%  |   |
|         | 2 | 1      | 2     | 0    | 3      |   |
|         |   | 1,1%   | 2,2%  | 0,0% | 3,3%   |   |
| Total   |   | 50     | 38    | 2    | 90     |   |
|         |   | 55,6%  | 42,2% | 2,2% | 100,0% |   |

En la Tabla 4.5 se muestran los resultados de la asociación entre escalas en la valoración del cartílago en los tobillos. En el 60% de las rodillas analizadas se obtuvo una puntuación de 0, en 4 de los casos se obtuvo una

puntuación de 1 y en 22 casos una puntuación de 2 según ambas escalas. En 1 de los tobillos se detectó una afectación condral puntuado con 1 según Denver que no se detectó con HEAD-US. En 1 caso se otorgó una puntuación de 1 según HEAD-US que fue sin embargo puntuado con 0 en Denver. La asociación entre ambas escalas resultó estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) y su correlación se consideró como alta (Coeficiente de contingencia corregido,  $C = 0,87$ ).

**Tabla 4.5**

*Resultados del análisis de relación entre las escalas HEAD-US y Denver en la valoración del cartílago en tobillos*

|         |   | DENVER |      |       | Total  | Chi-cuadrado, significación y coeficiente de contingencia |
|---------|---|--------|------|-------|--------|---|
|         |   | 0      | 1    | 2     |        |   |
| HEAD-US | 0 | 54     | 1    | 0     | 55     | $\chi^2(4) = 89,79$<br>$p < 0,001$<br>$C = 0,87$          |
|         |   | 60,0%  | 1,1% | 0,0%  | 61,1%  |   |
|         | 1 | 1      | 4    | 4     | 9      |   |
|         |   | 1,1%   | 4,4% | 4,4%  | 10,0%  |   |
|         | 2 | 2      | 2    | 22    | 26     |   |
|         |   | 2,2%   | 2,2% | 24,4% | 28,9%  |   |
| Total   |   | 57     | 7    | 26    | 90     |   |
|         |   | 63,3%  | 7,8% | 28,9% | 100,0% |   |

En la Tabla 4.6 se muestran los resultados de la asociación entre escalas en la valoración de la afectación subcondral en los tobillos. En el 60% de los tobillos analizados se obtuvo una puntuación de 0, observándose en 2 de los casos una puntuación de 1 y en 22 una puntuación de 2 según ambas escalas. En 1 de los tobillos se detectó una afectación subcondral con 1 pun-

to según Denver, no detectado con HEAD-US. En ningún caso se otorgó una puntuación de 1 según HEAD-US que fuera puntuado con 0 por Denver. La asociación entre ambas escalas resultó también muy significativa ( $p < 0,001$ ). Su relación también ha sido alta (Coeficiente de contingencia corregido,  $C=0,84$ ).

**Tabla 4.6**

*Resultados del análisis de relación entre las escalas HEAD-US y Denver en la valoración del hueso en tobillos*

|         |   | DENVER |      |       | Total  | Chi-cuadrado, significación y coeficiente de contingencia |
|---------|---|--------|------|-------|--------|---|
|         |   | 0      | 1    | 2     |        |   |
| HEAD-US | 0 | 54     | 1    | 0     | 55     | $\chi^2(4) = 80,30$<br>$p < 0,001$<br>$C = 0,84$          |
|         |   | 60,0%  | 1,1% | 0,0%  | 61,1%  |   |
|         | 1 | 0      | 2    | 6     | 8      |   |
|         |   | 0,0%   | 2,2% | 6,7%  | 8,9%   |   |
|         | 2 | 2      | 3    | 22    | 27     |   |
|         |   | 2,2%   | 3,3% | 24,4% | 30,0%  |   |
| Total   |   | 56     | 6    | 28    | 90     |   |
|         |   | 62,2%  | 6,7% | 31,1% | 100,0% |   |

En resumen, se obtuvo una asociación alta (Coeficiente de contingencia corregido,  $C=0,84$ ) y estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre ambas escalas en las variables derrame, cartílago y hueso en rodillas. En el caso del derrame en tobillos se obtuvo una asociación media (Coeficiente de contingencia corregido,  $C=0,59$ ).

#### **4.4 Valores diagnósticos de la escala HEAD-US**

En las Tablas 4.7 y 4.8 se muestran los valores diagnósticos de la escala HEAD-US en rodillas y tobillos respectivamente.

**Tabla 4.7**

*Valores diagnósticos de la escala HEAD-US en rodillas*

|                               | <b>Derrame</b> | <b>Condral</b> | <b>Hueso</b> |
|-------------------------------|----------------|----------------|--------------|
| Sensibilidad (%)              | 67,3           | 76,5           | 81,3         |
| Especificidad (%)             | 92,7           | 97,3           | 98,6         |
| Valor predictivo positivo (%) | 91,7           | 86,7           | 92,9         |
| Valor predictivo negativo (%) | 70,4           | 94,7           | 96,1         |
| Prevalencia                   | 54,4           | 18,9           | 17,8         |

HEAD-US tiene un valor de especificidad alto en rodilla, superior al 90 %, en la detección de derrame o alteraciones en cartílago y hueso. Sin embargo, el valor de sensibilidad es menor, detectándose solo del 67,3 % de los derrames. En general, los valores predictivos son altos, siendo el valor predictivo negativo en derrame el valor más bajo. Esto indica que la probabilidad de no presentar derrame cuando así lo indica HEAD-US, es del 70,4 %. El 29,6 % restante serían derrames no detectados por HEAD-US.

La prevalencia más alta se da en derrame, es decir, en el 54,4 % de los casos la rodilla presentaba un derrame. La prevalencia de alteraciones en cartílago y hueso es baja, menor al 20 %.

**Tabla 4.8***Valores diagnósticos de la escalas HEAD-US en tobillos*

|                               | <b>Derrame</b> | <b>Condral</b> | <b>Hueso</b> |
|-------------------------------|----------------|----------------|--------------|
| Sensibilidad (%)              | 55,0           | 97,0           | 97,1         |
| Especificidad (%)             | 94,0           | 94,7           | 96,4         |
| Valor predictivo positivo (%) | 88,0           | 91,4           | 94,3         |
| Valor predictivo negativo (%) | 72,3           | 98,2           | 98,2         |
| Prevalencia (%)               | 44,4           | 36,7           | 37,8         |

HEAD-US presenta valores de especificidad altos en tobillo, superior al 90 %, en la detección de derrame o alteraciones en cartílago y hueso. El valor de sensibilidad es alto en la detección de alteraciones en cartílago y hueso, pero bajo en la detección de derrames. Igual que en rodillas, en general los valores predictivos son altos, siendo el valor predictivo negativo en derrame el valor más bajo.

La prevalencia en derrame en tobillos es del 44,4 %, menor que en rodillas. Sin embargo, la prevalencia de alteraciones en cartílago y hueso es mayor en tobillos (>36 %) que en rodillas.

#### **4.5 Análisis del nivel de acuerdo entre observadores**

El acuerdo entre observadores en la determinación del derrame articular en las rodillas utilizando la escala HEAD-US se muestra en la Tabla 4.9.

Ambos observadores asignaron 0 puntos en un 58% de las rodillas estudiadas, una puntuación de 1 en 30 casos y una puntuación de 2 en 1 caso. En 7 casos las puntuaciones otorgadas por ambos observadores no coincidieron. El nivel de acuerdo entre ambos observadores resultó significativo

( $p < 0,001$ ), siendo considerado alto este nivel de acuerdo (Kappa de Kohen  $K = 0,84$  y Tau-b de Kendall  $T = 0,82$ ).

**Tabla 4.9**

*Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala HEAD-US en la valoración del derrame en rodillas*

|              |   | Observador 2 |       |      | Total  | Chi-cuadrado, significación, Kappa y Tau                        |
|--------------|---|--------------|-------|------|--------|---|
|              |   | 0            | 1     | 2    |        |   |
| Observador 1 | 0 | 52           | 2     | 0    | 54     | $\chi^2(4) = 110,25$<br>$p < 0,001$<br>$K = 0,84$<br>$T = 0,82$ |
|              |   | 57,8%        | 2,2%  | 0,0% | 60,0%  |   |
|              | 1 | 4            | 30    | 0    | 34     |   |
|              |   | 4,4%         | 33,3% | 0,0% | 37,8%  |   |
|              | 2 | 1            | 0     | 1    | 2      |   |
|              |   | 1,1%         | 0,0%  | 1,1% | 2,2%   |   |
| Total        |   | 57           | 32    | 1    | 90     |   |
|              |   | 63,3%        | 35,6% | 1,1% | 100,0% |   |

El nivel de acuerdo entre los dos observadores en la valoración del cartílago articular en las rodillas utilizando la escala HEAD-US se muestra en la Tabla 4.10.

Ambos observadores asignaron 0 puntos en 75 de las 90 rodillas estudiadas, (lo que corresponde a un 83%); una puntuación de 1 en 3 de los casos y una puntuación de 2 en 10 casos. En 2 de los casos las puntuaciones otorgadas por ambos observadores no coincidieron, pese a lo cual el nivel de acuerdo entre ambos observadores resultó significativo ( $p < 0,001$ ) y la concordancia alta (Kappa de Kohen  $K = 0,92$  y Tau-b de Kendall  $T = 0,99$ ).

**Tabla 4.10**

*Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala HEAD-US en la valoración del cartilago en rodillas*

|              |   | Observador 2 |      |       | Total  | Chi-cuadrado,<br>significación,<br>Kappa y Tau                  |
|--------------|---|--------------|------|-------|--------|---|
|              |   | 0            | 1    | 2     |        |   |
| Observador 1 | 0 | 75           | 0    | 0     | 75     | $\chi^2(4) = 129,10$<br>$p < 0,001$<br>$K = 0,92$<br>$T = 0,99$ |
|              |   | 83,3%        | 0,0% | 0,0%  | 83,3%  |   |
|              | 1 | 0            | 3    | 1     | 4      |   |
|              |   | 0,0%         | 3,3% | 1,1%  | 4,4%   |   |
|              | 2 | 0            | 1    | 10    | 11     |   |
|              |   | 0,0%         | 1,1% | 11,1% | 12,2%  |   |
| Total        |   | 75           | 4    | 11    | 90     |   |
|              |   | 83,3%        | 4,4% | 12,2% | 100,0% |   |

El acuerdo entre observadores en la valoración de la afectación subcondral en rodillas utilizando la escala HEAD-US se muestra en la Tabla 4.11.

Ambos observadores asignaron con 0 puntos en el 85% de las rodillas estudiadas, otorgando una puntuación de 1 en 2 casos y una puntuación de 2 en 10 casos. En 2 de los casos las puntuaciones otorgadas por ambos observadores no coincidieron. El nivel de acuerdo entre ambos observadores resultó significativo ( $p < 0,001$ ) con un nivel de acuerdo alto (Kappa de Kohen  $K = 0,92$  y Tau-b de Kendall  $T = 0,96$ ).

El nivel de acuerdo entre observadores en la determinación del derrame en tobillos utilizando la escala HEAD-US se muestra en la Tabla 4.12.

**Tabla 4.11**

*Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala HEAD-US en la valoración del hueso en rodillas*

|              |   | Observador 2 |      |       | Total  | Chi-cuadrado, significación, Kappa y Tau                        |
|--------------|---|--------------|------|-------|--------|---|
|              |   | 0            | 1    | 2     |        |   |
| Observador 1 | 0 | 76           | 0    | 0     | 76     | $\chi^2(4) = 128,00$<br>$p < 0,001$<br>$K = 0,92$<br>$T = 0,96$ |
|              |   | 84,4%        | 0,0% | 0,0%  | 84,4%  |   |
|              | 1 | 1            | 2    | 1     | 4      |   |
|              |   | 1,1%         | 2,2% | 1,1%  | 4,4%   |   |
|              | 2 | 0            | 0    | 10    | 10     |   |
|              |   | 0,0%         | 0,0% | 11,1% | 11,1%  |   |
| Total        |   | 77           | 2    | 11    | 90     |   |
|              |   | 85,6%        | 2,2% | 12,2% | 100,0% |   |

**Tabla 4.12**

*Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala HEAD-US en la valoración del derrame en tobillos*

|              |   | Observador 2 |       |      | Total  | Chi-cuadrado, significación, Kappa y Tau                        |
|--------------|---|--------------|-------|------|--------|---|
|              |   | 0            | 1     | 2    |        |   |
| Observador 1 | 0 | 61           | 3     | 1    | 65     | $\chi^2(4) = 142,01$<br>$p < 0,001$<br>$K = 0,90$<br>$T = 0,89$ |
|              |   | 67,8%        | 3,3%  | 1,1% | 72,2%  |   |
|              | 1 | 0            | 22    | 0    | 22     |   |
|              |   | 0,0%         | 24,4% | 0,0% | 24,4%  |   |
|              | 2 | 0            | 0     | 3    | 3      |   |
|              |   | 0,0%         | 0,0%  | 3,3% | 3,3%   |   |
| Total        |   | 61           | 25    | 4    | 90     |   |
|              |   | 67,8%        | 27,8% | 4,4% | 100,0% |   |



Ambos observadores asignaron 0 puntos en 61 de los 90 tobillos estudiados, lo que corresponde aproximadamente a un 67% de los casos; una puntuación de 1 en 22 de los casos (un 24%) y, una puntuación de 2 en 3 casos. En 4 de los casos las puntuaciones otorgadas por ambos observadores no coincidieron. El nivel de acuerdo entre ambos observadores resultó significativo ( $p < 0,001$ ), siendo alto este nivel de acuerdo (Kappa de Kohen  $K = 0,90$  y Tau-b de Kendall  $T = 0,89$ ).

El nivel de acuerdo entre observadores en la valoración del cartílago en tobillos utilizando la escala HEAD-US se muestra en la Tabla 4.13.

**Tabla 4.13**

*Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala HEAD-US en la valoración del cartílago en tobillos*

|              |   | Observador 2 |      |       | Total  | Chi-cuadrado, significación, Kappa y Tau                        |
|--------------|---|--------------|------|-------|--------|---|
|              |   | 0            | 1    | 2     |        |   |
| Observador 1 | 0 | 55           | 0    | 0     | 55     | $\chi^2(4) = 162,05$<br>$p < 0,001$<br>$K = 0,96$<br>$T = 0,97$ |
|              |   | 61,1%        | 0,0% | 0,0%  | 61,1%  |   |
|              | 1 | 0            | 8    | 1     | 9      |   |
|              |   | 0,0%         | 8,9% | 1,1%  | 10,0%  |   |
|              | 2 | 1            | 0    | 25    | 26     |   |
|              |   | 1,1%         | 0,0% | 27,8% | 28,9%  |   |
| Total        |   | 56           | 8    | 26    | 90     |   |
|              |   | 62,2%        | 8,9% | 28,9% | 100,0% |   |

Ambos observadores asignaron 0 puntos en 55 de los 90 tobillos estudiados, alrededor de un 61%; una puntuación de 1 en 8 de los casos y, una puntuación de 2 en 25 casos. En 2 de los casos las puntuaciones otorgadas

por ambos observadores no coincidieron. El nivel de acuerdo entre ambos observadores resultó significativo ( $p < 0,001$ ), siendo alto este nivel de acuerdo (Kappa de Kohen  $K = 0,96$  y Tau-b de Kendall  $T = 0,97$ ).

El nivel de acuerdo entre observadores en la valoración de la afectación subcondral en tobillos utilizando la escala HEAD-US se muestra en la Tabla 4.14.

Ambos observadores asignaron en un 61% de los casos 0 puntos; se asignó una puntuación de 1 en 5 de los casos y, una puntuación de 2 en 27 casos. En 13 de los casos las puntuaciones asignadas por ambos observadores no coincidieron. El nivel de acuerdo entre ambos observadores resultó significativo ( $p < 0,001$ ), siendo alto este nivel de acuerdo (Kappa de Kohen  $K = 0,94$  y Tau-b de Kendall  $T = 0,97$ ).

**Tabla 4.14**

*Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala HEAD-US en la valoración del hueso en tobillos*

|              |   | Observador 2 |      |       | Total  | Chi-cuadrado, significación, Kappa y Tau                        |
|--------------|---|--------------|------|-------|--------|---|
|              |   | 0            | 1    | 2     |        |   |
| Observador 1 | 0 | 55           | 0    | 0     | 55     | $\chi^2(4) = 140,19$<br>$p < 0,001$<br>$K = 0,94$<br>$T = 0,97$ |
|              |   | 61,1%        | 0,0% | 0,0%  | 61,1%  |   |
|              | 1 | 1            | 5    | 2     | 8      |   |
|              |   | 1,1%         | 5,6% | 2,2%  | 8,9%   |   |
|              | 2 | 0            | 0    | 27    | 27     |   |
|              |   | 0,0%         | 0,0% | 30,0% | 30,0%  |   |
| Total        |   | 56           | 5    | 29    | 90     |   |
|              |   | 62,2%        | 5,6% | 32,2% | 100,0% |   |

El nivel de acuerdo entre observadores en la determinación del derrame en rodillas utilizando la escala Denver se muestra en la Tabla 4.15.

Ambos observadores señalaron 0 puntos en un 45% de las 90 rodillas estudiadas; una puntuación de 1 en 40 de los casos y, una puntuación de 2 en 1 caso. En 8 de los casos las puntuaciones señaladas por ambos observadores no coincidieron. El nivel de acuerdo entre ambos observadores resultó significativo ( $p < 0,001$ ), siendo alto este nivel de acuerdo (Kappa de Kohen  $K = 0,94$  y Tau-b de Kendall  $T = 0,97$ ).

**Tabla 4.15**

*Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala Denver en la valoración del derrame en rodillas*

|              |   | Observador 2 |       |      | Total  | Chi-cuadrado, significación, Kappa y Tau                        |
|--------------|---|--------------|-------|------|--------|---|
|              |   | 0            | 1     | 2    |        |   |
| Observador 1 | 0 | 41           | 0     | 0    | 41     | $\chi^2(4) = 109,73$<br>$p < 0,001$<br>$K = 0,83$<br>$T = 0,85$ |
|              |   | 45,6%        | 0,0%  | 0,0% | 45,6%  |   |
|              | 1 | 7            | 40    | 1    | 48     |   |
|              |   | 7,8%         | 44,4% | 1,1% | 53,3%  |   |
|              | 2 | 0            | 0     | 1    | 1      |   |
|              |   | 0,0%         | 0,0%  | 1,1% | 1,1%   |   |
| Total        |   | 48           | 40    | 2    | 90     |   |
|              |   | 53,3%        | 44,4% | 2,2% | 100,0% |   |

El nivel de acuerdo entre observadores en la determinación de la afectación condral en rodillas utilizando la escala Denver se muestra en la Tabla 4.16.

Ambos observadores asignaron 0 puntos en 73 de las 90 rodillas estudiadas, aproximadamente un 81%; se otorgó una puntuación de 1 en 5 de los casos y, una puntuación de 2 en 10 casos. En 2 de los casos las puntuaciones otorgadas por ambos observadores no coincidieron. El nivel de acuerdo entre ambos observadores resultó significativo ( $p < 0,001$ ), siendo alto este nivel de acuerdo (Kappa de Kohen  $K = 0,93$  y Tau-b de Kendall  $T = 0,99$ ).

**Tabla 4.16**

*Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala Denver en la valoración del cartílago en rodillas*

|              |   | Observador 2 |       |       | Total  | Chi-cuadrado, significación, Kappa y Tau                        |
|--------------|---|--------------|-------|-------|--------|---|
|              |   | 0            | 1     | 2     |        |   |
| Observador 1 | 0 | 73           | 0     | 0     | 73     | $\chi^2(4) = 139,61$<br>$p < 0,001$<br>$K = 0,93$<br>$T = 0,99$ |
|              |   | 81,1%        | 0,0%  | 0,0%  | 81,1%  |   |
|              | 1 | 0            | 5     | 1     | 6      |   |
|              |   | 0,0%         | 5,6%  | 1,1%  | 6,7%   |   |
|              | 2 | 0            | 1     | 10    | 11     |   |
| 0,0%         |   | 1,1%         | 11,1% | 12,2% |        |   |
| Total        |   | 73           | 6     | 11    | 90     |   |
|              |   | 81,1%        | 6,7%  | 12,2% | 100,0% |   |

La Tabla 4.17 muestra el nivel de acuerdo alcanzado entre los observadores para la determinación de la afectación del hueso subcondral en las rodillas utilizando la escala Denver.

Ambos observadores asignaron 0 puntos en el 82% del total de las rodillas estudiadas, una puntuación de 1 en 1 de los casos y, una puntuación de

2 en 10 casos. En 5 de los casos las puntuaciones otorgadas por ambos observadores no coincidieron. El nivel de acuerdo entre ambos observadores resultó muy significativo ( $p < 0,001$ ), siendo este nivel de acuerdo alto (Kappa de Kohen  $K = 0,82$  y Tau-b de Kendall  $T = 0,97$ ).

**Tabla 4.17**

*Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala Denver en la valoración del hueso en rodillas*

|              |   | Observador 2 |      |       | Total  | Chi-cuadrado, significación, Kappa y Tau                       |
|--------------|---|--------------|------|-------|--------|--|
|              |   | 0            | 1    | 2     |        |  |
| Observador 1 | 0 | 74           | 0    | 0     | 74     | $\chi^2(4) = 90,78$<br>$p < 0,001$<br>$K = 0,82$<br>$T = 0,97$ |
|              |   | 82,2%        | 0,0% | 0,0%  | 82,2%  |  |
|              | 1 | 0            | 1    | 2     | 3      |  |
|              |   | 0,0%         | 1,1% | 2,2%  | 3,3%   |  |
|              | 2 | 0            | 3    | 10    | 13     |  |
|              |   | 0,0%         | 3,3% | 11,1% | 14,4%  |  |
| Total        |   | 74           | 4    | 12    | 90     |  |
|              |   | 82,2%        | 4,4% | 13,3% | 100,0% |  |

El nivel de acuerdo entre observadores en la determinación de la valoración del derrame en tobillos utilizando la escala Denver se muestra en la Tabla 4.18.

Ambos observadores asignaron 0 puntos en 49 de los 90 tobillos estudiados, una puntuación de 1 en 29 de los casos y, una puntuación de 2 en 1 de los casos. En 11 de los casos las puntuaciones otorgadas por ambos observadores no coincidieron. El nivel de acuerdo entre ambos observadores

resultó significativo ( $p < 0,001$ ), siendo alto este nivel de acuerdo (Kappa de Kohen  $K=0,77$  y Tau-b de Kendall  $T=0,83$ ).

**Tabla 4.18**

*Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala Denver en la valoración del derrame en tobillos*

|              |   | Observador 2 |       |      | Total  | Chi-cuadrado, significación, Kappa y Tau                       |
|--------------|---|--------------|-------|------|--------|--|
|              |   | 0            | 1     | 2    |        |  |
| Observador 1 | 0 | 49           | 1     | 0    | 50     | $\chi^2(4) = 77,86$<br>$p < 0,001$<br>$K = 0,77$<br>$T = 0,83$ |
|              |   | 54,4%        | 1,1%  | 0,0% | 55,6%  |  |
|              | 1 | 3            | 29    | 6    | 38     |  |
|              |   | 3,3%         | 32,2% | 6,7% | 42,2%  |  |
|              | 2 | 1            | 0     | 1    | 2      |  |
|              |   | 1,1%         | 0,0%  | 1,1% | 2,2%   |  |
| Total        |   | 53           | 30    | 7    | 90     |  |
|              |   | 58,9%        | 33,3% | 7,8% | 100,0% |  |

En la determinación de la valoración de la afectación condral en los tobillos se muestra el nivel de acuerdo entre los distintos observadores utilizando la escala Denver en la Tabla 4.19.

Ambos observadores asignaron 0 puntos en 57 de los 90 tobillos estudiados, una puntuación de 1 en 4 de los casos y, una puntuación de 2 en 24 de los casos. En 5 de los casos las puntuaciones otorgadas por ambos observadores no coincidieron. El nivel de acuerdo entre ambos observadores resultó significativo ( $p < 0,001$ ), siendo alto este nivel de acuerdo (Kappa de Kohen  $K=0,89$  y Tau-b de Kendall  $T=0,96$ ).

**Tabla 4.19**

*Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala Denver en la valoración del cartílago en tobillos*

|              |   | Observador 2 |       |       | Total  | Chi-cuadrado, significación, Kappa y Tau                        |
|--------------|---|--------------|-------|-------|--------|---|
|              |   | 0            | 1     | 2     |        |   |
| Observador 1 | 0 | 57           | 0     | 0     | 57     | $\chi^2(4) = 114,73$<br>$p < 0,001$<br>$K = 0,89$<br>$T = 0,96$ |
|              |   | 63,3%        | 0,0%  | 0,0%  | 63,3%  |   |
|              | 1 | 0            | 4     | 3     | 7      |   |
|              |   | 0,0%         | 4,4%  | 3,3%  | 7,8%   |   |
|              | 2 | 0            | 2     | 24    | 26     |   |
| 0,0%         |   | 2,2%         | 26,7% | 28,9% |        |   |
| Total        |   | 57           | 6     | 27    | 90     |   |
|              |   | 63,3%        | 6,7%  | 30,0% | 100,0% |   |

Con respecto a la afectación del hueso subcondral en los tobillos se muestra el nivel de acuerdo entre observadores utilizando la escala Denver en la Tabla 4.20.

Ambos observadores asignaron 0 puntos en 56 de los 90 tobillos estudiados, una puntuación de 1 en 2 de los casos y, una puntuación de 2 en 26 de los casos. En 6 de los casos las puntuaciones otorgadas por ambos observadores no coincidieron. El nivel de acuerdo entre ambos observadores resultó significativo ( $p < 0,001$ ), siendo alto este nivel de acuerdo (Kappa de Kohen  $K=0,87$  y Tau-b de Kendall  $T=0,95$ ).

En resumen, se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre ambos observadores tanto en la valoración con escala ecográfica HEAD-US como por la de Denver obtenida por RM en todos los casos. En las variables derrame, cartílago y hueso tanto en rodillas como en tobillos

esta relación fue alta (Kappa de Kohen K entre 0,77 y 0,93 y Tau-b de Kendall entre 0.82 y 0.99).

**Tabla 4.20**

*Resultados del nivel de acuerdo entre observadores para la escala Denver en la valoración del hueso en tobillos*

|              |   | Observador 2 |      |       | Total  | Chi-cuadrado, significación, Kappa y Tau                       |
|--------------|---|--------------|------|-------|--------|--|
|              |   | 0            | 1    | 2     |        |  |
| Observador 1 | 0 | 56           | 0    | 0     | 56     | $\chi^2(4) = 98,64$<br>$p < 0,001$<br>$K = 0,87$<br>$T = 0,95$ |
|              |   | 62,2%        | 0,0% | 0,0%  | 62,2%  |  |
|              | 1 | 0            | 2    | 4     | 6      |  |
|              |   | 0,0%         | 2,2% | 4,4%  | 6,7%   |  |
|              | 2 | 0            | 2    | 26    | 28     |  |
|              |   | 0,0%         | 2,2% | 28,9% | 31,1%  |  |
| Total        |   | 56           | 4    | 30    | 90     |  |
|              |   | 62,2%        | 4,4% | 33,3% | 100,0% |  |

#### 4.6 Análisis de la asociación entre escalas rápida y HEAD-US

El nivel de acuerdo en la valoración de alteración estructural en rodillas utilizando las escalas rápidas POC-US y HEAD-US se muestra en la Tabla 4.21.

Con ambas escalas se asignó 0 puntos en 63 de las 90 rodillas estudiadas y una puntuación de 1 en 6 de las rodillas. En 19 de las rodillas estudiadas la asignación de afectación articular no coincidió. El nivel de acuerdo fue significativo ( $p < 0,001$ ) y su concordancia media (Coeficiente de contingencia corregido  $C = 0.56$ ).



**Tabla 4.21**

Resultados del nivel de asociación entre las escalas rápidas POC-US y HEAD-US en la valoración de la artropatía en rodillas

|        |   | HEAD-US |       | Total  | Chi-cuadrado, significación y coeficiente de contingencia |
|--------|---|---------|-------|--------|---|
|        |   | 0       | 1     |        |   |
| POC-US | 0 | 63      | 19    | 82     | $\chi^2(4) = 16,23$<br>$p < 0,001$<br>$C = 0,56$          |
|        |   | 71,6%   | 21,6% | 93,2%  |   |
|        | 1 | 0       | 6     | 6      |   |
|        |   | 0,0%    | 6,8%  | 6,8%   |   |
| Total  |   | 63      | 25    | 88     |   |
|        |   | 71,6%   | 28,4% | 100,0% |   |

El nivel de acuerdo en la valoración de alteración estructural en tobillos utilizando las escalas rápidas y HEAD-US se muestra en la Tabla 4.22.

**Tabla 4.22**

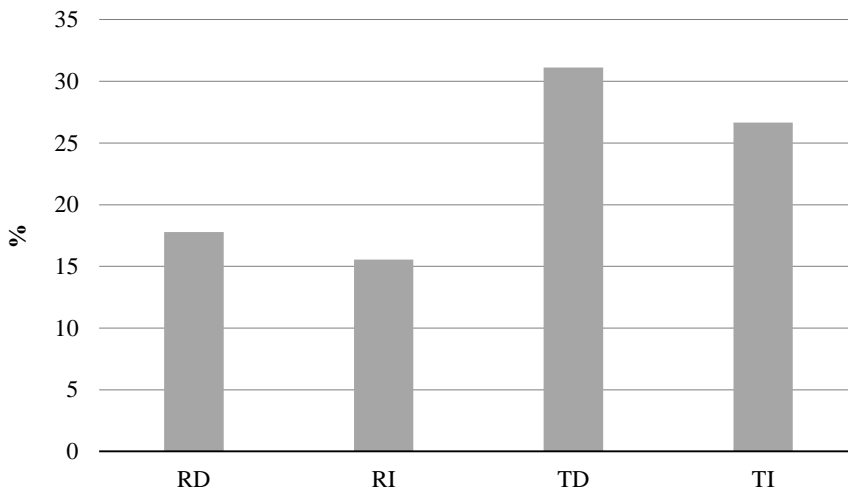
Resultados del nivel de asociación entre las escalas HEMO-ECO y HEAD-US en la valoración de la artropatía en tobillos

|        |   | HEAD-US |      | Total  | Chi-cuadrado, significación y coeficiente de contingencia |
|--------|---|---------|------|--------|---|
|        |   | 0       | 1    |        |   |
| POC-US | 0 | 82      | 5    | 87     | $\chi^2(4) = 13,82$<br>$p < 0,001$<br>$C = 0,52$          |
|        |   | 93,2%   | 5,7% | 98,9%  |   |
|        | 1 | 0       | 1    | 1      |   |
|        |   | 0,0%    | 1,1% | 1,1%   |   |
| Total  |   | 82      | 6    | 88     |   |
|        |   | 93,2%   | 6,8% | 100,0% |   |

Con ambas escalas se asignó 0 puntos en 82 de los 90 tobillos estudiados, una puntuación de 1 en 1 de los tobillos. En 5 de los tobillos estudiados la asignación de afectación articular no coincidió. El nivel de acuerdo fue significativo ( $p < 0,001$ ), siendo medio el nivel de acuerdo (Coeficiente de contingencia corregido  $C = 0.52$ ).

#### 4.7 Detección de hemosiderina

La hemosiderina se detectó por RM en 8 casos en la rodilla derecha, 7 casos en la rodilla izquierda, 14 casos en el tobillo derecho y 12 casos en el tobillo izquierdo. La ecografía no detectó restos hemosideróticos en ningún caso.



**Figura 4.3.** Número de casos de hemosiderina detectados. RD: Rodilla derecha, RI: Rodilla izquierda, TD: Tobillo derecho y TI: Tobillo izquierdo.

## 5. DISCUSIÓN

---

### 5.1 Principales resultados obtenidos e implicaciones clínicas

Esta Tesis Doctoral demuestra como aspecto muy relevante que existe una correlación alta o muy alta entre los hallazgos ecográficos y los hallazgos mediante RM considerada como técnica patrón oro (*gold standard*) y de mayor resolución tisular (129).

La artropatía en la hemofilia tanto A como B no es una enfermedad que afecte de la misma forma a todas las articulaciones sino que se presenta principalmente en las denominadas *articulaciones diana* (160). Sin embargo, estas articulaciones diana no siempre muestran sintomatología clínica, habiéndose demostrado la presencia de signos precoces de afectación articular en articulaciones en las que el paciente no había percibido clínica (109).

Esta artropatía precoz en articulaciones con sangrados subclínicos se ha detectado tradicionalmente con el uso de RM. La RM presenta una elevada capacidad para observar los cambios tisulares asociados al sangrado articular, aportando una información muy completa de la articulación y de los tejidos blandos periarticulares. La RM se ha demostrado en numerosos estudios como una herramienta que presenta una elevada sensibilidad (95-99%) y especificidad (85-91%) para el diagnóstico de la artropatía hemofílica desde los estadios precoces (40, 82, 161-162). Sin embargo, la RM es

una prueba de imagen cara y no fácilmente disponible, que requiere sedación/anestesia en los niños y pacientes con claustrofobia (163).

Actualmente, el desarrollo de la ecografía musculoesquelética con el avance tecnológico de los ecógrafos y sus transductores ha permitido establecer la existencia de cambios precoces por artropatía en los pacientes hemofílicos, desde mínimas cantidades de sangre y de hipertrofia sinovial (92).

Estudios recientes han conseguido demostrar que la ecografía presenta una alta sensibilidad para la detección de hemartros en muy pequeñas concentraciones (5-10% sangre) y en bajos volúmenes (3-5 mililitros) (100, 103, 164).

Dada su accesibilidad y rapidez en la exploración, la ecografía permite un diagnóstico rápido y certero de la patología aguda o persistente en las articulaciones de los pacientes hemofílicos (75).

Actualmente, las escalas más aceptadas y de uso casi universal para determinar la existencia de signos precoces de artropatía hemofílica son la de HEAD-US y las escalas rápidas POC-US y HEMO-ECO (75, 110, 143). Sin embargo, no se ha podido encontrar en la literatura científica ningún trabajo publicado que haya estudiado la variabilidad inter-observador del método de puntuación HEAD-US ni de la escala Denver en la detección de los signos precoces de la artropatía hemofílica. Nuestra serie es pues la primera que muestra los resultados de variabilidad inter-observador, demostrando que existe un acuerdo alto o muy alto en todas las articulaciones valoradas de forma global y para cada una de las estructuras articulares (cartílago, hueso subcondral y derrame/hipertrofia sinovial).

---

La obtención de resultados significativamente consistentes para la valoración interobservador es clínicamente muy relevante ya que permite, independientemente de quién ha realizado la escala, obtener una información reproducible del estado basal previo articular del paciente gracias al almacenamiento de las imágenes en el PACS. De esta manera, podemos establecer si los hallazgos que se están analizando en un momento dado son agudos o estaban ya presentes.

Los resultados de este estudio validan la hipótesis de que *en la afectación articular de la hemofilia la ecografía es una técnica con una precisión diagnóstica alta (Sensibilidad superior al 90%; Especificidad en torno al 96-98%; Valor Predictivo Positivo 91-92% y Valor Predictivo Negativo 94-96%) con respecto a la Resonancia Magnética considerada como patrón de referencia en la afectación sinovial, condral y ósea subcondral.*

## **5.2 Importancia del diagnóstico y control con ecografía en la artropatía hemofílica**

Previamente se ha desarrollado de forma pormenorizada los protocolos estandarizados para la obtención de las imágenes ecográficas en el estudio de las articulaciones de la rodilla y tobillo.

La descripción de la posición del transductor es de suma importancia para facilitar la reproducibilidad entre los operadores y en los diferentes pacientes, obtener imágenes de alta calidad en la posición estandarizada permitiendo así la realización de un informe estructurado que mejore la calidad de la asistencia del paciente y la comunicación entre los diferentes especialistas que forman parte del proceso asistencial.

Además, el uso de la escalas de ecografía contribuirá a facilitar una evaluación uniforme de la artropatía, con posibilidad de establecer progresión y respuesta al tratamiento.

Por otro lado, la ecografía es una técnica operador dependiente que requiere de un entrenamiento previo largo para adquirir la destreza de realizar los protocolos ecográficos necesarios para el diagnóstico de la artropatía precoz. Sin embargo, en manos expertas, el tiempo total de estudio para analizar ecográficamente las articulaciones afectadas y obtener las imágenes es mucho menor que el que se requiere para la obtención del estudio completo con la RM.

Al ser una técnica de imagen ampliamente disponible, otra ventaja de la ecografía en la práctica clínica en casos de sangrado agudo es que permite confirmar el diagnóstico rápidamente, permitiendo administrar de forma precoz el tratamiento. Además, una vez administrado el tratamiento, la ecografía permite monitorizar la respuesta al tratamiento (72).

Es una constante en las publicaciones científicas relacionadas reclamar la necesidad de disponer de estudios más amplios con respecto a la variabilidad y precisión del diagnóstico de la afectación condral y del hueso subcondral de la ecografía con respecto a la RM.

Nuestro estudio permite confirmar la alta correlación entre ambas técnicas tanto para la detección precoz como establecida en la afectación articular profunda del cartílago y el hueso subcondral (113, 123).

---

### 5.3 Importancia de la RM en casos con disociación clínico-ecográfica

La mayoría de los pacientes de nuestra serie presentaron una alta correlación clínico-radiológica. En solo 3 pacientes se observaron discrepancias, 2 ocasiones en ambas rodillas y un paciente en ambos tobillos. En los pacientes con disociación para el análisis de las rodillas se consideró que el origen de esta discrepancia radicaba en que presentaban, además, una displasia troclear tipo C de la clasificación de Dejour con síndrome de hiperpresión patalear y patelas altas que fue el origen de la artropatía femoropatelar (165-167). En consecuencia es importante señalar que esta disposición anatómica favorece la fricción y sobrecarga de la articulación femoropatelar y debe tenerse en cuenta ante las discrepancias clínico-radiológicas. El desarrollo normal de la trócela femoral es uno de los elementos más importantes en la correcta biomecánica de la articulación femoropatelar (168).

La altura de la trócela también juega un papel decisivo en la correcta cinemática articular dado que, durante la contracción del cuádriceps, la rótula se mueve proximalmente sobre la tróclea en un área que carece de soporte. En presencia de una patela alta, la flexión de la rodilla se asocia con un retraso en la alineación de la rótula en el surco troclear, aumentando el riesgo de luxación lateral de la rótula. La patela alta también influye en la presión de la articulación femoropatelar al condicionar un incremento de la misma con los grados altos de flexión de la rodilla (169).

En el caso del paciente con disociación clínico-radiológica en la valoración de los tobillos se consideró que la discrepancia se basaba en un pinzamiento posterolateral en ambos tobillos secundario a esguinces de repeti-

ción que habían dado lugar a una hipertrofia de tejido inflamatorio en la articulación subastragalina con cronificación de su clínica de dolor (170-173). Los pacientes con pinzamiento posterolateral del tobillo, generalmente presentan dolor agudo en la parte posterior del tobillo después de la flexión plantar. El dolor puede persistir por algún tiempo después del citado movimiento. La fisiopatología de esta clínica se piensa que ocurre por la flexión plantar repetitiva del tobillo. Existen una serie de factores anatómicos predisponentes como un proceso de Stieda prominente; la presencia de un os trigonum; deformidad de Haglund (superficie superior prominente de la tuberosidad calcánea); existencia de fractura que involucra el tubérculo lateral del proceso posterior del astrágalo; morfología prominente de la pendiente descendente de la superficie articular tibial posterior o presencia de cualquier calcificación/osificación anormal posterior al tobillo. En nuestro paciente se pudo demostrar mediante el estudio de RM la presencia de un engrosamiento capsular posterolateral y sinovitis crónica afectando a ligamento peroneoastragalino posterior, que se hallaba intacto.

En los dos pacientes con rodillas displásicas se llevó a cabo el diagnóstico por medio de las imágenes de RM, ya que permitieron obtener información de las variantes anatómicas (morfología troclear, morfología patelar y altura patelar) que predisponían al desarrollo de la artrosis femoropatelar en ausencia de hemartros clínicos previos (174-176). Es importante, en casos de disociación clínico-ecográfica, plantear otros diagnósticos diferentes como causa del cuadro clínico.

En el caso del pinzamiento posterolateral de ambos tobillos no se logró demostrar existencia de artropatía mediante ecografía, siendo esta una de las causas por las que el nivel de correlación entre ecografía y RM fue me-



dio. Gracias a las imágenes de RM se identificó la hipertrofia de tejido de partes blandas en compartimento posterolateral con la consiguiente correlación con la clínica de dolor persistente del paciente. De nuevo es importante plantearse otras etiologías en el origen del dolor cuando se presenta una discordancia entre la clínica y la ecografía.

Por lo tanto, en casos de disociación clínico-ecográfica, con clínica persistente y ecografía negativa, es necesario valorar de forma contextualizada e individualizada la necesidad de realizar otras técnicas de imagen. En estos casos, es necesario un abordaje multidisciplinar en el que el especialista responsable del paciente (hematólogo o rehabilitador) contacte con el especialista en imagen (radiólogo) para plantear la estrategia de imagen más adecuada para el paciente. Habitualmente, si la ecografía no se ha llevado a cabo por una persona experimentada en ecografía debe considerarse que una nueva exploración ecográfica llevada a cabo un radiólogo experto en patología musculoesquelética aportará más información. En casos en los que siga existiendo clínica sin patología confirmada por ecografía, estará indicado completar la valoración con otra técnica de imagen, generalmente con RM que aporta una visión global de las partes blandas, estructuras óseas y articulación.

En los casos de nuestro estudio, si se hubiera sospechado clínicamente un síndrome femoropatelar se hubiera optado por realización de radiografías lateral y axial que hubieran permitido confirmar las variantes anatómicas. En cualquier caso, la RM aporta en estos casos una información más completa de la peculiaridad anatómica y del estado articular. En el caso del paciente con el síndrome de pinzamiento posterolateral, la RM es la técnica

de imagen indicada, por la profundidad de los hallazgos, con escasa ventana acústica para acceder a la zona profunda articular.

#### **5.4 Ventajas del uso de las escalas rápidas en el diagnóstico precoz de artropatía hemofílica**

El desarrollo de estas escalas ecográficas rápidas (POC-US y HEMO-ECO) surge de la necesidad de evaluar en tiempo real la situación articular en la práctica clínica diaria (164).

Mediante estas escalas rápidas, los clínicos obtienen fácilmente una doble información: la aportada por el paciente y la de la imagen articular. Esta mayor confianza clínica permite individualizar los tratamientos desde un primer momento. Además, permite realizar control de la respuesta al tratamiento administrado. Esto ayuda, además, a establecer el momento adecuado de volver a la actividad física y deportiva. Así, Ceponis et al. (177) informaron que la percepción del paciente/médico de las hemorragias articulares y musculares en la mitad de los casos analizados era incorrecta, pero cuando el examen físico se combinaba con la ecografía, la precisión del diagnóstico y el control de síntomas, aumentaban significativamente.

Las ecografías, tradicionalmente realizadas en los servicios de radiología, suponen una herramienta muy útil en el manejo del paciente hemofílico; sin embargo, no todos los centros de tratamiento de pacientes hemofílicos disponen de radiólogo presencial o disponible de forma urgente/preferente lo que conlleva una barrera en el manejo y cuidado del paciente hemofílico. La alta sensibilidad del cartílago ante un hemartros agudo, requiere acceso precoz a la imagen, lo que no siempre es posible debido a

---

los tiempos de espera para realización de ecografías así como a la necesidad de ecografistas entrenados en la patología hemofílica.

De forma alternativa, las escalas rápidas suponen una herramienta de mejora de la exploración física y de la asistencia clínica puesto que dan información con respecto a la existencia, o no, de anomalías que facilitan al clínico la toma de decisiones. Por tanto estas escalas son de utilidad en situaciones en las que los tiempos de espera para la obtención de estudios de imagen se prevén elevados (144, 178-179).

De cualquier forma, se debe tener en cuenta que estas escalas fueron diseñadas para que se realizaran por operadores no formados en radiología ni ecografía, por lo que son de utilidad limitada. Su fin último es establecer la presencia o ausencia de daño estructural para tomar decisiones rápidas sobre el tratamiento en un momento agudo (16).

En nuestra serie, el nivel de acuerdo en la valoración de alteración de estructuras en el caso de las rodillas y tobillos fue muy significativo ( $p < 0,001$ ) pero el nivel de concordancia se consideró como medio (Coeficiente de contingencia corregido  $C = 0.56$  para las rodillas y Coeficiente de contingencia corregido  $C = 0.52$  para los tobillos). Esta observación puede explicarse si tenemos en cuenta que la muestra de nuestro estudio no acudió al Servicio de Radiología por un episodio agudo si no que se sometieron a los estudios ecográficos los días que coincidían con visitas clínicas rutinarias en la Unidad de Hemostasia y Trombosis del HUP La Fe.

Sería necesario completar nuestro estudio con análisis mediante escalas rápidas ante episodios de hemartros agudos, en los que probablemente la correlación sería muy alta, debido a que el hemartros es fácilmente detectado en un solo plano. Recordemos que estas escalas rápidas obtienen infor-

mación a partir de una sola imagen obtenida de forma protocolizada solo en el plano sagital, mientras que con la escala ecográfica completa (HEAD-US) son imágenes tanto en el plano sagital como transversal y no solo en la vertiente anterior y dorsal de la articulación.

### **5.5 Presencia de restos hemosideróticos en el estudio ecográfico**

En 2007, Zukotynsky et al. (158), y posteriormente Melchiorre et al. (159) en 2011 afirmaron que la ecografía es un método útil para la detección de hemosiderina en el espesor de la hipertrofia sinovial. Desde entonces, toda la bibliografía publicada hasta la fecha es escéptica para aceptar la ecografía como una prueba de imagen útil en la detección de hemosiderina.

Así, Martinolli et al. (147) y Kidder et al. (180) concluyen que no hay evidencia significativa para la establecer la capacidad de la ecografía en la detección de hemosiderina: no se puede demostrar diferencias entre la hipertrofia sinovial sin y con restos hemosideróticos.

En todos los estudios previos relacionados con la detección de hemosiderina con ecografía las exploraciones incluidas eran más pequeñas que en nuestro estudio y no incluían con frecuencia la variación entre observadores.

En nuestra serie, del total de casos en los que el estudio de RM permitió detectar la presencia de hemosiderina (15 casos en la rodilla y 26 casos en el tobillo) la ecografía no discriminó si la hipertrofia sinovial tenía o no restos hemosideróticos.

Aunque, en muchos casos, la localización de los restos hemosideróticos era profunda, la ecografía sí que demostró la existencia de hipertrofia

sinovial en estas localizaciones, por lo que no podemos afirmar que la ecografía permita detectar la hipertrofia pero no la hemosiderina en pacientes con artropatía hemofílica. No parece justificable que la situación profunda y la pequeña ventana acústica sean responsables de esta limitación.

## **5.6 Fortalezas del estudio**

El estudio tiene importantes fortalezas. La principal es que se ha estudiado en una muestra muy elevada de 180 articulaciones la precisión diagnóstica de la ecografía con respecto a la RM considerada como patrón de referencia en la afectación sinovial, condral y ósea subcondral en la afectación articular de la hemofilia.

En segundo lugar, es el primer estudio en mostrar en los casos en los que no hay correlación entre ecografía y RM la existencia de hallazgos anatómicos que están favoreciendo el desarrollo de artropatía no relacionada con la hemofilia.

Además, es la primera vez que se lleva a cabo un análisis comparativo entre el protocolo rápido con escalas POC-US/HEMO-ECO y el protocolo avanzado HEAD-US. Nuestro estudio ha permitido demostrar que existe un nivel de acuerdo significativo ( $p < 0,001$ ) entre ambas escalas con un coeficiente de contingencia corregido  $C = 0,52$ , lo que indica un acuerdo medio.

Por último, es el primer estudio que compara la variabilidad interobservador de los dos métodos de imagen más utilizados en la valoración precoz de la artropatía hemofílica: ecografía y RM. Se ha constatado la existencia de una asociación estadísticamente significativa interobservador tan-

to en la valoración ecográfica como por RM en todos los casos, siendo el nivel de correlación alto tanto para la variable derrame como para las variables cartílago y hueso (Kappa de Kohen entre 0,77 y 0,93 y Tau-b de Kendall entre 0,82 y 0,99).

## **5.7 Limitaciones del estudio**

Todas las exploraciones de imagen se realizaron los mismos días que los controles rutinarios clínicos. Esto, que a priori es una ventaja ya que permite establecer la correlación clínico-radiológica, puede influir en los resultados de correlación media entre las escalas POC-US/HEMO-ECO y la escala HEAD-US, debido a que estas no se llevaron a cabo ante situaciones de hemartros agudo para las que están diseñadas las escalas rápidas. Es probable que la correlación hubiera mejorado si se hubieran realizado en momentos de sangrado articular agudo/subagudo.

Por otro lado, el grado de afectación articular en muchos de los pacientes fue inexistente, lo que puede haber limitado la potencia para detectar los signos precoces.

Por último, el número de articulaciones en las que la presencia de hemosiderina se demostró por RM aunque suficiente para nuestro estudio, no es generalizado y además, en situación profunda, lo que puede haber limitado la detección mediante ecografía de restos hemosideróticos.

## 6. CONCLUSIONES

---

1. Se ha observado una alta correlación entre la ecografía y la Resonancia Magnética en la valoración articular de la artropatía hemofílica. La ecografía debe pues considerarse como una técnica de imagen con una muy alta precisión diagnóstica con respecto a la Resonancia Magnética como patrón de referencia en la afectación sinovial, condral y ósea subcondral por la hemofilia.
2. Se ha constatado una alta correlación entre las lecturas interobservador para la puntuación ecográfica de la afectación por derrame/sinovitis, la afectación condral y la afectación del hueso subcondral. Este análisis de variabilidad valida a la ecografía como una técnica de imagen reproducible en la apreciación de los signos precoces de la artropatía hemofílica.
3. Se han identificado hallazgos anatómicos que favorecen el desarrollo de la artropatía y son independientes de la hemofilia. Es por ello necesario que en casos de disociación clínico-ecográfica, la Resonancia Magnética sea la técnica que deba emplearse en estos pacientes.
4. Las escalas ecográficas de diagnóstico rápido (POC-US y HEMO-ECO) son una herramienta útil en el manejo asistencial del paciente, si bien en casos de disociación clínico-radiológica será necesario realizar por un operador experimentado la escala completa (HEAD-US).
5. Se confirma que la ecografía es insensible para la detección de la hemosiderina en el espesor de la hipertrofia sinovial.





## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Hoyer LW. Hemophilia A. *N Engl J Med.* 1994;330(1):38–47.
2. Abdul-Kader Souid MD. Disorders of coagulation. En: Baren JM, Rothrock SG, Brennan JA, Brown L, editores. *Pediatric Emergency Medicine.* Filadelfia: Saunders-Elsevier; 2008. p. 917–26.
3. Swystun LL, James PD. Genetic diagnosis in hemophilia and von Willebrand disease. *Blood Rev.* 2017;31(1):47–56.
4. Sotak Š, Mitníková M. [Acquired hemophilia A: case report]. *Vnitř Lek.* 2018;64(4):427–31.
5. Graveleau J, Trossaert M, Leux C, Masseur A, Ternisien C, Néel A, et al. [Acquired hemophilia A. A monocentric retrospective study of 39 patients]. *Rev Med Interne.* 2013;34(1):4–11.
6. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* 2017;92(7):695–705.
7. Bryant P, Boukouvala A, McDaniel J, Nance D. Hemophilia A in females: Considerations for clinical management. *Acta Haematol.* 2019;1–6.
8. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias—From royal genes to the therapy. *N Engl J Med.* 2001;344(23):1773–9.
9. Shi Q, Mattson JG, Fahs SA, Geurts AM, Weiler H, Montgomery RR1. The severe spontaneous bleeding phenotype in a novel hemophilia. A rat model is rescued by platelet FVIII expression. *Blood Adv.* 2020;4(1):55–65.

10. Castaman G, Linari S. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease and rare bleeding disorders. *J Clin Med.* 2017;6(4):45.
11. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J [en nombre del European Group on von Willebrand Disease]. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematol.* 2013;98(5):667–74.
12. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood.* 2007;110(3):815–25.
13. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood.* 2000;96(2):437–42.
14. Wang SX, Guan Y, Nie YB, Li HY, Sun BY, Wang XY, et al. [Retrospectively analysis of the difference of bleeding frequency and hemophilic arthropathy between hemophilia A and hemophilia B patients]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2017;38(5):404–9.
15. Sachdeva A, Gunasekaran V, Ramya HN, Dass J, Kotwal J, Seth T, et al. Consensus Statement of the Indian Academy of Pediatrics in Diagnosis and Management of Hemophilia. *Indian Pediatr.* 2018;55(7):582–90.
16. Stoffman J, Andersson NG, Branchford B, Batt K, D’Oiron R, Escuriola Ettingshausen C, et al. Common themes and challenges in hemophilia care: A multinational perspective. *Hematol Amst Neth.* 2019;24(1):39–48.
17. Alcalay M, Durand G. Manifestaciones musculares, articulares y óseas de la hemofilia. *EMC - Aparato Locomotor.* 2008;41(2):1–16.

18. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: Muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine*. 2002;69(6):556–9.
19. Querol F, Haya S, Aznar JA. Lesiones musculoesqueléticas en hemofilia: hematomas musculares. *Rev Iberoamer Tromb Hemost*. 2001;14(2):111-17.
20. Rodríguez-Merchán EC. Treatment of musculo-skeletal pain in haemophilia. *Blood Rev*. 2018;32(2):116–21.
21. Gavrel M, Rafowicz A, d'Oiron R, Franchi-Abella S, Lambert T, Adamsbaum C. Imaging features of atypical bleeds in young patients with hemophilia. *Diagn Interv Imaging*. 2019;100(3):135–45.
22. Cruz-Montecinos C, Pérez-Alenda S, Cerda M, Maas H. Neuromuscular control during gait in people with haemophilic arthropathy. *Haemoph*. 2019;25(2):e69–77.
23. Yeung CM, Blazar P. Unusual olecranon mass with ulnar nerve compressive neuropathy caused by a haemophilic pseudotumour. *BMJ Case Rep*. 2019;12(9):e231589.
24. Rodríguez-Merchán EC, Goddard NJ. Muscular bleeding, soft-tissue haematomas and pseudotumours. En: Rodríguez-Merchán EC, Goddard NJ, Lee CA, editores. *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia*. Oxford: Blackwell Science; 2000. p. 85–91.
25. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders experience from one center. *Haemoph*. 2003;9:721–6.
26. Dauty M, Sigaud M, Trossaert M, Fressinaud E, Letenneur J, Dubois C. Iliopsoas hematoma in patients with hemophilia: A single center study. *Joint Bone Spine*. 2007;74(2):179–83.

27. Berro M, Acosta M, Rodríguez A, Menyou A, Insagaray J, Rodríguez I. Pseudotumor hemofílico: a propósito de un caso. *Rev Méd Urug.* 2014;30(1):40–55.
28. Mora JD, Moyano LM. Pseudotumor hemofílico del calcáneo. *Rev Cient Cienc Med.* 2015;18(2):43–7.
29. Ruiz F, García E, Reche A, Chamorro C. Estudio por imagen del pseudotumor hemofílico. *Radiol.* 2002;44(5):220–3.
30. Rodríguez-Merchán EC. The haemophilic pseudotumor. *Haemoph.* 2002;8(1):12–6.
31. Dutt K, Agarwal PN, Singh R, Tomar VS. Haemophilic pseudotumour: Surgical management of a rare case. *Indian J Surg.* 2015 ;77(1):62–4.
32. Park JS, Ryu KN. Hemophilic pseudotumor involving the musculoskeletal system: Spectrum of radiologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(1):55–61.
33. Jaovisidha S, Ryu KN, Hodler J, Schweitzer ME, Sartoris DJ, Resnick D. Hemophilic pseudotumor: Spectrum of MR findings. *Skeletal Radiol.* 1997;26(8):468–74.
34. Serban M, Mihailov D, Savescu D, Bordos D, Talpos Niculescu S, Jinca C, et al. Long-term outcome of an unusual haemophilic pseudotumour. *Hamostaseologie.* 2012;32(Suppl 1):S43–4.
35. He Y, Zhou X, Cui H, Qiu G, Weng X, Zhang B, et al. Surgical management of haemophilic pseudotumors: Experience in a developing country. *J Investig Surg Off J Acad Surg Res.* 2019;32(2):127–36.
36. Kamal AF, Waryudi A, Kurniawan A, Lubis AM, Gatot D. Various surgical treatment of hemophilic pseudotumor: A case series. *Arch Bone Jt Surg.* 2019;7(6):514–22.

- 
37. Allen DJ, Goddard NJ, Mann HA, Rodríguez-Merchán EC. Primary malignancies mistaken for pseudotumours in haemophilic patients. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2007;13(4):383–6.
  38. Tasbihi M, Pishdad P, Haghpanah S, Ardeshiri R, Tavooosi H, Karimi M. A comparison between MRI, sonography and Functional Independence Score in haemophilia methods in diagnosis, evaluation and classification of arthropathy in severe haemophilia A and B. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(2):131–5.
  39. Yoo MC, Jeong BO, Ahn J. Anterior osteophyte resection of the ankle joint to increase range of motion in haemophilic ankle arthropathy. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2019;25(3):e159–64.
  40. Jelbert A, Vaidya S, Fotiadis N. Imaging and staging of haemophilic arthropathy. *Clin Radiol.* 2009;64(11):1119–28.
  41. Hassan TH, Badr MA, El- Gerby KM. Correlation between musculoskeletal function and radiological joint scores in haemophilia A adolescents. *Haemoph.* 2011;17(6): 920–5.
  42. Barragán JA, Pérez-Cristóbal M, Camargo A, Vázquez MA, Barile L, Duarte J, et al. Evaluación clínica, radiográfica y ultrasonográfica de pacientes con artropatía hemofílica y su correlación con la gravedad de la enfermedad. *Med Int Méx.* 2013;29(4):356–62.
  43. Poonnoose PM, Hilliard P, Doria AS, Keshava SN, Gibikote S, Kavitha ML, et al. Correlating clinical and radiological assessment of joints in haemophilia: Results of a cross sectional study. *Haemoph.* 2016;22(6):925–33.
  44. Aparisi F, Querol F. Resonancia magnética en la hemofilia. *Haematológica.* 2006;91(4):30–5.

45. Foppen W, van der Schaaf IC, Witkamp TD, Fischer K. Is joint effusion on MRI specific for haemophilia? *Haemoph.* 2014;20(4):582-6.
46. Bladen M, Khair K, Liesner R, Main E. Long-term consequences of intracranial haemorrhage in children with haemophilia. *Haemoph.* 2009;15(1):184-92.
47. Owattanapanich W, Auewarakul CU. Intracranial hemorrhage in patients with hematologic disorders: Prevalence and predictive factors. *J Med Assoc Thail Chotmai het Thangphaet.* 2016;99(1):15-24.
48. Bladen M, Main E, Khair K, Hubert N, Koutoumanou E, Liesner R. The incidence, risk and functional outcomes of intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders at one haemophilia center. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2016;22(4):556-63.
49. Humphries TJ, Mathew P. Cerebral microbleeds: Hearing through the silence-a narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2019 ;35(2):359-66.
50. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen NS, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemoph.* 2013;19(1)e1-47.
51. Quon DV, Konkle A. How we treat: Haematuria in adults with haemophilia. *Haemoph.* 2010;16(4)683-5.
52. Burdziak H, Zdziarska J, Burdziak K, Tomaka M. Disseminated microinfarctions of the right kidney requiring nephrectomy: An unusual complication of acquired hemophilia A. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(11):701-3.
53. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ, et al. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: Incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemoph.* 2007;13(3):279-86.

- 
54. Sonis AL, Musselman RJ. Oral bleeding in classic hemophilia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982;53(4):363–6.
  55. Malmquist JP. Complications in oral and maxillofacial surgery: Management of hemostasis and bleeding disorders in surgical procedures. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2011;23(3):387–94.
  56. Spindler T, Mc Goldrick N, McMahon J, Campbell Tait R. Spontaneous sublingual haematoma in acquired haemophilia: Case report. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55(4):e17–8.
  57. Smith JA. Hemophilia: What the oral and maxillofacial surgeon needs to know. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2016;28(4):481–9.
  58. Ansari MK, Hashmi GS, Ahmed SS, Rahman SA, Rahman T. Management of odontogenic fascial space infection in hemophilia patients: A proposed protocol. *J Maxillofac Oral Surg.* 2019;18(2):197–202.
  59. Hübner G, Brauchle M, Smola H, Madlener M, Fässler R, Werner S. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine.* 1996;8(7):548–56.
  60. Page D. Comprehensive care for hemophilia and other inherited bleeding disorders. *Transfus Apher Sci.* 2019;58(5):565–8.
  61. Shanmugasundaram S, Chandra V, Kolber M, Kumar A, Contractor S, Shukla PA. Endovascular management of hemarthrosis in patients with bleeding diatheses: Systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(3):362–8.
  62. 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.

63. Tagliaferri A, Franchini M, Rivolta GF, Farace S, Quintavalle G, Coppola A, et al. Pain assessment and management in haemophilia: A survey among Italian patients and specialist physicians. *Haemoph.* 2018;24(5):76–73.
64. Forsyth AL, Rivard GE, Valentino A, Zourikian N, Hoffman M, Monahan PE, et al. Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: Science to clinical practice and beyond. *Haemoph.* 2012;18(Suppl 4):112–9.
65. Magalhães AF, de Oliveira LCO, Pitella FA, Wichert-Ana L, Engel EE, Barbieri CH. Yttrium-90 radiosynovectomy in knees and ankles (25 joints in 22 hemophilic patients): Short-term results. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020; en prensa <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.11.001>.
66. Querol-Giner M, Pérez-Alenda S, Aguilar-Rodríguez M, Carrasco JJ, Bonanad S, Querol F. Effect of radiosynoviorthesis on the progression of arthropathy and haemarthrosis reduction in haemophilic patients. *Haemoph.* 2017;23(6):e497–503.
67. Oliveira S, Thomas S, Dos Santos CLG, Berdeguez MBT, de Sa LV, de Souza SAL. Outpatient treatment for haemophilic arthropathy with radiosynovectomy: Radiation dose to family members. *Haemoph.* 2019;25(3):509–13.
68. Rodríguez-Merchán EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res.* 1997;343:6–11.
69. Caparrós S, Martínez Gamarra C, Tapia M, Bernabéu D, Jiménez-Yuste V. Evaluación ecográfica del hemartros en la hemofilia grave con tratamiento sustitutivo a demanda [en línea]. Presentación



- 
- electrónica. Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM). Disponible en: <https://bit.ly/2RNx5kl>
70. 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(6):535–44.
  71. Rodriguez NI, Hoots WK. Advances in hemophilia: Experimental aspects and therapy. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55(2):357–76.
  72. Querol F, Cortina V, Cid AR, Haya S, Aznar JA. Clinical and echographical control protocol of haemarthrosis in haemophilia patients with inhibitors: Evaluation of the efficacy of recombinant factor VIIa in the evolution process (EFFISEVEN protocol). *Haemoph.* 2008;14(Suppl 6):36–44.
  73. Ljung R, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol.* 2019 ;102(2):111–22.
  74. Blanchette VS, Srivastava A. Definitions in hemophilia: Resolved and unresolved issues. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(8):819–25.
  75. de la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC, Álvarez-Román MT, Martín-Salces M, Martinoli C, Jiménez-Yuste V. The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients in hemophilia. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(3):253–61.
  76. Hooiveld MJJ, Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG. Immature articular cartilage is more susceptible to blood-induced damage than mature articular cartilage: An in vivo animal study. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):396–403.

77. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. *Haemoph.* 2018;24(Suppl 6):44–9.
78. Rodríguez-Merchán EC. The destructive capabilities of the synovium in the haemophilic joint. *Haemoph.* 1998;4(4):506–10.
79. Christensen KR, Kjelgaard-Hansen M, Nielsen LN, Wiinberg B, Alexander Althoehn F, Bloksgaard Poulsen N, et al. Rapid inflammation and early degeneration of bone and cartilage revealed in a time-course study of induced haemarthrosis in haemophilic rats. *Rheumatol Oxf Engl.* 2019;58(4):588–99.
80. Morris CJ, Blake DR, Wainwright AC, Steven MM. Relationship between iron deposits and tissue damage in the synovium: An ultrastructural study. *Ann Rheum Dis.* 1986;45(1):21–6.
81. 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(3):540–5.
82. von Drygalski A, Barnes RFW, Jang H, Ma Y, Wong JH, Berman Z, et al. Advanced magnetic resonance imaging of cartilage components in haemophilic joints reveals that cartilage hemosiderin correlates with joint deterioration. *Haemoph.* 2019;25(5):851–8.
83. Eickhoff HH, Raderschadt G, Koch W, Brackmann HH. Control of the synovium in haemophilia. *Haemoph.* 1998;4(4):511–3.
84. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemoph.* 2017;23(4):511–20.

- 
85. Hubner G, Brauchle M, Smola H, Madlener M, Fässler R, Werner S. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine*. 1996;8(7):548–56.
  86. Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP, De Kleijn P, Heijnen L, van den Berg HM, van Rinsum AC, et al. Synovium in haemophilic arthropathy. *Haemoph*. 1998;4(4):502–5.
  87. Acharya SS, Kaplan RN, McDonald D, Fabiyi OT, DiMichele D, Lyden D. Neovascularization contributes to the development of hemophilic synovitis. *Blood*. 2011;117(8):2484–93.
  88. Kotela A, Wojdasiewicz P, Łęgosz P, Sarzyńska S, Drela K, Pulik Ł, et al. Increased serum levels of progranulin (PGRN) in patients with haemophilic arthropathy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019;46(4):373–79.
  89. Rodríguez-Merchán EC. Pathogenesis, early diagnosis and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;343:6–11.
  90. de la Corte-Rodríguez H. Sinoviortesis radiactiva en personas con hemofilia [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2011. 326 p.
  91. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM, ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011;9(4):700–10.
  92. Li TY, Wu YT, Chen LC, Cheng SN, Pan RY, Chen YC. An exploratory comparison of single intra-articular injection of platelet-rich plasma vs hyaluronic acid in treatment of haemophilic arthropathy of the knee. *Haemoph*. 2019;25(3):484–92.

93. Marlar RA, Strandberg K, Shima M, Adcock DM. Clinical utility and impact of the use of the chromogenic vs one-stage factor activity assays in haemophilia A and B. *Eur J Haematol.* 2020;104(1):3–14.
94. Monahan PE, Doria AS, Ljung R, Jiménez-Yuste V. Optimizing joint function: New knowledge and novel tools and treatments. *Haemoph.* 2012;18(Suppl 5):17–26.
95. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemoph.* 2006;12(Suppl 3):117–23.
96. García-Massó X, Ye-Lin Y, Garcia-Casado J, Querol F, Gonzalez LM. Assessment of haemophilic arthropathy through balance analysis: A promising tool. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2019;22(4):418–25.
97. Acharya SS. Advances in hemophilia and the role of current and emerging prophylaxis. *Am J Manag Care.* 2016;22(Suppl 5):s116–25.
98. Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: Should «Ice» be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemoph.* 2012;18(6):843–50.
99. Chung SW, Seo YJ, You CW, Chun TJ, Jung KJ, Kim JH. A combined ultrasonographic and conventional radiographic assessment of hemophilic arthropathy. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017;33(3):380–8.
100. Ligocki CC, Abadeh A, Wang KC, Adams-Webber T, Blanchette VS, Doria AS. A systematic review of ultrasound imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children and adults. *Haemoph.* 2017;23(4):598–612.

- 
101. Hassan TH, Badr MA, El-Gerby KM. Correlation between musculoskeletal function and radiological joint scores in haemophilia A adolescents. *Haemoph.* 2011;17(6):920–5.
  102. Greene WB, Yankaskas BC, Guilford WB. Roentgenographic classifications of hemophilic arthropathy. Comparison of three systems and correlation with clinical parameters. *J Bone Joint Surg Am.* 1989;71(2):237–44.
  103. Vøls KK, Kjelgaard-Hansen M, Ley CD, Hansen AK, Petersen M. Bleed volume of experimental knee haemarthrosis correlates with the subsequent degree of haemophilic arthropathy. *Haemoph.* 2019;25(2):324–33.
  104. Aparisi F, Querol F, Aznar JA, Beltrán J, Cifrián C, Miguel C. Diagnóstico por la imagen en hemofilia. *Rev Iberoam Tromb Hemost* 2001;14:220–7.
  105. Nilsson IM, Berntorp E, Lófqvist T, Pettersson H. Twenty-five years experience or prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232(1):25–32.
  106. Gharibnaseri Z, Davari M, Cheraghali A, Eshghi P, Ravanbod R, Espandar R, et al. Health care resource utilization and cost of care for haemophilia A and B patients in Iran. *Transfus Apher Sci.* 2016;54(1):122–6.
  107. Giangrande PLF, Hermans C, O’Mahony B, de Kleijn P, Bedford M, Batorova A, et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):66.
  108. Pipe SW, Kessler CM. Evidence-based guidelines support integrated disease management as the optimal model of haemophilia care. *Haemoph.* 2016;22(Suppl 3):3–5.

109. Rodeghiero F, Pabinger I, Ragni M, Abdul-Kadir R, Berntorp E, Blanchette V, et al. Fundamentals for a systematic approach to mild and moderate inherited bleeding disorders: An EHA consensus report. *HemaSphere*. 2019;3(5):e286.
110. Jiménez-Yuste V, Álvarez-Román MT, Martín-Salces M, de la Corte-Rodríguez H, Altisent C, Parra R, et al. Joint status in Spanish haemophilia B patients assessed using the Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) score. *Haemoph*. 2019;25(1):144–53.
111. Lucía JF, Aznar JA, Abad-Franch L, Escuin RR, Jiménez-Yuste V, Pérez R, et al. Prophylaxis therapy in haemophilia A: Current situation in Spain. *Haemoph*. 2011;17(1):75–80.
112. Pai M, Santesso N, Yeung CHT, Lane SJ, Schünemann HJ, Iorio A. Methodology for the development of the NHF-McMaster guideline on care models for haemophilia management. *Haemoph*. 2016;22(Suppl 3):17–22.
113. Schrijvers LH, Schuurmans MJ, Fischer K. Promoting self-management and adherence during prophylaxis: evidence-based recommendations for haemophilia professionals. *Haemoph*. 2016;22(4):499–506.
114. Stephensen D, de Kleijn P, Matlary RED, Katzerova M, McLaughlin P, Ryan A, et al. Scope of practice of haemophilia physiotherapists: A European survey. *Haemoph*. 2019;25(3):514–20.
115. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Hemofilia. Guía Terapéutica. Madrid: Secretaria General de Sanidad y Consumo, M.º de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia\\_GuiaTerapeutica.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_GuiaTerapeutica.pdf)

- 
116. Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, Megías JE, Poveda JL, Bonanad S, Querol F. Quantification of physical activity in adult patients with haemophilic arthropathy in prophylaxis treatment using a fitness tracker. *Haemoph.* 2018;24(1):e28–32.
  117. Mingot ME, Álvarez-Román MT, López-Fernández MF, Altisent C, Canaro MI, Jiménez-Yuste V, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents for surgery in patients with haemophilia and inhibitors. *Eur J Haematol.* 2016;96(5):461–74.
  118. Giangrande PLF, Peyvandi F, O’Mahony B, Behr-Gross M-E, Hilger A, Schramm W, et al. Kreuth IV: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemoph.* 2017;23(3):370–5.
  119. Lamb CC, Wolfberg A, Lyytinen K. UK vs US physician decision-making in the treatment of haemophilia. *Haemoph.* 2019;25(4):616–25.
  120. Krüger S, Hoffmeister M, Hilberg T. Pain and structural alterations in knee joints in patients with haemophilia. *Haemoph.* 2018;24(4):657–66.
  121. Santaella ME, Bloomberg M, Anglade D. Home infusion teaching practices at federally funded hemophilia treatment centers in the United States of America. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(1):81–9.
  122. Dargaud Y, Pavlova A, Lacroix-Desmazes S, Fischer K, Soucie M, Claeysens S, et al. Achievements, challenges and unmet needs for haemophilia patients with inhibitors: Report from a symposium in Paris, France on 20 November 2014. *Haemoph.* 2016;22(Suppl 1):1–24.
  123. Pinto PR, Paredes AC, Costa P, Carvalho M, Lopes M, Fernandes S, et al. Effectiveness of two psychological interventions for pain

- management, emotional regulation and promotion of quality of life among adult Portuguese men with haemophilia (PSY-HaEMOPEQ): Study protocol for a single-centre prospective randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016973.
124. Ng WH, Chu WCW, Shing MK, Lam WWM, Chik KW, Li CK, et al. Role of imaging in management of hemophilic patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(5):1619–23.
125. Berná J, Puerta A, Berná J. Principios de interpretación radiológica en el aparato locomotor. En: Cura JL, Gayete Á, Rovira A, Pedraza S, editores. *Radiología esencial*. Madrid: Sociedad Española de Radiología Médica y Ed. Médica Panamericana; 2009. p. 723–4.
126. Bernabeu D, Tapia M. Técnicas de imagen. En: Jiménez-Yuste V, editor. *Atlas de hemofilia*. Salerno: Momento Medico; 2013. p. 149-56. Disponible en: <http://www.seth.es/images/auspicios-seth/2013/Atlas-de-Hemofilia.pdf>
127. Cifrián C, Aparisi F. Evaluación de la artropatía hemofílica: nuevos criterios radiológicos. *Haematológica* [edición española]. 2005;90(Suppl 4):32–9.
128. Rodríguez-Merchán EC, Wiedel Jd J d, Wallny T, Caviglia H, Hvid I, Berntorp E, et al. Elective orthopedic surgery for hemophilia patients with inhibitors: New opportunities. *Semin Hematol*. 2004;41(1 Suppl 1):109–16.
129. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: Present and future. *Haemoph*. 2010;16(5):107–14.
130. Atarés M, Elía Martínez I, Ramírez Fuentes C, Nogués P, Cifrián M, Montoya A. Radiología simple y densitometría. En: Querol F, editor.



---

*Lesiones musculoesqueléticas en hemofilia: diagnóstico por imagen.* Madrid: Arán Ed.; 2018. p. 25–38.

131. Gupta S, Garg K, Singh J. Assessment of musculoskeletal function and its correlation with radiological joint score in children with hemophilia A. *Indian J Pediatr.* 2015;82(12):1101–6.
132. Dalyan M, Tuncer S, Kemahli S. Hemophilic arthropathy: evaluation of clinical and radiological characteristics and disability. *Turk J Pediatr.* 2000;42(3):205–9.
133. Sossa Melo CL, Wandurraga EA, Peña AM, Jiménez SI, Salazar LA, Ochoa ME, et al. Low bone mineral density and associated factors in patients with haemophilia in Colombia. *Haemoph.* 2018;24(4):e222–9.
134. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59(3):287–305.
135. Petterson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiological classification of haemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;149:153–9.
136. Hamel J, Pohmann H, Schwramm W. Radiological evaluation of chronic hemophilic arthropathy by the Petterson score: Problems in correlation in adult patients. *Skelet Radiol.* 1988;17(1):32–6.
137. Poonnoose PM, Manigandan C, Thomas R, Shyamkumar NK, Kavitha ML, Bhattacharji S, et al. Functional Independence Score in Haemophilia: A new performance-based instrument to measure disability. *Haemoph.* 2005;11(6):598–602.
138. Bernabeu D, Martín, C. Sonography in haemophilic joints. En: Rodríguez-Merchán EC, editor. *The Haemophilic Joints: New perspectives.* Londres: Wiley-Blackwell Publishers; 2003. cap. 6.

139. Hangiandreou NJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Topics in US: B-mode US: Basic concepts and new technology. *Radiographics*. 2003;23(4):1019–33.
140. Elía Martínez I, Nogués P, Atarés M., Ramírez Fuentes C., Delgado J, Montoya A, et al. Ecografía en el diagnóstico de las lesiones musculoesqueléticas en hemofilia. En: Querol F, editor. *Lesiones Musculoesqueléticas en Hemofilia: Diagnóstico por Imagen*. Madrid: Arán Ed.; 2018. p. 59–71.
141. Maclachlan J, Gough-Palmer A, Hargunani R, Farrant J, Holloway B. Haemophilia Imaging: A review. *Skelet Radiol*. 2009;38(10):949–57.
142. Hermann G, Gilbert MS, Abdelwahab F. Hemophilia: Evaluation of musculoskeletal involvement with CT, sonography, and MRI imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;158(1):119–23.
143. Guha A, Rai A, Nandy A, Mondal T, Pandit N, Guha S, et al. Joint scores in hemophilic arthropathy in children: Developing country perspectives. *Eur J Rheumatol*. 2019;7(1):26–30.
144. Zhou JY, Rappazzo KC, Volland L, Barnes RFW, Brackman M, Steiner B, et al. Pocket handheld ultrasound for evaluation of the bleeding haemophilic joint: A novel and reliable way to recognize joint effusions. *Haemoph*. 2018;24(2):e77–80.
145. Bakeer N, Shapiro AD. Merging into the mainstream: The evolution of the role of point-of-care musculoskeletal ultrasound in hemophilia [en línea]. *F1000Res*. 2019;8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31431824>
146. Foppen W, Fischer K, van der Schaaf IC. Imaging of haemophilic arthropathy: Awareness of pitfalls and need for standardization. *Haemoph*. 2017;23(5):645–7.

- 
147. Martinoli C, della Casa Alberighi O, Di Minno G, Graziano E, Molinari AC, Pasta 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.
148. Claret S, Cáceres VF. Principios básicos de RM: lo que todo radiólogo debe conocer para su práctica diaria. Presentación educativa presentada en el 33 Congreso de la Sociedad Española de Radiología Médica, Bilbao, 19-22 de mayo de 2016. Disponible en: <http://www.congresoseram.com/SERAM2016>
149. Morillo AJ. Apuntes magnéticos. Física de la resonancia magnética-secuencias. 2011. Disponible en: [https://www.academia.edu/4044550/Apuntes\\_magn%C3%A9ticos\\_Secuencias](https://www.academia.edu/4044550/Apuntes_magn%C3%A9ticos_Secuencias)
150. Oleaga O, Lafuente J. *Aprendiendo los Fundamentos de la Resonancia Magnética*. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2007.
151. Schild HH. *IRM hecha fácil (...bueno casi)*. Madrid: Shering; 1992.
152. Kilkoyn R, Nuss R. Radiological assessment of haemophilic arthropathy with emphasis on MRI findings. *Haemoph.* 2003;9(Suppl 1):57–63.
153. Doria AS, Keshava SN, Mohanta A, Jarrin J, Blanchette V, Srivastava A, et al. Diagnostic Accuracy of Ultrasound for Assessment of Hemophilic Arthropathy: MRI correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(3):W336–47.
154. ClinicaTrials.gov [en línea]. Osteoporosis and MRI Study in Hemophilia [2011; actualizado 23 de octubre de 2017]; [n.º ident.: NCT01460147]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01460147>

155. Lundin B, Berntorp E, Pettersson H, Wirestam R, Jonsson K, Ståhlberg F, et al. Gadolinium contrast agent is of limited value for magnetic resonance imaging assessment of synovial hypertrophy in hemophiliacs. *Acta Radiol.* 2007;48(5):520-30.
156. Lundin B, Mancon-Johnson ML, Ignas DM, Moineddin R, Blanchette VS, Dunn AL, et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Haemoph.* 2012;18(6):962-70.
157. Pulles AE, Mastbergen SC, Foppen W, Schutgens REG, Lafeber FPJG, van Vulpen LFD. The combination of urinary CTX-II and serum CS-846: Promising biochemical markers to predict radiographic progression of haemophilic arthropathy-An exploratory study. *Haemoph.* 2018;24(4):e278-80.
158. Zukotynsky K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino-Canizares J, Stain AM, et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemoph.* 2007;13(3):293-304.
159. 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. *Haemoph.* 2011;17(1):112-7.
160. Olivieri M, Kurnik K, Pfluger T, Bidlingmaier C. Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis. *Haemoph.* 2012;18(3):369-74.
161. Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJA, Mali WPTM, Fischer K. MRI predicts 5-year joint bleeding and development of arthropathy on radiographs in hemophilia. *Blood Adv.* 2020;4(1):113-21.

- 
162. Ozülker T, Ozülker F, Derin E, Altun M, Aydoğan G, Türkkän E, et al. The efficacy of magnetic resonance imaging and x-ray in the evaluation of response to radiosynovectomy in patients with hemophilic arthropathy. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2011;20(2):38-44.
  163. Di Minno MND, Iervolino S, Soscia E, Tosetto A, Coppola A, Schiavulli M, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of “healthy” joints in young subjects with severe haemophilia A. *Haemoph.* 2013;19(3):e167–73.
  164. Nguyen S, Lu X, Ma Y, Du J, Chang EY, von Drygalski A. Musculoskeletal ultrasound for intra-articular bleed detection: A highly sensitive imaging modality compared with conventional magnetic resonance imaging. *J Thromb Haemost.* 2018;16(3):490-9.
  165. Abadie P, Galaud B, Michaut M, Fallet L, Boisrenoult P, Beaufile P. Distal femur rotational alignment and patellar subluxation: A CT scan in vivo assessment. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2009;95(4):267–71.
  166. Galland O, Walch G, Dejour H, Carret JP. An anatomical and radiological study of the femoropatellar articulation. *Surg Radiol Anat.* 1990;12(2):119–25.
  167. Patrux C. [Practical value of the descending ray angle in the axial femoropatellar study. Sensitizing role of external rotation of the skeleton of the leg in the 30 degree F.P angle]. *Ann Radiol (Paris).* 1995;38(5):237–43.
  168. Zaffagnini S, Dejour D, Grassi A, Bonanzinga T, Marcheggiani Muccioli GM, Colle F, et al. Patellofemoral anatomy and biomechanics: current concepts. *Joints* 2013;1(2):15–20.
  169. Luyckx T, Didden K, Vandenneucker H, Labey L, Innocenti B, Bellemans J. Is there a biomechanical explanation for anterior knee

- pain in patients with patella alta?: Influence of patellar height on patellofemoral contact force, contact area and contact pressure. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91(3):344–50.
170. Russo A, Zappia M, Reginelli A, Carfora M, D'Agosto GF, La Porta M, et al. Ankle impingement: A review of multimodality imaging approach. *Musculoskelet Surg.* 2013;97(Suppl 2):S161–68.
171. Kirby AB, Beall DP, Murphy MP, Ly JQ, Fish JR. Magnetic resonance imaging findings of chronic lateral ankle instability. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2005;34(5):196–203.
172. Messiou C, Robinson P, O'Connor PJ, Grainger A. Subacute posteromedial impingement of the ankle in athletes: MR imaging evaluation and ultrasound guided therapy. *Skeletal Radiol.* 2006;35(2):88–94.
173. De Maeseneer M, Wuertzer S, de Mey J, Shahabpour M. The imaging findings of impingement syndromes of the lower limb. *Clin Radiol.* 2017;72(12):1014–24.
174. Nha K, Nam YJ, Shin MJ, Sun SD, Park JY, Debnath R, et al. Referencing the trochlear groove based on three-dimensional computed tomography imaging improves the reliability of the measurement of the tibial tuberosity-trochlear groove distance in patients with higher grades of trochlea dysplasia. *Knee.* 2019;26(6):1429–36.
175. Frot B, Zeitoun F, Stérin P, Silbermann O, Drapé JL, Thivet A, et al. [Imaging of external instabilities of the patella. State of the art]. *J Radiol.* 1996;77(1):5–15.
176. Kwasny O, Scharf W, Weinstabl R, Schratte M. [Computerized tomography in instability of the femoropatellar joint]. *Unfallchirurg.* 1991;94(2):77–80.

- 
177. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemoph.* 2013;19(5):790–8.
  178. Acharya SS, Rule B, McMillan O, Humphries TJ. Point-of-care ultrasonography (POCUS) in hemophilia A: A commentary on current status and its potential role for improving prophylaxis management in severe hemophilia A. *Ther Adv Hematol.* 2017;8(4):153–6.
  179. Mayordomo J, González-Cortés R, Bravo MC, Martínez-Mas R, Vázquez-Martínez JL, Renter L, et al. [Point-of-care ultrasound: Is it time to include it in the paediatric specialist training programme?] *An Pediatr.* 2003;91(3):206.e1–206.e13.
  180. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, von Drygalski A. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemoph.* 2015;21(4):530–7. .





## APÉNDICE DOCUMENTAL

---



## A.1 Autorización del Comité Ético de Investigación Biomédica

  
**Instituto de Investigación Sanitaria La Fe**  
Dirección General, José María Millán Salvador



Dr. Felipe Querol Fuentes  
Servicio de Hemostasia y Trombosis

Valencia, 12 de julio de 2017.

*Asunto: Autorización Inicio de estudio.*

Adjunto le remito copia de los Informes Científico y Ético de Investigación, en el que se acuerda informar favorablemente sobre el Proyecto de tesis titulado "Estudio comparativo de RM y ecografía en el estudio de atropatía hemofílica", por usted presentado.

A la vista de los dictámenes emitidos, dicho Proyecto, puede iniciarse y llevarse a cabo.

Atentamente,

  
José María Millán Salvador  
Director General

IS La Fe | Avenida Fernando Abril Martorell, nº 106, Torre A, 7ª, 46020 Valencia  
Tel.: (+34) 96 124 86 01 | Fax: (+34) 96 124 86 20 | fundacion\_lafe@gva.es | www.islafe.es



Valencia a 12 de julio de 2017.

El **Dr. Rafael Botella Estrada**, Presidente de la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe,

**INFORMA:**

Que el Proyecto de Tesis: "*Estudio comparativo de RM y ecografía en el estudio de atropatía hemofílica*" que presenta el Director de la Tesis el/la Dr./Dra. Felipe Querol Fuentes del Servicio / Unidad / Grupo Acreditado de Hemostasia y Trombosis del Hospital U. i P. La Fe, siendo el investigador Isabel Elía Martínez, 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.



Rafael Botella Estrada  
Presidente de la Comisión de Investigación

**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON  
MEDICAMENTOS**

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **4 de julio de 2017**, el Proyecto de Tesis:

Título: **"ESTUDIO COMPARATIVO DE RM Y ECOGRAFÍA EN EL ESTUDIO DE ATROPATÍA HEMOFÍLICA."**

Nº de registro: **2017/0247**

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, siendo el Director de la Tesis el/la **Dr. / Dra. FELIPE QUEROL FUENTES** del servicio/unidad/grupo de investigación de **HEMOSTASIA Y TROMBOSIS**, y el **DOCTORANDO D./ Dña. ISABEL ELIA MARTINEZ**.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 4 de julio de 2017



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán  
Secretario del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos

**ANEXO I**  
**COMPOSICIÓN CEIm**

**Presidente:**

Dra. ADELA CAÑETE NIETO (Oncología Pediátrica)

**Vicepresidente:**

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

**Secretario:**

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Licenciado en derecho-Ajeno profesión sanitaria)

**Miembros:**

Dr. LUIS ALMENAR BONET (Cardiología)

Dra. ESTHER ZORIO GRIMA (Cardiología)

Dr. MARIANO BLANES JULIA (Unidad de Enfermedades Infecciosas)

Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)

Dr. BONAVENTURA CASANOVA ESTRUCH (Neurología)

Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Hepatología Experimental)

Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)

Dra. MARIA JOSE GOMEZ-LECHON MOLINER (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)

Dra. MARIA ISABEL IZQUIERDO MACIAN (Neonatología)

Dr. JOSE LOPEZ ALDEGUER (Enfermedades Infecciosas)

Dr. LUIS MARTINEZ DOLZ (Cardiología)

Dr. JAVIER PEMAN GARCIA (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)

Dr. ALFREDO PERALES MARIN (Ginecología y Obstetricia)

Dra. PAULA RAMIREZ GALLEYMORE (UCI)

Dra. PILAR SAENZ GONZALEZ (Neonatología)

Dr. MAXIMO VENTO TORRES (Neonatología)

Dra. BEGOÑA POLO MIQUEL (Gastroenterología y Nutrición Pediátrica)

Dra. IRATXE ZARRAGOIKOETXEA JAUREGUI (Anestesia y Reanimación)

Dra. SARA BRUGGER FRIGOLS (Radiodiagnóstico)

Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Cirugía General y Aparato Digestivo)

Dr. JAIME SANZ CABALLER (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)

Dra. PILAR SEPULVEDA SANCHIS (Cardiocirculatorio)

Dr. FELIPE QUEROL FUENTES (Hemostasia y Trombosis)

Dra. ESPERANZA FERRER FERRANDIZ (Directora Escuela de Enfermería)

Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)

Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)

Dr. CESAR DIAZ GARCIA (Reproducción - Miembro de la Comisión de Investigación)

Dr. SANTIAGO DOMINGO DEL POZO (Oncología Ginecológica)

Dr. ENRIQUE VIOSCA HERRERO (Medicina Física y Rehabilitación)

Dr. JOAQUIN ERNESTO HINOJOSA DE VAL (Medicina Digestiva - Hospital de Manises)

Dr. RAFAEL BOTELLA ESTRADA (Dermatología)

Dra. M<sup>a</sup> ANGELES CANOS VERDECHO (Unidad del Dolor)

Dña. ANA MARIA VIVAS BROSETA (Directora de Enfermería)

Dña. MARIA VICTORIA PARICIO GOMEZ (Enfermería)

Dr. OSCAR JOSÉ JUAN VIDAL (Oncología Médica)

Dr. JOSÉ MARÍA CANELLES GAMIR (Farmacéutico de Atención Primaria)

**La Fe**  
Departament  
de Salut

FPNT-CEIB-07 (A)

Dr. JOSE IVORRA CORTES (Reumatología)  
Dr. MATTEO FRASSON (Cirugía General y Aparato Digestivo)  
Dr. JOSÉ VICENTE SOLANAS PRATS (Atención Primaria)  
Dr. OSCAR DÍAZ CAMBRONERO (Anestesia y Reanimación)  
Dña. PILAR ROBLES VILLALBA (Vicepresidenta de la asociación de Miastenia - Miembro ajeno a la profesión sanitaria)  
Dr. JAVIER LLUNA GONZÁLEZ (Cirugía Pediátrica - Miembro del Comité de Ética Asistencial)  
Dra. MONICA ALMIÑANA RIQUE (Gerente del Dpto. de Salud Valencia La Fe)  
D. MIGUEL ÁNGEL CANO TORRES (Secretario de ASLEUVAL - Representante de los pacientes)

## A.2 Resultados de las 90 rodillas y 90 tobillos de los 45 pacientes incluidos en el estudio comparativo de ecografía y RM en el diagnóstico de artropatía hemofílica

|    | A       |         | B       |         | C       |         | D       |         | E       |         | F       |         | G       |         | H       |         | I       |         | J       |         | K       |         | L       |         |
|----|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|    | US      | RD      | US      | RD      | US      | RD      | US      | RD      | US      | RD      | US      | RD      | US      | RD      | US      | RD      | US      | RD      | US      | RD      | US      | RD      | US      | RD      |
|    | derrame | condral | derrame | condral | derrame | condral | derrame | condral | derrame | condral | derrame | condral | derrame | condral | derrame | condral | derrame | condral | derrame | condral | derrame | condral | derrame | condral |
| 1  | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 2  | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 3  | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 4  | 0       | 2       | 1       | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 5  | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 6  | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 7  | 0       | 3       | 2       | 2       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 8  | 1       | 0       | 0       | 0       | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 9  | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 10 | 0       | 0       | 0       | 0       | 1       | 0       | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 11 | 0       | 1       | 0       | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 12 | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 13 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 14 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 15 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 16 | 0       | 1       | 0       | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 17 | 0       | 2       | 1       | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 18 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 19 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 20 | 1       | 3       | 2       | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 21 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 22 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 23 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 24 | 1       | 0       | 0       | 0       | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 25 | 2       | 0       | 0       | 2       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 26 | 1       | 3       | 2       | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 27 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 28 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 29 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 30 | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 31 | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 32 | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 33 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 34 | 1       | 0       | 0       | 0       | 2       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 35 | 1       | 3       | 2       | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 36 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 37 | 1       | 0       | 0       | 0       | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 38 | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 39 | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 40 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 41 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 42 | 1       | 0       | 0       | 0       | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 43 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 44 | 1       | 0       | 0       | 0       | 1       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |
| 45 | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       | 0       |



|    | M             | N                | O           | P            | Q             | R                | S           | T            | U             | V                | W           | X            | Y             | Z                | AA          | AB           |
|----|---------------|------------------|-------------|--------------|---------------|------------------|-------------|--------------|---------------|------------------|-------------|--------------|---------------|------------------|-------------|--------------|
|    | RM_SG_derrama | RM_SG_hiparctofa | RM_AD_huaso | RM_SG_cofral | RM_RI_derrama | RM_RI_hiparctofa | RM_RI_huaso | RM_RI_cofral | RM_TD_derrama | RM_TD_hiparctofa | RM_TD_huaso | RM_TD_cofral | RM_Ti_derrama | RM_Ti_hiparctofa | RM_Ti_huaso | RM_Ti_cofral |
| 1  | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 2  | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 3  | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 4  | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 5  | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 6  | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 7  | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 8  | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 9  | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 10 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 11 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 12 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 13 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 14 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 15 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 16 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 17 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 18 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 19 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 20 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 21 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 22 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 23 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 24 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 25 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 26 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 27 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 28 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 29 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 30 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 31 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 32 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 33 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 34 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 35 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 36 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 37 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 38 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 39 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 40 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 41 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 42 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 43 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 44 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |
| 45 | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            | 0             | 0                | 0           | 0            |

|    | A  |            | B  |            | C  |          | D  |            | E  |            | F  |          | G  |            | H  |            | I  |          | J  |            | K  |            | L  |          |
|----|----|------------|----|------------|----|----------|----|------------|----|------------|----|----------|----|------------|----|------------|----|----------|----|------------|----|------------|----|----------|
|    | US | RD derrame | US | RD condral | US | RD hueso | US | RI derrame | US | RI condral | US | RI hueso | US | TD derrame | US | TD condral | US | TD hueso | US | TI derrame | US | TI condral | US | TI hueso |
| 1  | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 2  | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 3  | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 4  | 0  | 0          | 2  | 1          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 2  | 2          | 4  | 2        |
| 5  | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 6  | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 7  | 1  | 3          | 3  | 2          | 1  | 3        | 2  | 1          | 3  | 2          | 1  | 3        | 2  | 1          | 3  | 2          | 1  | 3        | 2  | 1          | 4  | 4          | 2  | 2        |
| 8  | 1  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 9  | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 10 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 11 | 0  | 0          | 1  | 1          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 12 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 13 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 14 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 15 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 16 | 0  | 0          | 1  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 17 | 0  | 0          | 3  | 1          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 18 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 19 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 20 | 1  | 3          | 2  | 1          | 3  | 2        | 1  | 3          | 2  | 1          | 3  | 2        | 1  | 3          | 2  | 1          | 3  | 2        | 1  | 3          | 2  | 1          | 3  | 2        |
| 21 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 22 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 23 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 24 | 1  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 25 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 26 | 1  | 3          | 2  | 1          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 27 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 28 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 29 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 30 | 1  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 31 | 1  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 32 | 1  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 33 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 34 | 1  | 0          | 0  | 0          | 2  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 35 | 1  | 3          | 2  | 1          | 2  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 36 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 37 | 1  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 38 | 1  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 39 | 1  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 40 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 41 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 42 | 1  | 0          | 0  | 0          | 1  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 43 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 44 | 1  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |
| 45 | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        | 0  | 0          | 0  | 0          | 0  | 0        |

|    | M             | N                 | O           | P             | Q             | R                 | S           | T             | U             | V                 | W           | X             | Y             | Z                 | AA          | AB            |
|----|---------------|-------------------|-------------|---------------|---------------|-------------------|-------------|---------------|---------------|-------------------|-------------|---------------|---------------|-------------------|-------------|---------------|
| 1  | RM_RD derrame | RM_RD hipertrofia | RM_RD hueso | RM_RD condral | RM_RI derrame | RM_RI hipertrofia | RM_RI hueso | RM_RI condral | RM_TD derrame | RM_TD hipertrofia | RM_TD hueso | RM_TD condral | RM_TI derrame | RM_TI hipertrofia | RM_TI hueso | RM_TI condral |
| 2  | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 1             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 3  | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 1             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 4  | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 5  | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 6  | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 7  | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 8  | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 9  | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 10 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 11 | 1             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 12 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 13 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 14 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 15 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 16 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 17 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 18 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 19 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 20 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 21 | 1             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 22 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 23 | 1             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 24 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 25 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 26 | 1             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 27 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 28 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 29 | 1             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 30 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 31 | 1             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 32 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 33 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 34 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 35 | 1             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 36 | 1             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 37 | 1             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 38 | 1             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 39 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 40 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 41 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 42 | 1             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 43 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 44 | 1             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |
| 45 | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             | 0             | 0                 | 0           | 0             |

### A.3 Protocolo de imagen usado en la Resonancia Magnética

Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

| PATIENT POSITION          |   | IMAGING PARAMETERS  |               |
|---------------------------|---|---------------------|---------------|
| Patient Entry             | Feet First  | Gradient Mode       | WHOLE         |
| Patient Position          | Supine  | Imaging Mode        | 2D            |
| Coil Configuration        | QUADKNEE  | Pulse Sequence      | Gradient Echo |
| Plane                     | 3-PLANE   | Imaging Options     | Seq, Fast     |
| Series Description        | LOC RODILLA IZQ.MIRAR<br>NOTA.  | Acceleration Factor | 1.00          |
| SCAN RANGE                |   | IMAGE ENHANCE       |               |
| FOV                       | 28.0  | Filter Choice       | None          |
| Slice Thickness           | 5.0   |                     |               |
| Slice Spacing             | 5.0   |                     |               |
| ACQ TIMING                |   | GATING/TRIGGER      |               |
| Freq                      | 256   | Auto Trigger Type   | Off           |
| Phase                     | 128   |                     |               |
| Freq DIR                  | Unswap  |                     |               |
| NEX                       | 1.00  |                     |               |
| Phase FOV                 | 1.00  |                     |               |
| Auto Shim                 | Auto  |                     |               |
| Phase Correction          | No  |                     |               |
| FMRI                      |   | MULTI-PHASE         |               |
| PSD Trigger               | Internal  | # of Acquisition    | 0             |
| Slice Order               | Interleaved   | Seperate Series     | 0             |
| View Order                | Bottom/Up   | Mask Phase          | 0             |
| # of Repetitions REST     | 0   | Mask Pause          | 0             |
| # of Repetitions ACTIVE   | 0   |                     |               |
| SAT                       |   | DIFFUSION           |               |
| Tag Type                  | None  | Recon All Images    | On            |
| ASSET                     |   | TRICKS              |               |
| Slice Acceleration Factor | 1.00  | Pause On/Off        | On            |
| Phase Acceleration Factor | 1.00  | Auto Subtract       | 0             |
|                           |   | Auto SCIC           | Off           |
| CONTRAST                  |   | MULTI-STATION       |               |
| Contrast Yes/No           | No  | Number of Stations  | 0             |
|                           |   | Station Number      | 0             |
| OTHERS                    |   |                     |               |
| Protocol Notes            | ESTE PROTOCOLO SE DEBE ADQUIRIR CON LA ANTENA DE SUPERFICIE, CADA ARTICULACION INDEPENDIENTE. TODAS LAS ARTICULACIONES MISMO FOV Y MISMO Nº CORTES. |                     |               |

Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

| PATIENT POSITION        |                      | IMAGING PARAMETERS        |                                   |
|-------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Patient Entry           | <i>Feet First</i>    | Gradient Mode             | <i>WHOLE</i>                      |
| Patient Position        | <i>Supine</i>        | Imaging Mode              | <i>2D</i>                         |
| Coil Configuration      | <i>QUADKNEE</i>      | Pulse Sequence            | <i>FRFSE-XL</i>                   |
| Plane                   | <i>OBLIQUE</i>       | Imaging Options           | <i>EDR, TRF, Fast, ZIP512, FR</i> |
| Series Description      | <i>SAG PD FS IZQ</i> | Acceleration Factor       | <i>1.00</i>                       |
| SCAN TIMING             |                      | SCAN RANGE                |                                   |
| TE                      | <i>30.0</i>          | FOV                       | <i>20.0</i>                       |
| Number of Echoes        | <i>1</i>             | Slice Thickness           | <i>3.5</i>                        |
| TR                      | <i>2260.0</i>        | Slice Spacing             | <i>1.0</i>                        |
| Echo Train Length       | <i>6</i>             |                           |                                   |
| Receiver Bandwidth      | <i>31.25</i>         |                           |                                   |
| IMAGE ENHANCE           |                      | ACQ TIMING                |                                   |
| Filter Choice           | <i>None</i>          | Freq                      | <i>320</i>                        |
|                         |                      | Phase                     | <i>224</i>                        |
|                         |                      | Freq DIR                  | <i>S/I</i>                        |
|                         |                      | NEX                       | <i>2.00</i>                       |
|                         |                      | Phase FOV                 | <i>1.00</i>                       |
|                         |                      | Auto Shim                 | <i>Auto</i>                       |
|                         |                      | Phase Correction          | <i>Yes</i>                        |
| GATING/TRIGGER          |                      | USER CVS                  |                                   |
| Auto Trigger Type       | <i>Off</i>           | User CV7                  | <i>1.00</i>                       |
|                         |                      | User CV19                 | <i>1.00</i>                       |
|                         |                      | User CV22                 | <i>1.00</i>                       |
| FMRI                    |                      | MULTI-PHASE               |                                   |
| PSD Trigger             | <i>Internal</i>      | # of Acquisition          | <i>1</i>                          |
| Slice Order             | <i>Interleaved</i>   | Seperate Series           | <i>0</i>                          |
| View Order              | <i>Bottom/Up</i>     | Mask Phase                | <i>0</i>                          |
| # of Repetitions REST   | <i>0</i>             | Mask Pause                | <i>0</i>                          |
| # of Repetitions ACTIVE | <i>0</i>             |                           |                                   |
| SAT                     |                      | ASSET                     |                                   |
| Tag Type                | <i>None</i>          | Slice Acceleration Factor | <i>1.00</i>                       |
| Fat/Water Saturation    | <i>Fat Classic</i>   | Phase Acceleration Factor | <i>1.00</i>                       |
| TRICKS                  |                      | TRACKER                   |                                   |
| Pause On/Off            | <i>On</i>            | Tracker Length            | <i>200.0</i>                      |
| Auto Subtract           | <i>0</i>             | Tracker Thickness         | <i>20.0</i>                       |
| Auto SCIC               | <i>Off</i>           |                           |                                   |
| CONTRAST                |                      | MULTI-STATION             |                                   |
| Contrast Yes/No         | <i>No</i>            | Number of Stations        | <i>0</i>                          |
|                         |                      | Station Number            | <i>0</i>                          |

SAG PD FS IZQ

SAG PD FS IZQ

Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

|                         |                    |                           |                                |
|-------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------------|
| <b>PATIENT POSITION</b> |                    | <b>IMAGING PARAMETERS</b> |                                |
| Patient Entry           | Feet First         | Gradient Mode             | WHOLE                          |
| Patient Position        | Supine             | Imaging Mode              | 2D                             |
| Coil Configuration      | QUADKNEE           | Pulse Sequence            | FRFSE-XL                       |
| Plane                   | OBLIQUE            | Imaging Options           | FC, EDR, TRF, Fast, ZIP512, FR |
| Series Description      | AXI FSE T2 ROD IZQ | Acceleration Factor       | 1.00                           |
| <b>SCAN TIMING</b>      |                    | <b>SCAN RANGE</b>         |                                |
| TE                      | 102.0              | FOV                       | 18.0                           |
| Number of Echoes        | 1                  | Slice Thickness           | 3.5                            |
| TR                      | 4340.0             | Slice Spacing             | 0.5                            |
| Echo Train Length       | 16                 |                           |                                |
| Receiver Bandwidth      | 31.25              |                           |                                |
| <b>IMAGE ENHANCE</b>    |                    | <b>ACQ TIMING</b>         |                                |
| Filter Choice           | None               | Freq                      | 320                            |
|                         |                    | Phase                     | 224                            |
|                         |                    | Freq DIR                  | A/P                            |
|                         |                    | NEX                       | 2.00                           |
|                         |                    | Phase FOV                 | 1.00                           |
|                         |                    | Auto Shim                 | Auto                           |
|                         |                    | Phase Correction          | No                             |
|                         |                    | Flow Direction            | Slice                          |
|                         |                    | Compensation              |                                |
| <b>GATING/TRIGGER</b>   |                    | <b>USER CVS</b>           |                                |
| Auto Trigger Type       | Off                | User CV22                 | 1.00                           |
| <b>FMRI</b>             |                    | <b>MULTI-PHASE</b>        |                                |
| PSD Trigger             | Internal           | # of Acquisition          | 1                              |
| Slice Order             | Interleaved        | Seperate Series           | 0                              |
| View Order              | Bottom/Up          | Mask Phase                | 0                              |
| # of Repetitions REST   | 0                  | Mask Pause                | 0                              |
| # of Repetitions ACTIVE | 0                  |                           |                                |
| <b>SAT</b>              |                    | <b>ASSET</b>              |                                |
| Tag Type                | None               | Slice Acceleration Factor | 1.00                           |
|                         |                    | Phase Acceleration Factor | 1.00                           |
| <b>TRICKS</b>           |                    | <b>TRACKER</b>            |                                |
| Pause On/Off            | On                 | Tracker Length            | 200.0                          |
| Auto Subtract           | 0                  | Tracker Thickness         | 20.0                           |
| Auto SCIC               | Off                |                           |                                |
| <b>CONTRAST</b>         |                    | <b>MULTI-STATION</b>      |                                |
| Contrast Yes/No         | No                 | Number of Stations        | 0                              |
|                         |                    | Station Number            | 0                              |

Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

| PATIENT POSITION        |                                  | IMAGING PARAMETERS        |                        |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Patient Entry           | <i>Feet First</i>                | Gradient Mode             | <i>WHOLE</i>           |
| Patient Position        | <i>Supine</i>                    | Imaging Mode              | <i>2D</i>              |
| Coil Configuration      | <i>QUADKNEE</i>                  | Pulse Sequence            | <i>Multi-Echo FGRE</i> |
| Plane                   | <i>AXIAL</i>                     | Imaging Options           | <i>Fast</i>            |
| Series Description      | <i>Ax 2D MFGRE (R2* StarMap)</i> | Acceleration Factor       | <i>1.00</i>            |
| SCAN TIMING             |                                  | SCAN RANGE                |                        |
| Flip Angle              | <i>25</i>                        | FOV                       | <i>26.0</i>            |
| Number of Echoes        | <i>6</i>                         | Slice Thickness           | <i>3.5</i>             |
| TR                      | <i>93.0</i>                      | Slice Spacing             | <i>0.5</i>             |
| Receiver Bandwidth      | <i>125.00</i>                    |                           |                        |
| IMAGE ENHANCE           |                                  | ACQ TIMING                |                        |
| Filter Choice           | <i>None</i>                      | Freq                      | <i>256</i>             |
|                         |                                  | Phase                     | <i>224</i>             |
|                         |                                  | Freq DIR                  | <i>A/P</i>             |
|                         |                                  | NEX                       | <i>2.00</i>            |
|                         |                                  | # of Acq. Before Pause    | <i>0</i>               |
|                         |                                  | Phase FOV                 | <i>0.70</i>            |
|                         |                                  | Auto Shim                 | <i>Auto</i>            |
|                         |                                  | Phase Correction          | <i>No</i>              |
| GATING/TRIGGER          |                                  | USER CVS                  |                        |
| Auto Trigger Type       | <i>Off</i>                       | User CV17                 | <i>1.00</i>            |
| FMRI                    |                                  | MULTI-PHASE               |                        |
| PSD Trigger             | <i>Internal</i>                  | # of Acquisition          | <i>0</i>               |
| Slice Order             | <i>Interleaved</i>               | Seperate Series           | <i>0</i>               |
| View Order              | <i>Bottom/Up</i>                 | Mask Phase                | <i>0</i>               |
| # of Repetitions REST   | <i>0</i>                         | Mask Pause                | <i>0</i>               |
| # of Repetitions ACTIVE | <i>0</i>                         |                           |                        |
| SAT                     |                                  | ASSET                     |                        |
| Tag Type                | <i>None</i>                      | Slice Acceleration Factor | <i>1.00</i>            |
|                         |                                  | Phase Acceleration Factor | <i>1.00</i>            |
| TRICKS                  |                                  | CONTRAST                  |                        |
| Pause On/Off            | <i>On</i>                        | Contrast Yes/No           | <i>No</i>              |
| Auto Subtract           | <i>0</i>                         |                           |                        |
| Auto SCIC               | <i>Off</i>                       |                           |                        |
| MULTI-STATION           |                                  |                           |                        |
| Number of Stations      | <i>0</i>                         |                           |                        |
| Station Number          | <i>0</i>                         |                           |                        |

Ax 2D MFGRE (R2\* StarMap)

Ax 2D MFGRE (R2\* StarMap)

Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

| PATIENT POSITION          |                         | IMAGING PARAMETERS      |                      |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| Patient Entry             | <i>Feet First</i>       | Gradient Mode           | <i>WHOLE</i>         |
| Patient Position          | <i>Supine</i>           | Imaging Mode            | <i>2D</i>            |
| Coil Configuration        | <i>QUADKNEE</i>         | Pulse Sequence          | <i>Gradient Echo</i> |
| Plane                     | <i>3-PLANE</i>          | Imaging Options         | <i>Seq, Fast</i>     |
| Series Description        | <i>LOC RODILLA DCHA</i> | Acceleration Factor     | <i>1.00</i>          |
| SCAN TIMING               |                         | SCAN RANGE              |                      |
| Number of Echoes          | <i>1</i>                | FOV                     | <i>28.0</i>          |
|                           |                         | Slice Thickness         | <i>5.0</i>           |
|                           |                         | Slice Spacing           | <i>5.0</i>           |
| IMAGE ENHANCE             |                         | ACQ TIMING              |                      |
| Filter Choice             | <i>None</i>             | Freq                    | <i>256</i>           |
|                           |                         | Phase                   | <i>128</i>           |
|                           |                         | Freq DIR                | <i>Unswap</i>        |
|                           |                         | NEX                     | <i>1.00</i>          |
|                           |                         | Phase FOV               | <i>1.00</i>          |
|                           |                         | Auto Shim               | <i>Auto</i>          |
|                           |                         | Phase Correction        | <i>No</i>            |
| GATING/TRIGGER            |                         | FMRI                    |                      |
| Auto Trigger Type         | <i>Off</i>              | PSD Trigger             | <i>Internal</i>      |
|                           |                         | Slice Order             | <i>Interleaved</i>   |
|                           |                         | View Order              | <i>Bottom/Up</i>     |
|                           |                         | # of Repetitions REST   | <i>0</i>             |
|                           |                         | # of Repetitions ACTIVE | <i>0</i>             |
| MULTI-PHASE               |                         | SAT                     |                      |
| # of Acquisition          | <i>0</i>                | Tag Type                | <i>None</i>          |
| Seperate Series           | <i>0</i>                |                         |                      |
| Mask Phase                | <i>0</i>                |                         |                      |
| Mask Pause                | <i>0</i>                |                         |                      |
| ASSET                     |                         | TRICKS                  |                      |
| Slice Acceleration Factor | <i>1.00</i>             | Pause On/Off            | <i>On</i>            |
| Phase Acceleration Factor | <i>1.00</i>             | Auto Subtract           | <i>0</i>             |
|                           |                         | Auto SCIC               | <i>Off</i>           |
| CONTRAST                  |                         | MULTI-STATION           |                      |
| Contrast Yes/No           | <i>No</i>               | Number of Stations      | <i>0</i>             |
|                           |                         | Station Number          | <i>0</i>             |



Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

| PATIENT POSITION        |                       | IMAGING PARAMETERS        |                                   |
|-------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Patient Entry           | <i>Feet First</i>     | Gradient Mode             | <i>WHOLE</i>                      |
| Patient Position        | <i>Supine</i>         | Imaging Mode              | <i>2D</i>                         |
| Coil Configuration      | <i>QUADKNEE</i>       | Pulse Sequence            | <i>FRFSE-XL</i>                   |
| Plane                   | <i>OBLIQUE</i>        | Imaging Options           | <i>EDR, TRF, Fast, ZIP512, FR</i> |
| Series Description      | <i>SAG PD FS DCHA</i> | Acceleration Factor       | <i>1.00</i>                       |
| SCAN TIMING             |                       | SCAN RANGE                |                                   |
| TE                      | <i>30.0</i>           | FOV                       | <i>20.0</i>                       |
| Number of Echoes        | <i>1</i>              | Slice Thickness           | <i>3.5</i>                        |
| TR                      | <i>2260.0</i>         | Slice Spacing             | <i>1.0</i>                        |
| Echo Train Length       | <i>6</i>              |                           |                                   |
| Receiver Bandwidth      | <i>31.25</i>          |                           |                                   |
| IMAGE ENHANCE           |                       | ACQ TIMING                |                                   |
| Filter Choice           | <i>None</i>           | Freq                      | <i>320</i>                        |
|                         |                       | Phase                     | <i>224</i>                        |
|                         |                       | Freq DIR                  | <i>S/I</i>                        |
|                         |                       | NEX                       | <i>2.00</i>                       |
|                         |                       | Phase FOV                 | <i>1.00</i>                       |
|                         |                       | Auto Shim                 | <i>Auto</i>                       |
|                         |                       | Phase Correction          | <i>Yes</i>                        |
| GATING/TRIGGER          |                       | USER CVS                  |                                   |
| Auto Trigger Type       | <i>Off</i>            | User CV7                  | <i>1.00</i>                       |
|                         |                       | User CV19                 | <i>1.00</i>                       |
|                         |                       | User CV22                 | <i>1.00</i>                       |
| FMRI                    |                       | MULTI-PHASE               |                                   |
| PSD Trigger             | <i>Internal</i>       | # of Acquisition          | <i>1</i>                          |
| Slice Order             | <i>Interleaved</i>    | Seperate Series           | <i>0</i>                          |
| View Order              | <i>Bottom/Up</i>      | Mask Phase                | <i>0</i>                          |
| # of Repetitions REST   | <i>0</i>              | Mask Pause                | <i>0</i>                          |
| # of Repetitions ACTIVE | <i>0</i>              |                           |                                   |
| SAT                     |                       | ASSET                     |                                   |
| Tag Type                | <i>None</i>           | Slice Acceleration Factor | <i>1.00</i>                       |
| Fat/Water Saturation    | <i>Fat Classic</i>    | Phase Acceleration Factor | <i>1.00</i>                       |
| TRICKS                  |                       | TRACKER                   |                                   |
| Pause On/Off            | <i>On</i>             | Tracker Length            | <i>200.0</i>                      |
| Auto Subtract           | <i>0</i>              | Tracker Thickness         | <i>20.0</i>                       |
| Auto SCIC               | <i>Off</i>            |                           |                                   |
| CONTRAST                |                       | MULTI-STATION             |                                   |
| Contrast Yes/No         | <i>No</i>             | Number of Stations        | <i>0</i>                          |
|                         |                       | Station Number            | <i>0</i>                          |

SAG PD FS DCHA

SAG PD FS DCHA

Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

| PATIENT POSITION        |                            | IMAGING PARAMETERS        |                                       |
|-------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| Patient Entry           | <i>Feet First</i>          | Gradient Mode             | <i>WHOLE</i>                          |
| Patient Position        | <i>Supine</i>              | Imaging Mode              | <i>2D</i>                             |
| Coil Configuration      | <i>QUADKNEE</i>            | Pulse Sequence            | <i>FRFSE-XL</i>                       |
| Plane                   | <i>OBLIQUE</i>             | Imaging Options           | <i>FC, EDR, TRF, Fast, ZIP512, FR</i> |
| Series Description      | <i>AXI FSE T2 ROD DCHA</i> | Acceleration Factor       | <i>1.00</i>                           |
| SCAN TIMING             |                            | SCAN RANGE                |                                       |
| TE                      | <i>102.0</i>               | FOV                       | <i>18.0</i>                           |
| Number of Echoes        | <i>1</i>                   | Slice Thickness           | <i>3.5</i>                            |
| TR                      | <i>4340.0</i>              | Slice Spacing             | <i>0.5</i>                            |
| Echo Train Length       | <i>16</i>                  |                           |                                       |
| Receiver Bandwidth      | <i>31.25</i>               |                           |                                       |
| IMAGE ENHANCE           |                            | ACQ TIMING                |                                       |
| Filter Choice           | <i>None</i>                | Freq                      | <i>320</i>                            |
|                         |                            | Phase                     | <i>224</i>                            |
|                         |                            | Freq DIR                  | <i>A/P</i>                            |
|                         |                            | NEX                       | <i>2.00</i>                           |
|                         |                            | Phase FOV                 | <i>1.00</i>                           |
|                         |                            | Auto Shim                 | <i>Auto</i>                           |
|                         |                            | Phase Correction          | <i>No</i>                             |
|                         |                            | Flow Direction            | <i>Slice</i>                          |
|                         |                            | Compensation              |                                       |
| GATING/TRIGGER          |                            | USER CVS                  |                                       |
| Auto Trigger Type       | <i>Off</i>                 | User CV22                 | <i>1.00</i>                           |
| FMRI                    |                            | MULTI-PHASE               |                                       |
| PSD Trigger             | <i>Internal</i>            | # of Acquisition          | <i>1</i>                              |
| Slice Order             | <i>Interleaved</i>         | Seperate Series           | <i>0</i>                              |
| View Order              | <i>Bottom/Up</i>           | Mask Phase                | <i>0</i>                              |
| # of Repetitions REST   | <i>0</i>                   | Mask Pause                | <i>0</i>                              |
| # of Repetitions ACTIVE | <i>0</i>                   |                           |                                       |
| SAT                     |                            | ASSET                     |                                       |
| Tag Type                | <i>None</i>                | Slice Acceleration Factor | <i>1.00</i>                           |
|                         |                            | Phase Acceleration Factor | <i>1.00</i>                           |
| TRICKS                  |                            | TRACKER                   |                                       |
| Pause On/Off            | <i>On</i>                  | Tracker Length            | <i>200.0</i>                          |
| Auto Subtract           | <i>0</i>                   | Tracker Thickness         | <i>20.0</i>                           |
| Auto SCIC               | <i>Off</i>                 |                           |                                       |
| CONTRAST                |                            | MULTI-STATION             |                                       |
| Contrast Yes/No         | <i>No</i>                  | Number of Stations        | <i>0</i>                              |
|                         |                            | Station Number            | <i>0</i>                              |

Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

| PATIENT POSITION        |                                      | IMAGING PARAMETERS        |                        |
|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Patient Entry           | <i>Feet First</i>                    | Gradient Mode             | <i>WHOLE</i>           |
| Patient Position        | <i>Supine</i>                        | Imaging Mode              | <i>2D</i>              |
| Coil Configuration      | <i>QUADKNEE</i>                      | Pulse Sequence            | <i>Multi-Echo FGRE</i> |
| Plane                   | <i>AXIAL</i>                         | Imaging Options           | <i>Fast</i>            |
| Series Description      | <i>Ax 2D MFGRE (R2* StarMap)DCHA</i> | Acceleration Factor       | <i>1.00</i>            |
| SCAN TIMING             |                                      | SCAN RANGE                |                        |
| Flip Angle              | <i>25</i>                            | FOV                       | <i>26.0</i>            |
| Number of Echoes        | <i>6</i>                             | Slice Thickness           | <i>3.5</i>             |
| TR                      | <i>93.0</i>                          | Slice Spacing             | <i>0.5</i>             |
| Receiver Bandwidth      | <i>125.00</i>                        |                           |                        |
| IMAGE ENHANCE           |                                      | ACQ TIMING                |                        |
| Filter Choice           | <i>None</i>                          | Freq                      | <i>256</i>             |
|                         |                                      | Phase                     | <i>224</i>             |
|                         |                                      | Freq DIR                  | <i>A/P</i>             |
|                         |                                      | NEX                       | <i>2.00</i>            |
|                         |                                      | # of Acq. Before Pause    | <i>0</i>               |
|                         |                                      | Phase FOV                 | <i>0.70</i>            |
|                         |                                      | Auto Shim                 | <i>Auto</i>            |
|                         |                                      | Phase Correction          | <i>No</i>              |
| GATING/TRIGGER          |                                      | USER CVS                  |                        |
| Auto Trigger Type       | <i>Off</i>                           | User CV17                 | <i>1.00</i>            |
| FMRI                    |                                      | MULTI-PHASE               |                        |
| PSD Trigger             | <i>Internal</i>                      | # of Acquisition          | <i>0</i>               |
| Slice Order             | <i>Interleaved</i>                   | Seperate Series           | <i>0</i>               |
| View Order              | <i>Bottom/Up</i>                     | Mask Phase                | <i>0</i>               |
| # of Repetitions REST   | <i>0</i>                             | Mask Pause                | <i>0</i>               |
| # of Repetitions ACTIVE | <i>0</i>                             |                           |                        |
| SAT                     |                                      | ASSET                     |                        |
| Tag Type                | <i>None</i>                          | Slice Acceleration Factor | <i>1.00</i>            |
|                         |                                      | Phase Acceleration Factor | <i>1.00</i>            |
| TRICKS                  |                                      | CONTRAST                  |                        |
| Pause On/Off            | <i>On</i>                            | Contrast Yes/No           | <i>No</i>              |
| Auto Subtract           | <i>0</i>                             |                           |                        |
| Auto SCIC               | <i>Off</i>                           |                           |                        |
| MULTI-STATION           |                                      |                           |                        |
| Number of Stations      | <i>0</i>                             |                           |                        |
| Station Number          | <i>0</i>                             |                           |                        |

Ax 2D MFGRE (R2\* StarMap)DCHA

Ax 2D MFGRE (R2\* StarMap)DCHA

Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

| PATIENT POSITION          |                         | IMAGING PARAMETERS  |                      |
|---------------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|
| Patient Entry             | <i>Feet First</i>       | Gradient Mode       | <i>WHOLE</i>         |
| Patient Position          | <i>Supine</i>           | Imaging Mode        | <i>2D</i>            |
| Coil Configuration        | <i>QUADKNEE</i>         | Pulse Sequence      | <i>Gradient Echo</i> |
| Plane                     | <i>3-PLANE</i>          | Imaging Options     | <i>Seq, Fast</i>     |
| Series Description        | <i>LOC TOBILLO DCHO</i> | Acceleration Factor | <i>1.00</i>          |
| SCAN RANGE                |                         | IMAGE ENHANCE       |                      |
| FOV                       | <i>28.0</i>             | Filter Choice       | <i>None</i>          |
| Slice Thickness           | <i>5.0</i>              |                     |                      |
| Slice Spacing             | <i>5.0</i>              |                     |                      |
| ACQ TIMING                |                         | GATING/TRIGGER      |                      |
| Freq                      | <i>256</i>              | Auto Trigger Type   | <i>Off</i>           |
| Phase                     | <i>128</i>              |                     |                      |
| Freq DIR                  | <i>Unswap</i>           |                     |                      |
| NEX                       | <i>1.00</i>             |                     |                      |
| Phase FOV                 | <i>1.00</i>             |                     |                      |
| Auto Shim                 | <i>Auto</i>             |                     |                      |
| Phase Correction          | <i>No</i>               |                     |                      |
| FMRI                      |                         | MULTI-PHASE         |                      |
| PSD Trigger               | <i>Internal</i>         | # of Acquisition    | <i>0</i>             |
| Slice Order               | <i>Interleaved</i>      | Seperate Series     | <i>0</i>             |
| View Order                | <i>Bottom/Up</i>        | Mask Phase          | <i>0</i>             |
| # of Repetitions REST     | <i>0</i>                | Mask Pause          | <i>0</i>             |
| # of Repetitions ACTIVE   | <i>0</i>                |                     |                      |
| SAT                       |                         | DIFFUSION           |                      |
| Tag Type                  | <i>None</i>             | Recon All Images    | <i>On</i>            |
| ASSET                     |                         | TRICKS              |                      |
| Slice Acceleration Factor | <i>1.00</i>             | Pause On/Off        | <i>On</i>            |
| Phase Acceleration Factor | <i>1.00</i>             | Auto Subtract       | <i>0</i>             |
|                           |                         | Auto SCIC           | <i>Off</i>           |
| CONTRAST                  |                         | MULTI-STATION       |                      |
| Contrast Yes/No           | <i>No</i>               | Number of Stations  | <i>0</i>             |
|                           |                         | Station Number      | <i>0</i>             |

Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

| PATIENT POSITION        |                              | IMAGING PARAMETERS        |  |
|-------------------------|------------------------------|---------------------------|--|
| Patient Entry           | <i>Feet First</i>            | Gradient Mode             | <i>WHOLE</i>                           |
| Patient Position        | <i>Supine</i>                | Imaging Mode              | <i>2D</i>                              |
| Coil Configuration      | <i>QUADKNEE</i>              | Pulse Sequence            | <i>FRFSE-XL</i>                        |
| Plane                   | <i>OBLIQUE</i>               | Imaging Options           | <i>NPW, EDR, TRF, Fast, ZIP512, FR</i> |
| Series Description      | <i>SAG PD FS TOBILLO DHO</i> | Acceleration Factor       | <i>1.00</i>                            |
| SCAN TIMING             |                              | SCAN RANGE                |  |
| TE                      | <i>30.0</i>                  | FOV                       | <i>18.0</i>                            |
| Number of Echoes        | <i>1</i>                     | Slice Thickness           | <i>3.0</i>                             |
| TR                      | <i>1760.0</i>                | Slice Spacing             | <i>1.0</i>                             |
| Echo Train Length       | <i>6</i>                     |                           |  |
| Receiver Bandwidth      | <i>31.25</i>                 |                           |  |
| IMAGE ENHANCE           |                              | ACQ TIMING                |  |
| Filter Choice           | <i>None</i>                  | Freq                      | <i>320</i>                             |
|                         |                              | Phase                     | <i>224</i>                             |
|                         |                              | Freq DIR                  | <i>S/I</i>                             |
|                         |                              | NEX                       | <i>2.00</i>                            |
|                         |                              | Auto Shim                 | <i>Auto</i>                            |
|                         |                              | Phase Correction          | <i>Yes</i>                             |
| GATING/TRIGGER          |                              | USER CVS                  |  |
| Auto Trigger Type       | <i>Off</i>                   | User CV7                  | <i>1.00</i>                            |
|                         |                              | User CV19                 | <i>1.00</i>                            |
|                         |                              | User CV22                 | <i>1.00</i>                            |
| FMRI                    |                              | MULTI-PHASE               |  |
| PSD Trigger             | <i>Internal</i>              | # of Acquisition          | <i>1</i>                               |
| Slice Order             | <i>Interleaved</i>           | Seperate Series           | <i>0</i>                               |
| View Order              | <i>Bottom/Up</i>             | Mask Phase                | <i>0</i>                               |
| # of Repetitions REST   | <i>0</i>                     | Mask Pause                | <i>0</i>                               |
| # of Repetitions ACTIVE | <i>0</i>                     |                           |  |
| SAT                     |                              | ASSET                     |  |
| Tag Type                | <i>None</i>                  | Slice Acceleration Factor | <i>1.00</i>                            |
| Fat/Water Saturation    | <i>Fat Classic</i>           | Phase Acceleration Factor | <i>1.00</i>                            |
| TRICKS                  |                              | TRACKER                   |  |
| Pause On/Off            | <i>On</i>                    | Tracker Length            | <i>200.0</i>                           |
| Auto Subtract           | <i>0</i>                     | Tracker Thickness         | <i>20.0</i>                            |
| Auto SCIC               | <i>Off</i>                   |                           |  |
| CONTRAST                |                              | MULTI-STATION             |  |
| Contrast Yes/No         | <i>No</i>                    | Number of Stations        | <i>0</i>                               |
|                         |                              | Station Number            | <i>0</i>                               |

SAG PD FS TOBILLO DHO

SAG PD FS TOBILLO DHO

Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

| PATIENT POSITION        |                                  | IMAGING PARAMETERS        |                           |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Patient Entry           | <i>Feet First</i>                | Gradient Mode             | <i>WHOLE</i>              |
| Patient Position        | <i>Supine</i>                    | Imaging Mode              | <i>2D</i>                 |
| Coil Configuration      | <i>QUADKNEE</i>                  | Pulse Sequence            | <i>FRFSE-XL</i>           |
| Plane                   | <i>OBLIQUE</i>                   | Imaging Options           | <i>EDR, TRF, Fast, FR</i> |
| Series Description      | <i>COR T2 FSE TOBILLO DCHO</i>   | Acceleration Factor       | <i>1.00</i>               |
| SCAN TIMING             |                                  | SCAN RANGE                |                           |
| TE                      | <i>102.0</i>                     | FOV                       | <i>18.0</i>               |
| Number of Echoes        | <i>1</i>                         | Slice Thickness           | <i>3.5</i>                |
| TR                      | <i>3900.0</i>                    | Slice Spacing             | <i>0.5</i>                |
| Echo Train Length       | <i>16</i>                        |                           |                           |
| Receiver Bandwidth      | <i>31.25</i>                     |                           |                           |
| IMAGE ENHANCE           |                                  | ACQ TIMING                |                           |
| Filter Choice           | <i>None</i>                      | Freq                      | <i>256</i>                |
|                         |                                  | Phase                     | <i>192</i>                |
|                         |                                  | Freq DIR                  | <i>S/I</i>                |
|                         |                                  | NEX                       | <i>4.00</i>               |
|                         |                                  | Phase FOV                 | <i>0.70</i>               |
|                         |                                  | Auto Shim                 | <i>Auto</i>               |
|                         |                                  | Phase Correction          | <i>Yes</i>                |
| GATING/TRIGGER          |                                  | USER CVS                  |                           |
| Auto Trigger Type       | <i>Off</i>                       | User CV7                  | <i>1.00</i>               |
|                         |                                  | User CV22                 | <i>1.00</i>               |
| FMRI                    |                                  | MULTI-PHASE               |                           |
| PSD Trigger             | <i>Internal</i>                  | # of Acquisition          | <i>1</i>                  |
| Slice Order             | <i>Interleaved</i>               | Seperate Series           | <i>0</i>                  |
| View Order              | <i>Bottom/Up</i>                 | Mask Phase                | <i>0</i>                  |
| # of Repetitions REST   | <i>0</i>                         | Mask Pause                | <i>0</i>                  |
| # of Repetitions ACTIVE | <i>0</i>                         |                           |                           |
| SAT                     |                                  | ASSET                     |                           |
| Tag Type                | <i>None</i>                      | Slice Acceleration Factor | <i>1.00</i>               |
|                         |                                  | Phase Acceleration Factor | <i>1.00</i>               |
| TRICKS                  |                                  | TRACKER                   |                           |
| Pause On/Off            | <i>On</i>                        | Tracker Length            | <i>200.0</i>              |
| Auto Subtract           | <i>0</i>                         | Tracker Thickness         | <i>20.0</i>               |
| Auto SCIC               | <i>Off</i>                       |                           |                           |
| CONTRAST                |                                  | MULTI-STATION             |                           |
| Contrast Yes/No         | <i>No</i>                        | Number of Stations        | <i>0</i>                  |
|                         |                                  | Station Number            | <i>0</i>                  |
| OTHERS                  |                                  |                           |                           |
| Protocol Notes          | <i>PERPENDICULAR A LOS METAS</i> |                           |                           |

Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

| PATIENT POSITION        |                                       | IMAGING PARAMETERS        |                        |
|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Patient Entry           | <i>Feet First</i>                     | Gradient Mode             | <i>WHOLE</i>           |
| Patient Position        | <i>Supine</i>                         | Imaging Mode              | <i>2D</i>              |
| Coil Configuration      | <i>QUADKNEE</i>                       | Pulse Sequence            | <i>Multi-Echo FGRE</i> |
| Plane                   | <i>OBLIQUE</i>                        | Imaging Options           | <i>Fast</i>            |
| Series Description      | <i>COR 2D MFGRE (R2* StarMap)DCHO</i> | Acceleration Factor       | <i>1.00</i>            |
| SCAN TIMING             |                                       | SCAN RANGE                |                        |
| Flip Angle              | <i>25</i>                             | FOV                       | <i>32.0</i>            |
| Number of Echoes        | <i>8</i>                              | Slice Thickness           | <i>4.0</i>             |
| TR                      | <i>93.0</i>                           | Slice Spacing             | <i>0.5</i>             |
| Receiver Bandwidth      | <i>125.00</i>                         |                           |                        |
| IMAGE ENHANCE           |                                       | ACQ TIMING                |                        |
| Filter Choice           | <i>None</i>                           | Freq                      | <i>256</i>             |
|                         |                                       | Phase                     | <i>224</i>             |
|                         |                                       | Freq DIR                  | <i>S/I</i>             |
|                         |                                       | NEX                       | <i>2.00</i>            |
|                         |                                       | # of Acq. Before Pause    | <i>0</i>               |
|                         |                                       | Phase FOV                 | <i>0.60</i>            |
|                         |                                       | Auto Shim                 | <i>Auto</i>            |
|                         |                                       | Phase Correction          | <i>No</i>              |
| GATING/TRIGGER          |                                       | USER CVS                  |                        |
| Auto Trigger Type       | <i>Off</i>                            | User CV17                 | <i>1.00</i>            |
| FMRI                    |                                       | MULTI-PHASE               |                        |
| PSD Trigger             | <i>Internal</i>                       | # of Acquisition          | <i>0</i>               |
| Slice Order             | <i>Interleaved</i>                    | Seperate Series           | <i>0</i>               |
| View Order              | <i>Bottom/Up</i>                      | Mask Phase                | <i>0</i>               |
| # of Repetitions REST   | <i>0</i>                              | Mask Pause                | <i>0</i>               |
| # of Repetitions ACTIVE | <i>0</i>                              |                           |                        |
| SAT                     |                                       | ASSET                     |                        |
| Tag Type                | <i>None</i>                           | Slice Acceleration Factor | <i>1.00</i>            |
|                         |                                       | Phase Acceleration Factor | <i>1.00</i>            |
| TRICKS                  |                                       | CONTRAST                  |                        |
| Pause On/Off            | <i>On</i>                             | Contrast Yes/No           | <i>No</i>              |
| Auto Subtract           | <i>0</i>                              |                           |                        |
| Auto SCIC               | <i>Off</i>                            |                           |                        |
| MULTI-STATION           |                                       |                           |                        |
| Number of Stations      | <i>0</i>                              |                           |                        |
| Station Number          | <i>0</i>                              |                           |                        |

COR 2D MFGRE (R2\* StarMap)DCHO

COR 2D MFGRE (R2\* StarMap)DCHO

Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

| PATIENT POSITION          |                 | IMAGING PARAMETERS      |               |
|---------------------------|-----------------|-------------------------|---------------|
| Patient Entry             | Feet First      | Gradient Mode           | WHOLE         |
| Patient Position          | Supine          | Imaging Mode            | 2D            |
| Coil Configuration        | QUADKNEE        | Pulse Sequence          | Gradient Echo |
| Plane                     | 3-PLANE         | Imaging Options         | Seq, Fast     |
| Series Description        | LOC TOBILLO IZQ | Acceleration Factor     | 1.00          |
| SCAN TIMING               |                 | SCAN RANGE              |               |
| Number of Echoes          | 1               | FOV                     | 28.0          |
|                           |                 | Slice Thickness         | 5.0           |
|                           |                 | Slice Spacing           | 5.0           |
| IMAGE ENHANCE             |                 | ACQ TIMING              |               |
| Filter Choice             | None            | Freq                    | 256           |
|                           |                 | Phase                   | 128           |
|                           |                 | Freq DIR                | Unswap        |
|                           |                 | NEX                     | 1.00          |
|                           |                 | Phase FOV               | 1.00          |
|                           |                 | Auto Shim               | Auto          |
|                           |                 | Phase Correction        | No            |
| GATING/TRIGGER            |                 | FMRI                    |               |
| Auto Trigger Type         | Off             | PSD Trigger             | Internal      |
|                           |                 | Slice Order             | Interleaved   |
|                           |                 | View Order              | Bottom/Up     |
|                           |                 | # of Repetitions REST   | 0             |
|                           |                 | # of Repetitions ACTIVE | 0             |
| MULTI-PHASE               |                 | SAT                     |               |
| # of Acquisition          | 0               | Tag Type                | None          |
| Seperate Series           | 0               |                         |               |
| Mask Phase                | 0               |                         |               |
| Mask Pause                | 0               |                         |               |
| ASSET                     |                 | TRICKS                  |               |
| Slice Acceleration Factor | 1.00            | Pause On/Off            | On            |
| Phase Acceleration Factor | 1.00            | Auto Subtract           | 0             |
|                           |                 | Auto SCIC               | Off           |
| CONTRAST                  |                 | MULTI-STATION           |               |
| Contrast Yes/No           | No              | Number of Stations      | 0             |
|                           |                 | Station Number          | 0             |



Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

| PATIENT POSITION        |                              | IMAGING PARAMETERS        |  |
|-------------------------|------------------------------|---------------------------|--|
| Patient Entry           | <i>Feet First</i>            | Gradient Mode             | <i>WHOLE</i>                           |
| Patient Position        | <i>Supine</i>                | Imaging Mode              | <i>2D</i>                              |
| Coil Configuration      | <i>QUADKNEE</i>              | Pulse Sequence            | <i>FRFSE-XL</i>                        |
| Plane                   | <i>OBLIQUE</i>               | Imaging Options           | <i>NPW, EDR, TRF, Fast, ZIP512, FR</i> |
| Series Description      | <i>SAG PD FS TOBILLO IZQ</i> | Acceleration Factor       | <i>1.00</i>                            |
| SCAN TIMING             |                              | SCAN RANGE                |  |
| TE                      | <i>30.0</i>                  | FOV                       | <i>18.0</i>                            |
| Number of Echoes        | <i>1</i>                     | Slice Thickness           | <i>3.0</i>                             |
| TR                      | <i>1780.0</i>                | Slice Spacing             | <i>1.0</i>                             |
| Echo Train Length       | <i>6</i>                     |                           |  |
| Receiver Bandwidth      | <i>31.25</i>                 |                           |  |
| IMAGE ENHANCE           |                              | ACQ TIMING                |  |
| Filter Choice           | <i>None</i>                  | Freq                      | <i>320</i>                             |
|                         |                              | Phase                     | <i>224</i>                             |
|                         |                              | Freq DIR                  | <i>S/I</i>                             |
|                         |                              | NEX                       | <i>2.00</i>                            |
|                         |                              | Auto Shim                 | <i>Auto</i>                            |
|                         |                              | Phase Correction          | <i>Yes</i>                             |
| GATING/TRIGGER          |                              | USER CVS                  |  |
| Auto Trigger Type       | <i>Off</i>                   | User CV7                  | <i>1.00</i>                            |
|                         |                              | User CV19                 | <i>1.00</i>                            |
|                         |                              | User CV22                 | <i>1.00</i>                            |
| FMRI                    |                              | MULTI-PHASE               |  |
| PSD Trigger             | <i>Internal</i>              | # of Acquisition          | <i>1</i>                               |
| Slice Order             | <i>Interleaved</i>           | Seperate Series           | <i>0</i>                               |
| View Order              | <i>Bottom/Up</i>             | Mask Phase                | <i>0</i>                               |
| # of Repetitions REST   | <i>0</i>                     | Mask Pause                | <i>0</i>                               |
| # of Repetitions ACTIVE | <i>0</i>                     |                           |  |
| SAT                     |                              | ASSET                     |  |
| Tag Type                | <i>None</i>                  | Slice Acceleration Factor | <i>1.00</i>                            |
| Fat/Water Saturation    | <i>Fat Classic</i>           | Phase Acceleration Factor | <i>1.00</i>                            |
| TRICKS                  |                              | TRACKER                   |  |
| Pause On/Off            | <i>On</i>                    | Tracker Length            | <i>200.0</i>                           |
| Auto Subtract           | <i>0</i>                     | Tracker Thickness         | <i>20.0</i>                            |
| Auto SCIC               | <i>Off</i>                   |                           |  |
| CONTRAST                |                              | MULTI-STATION             |  |
| Contrast Yes/No         | <i>No</i>                    | Number of Stations        | <i>0</i>                               |
|                         |                              | Station Number            | <i>0</i>                               |

SAG PD FS TOBILLO IZQ

SAG PD FS TOBILLO IZQ

Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

| PATIENT POSITION        |                              | IMAGING PARAMETERS        |                    |
|-------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------|
| Patient Entry           | Feet First                   | Gradient Mode             | WHOLE              |
| Patient Position        | Supine                       | Imaging Mode              | 2D                 |
| Coil Configuration      | QUADKNEE                     | Pulse Sequence            | FRFSE-XL           |
| Plane                   | OBLIQUE                      | Imaging Options           | EDR, TRF, Fast, FR |
| Series Description      | COR T2 FSE TOBILLO IZQ       | Acceleration Factor       | 1.00               |
| SCAN TIMING             |                              | SCAN RANGE                |                    |
| TE                      | 102.0                        | FOV                       | 18.0               |
| Number of Echoes        | 1                            | Slice Thickness           | 3.5                |
| TR                      | 3900.0                       | Slice Spacing             | 0.5                |
| Echo Train Length       | 16                           |                           |                    |
| Receiver Bandwidth      | 31.25                        |                           |                    |
| IMAGE ENHANCE           |                              | ACQ TIMING                |                    |
| Filter Choice           | None                         | Freq                      | 256                |
|                         |                              | Phase                     | 192                |
|                         |                              | Freq DIR                  | S/I                |
|                         |                              | NEX                       | 4.00               |
|                         |                              | Phase FOV                 | 0.70               |
|                         |                              | Auto Shim                 | Auto               |
|                         |                              | Phase Correction          | Yes                |
| GATING/TRIGGER          |                              | USER CVS                  |                    |
| Auto Trigger Type       | Off                          | User CV7                  | 1.00               |
|                         |                              | User CV22                 | 1.00               |
| FMRI                    |                              | MULTI-PHASE               |                    |
| PSD Trigger             | Internal                     | # of Acquisition          | 1                  |
| Slice Order             | Interleaved                  | Seperate Series           | 0                  |
| View Order              | Bottom/Up                    | Mask Phase                | 0                  |
| # of Repetitions REST   | 0                            | Mask Pause                | 0                  |
| # of Repetitions ACTIVE | 0                            |                           |                    |
| SAT                     |                              | ASSET                     |                    |
| Tag Type                | None                         | Slice Acceleration Factor | 1.00               |
|                         |                              | Phase Acceleration Factor | 1.00               |
| TRICKS                  |                              | TRACKER                   |                    |
| Pause On/Off            | On                           | Tracker Length            | 200.0              |
| Auto Subtract           | 0                            | Tracker Thickness         | 20.0               |
| Auto SCIC               | Off                          |                           |                    |
| CONTRAST                |                              | MULTI-STATION             |                    |
| Contrast Yes/No         | No                           | Number of Stations        | 0                  |
|                         |                              | Station Number            | 0                  |
| OTHERS                  |                              |                           |                    |
| Protocol Notes          | PERPENDICULAR A<br>LOS METAS |                           |                    |

Protocol: NF- HEMOFILIA 16 RODILLA TOBILLO

| PATIENT POSITION        |                               | IMAGING PARAMETERS        |                 |
|-------------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------|
| Patient Entry           | Feet First                    | Gradient Mode             | WHOLE           |
| Patient Position        | Supine                        | Imaging Mode              | 2D              |
| Coil Configuration      | QUADKNEE                      | Pulse Sequence            | Multi-Echo FGRE |
| Plane                   | OBLIQUE                       | Imaging Options           | Fast            |
| Series Description      | COR 2D MFGRE (R2* StarMap)IZQ | Acceleration Factor       | 1.00            |
| SCAN TIMING             |                               | SCAN RANGE                |                 |
| Flip Angle              | 25                            | FOV                       | 32.0            |
| Number of Echoes        | 6                             | Slice Thickness           | 4.0             |
| TR                      | 93.0                          | Slice Spacing             | 0.5             |
| Receiver Bandwidth      | 125.00                        |                           |                 |
| IMAGE ENHANCE           |                               | ACQ TIMING                |                 |
| Filter Choice           | None                          | Freq                      | 256             |
|                         |                               | Phase                     | 224             |
|                         |                               | Freq DIR                  | S/I             |
|                         |                               | NEX                       | 2.00            |
|                         |                               | # of Acq. Before Pause    | 0               |
|                         |                               | Phase FOV                 | 0.60            |
|                         |                               | Auto Shim                 | Auto            |
|                         |                               | Phase Correction          | No              |
| GATING/TRIGGER          |                               | USER CVS                  |                 |
| Auto Trigger Type       | Off                           | User CV17                 | 1.00            |
| FMRI                    |                               | MULTI-PHASE               |                 |
| PSD Trigger             | Internal                      | # of Acquisition          | 0               |
| Slice Order             | Interleaved                   | Seperate Series           | 0               |
| View Order              | Bottom/Up                     | Mask Phase                | 0               |
| # of Repetitions REST   | 0                             | Mask Pause                | 0               |
| # of Repetitions ACTIVE | 0                             |                           |                 |
| SAT                     |                               | ASSET                     |                 |
| Tag Type                | None                          | Slice Acceleration Factor | 1.00            |
|                         |                               | Phase Acceleration Factor | 1.00            |
| TRICKS                  |                               | TRACKER                   |                 |
| Pause On/Off            | On                            | Tracker Length            | 200.0           |
| Auto Subtract           | 0                             | Tracker Thickness         | 20.0            |
| Auto SCIC               | Off                           |                           |                 |
| CONTRAST                |                               | MULTI-STATION             |                 |
| Contrast Yes/No         | No                            | Number of Stations        | 0               |
|                         |                               | Station Number            | 0               |

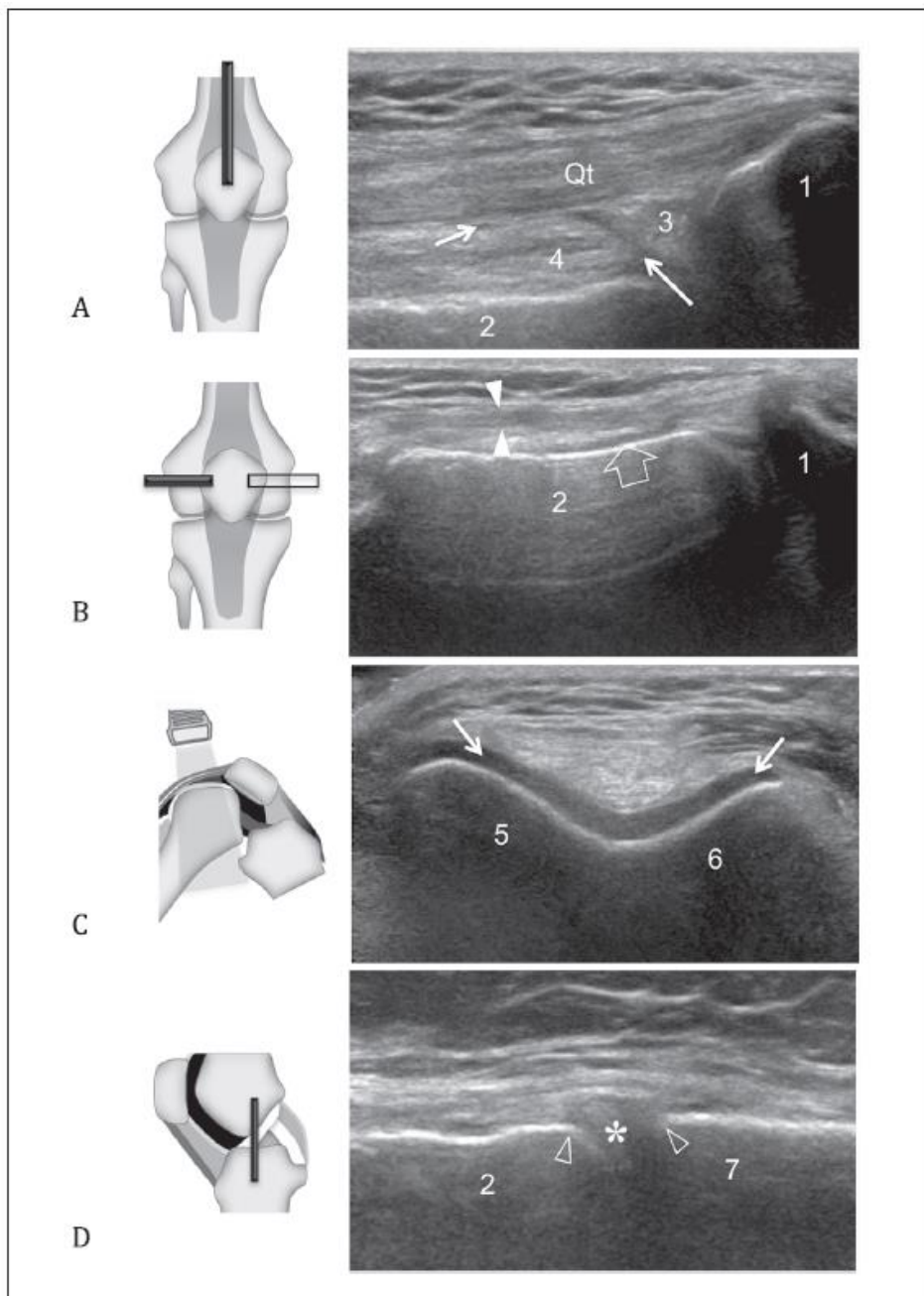
COR 2D MFGRE (R2\* StarMap)IZQ

COR 2D MFGRE (R2\* StarMap)IZQ

#### **A.4 Protocolo de imagen usado en Ecografía**

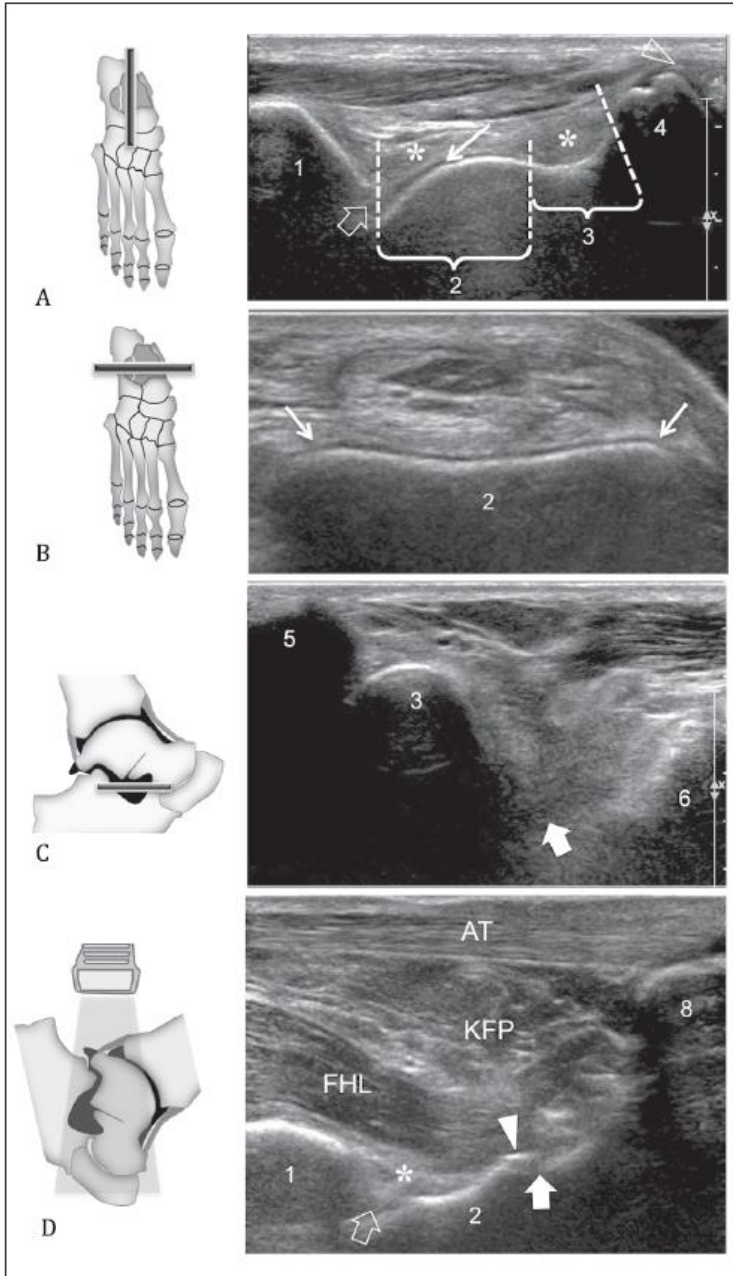
*Protocolo de rodilla:* Se le pide al paciente que se acueste en la camilla de exploración manteniendo la rodilla con una flexión de 30-40 °.

- A. Imagen anterior sagital media del US muestra la rótula (1) y el fémur distal (2). Aparece el receso suprapatelar (*flechas*) como una banda lineal hipoeoica ubicada debajo del tendón del cuádriceps (Qt), entre las almohadillas de grasa suprapatelar (3) y prefemoral (4).
- B. Imagen transversal anterolateral; muestra la articulación patelofemoral y el receso parapatelar lateral (*flecha vacía*) ubicado entre el retináculo rotuliano lateral (*puntas de flecha*) y el cóndilo femoral lateral.
- C. Imagen transversal ecográfica de la tróclea femoral en el grado máximo de flexión de la rodilla. Aspecto medial (5) y lateral (6) de la tróclea están revestidos por una gruesa banda de cartílago (*flechas*).
- D. La imagen sagital sobre el espacio femorotibial medial muestra el menisco medial (*asterisco*). Los límites (*puntas de flecha abiertas*) del fémur (2) y la tibia (7) son regulares y planos hasta el espacio articular.



*Protocolo de tobillo:* Se le pide al paciente que se tumbe en la camilla con flexión de rodilla y apoyo plantar.

- A. Imagen anterior sagital media sobre la articulación tibiotalar (*flecha vacía*); muestra la epífisis tibial distal y el astrágalo, esta última consta de tres partes: la cúpula convexa (2) cubierta con *cartílago (flecha estrecha)*, el cuello cóncavo (3) y la cabeza prominente (4). Más distalmente, se observa el aspecto dorsal de la articulación talonavicular (*puntas de flecha*). La almohadilla adiposa anterior (*asteriscos*) se extiende sobre el domo talar y el cuello.
- B. La imagen anterior transversal sobre el domo talar revela una superficie ósea plana (*flechas*) cubierta con una fina capa de cartílago.
- C. Imagen transversal lateral sobre el seno del tarso; el maléolo lateral (5), el cuello talar posterior y el calcáneo (6) anteriormente son las principales referencias para identificar el receso anterior de las articulaciones subtalares. El seno del tarso es un espacio lleno de grasa y se ve hiperecoico normalmente.
- D. Imagen sagital media posterior sobre el tendón de Aquiles (AT). Debajo de este tendón, la almohadilla adiposa preaquilea (grasa de Kager) (KFP) y el flexor del hallux, se encuentran los flexores largos (FHL). El receso posterior de la articulación tibiotalar (*flecha vacía*) se encuentra entre el maléolo posterior (1) y el aspecto posterior de la cúpula talar (2), debajo de la almohadilla adiposa posterior (*asterisco*); el receso posterior de la articulación subtalar se encuentra entre el astrágalo y el calcáneo (8). Un proceso posterior prominente del astrágalo (*punta de flecha blanca*) puede imitar un osteofito.



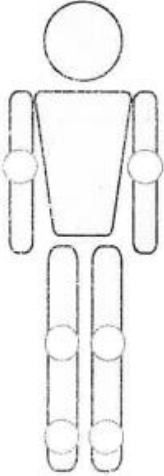
## A.5 Ficha de revisión anual

| <b>FICHA DE REVISIÓN ANUAL</b>   |   | <b>Datos biográficos:</b> |           |
|--|---|---------------------------|-----------|
| FECHA visita: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>                       |   | APELLIDOS                 |           |
| Talla: <input type="text"/> cm. Peso: <input type="text"/> Kg.   |   | Nombre                    |           |
|  |   | Fecha nacimiento          |           |
| Fecha última administración factor: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | Localización último episodio hemorrágico                |                           |           |
| Fecha de la última visita (FUV): <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>    | Fecha último episodio hemorrágico: <input type="text"/> |                           |           |
| Consumo factor desde FUV hasta hoy   | <b>UI</b>   |                           |           |
| <b>Tipo de hemofilia:</b>  |   |                           |           |
| Modalidad de tratamiento: <input type="text"/> / <input type="text"/>                                  |   |                           |           |
| <b>Factor:</b>   | Consumo factor TOTAL (durante el periodo)               |                           | <b>UI</b> |

|  | CODO |     | RODILLA |     | TOBILLO |     |     |     |     |     |
|--|------|-----|---------|-----|---------|-----|-----|-----|-----|-----|
|  | Der  | Izq | Der     | Izq | Der     | Izq | Der | Izq | Der | Izq |
| Total hemartros (histórico)  |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| Puntuación*  |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| Nº Hemartros periodo   |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| Nº Hematomas   |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| <b>ARTROPATIA CLINICA</b>  |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| Presente (Si: <b>1</b> / No: <b>0</b> ) en:  |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| Score (1) Fecha:   |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| <b>Rx convencional</b>   |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| Presente (Si: <b>1</b> / No: <b>0</b> ) en:  |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| Score (2) Fecha:   |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| <b>ARTROPATIA RMN</b>  |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| Presente (Si: <b>1</b> / No: <b>0</b> ) en:  |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| Score (3) Fecha:   |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| <b>ALTERACIÓN ECOGRÁFICA</b>   |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| (4) Fecha: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>          |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| Derrame (Si: <b>2</b> / No: <b>0</b> ) en:   |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| Alteración estructural   |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| (Si: <b>1</b> / No: <b>0</b> ) en:   |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| (5) Score ECO (Artropatia)   |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| Fecha:   |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| <b>DENSITOMETRIA</b>   |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| ¿Alteración presente? NO: <b>0</b> / Sí <b>1</b> : osteopenia; <b>2</b> : osteoporosis |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |
| Fecha: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>              |      |     |         |     |         |     |     |     |     |     |



Marcar **X**  
Articulaciones  
afectadas

**\*) Puntuación total hemartros histórico en cada articulación. (0= 0; 1= 1-3; 2=4-6; 3=7-9; 4>=10)**

- Clinical score if available (**Gilbert score**, Gilbert MS. Semin Hematol 1993; 30:2-6; or **HHSI 2.1** of World Federation of Hemophilia; [http://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment\\_Tools/HHSI\\_Summary\\_Score.pdf](http://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment_Tools/HHSI_Summary_Score.pdf))
- Radiological score if available (**Pettersson score**, Pettersson H, et al. Clin Orthop (relat Res 1980; 149: 153-9)
- MRI score if available (**Denver score**, Nuss R, et al. Haemophilia 2000; 6: 658-63)
- Evaluación de la presencia de efusión y anomalía estructural en tejidos
- Evaluación de signos precoces de artropatia acorde a Score ecográfico (si se dispone de la evaluación)

**Observaciones:**