

Ana Isabel García Barrado

Valoración de la artropatía
hemofílica y su evolución
mediante escalas de radiología
simple y resonancia magnética

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Lucía Cuesta, José Félix
Mayayo Sinués, Esteban

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

VALORACIÓN DE LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA Y
SU EVOLUCIÓN MEDIANTE ESCALAS DE
RADIOLOGÍA SIMPLE Y RESONANCIA
MAGNÉTICA

Autor

Ana Isabel García Barrado

Director/es

Lucía Cuesta, José Félix
Mayayo Sinués, Esteban

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2014



Facultad de Medicina
Departamento de Medicina
Psiquiatría y Dermatología
Universidad Zaragoza

Tesis Doctoral



Valoración de la Artropatía Hemofílica y su evolución mediante escalas de Radiología simple y Resonancia Magnética

Ana Isabel García Barrado



Zaragoza 2013

Directores de la tesis



Dr. José Félix Lucía Cuesta
Dr. Esteban Mayayo Sinués

Dr. José Félix Lucía Cuesta, facultativo especialista en Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet y profesor asociado del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Universidad de Zaragoza, CERTIFICA:

Que la memoria de la Tesis Doctoral titulada "Valoración de la artropatía hemofílica y su evolución mediante escalas de radiología simple y resonancia magnética" presentada por Dña. Ana Isabel García Barrado ha sido realizada bajo mi dirección y tutela, y que reúne los requisitos necesarios para ser presentada por su autora para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Zaragoza, 15 de marzo de 2013



Fdo. Prof. Dr. José Félix Lucía Cuesta

Dr. Esteban Mayayo Sinués, facultativo especialista en Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet, CERTIFICA:

Que la memoria de la Tesis Doctoral titulada "Valoración de la artropatía hemofílica y su evolución mediante escalas de radiología simple y resonancia magnética" presentada por Dña. Ana Isabel García Barrado ha sido realizada bajo mi dirección y tutela, y que reúne los requisitos necesarios para ser presentada por su autora para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Zaragoza, 15 de marzo de 2013



Fdo. Dr. Esteban Mayayo Sinués



A mi hijo Ignacio

AGRADECIMIENTOS

Mis más sinceros agradecimientos:

- ❖ Al Dr. José Félix Lucía Cuesta, por haber confiado en mí para la realización de esta Tesis Doctoral, por sus enseñanzas, su disponibilidad y su ayuda incondicional.
- ❖ Al Dr. Esteban Mayayo Sinués, sin cuya inestimable colaboración no hubiera sido posible concluir este trabajo, por su profesionalidad, y por dedicarme su tiempo cuando éste no se tiene. Gracias de corazón.
- ❖ A mis compañeras de residencia en Hematología, que continúan siendo buenas amigas y que siempre me han animado a finalizar este proyecto, y en especial a Araceli, Valle y Maite, por sus consejos y ayuda siempre que la he necesitado.
- ❖ A mi familia, en especial a mis padres a quienes debo todo, por su educación, su apoyo y la ilusión que han mostrado a lo largo de estos años.
- ❖ A Miguel, por su paciencia, su comprensión, su cariño.....por todo.
- ❖ A todas aquellas personas que de una forma u otra han contribuido desinteresadamente a la realización de esta memoria.

INDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCION	I
1. Hemofilia: conceptos generales	3
2. Diagnóstico biológico	6
3. Clasificación clínica	6
4. Manifestaciones clínicas generales	7
4.1. Hemorragias en mucosas	8
4.2. Hematomas en tejido subcutáneo y subjuntivo	8
4.3. Hemorragias en serosas	8
4.4. Hemorragias en el sistema nervioso	8
5. Manifestaciones clínicas musculoesqueléticas	9
5.1. Hematomas musculares	9
5.2. Hemartrosis	10
6. Artropatía hemofílica	12
6.1. Fisiología	12
6.1.1. Membrana sinovial	12
6.1.2. Cartílago articular	12
6.2. Etiopatogenia	13
6.2.1. Cambios en la sinovial	13
6.2.2. Cambios en el cartílago articular	15
6.2.3. Cambios en el hueso subcondral	18
6.3. Diagnóstico clínico de la AH	19
7. Diagnóstico radiológico de la AH	22
7.1. Radiología simple	22
7.2. Ecografía	26
7.3. Tomografía computarizada	28
7.4. Resonancia magnética	28
7.4.1. Técnica de la RM	29
7.4.2. Alteraciones radiológicas en RM en la AH	30

7.4.3. Escalas de valoración del daño articular con RM	34
7.5. Perspectivas futuras	38
8. Tratamiento hematológico de la hemofilia	38
8.1. Tratamiento sustitutivo a demanda	39
8.2. Tratamiento sustitutivo profiláctico	39
8.2.1. Profilaxis primaria	40
8.2.2. Profilaxis secundaria	41
8.2.3. Profilaxis terciaria	42
8.2.4. Profilaxis frente a tratamiento a demanda	42
8.2.5. ¿Cuándo comenzar y cuándo suspender la profilaxis?	43
8.2.6. Dificultades de la profilaxis	44
8.2.7. Profilaxis y adolescencia	45
9. Tratamiento de las complicaciones musculoesqueléticas	46
9.1. Tratamiento de las hemartrosis	46
9.2. Tratamiento de la sinovitis crónica	46
9.2.1. Tratamiento conservador	46
9.2.2. Sinoviortesis	47
9.2.3. Sinovectomía	48
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	49
3. MATERIAL Y METODOS	53
3.1. Pacientes	55
3.1.1. Recogida y fuentes de datos	55
3.1.2. Muestra del estudio	55
3.1.3. Edad de los pacientes	55
3.1.4. Tipo de hemofilia	56
3.1.5. Tipo y protocolo de profilaxis	57
3.2. Estudios de imagen	58
3.2.1. Radiología simple	58
3.2.2. Resonancia magnética	58

3.3. Valoración de la artropatía hemofílica	60
3.3.1. Valoración articular	60
3.3.2. Estudio evolutivo	61
3.3.2.1. Estudio evolutivo a medio plazo	61
3.3.2.2. Estudio evolutivo global	61
3.3.2.3. Afectación subclínica	62
3.4. Análisis estadístico	62
3.4.1. Análisis descriptivo	63
3.4.2. Análisis inferencial	63
3.4.2.1. Análisis de correlación	63
3.4.2.2. Análisis bivariante	65
4. RESULTADOS	69
4.1. Valoración articular	71
4.1.1. Correlación entre RXP y RMD y RXP y RMC	72
4.1.2. Correlación entre RMD y RMC	76
4.1.3. Correlación entre RMCP y RMCA	78
4.1.4. Comparación entre escalas RMCP y RMCA según tipo de profilaxis	80
4.1.5. Comparación entre escalas RMCP y RMCA según tipo de hemofilia	81
4.1.6. Correlación entre número de sangrados y escalas RXP y RMC	83
4.1.7. Comparación del número de sangrados según tipo de hemofilia	89
4.1.8. Comparación del número de sangrados según tipo de profilaxis	90
4.1.9. Estudio específico de los tobillos	91
4.1.9.1. Correlación entre RXP y RMC en las articulaciones del tobillo en general	91
4.1.9.2. Correlación entre RXP y RMC en articulaciones tibioastragalinas	93
4.1.9.3. Correlación entre RXP y RMC en articulaciones subastragalinas	94
4.1.9.4. Diferencia entre RXP y escalas RMC según tipo de articulación del tobillo afectada	95
4.2. Estudio evolutivo	97
4.2.1. Estudio evolutivo a medio plazo	97

4.2.1.1. Comparación de escalas RMCP y RMCA entre dos controles a medio plazo	99
4.2.1.2. Comparación de escalas RMCP y RMCA a medio plazo según tipo de profilaxis	100
4.2.1.3. Comparación de escalas RMCP y RMCA a medio plazo según tipo de hemofilia	101
4.2.2. Estudio evolutivo global	102
4.2.2.1. Comparación de las escalas RMCP y RMCA entre primer y último control	104
4.2.2.2. Comparación de las escalas RMCP y RMCA entre primer y último control según profilaxis	107
4.2.2.3. Comparación de las escalas RMCP y RMCA entre primer y último control según hemofilia	110
4.3. Estudio descriptivo de articulaciones con afectación subclínica	112
5. DISCUSION	115
6. CONCLUSIONES	145
7. BIBLIOGRAFIA	149
8. ANEXO	173

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AH Artropatía Hemofílica

dl decilitros

DP densidad protónica

EG eco de gradiente

EG2D eco de gradiente 2D

Evw Enfermedad de Von Willebrand

FISH Functional Independence Score in Haemophilia

FVIII Factor VIII de coagulación

FVIII-C Factor VIII coagulante

FVIII-C-Ag Factor VIII capacidad antigénica

FvW Factor VIII Von Willebrand

FIX Factor IX de coagulación

FSE fast-spin-echo

Gd-CTPA gadolinio

HJHS Hemophilia Joint Health Score

H₂O₂ peróxido de hidrógeno

IL-1 interleucina 1

IL-6 interleucina 6

kg kilogramo

ml mililitros

PEDNET European Pediatric Network for Haemophilia Management

Re186 Renio-186

RM Resonancia Magnética

RMC Escala Compatible de Resonancia Magnética

- RMCP** Escala Compatible Progresiva de Resonancia Magnética
- RMCA** Escala Compatible Aditiva de Resonancia Magnética
- RME** Escala Europea de resonancia magnética
- RX** Radiología simple
- RXP** Escala de Pettersson de Radiología Simple
- SE** spin echo
- STIR** short time inversion recovery
- T1** secuencia potenciada en T1
- T2** secuencia potenciada en T2
- T2*** secuencia eco de gradiente 2D potenciada en T2
- TC** Tomografía computarizada
- TNF- α** factor de necrosis tumoral α
- UI** Unidades Internacionales
- US** ultrasonido
- WFH** World Federation Haemophilia (Federación Mundial de Hemofilia)
- Xh** cromosoma hemofílico
- μ g** microgramos
- 3D-SPGR** 3D-spoiled- gradiente echo
- 32 P** Fósforo-32
- 90 Y** Itrio-90



1 5 4 2

I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

I. HEMOFILIA: CONCEPTOS GENERALES

La hemofilia consiste en la deficiencia congénita de la actividad coagulante de los factores VIII (hemofilia A o hemofilia clásica o deficiencia de FVIII) o IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas o deficiencia de FIX) en el plasma ¹⁻³.

La hemofilia A es la segunda coagulopatía congénita más frecuente, tras la enfermedad de Von Willebrand (EvW) ⁴. En América y en el Norte de Europa, representa el 68-80% del total de dichas enfermedades (excluida EvW). Se presenta en individuos de diferentes razas y grupos étnicos, aunque es rara en chinos e infrecuente en negros ^{5, 6}.

En nuestro país, según un estudio de Aznar ⁷ la prevalencia de hemofilia es 1/7700 varones nacidos. La proporción de hemofilia A y hemofilia B es aproximadamente de ^{6,5,1}.

Las hemofilias A y B se transmiten como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X. Por ello se manifiestan en varones y las mujeres son portadoras, salvo casos excepcionales ^{3, 5}.

Si se señala como Xh el cromosoma al que va ligada la carencia del factor, hay que hacer notar que, en general, en las mujeres de familia hemofílica este cromosoma hemofílico Xh se halla neutralizado por el otro cromosoma sexual normal X, motivo por el cual la enfermedad no suele expresarse en ellas, aunque participen en la transmisión. Se trata de mujeres genotípicamente afectas, pero fenotípicamente sanas en una alta proporción. En cambio, la transmisión al varón de este cromosoma Xh determina el padecimiento de la enfermedad, pues no posee en su dotación genética otro cromosoma normal para poder neutralizar el Xh (dado que el otro cromosoma masculino es el Y). Estos pacientes son genotípicamente y fenotípicamente enfermos. Así, solo el caso infrecuente de una mujer hija de una portadora y de hemofílico que poseyera sus dos cromosomas X afectados padecería la enfermedad ^{1, 6}. También en casos de anomalías en el cromosoma X, tales como el síndrome de Turner y el mosaicismo X, podemos encontrar mujeres hemofílicas ³.

Como todas las enfermedades de transmisión recesiva ligada al sexo, si un hemofílico (con un cromosoma X anormal) y una mujer sana (con 2 cromosomas X normales) tienen descendencia: todos los hijos varones estarán sanos, mientras que todas sus hijas serán portadoras. En el otro supuesto, si una mujer portadora y un varón sano tienen descendencia: si el recién nacido es varón, tendrá el 50% de probabilidad de ser hemofílico y si por el contrario es niña, ésta tendrá el 50% de probabilidad de ser portadora ⁸. Se han descrito casos de hemofilia A con herencia autosómica dominante ⁶. (Figura 1).

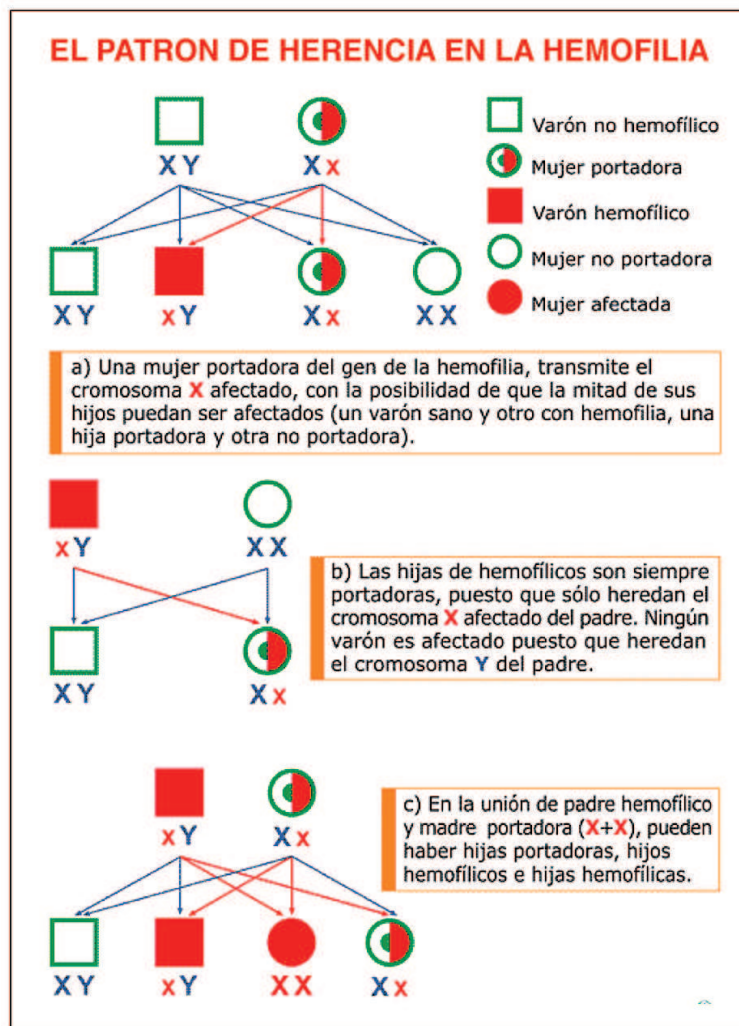


Figura 1. Patrón de herencia en la hemofilia.

Fuente: Fundación Privada Catalana de Hemofilia.

En el 30-50% de los hemofílicos no existen antecedentes familiares de la enfermedad. Se consideran casos esporádicos, al corresponder a hemofilias de novo, o por no disponer de un árbol familiar adecuado ⁹⁻¹¹. Ello es menos frecuente en la hemofilia B6.

Hemofilia A

La hemofilia A se debe a un defecto genético localizado en el gen que codifica el FVIII, lo cual conlleva una ausencia o reducción de la síntesis de FVIII o bien un FVIII estructuralmente anormal con descenso en su actividad funcional ^{3,9}.

La asociación de la hemofilia A a un trastorno del FVIII de la coagulación se realizó en la década de los 50 ¹⁰.

El FVIII y el FvW son dos glicoproteínas, con estructura, función biológica, expresión antigénica y determinación genética diferentes, pero que circulan conjuntamente en el plasma constituyendo un complejo bimolecular unido no de forma covalente: FVIII-FvW. El FVIII posee una actividad coagulante (FVIII:C) y una capacidad antigénica propia (FVIII:CAg) capaz de estimular la síntesis de anticuerpos específicos que lo inactivan y que permite su valoración mediante técnicas de inmunoanálisis. La gravedad de la enfermedad se correlaciona con el nivel de FVIII:C. El FvW además de actuar como transportador del FVIII, interviene en la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular dañado y en la agregación plaquetaria inducida por Ristocetina, contribuyendo al primer eslabón de la hemostasia primaria. Para separarse el FvW del FVIII se requiere la ruptura de la cadena ligera del FVIII por la trombina. Ello permite que el FVIII se una a las superficies fosfolípídicas de las células dañadas y plaquetas activadas. El déficit cuantitativo o cualitativo de la síntesis del FvW constituye la EvW, descrita por primera vez en 1926 ^{1, 3, 6, 9, 12-18}.

El gen responsable de la codificación del FVIII se halla ubicado en el extremo del brazo largo del cromosoma X (región Xq28); el del FvW se localiza en el brazo corto del cromosoma 12 (región12p12-12pter) ^{1, 5, 9, 10, 12, 14, 16}.

La concentración plasmática de FVIII es aproximadamente 0,1µg/ml ¹. La gravedad de la enfermedad hemofílica está directamente relacionada con el nivel de FVIII.

Hemofilia B

La hemofilia B se caracteriza por un descenso en la actividad biológica del FIX, debido a una disminución o disfunción del mismo. Este último también ha recibido el nombre de factor de Christmas o componente plasmático trombo-plastínico ³.

El gen que codifica la síntesis del FIX se localiza también en el extremo del brazo largo del cromosoma X, en posición Xq26-q27 ^{11, 19}.

La concentración plasmática de FIX es aproximadamente 4-5 µg/ml ^{1, 3}. La gravedad clínica de los pacientes con hemofilia B está directamente relacionada con las tasas funcionales de FIX.

2. DIAGNOSTICO BIOLOGICO

La presencia de hemofilia debe sospecharse al encontrarnos ante una historia hemorrágica familiar de presentación en varones, por la existencia de una respuesta hemorrágica exagerada a pequeños traumas o intervenciones quirúrgicas, o bien al detectar una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado acompañado de unos tiempos de hemorragia y protrombina normales ¹⁰.

El diagnóstico definitivo se establece mediante la dosificación de los factores VIII y IX. La actividad de los factores de coagulación, por convenio internacional, se expresa en unidades internacionales (UI). Una UI equivale a la actividad contenida en 1 ml de plasma fresco humano obtenido de un pool de donantes sanos. Con frecuencia, la expresión en UI/dl (1 UI/ml) representa el 100% de actividad ^{1, 3, 6, 9, 20}.

3. CLASIFICACION CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la hemofilia son consecuencia directa de su síntoma principal, la hemorragia ¹. La frecuencia e intensidad de los sangrados están relacionadas con los niveles de factor sanguíneo de la coagulación circulante, sin embargo, también existe una variabilidad en la tendencia hemorrágica del paciente, que parece estar relacionada con variables genéticas, moleculares y físicas ^{1, 3, 6, 21}.

La clasificación clínica de la hemofilia consta de tres grados de intensidad según el nivel de factor circulante y la gravedad de la sintomatología ³.

Tabla I. Clasificación clínica de la hemofilia

CLASIFICACION	NIVEL DE FACTOR	MANIFESTACION CLINICA
Grave	< 1 % (<0,01 UI/ml)	Hemorragia espontánea o tras traumatismos leves de articulaciones y músculos
Moderada	1 a 5% (0,01-0,05 UI/ml)	Hemorragia espontánea ocasional. Sangrado grave con trauma o cirugía
Leve	>5 a 40 % (>0,05-0,40 UI/ml)	Hemorragia grave con trauma o cirugía mayor.

UI: unidades internacionales.

Se ha descrito mayor frecuencia de formas graves en hemofilia A que en hemofilia B ^{2,22}. La proporción descrita de los grados de intensidad de hemofilia en España es de 32,2% de formas graves, 16,4% de formas moderadas y 51,3% de formas leves ⁷.

Los pacientes con hemofilia grave, sin un tratamiento adecuado presentan sangrados espontáneos o ante mínimos traumatismos en edades precoces y desarrollan artropatía al inicio de la edad adulta. Los pacientes con hemofilia moderada suelen presentar sangrados secundarios a traumatismos y también pueden desarrollar artropatía, aunque es menos frecuente e incapacitante. Los pacientes con hemofilia leve suelen diagnosticarse tardíamente ante un sangrado excesivo de tipo postoperatorio o postraumático ^{6,23}.

4. MANIFESTACIONES CLINICAS GENERALES

Las hemorragias podemos clasificarlas según su localización en externas, cuando la sangre es liberada fuera del organismo, e internas, cuando la sangre queda en una cavidad preformada del organismo, provocando hematomas ¹.

4.1. Hemorragias en mucosas

Las hemorragias en la cavidad oral, encías, frenillo, lengua, fosas nasales y conjuntiva ocular son frecuentes, especialmente en niños. También pueden encontrarse lesiones en el tracto respiratorio, y en el tracto digestivo en relación con gastritis o úlcera péptica, cuya frecuencia es cinco veces mayor que en la población adulta general. Hay que considerar también las de origen vesical, debidas la mayoría de las veces a cálculos, que aunque pequeños, pueden provocar lesiones mínimas en las vías urinarias capaces de originar intensas hematurias ^{1, 3, 6, 10}.

4.2. Hematomas en tejido subcutáneo y conjuntivo

Los hematomas del tejido subcutáneo y conjuntivo se manifiestan como tumefacción y dolor, pudiendo ser superficiales o profundos. En la hemofilia grave o moderada pueden aumentar de tamaño y comprimir los tejidos adyacentes, así como los vasos sanguíneos y las estructuras nerviosas ⁹. En este grupo se incluyen los hematomas retroperitoneales, los faríngeos y retrofaríngeos, los hematomas de la celda renal, los del suelo de la boca y los retroorbitarios ³.

4.3. Hemorragias en serosas

En ocasiones aparecen hemorragias en la pleura y el peritoneo, aunque son poco frecuentes. Las hemorragias cerebromeníngeas son excepcionales, aunque se han descrito formas mortales de hematomas subdurales y hemorragias meníngeas ^{1, 6}.

Entre las hemorragias de las serosas merecen atención especial las hemartrosis, que constituyen la manifestación más característica y frecuente de las formas graves ^{6, 10, 23}. Abordaremos este tema en profundidad más adelante.

4.4 Hemorragias en el sistema nervioso

Las hemorragias en el sistema nervioso central (SNC) constituyen la manifestación más grave de la hemofilia estando asociada a antecedente traumático en aproximadamente el 50% de los casos ⁹. Su incidencia en la hemofilia grave es del 2,5-8% y su mortalidad se aproxima al 30%, siendo la hemorragia intraparenquimatosa cerebral la responsable de la mitad de los casos ⁶.

La hemorragia en el canal medular es poco habitual, siendo más frecuente que el sangrado sea de localización epidural, más que en la propia médula espinal ³.

La afectación de nervios periféricos suele ser por compresión, siendo una complicación frecuente de los hematomas musculares. Los más afectados son el nervio femoral y el cubital. Los daños neuromusculares producidos, con frecuencia son reversibles, aunque la recuperación puede ser incompleta en función de la gravedad de la hemorragia y del compartimento afectado ³.

5. MANIFESTACIONES CLINICAS MUSCULOESQUELETICAS

5.1. Hematomas musculares

Los hematomas musculares son consecuencia de la lesión de vasos sanguíneos en el tejido muscular. La hemorragia generalmente está relacionada con traumatismos directos o distensiones que afectan a músculos sometidos a sobrecarga. Son bastante frecuentes y aparecen en distintas localizaciones, que por orden de frecuencia son: gemelos, cuádriceps, glúteos y antebrazos. También se pueden localizar en psoas-iliaco y dorsales. Se manifiestan clínicamente por dolor e impotencia funcional. Pueden producir complicaciones como sobreinfección, acortamiento musculotendinoso, atrofia muscular, parálisis nerviosa periférica, resangrado, síndrome compartimental y pseudotumor hemofílico. Por ejemplo, los hematomas gemelares dar lugar a equinismo por acortamiento del tríceps sural, los hematomas de psoas pueden provocar parálisis del nervio femoral ²⁴⁻²⁶ y los de cara palmar del antebrazo a parálisis del nervio mediano, el radial o el cubital, que pueden originar el síndrome de Wolkman ^{1, 6}.

Los pseudotumores hemofílicos son una complicación poco frecuente de la hemofilia. Se han observado en el 1-2% de los hemofílicos A y B graves. Consiste en una colección de sangre encapsulada que aparece en partes blandas, periostio o hueso y que crece debido al sangrado recurrente y la presión consecuente en su interior. Fueron descritos por primera vez por Starker en 1918 ²⁷. La mayoría se han descrito en huesos largos en la mitad inferior del cuerpo, especialmente donde el aporte vascular es abundante: muslo, glúteos o pelvis, aunque pueden aparecer en cualquier localización. Pueden destruir estructuras adyacentes ²⁸. Su complica-

ción más habitual es la fractura patológica, por lo que deben ser tratados aunque sean asintomáticos, hasta su total desaparición ²⁹.

5.2. Hemartrosis

Las hemartrosis son las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes y de mayor morbilidad que puede presentar el paciente hemofílico. Puede implicarse cualquier articulación, aunque son más frecuentes en las articulaciones de extremidades inferiores, afectándose con frecuencia más de una articulación en un mismo paciente ⁷.

Aproximadamente el 80% de las hemorragias intraarticulares recae en orden decreciente sobre rodillas, codos y tobillos ³⁰⁻³³, seguido de hombros, muñecas y caderas. Tanto la cadera como el hombro, al ser un tipo de articulación acetabular, presentan una amplia superficie articular, que junto con la escasez de recesos sinoviales hace que sean articulaciones menos susceptibles ³⁴. No se sabe ciertamente por qué unas articulaciones se afectan más que otras. Se ha sugerido que los factores biomecánicos y los microtraumatismos que pasan inadvertidos, pueden ser importantes a este respecto ³⁵.

Suele existir una articulación diana o *target joint*, es decir, una articulación que tiene tendencia a sangrar repetidamente ^{3,36} sufriendo episodios cada vez de mayor duración y con probabilidad de padecer alteración crónica. No obstante, se desconocen otros factores que pueden favorecer el desarrollo de una articulación diana ³⁷.

No existe una definición universalmente aceptada de articulación diana. Algunos centros la han definido más concretamente en función de:

1. Frecuencia hemorrágica: para el grupo pediátrico europeo para el manejo de la hemofilia ³⁸ es aquella articulación que ha sufrido 3 o más hemartrosis durante un período de 6 meses consecutivos. Para Manco-Johnson et al ³⁹ la cifra de hemartrosis es 4 en lugar de 3.

2. Exploración física: articulación crónicamente inflamada con palpación de la sinovial durante al menos las 2 semanas siguientes a una hemartrosis aguda ³⁹.

En la primera infancia la articulación diana suele ser el tobillo, mientras que a

partir de los 5 años el protagonismo pasa a ser de la rodilla. El codo también presenta mayor afectación a partir de esta edad, presentando más lesiones el lado no dominante ³³. Para otros autores el tobillo es la articulación más afectada en la franja de edad comprendida entre los 13 y 19 años ^{32, 36}.

La sintomatología clínica varía en función de la distensión de la cápsula articular. Con frecuencia la aparición de hemartrosis viene precedida de un "aura" con leve molestia, sensación de hormigueo o pequeña rigidez articular ⁹ que progresivamente pasa a ser dolorosa. El examen físico revela entonces los signos clásicos de inflamación, con calor, rubor de la piel circundante y distensión articular, acompañado de contractura muscular y limitación de la movilidad, quedando con frecuencia en flexión. Puede acompañarse de leve febrícula. La evidencia externa de sangrado puede ser mínima o ausente en las articulaciones crónicamente dañadas. La afectación articular generalmente es única, aunque también pueden sangrar dos o más articulaciones a la vez ^{3, 6, 40}. La hemartrosis de rodilla es más fácilmente detectable al examen físico que la de codo u hombro, y parece ser menos dolorosa ³.

Ante una hemartrosis aguda, el dolor responde rápidamente a la administración del factor deficitario; suele comenzar a disminuir a las 6-8 horas, para posteriormente desaparecer a las 12-24 horas ^{3, 30}. La resolución del edema y la recuperación de la movilidad se relacionan con la cantidad de sangre acumulada dentro de la articulación.

Si esta hemartrosis no es tratada correctamente la contractura se hace fija, llevando a la articulación a una situación mecánica anormal que favorece la recurrencia de la hemartrosis y conduce a una destrucción progresiva; de ahí la importancia de su tratamiento precoz.

Existen factores que influyen en la gravedad de la hemartrosis tales como el tipo de articulación. Así, sangran más las articulaciones trocleares o en charnela, como la rodilla y codo. Las hemartrosis son más frecuentes en niños que en adultos, siendo más dolorosas en estos últimos, pues la progresiva fibrosis de las múltiples hemartrosis hace a la articulación menos distensible. Aquella articulación que ha sangrado antes sangrará con más facilidad; y por supuesto la presencia de inhibidores hará más grave el sangrado y más difícil la cobertura ⁴¹.

6. ARTROPATIA HEMOFILICA

6.1. FISIOLOGIA

6.1.1.- Membrana sinovial

La cápsula articular cierra externamente la cavidad articular que está tapizada internamente por la membrana sinovial. La membrana sinovial produce y garantiza la calidad del líquido sinovial, un ultrafiltrado del plasma, del cual depende la nutrición y lubricación del cartílago articular. La membrana sinovial es la encargada de producir el líquido sinovial y de limpiar la cavidad articular de restos celulares y otros residuos.

La membrana sinovial está compuesta por dos capas. La más externa, lindante con la cavidad articular, está formada por dos tipos de células: macrófagos y fibroblastos. La capa más interna está compuesta por grasa, cuerpos fibrosos y múltiples capilares y linfáticos. Estos capilares posibilitan la transferencia al interior de la cavidad articular de pequeñas moléculas, como electrolitos, glucosa y aminoácidos, los cuales son necesarios para la nutrición del cartílago. La absorción y limpieza del líquido sinovial se lleva a cabo por los macrófagos, los capilares y los vasos linfáticos de la membrana sinovial ⁴².

Los capilares son fundamentales para mantener la producción y limpieza del líquido sinovial, pero por otro son responsables de las hemorragias articulares. Una hemartrosis produce una proliferación vascular en la sinovial que favorece la presentación de nuevas hemorragias que, si se repiten con frecuencia, terminarán generando una articulación diana.

6.1.2.- Cartílago articular

El cartílago y el líquido sinovial son fundamentales para que los movimientos articulares sean suaves y no traumáticos. El cartílago es avascular y aneural; por tanto, su nutrición y mantenimiento depende del líquido articular. Sólo tiene un tipo de células, los condrocitos, incapaces para proliferar en el individuo adulto ⁴³, cuya función es producir y mantener la matriz que da consistencia al cartílago, la

cual está compuesta de una fase líquida (agua y electrolitos) y otra sólida (colágeno, proteoglicanos y otras proteínas). Los proteoglicanos, al estar altamente sulfatados, están cargados negativamente y atraen cationes que crean una presión osmótica alta en el interior del cartílago. Esta presión osmótica atrae agua al interior del cartílago, necesario para mantener su elasticidad y resistencia. El cartílago actúa como una esponja. Así, bajo presión el agua es exprimida al exterior, mientras que cuando la carga desaparece es atraída de nuevo al interior del cartílago, de manera que el cartílago mantiene la elasticidad necesaria para amortiguar las cargas que sufre la articulación, facilitar la suavidad de sus movimientos y proteger al hueso subcondral ⁴⁴ (Figura 2).

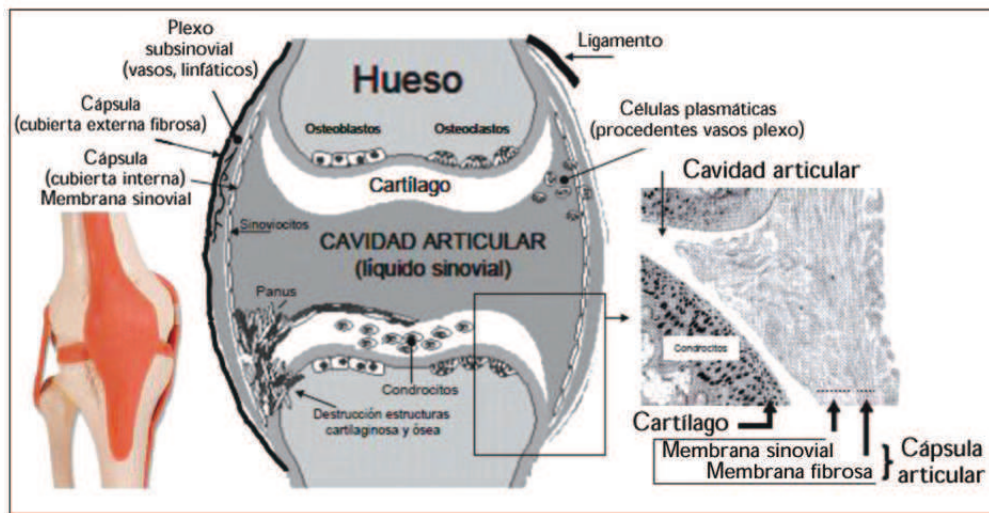


Figura 2: Características estructurales de una articulación.

Fuente: Recomendaciones sobre rehabilitación en hemofilia y otras coagulopatías congénitas ²⁵.

6.2.- ETIOPATOGENIA

6.2.1.- Cambios en la sinovial

La sinovial tiene, entre otras funciones, la capacidad de retirar y/o fagocitar los residuos celulares y proteicos existentes en la cavidad articular. Esta función es fundamental en el paciente hemofílico, ya que permite la remoción de la sangre articular. Cuando la cantidad de sangre interarticular es grande, esta capacidad

fagocítica queda sobrepasada y se produce una hipertrofia e hiperplasia de los sinoviocitos y una hipervascularización de la sinovial que incrementa el riesgo de que se produzcan nuevas hemorragias y de desarrollar una sinovitis aguda. En el hemofílico, cuando esta función queda sobrepasada reiteradamente, la hemosiderina se va acumulando en la sinovial perpetuando una sinovitis crónica ^{45, 46}. La sinovial hemosiderítica muestra una producción incrementada de citocinas proinflamatorias, como son las interleucinas (IL-1 e IL-6) y el factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), conocidos por sus propiedades destructoras de tejidos ⁴⁷.

Por otro lado, se ha demostrado que el hierro tiene un efecto proliferativo sobre los sinoviocitos ⁴⁸, hecho que se constata en análisis anatomopatológicos, ya que el 75% de los hemofílicos con sinovitis presenta depósitos de hierro en la sinovial ⁴⁹. Además, el hierro incrementa la expresión de un pro-oncogen MYC (c-myc) ⁵⁰ y de la proteína mdm2 ⁵¹, contribuyendo ambas al desarrollo de una hipertrofia y posterior hiperplasia del tejido sinovial. Así pues, vemos que el hierro provoca una proliferación celular y vascular de la sinovial. Esta doble proliferación es responsable del engrosamiento de la sinovial, que puede propiciar que se presente un nueva hemartrosis ante mínimos traumatismos, facilitando la instauración del círculo vicioso "hemorragia-sinovitis-hemorragia" que perpetuará la artropatía hemofílica (AH). (Figura 3).

Jansen et al. en un estudio en perros sanos, demostraron que tras las hemartrosis se produce una inflamación de la sinovial con aumento de la producción de mediadores destructores de tejidos tales como enzimas y citocinas que alteran, 24-48 horas después de la hemorragia, el *turnover* de la matriz del cartílago, con el subsiguiente daño del mismo ⁵².

Sin embargo, el hierro no es el único elemento responsable de la proliferación de las células sinoviales. Cuando se cultivan células sinoviales primarias con hemoglobina, sangre total o en medio estándar (control), se observa un aumento del número de células del 56% en el grupo de la hemoglobina y del 118% en el grupo de la sangre total. Así pues, existen otros factores en la sangre total, aparte de la hemoglobina (enzimas o citocinas producidos por los leucocitos) que pueden estar implicados en el desarrollo de la sinovitis hemofílica ⁵³.

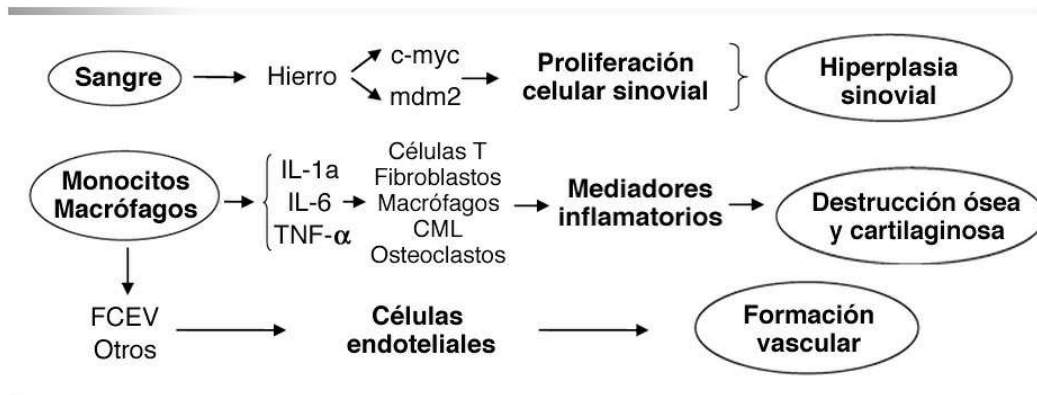


Figura 3. Etiopatogenia de la artropatía hemofílica. CML: células musculares lisas; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; FCEV: factor de crecimiento endotelial vascular.

6.2.2.- Cambios en el cartílago articular

El contacto del cartílago con la sangre diluida al 50% (concentración que se cree tiene la sangre intraarticular tras una hemartrosis) durante 4 días (tiempo que se especula puede ser el natural para la evacuación de la sangre de una articulación en humanos) conduce a una inflamación de la sinovial, a una inhibición de la síntesis de los proteoglicanos y a un incremento de la liberación de proteoglicanos desde la matriz del cartílago al interior de la cavidad articular ^{54, 55}. Esta inhibición de la síntesis de proteoglicanos y el aumento de la liberación de proteoglicanos de la matriz del cartílago dura más de 10 días después de la inicial exposición de 4 días con sangre diluida al 50% ⁵⁶. Estudios recientes demuestran que incluso tiempos menores de exposición a diluciones menores, 2 días y sangre al 10-20%, respectivamente, ya producen lesiones similares en el cartílago articular ⁵⁷.

Estas lesiones se producen en articulaciones vírgenes, pero también se pueden incrementar en articulaciones ya dañadas, si estas sufren hemartrosis recurrentes, es decir, que un cartílago ya alterado es todavía sensible a aumentar su deterioro ⁵⁸. Este hecho sugiere que, incluso en articulaciones con cartílago alterado, si queremos frenar o enlentecer el avance del desarrollo de la AH, será necesario prevenir las hemartrosis con tratamientos profilácticos o bien tratarlos adecuadamente a demanda.

Todas estas observaciones avalarían la conveniencia de practicar la artrocentesis en el paciente hemofílico lo antes posible, para minimizar el deterioro del cartílago por el contacto directo de la sangre. Además, la artrocentesis también está indicada cuando la presión de la sangre intraarticular es muy elevada, ya que la misma puede inducir la apoptosis de condrocitos y la inhibición de proteoglicanos ⁵⁹.

Roosendaal realizó un trabajo experimental *in vivo* inyectando sangre autóloga en la rodilla derecha de un perro no hemofílico, en los días 0 y 2, y comprobó que en el día 4 el contenido y síntesis de proteoglicanos se reducían y la liberación de proteoglicanos al espacio intraarticular aumentaba, comprobándose una alteración evidente del cartílago al compararlo con el de su rodilla izquierda sana. Al día 16, la síntesis y liberación de proteoglicanos estaban muy aumentadas, pero su efecto sobre el cartílago no era detectable, ya que su contenido de proteoglicanos era bajo a pesar de presentar una síntesis de proteoglicanos aumentada. El cambio de una inhibición a un aumento de la síntesis de proteoglicanos desde el día 4 al 16, mientras que el contenido de proteoglicano permanece bajo, sugiere que este incremento de la síntesis de proteoglicano no es efectiva para reparar el cartílago. Así mismo demuestra que el cartílago de los animales jóvenes era más susceptible que el de los animales adultos ⁶⁰.

En este experimento la sinovial mostraba signos de inflamación en los días 4 y 16, pero sus efectos destructivos sobre el cartílago se evidenciaron en el día 16. Como la alteración del cartílago ya era evidente desde el día 4 manteniéndose hasta el 16, esto sugiere que la acción directa de la sangre sobre el cartílago es la responsable de la alteración de éste más que la acción destructora de la liberación de sustancias por la membrana sinovial. En resumen, estos hallazgos demuestran experimentalmente que una simple hemartrosis en una articulación sana provoca efectos adversos duraderos sobre la actividad del condrocito y la integridad de la matriz del cartílago, y que el efecto directo de la sangre sobre el cartílago precede al indirecto provocado por la inflamación sinovial.

Este ensayo experimental también demostró que la combinación de una hemartrosis en una articulación sometida a carga provoca una mayor inflamación sinovial, más síntesis y liberación de proteoglicanos y más alteración del cartílago

que cuando lo comparamos con el de su articulación homóloga no sometida a carga ⁶¹. Esto sugiere la necesidad de restringir la carga cuando se produce una hemartrosis en los pacientes hemofílicos.

De todo ello se deduce que el efecto directo de la sangre sobre el cartílago parece que es previo al efecto indirecto de la sinovial sobre éste. Sin embargo, es evidente que existe una influencia recíproca "sinovial-cartílago" en el deterioro de ambos. Así, el cartílago puede aumentar el deterioro sinovial al liberar productos de degradación que aumentan la sinovitis y, viceversa, la sinovial puede liberar sustancias proinflamatorias y necrotizantes que pueden acelerar el deterioro del cartílago e incluso del hueso subcondral ⁶².

La destrucción del cartílago por la sangre puede ser debida a las acciones del hierro y de las células mononucleares provenientes de la sangre intraarticular ⁶². Aunque la acción de citocinas IL-1 y TNF- α contribuyen a la inhibición transitoria de la síntesis de proteoglicanos, no parece que estas sustancias sean las responsables de efectos irreversibles sobre el cartílago articular ⁶². (Figura 4).

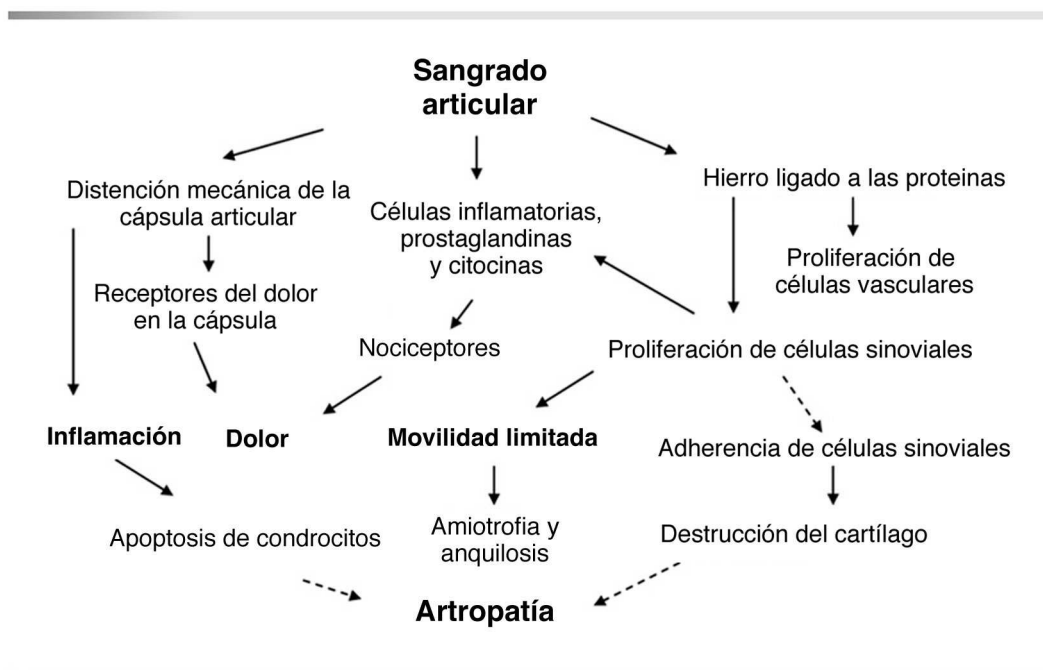


Figura 4. Esquema general de la patogenia de la AH.

Los efectos prolongados o permanentes de la sangre sobre el cartílago provocan la apoptosis de los condrocitos ⁶³. Basados en distintos trabajos experimentales in vitro, se especula que la apoptosis del condrocito se debe a la acción conjunta intraarticular del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) unido al hierro ^{62, 64, 65}. Se especula que tras una hemartrosis, las citocinas proinflamatorias, producidas por la activación de monocitos y macrófagos, incrementan la producción de H_2O_2 por el condrocito. Estos H_2O_2 reaccionan con el hierro y generan radicales hidroxilos en la cercanía del condrocito produciendo su apoptosis. Debido a que los condrocitos son las únicas células de cartílago y que difícilmente proliferan en edad adulta, la pérdida de estas células por apoptosis conduce a una alteración irreversible de la matriz del cartílago y a un grave deterioro articular ⁶⁴

6.2.3.- Cambios en el hueso subcondral

Cuando la artropatía ya es manifiesta, pueden aparecer quistes subcondrales, que están comunicados con el espacio articular y que son similares a los de cualquier artrosis degenerativa ²⁹. La peculiaridad es que estos quistes suelen expandirse hacia la articulación destruyendo el cartílago, aunque en ocasiones se dirigen a la metafisis produciendo lesiones osteolíticas y fracturas patológicas. La presencia de estos quistes es más frecuente en el miembro inferior. Suelen aparecer en la tibia proximal y en la tibia distal, afectando a las articulaciones de rodilla y tobillo. Respecto al miembro superior pueden aparecer en el olécranon, afectando al codo o en la cabeza humeral, afectando al hombro.

Otro hallazgo de artropatía evolucionada es la presencia de deformidad articular, con alteración de las líneas de carga del miembro. En los niños lesiones aparentemente banales pueden alterar no sólo la funcionalidad de la articulación, sino también la estructura del hueso, causando deformidad por alargamiento óseo, debido a un sobrecrecimiento epifisario o por acortamiento óseo, debido a una fusión epífiso-metafisaria. Por otro lado, las hemartrosis crónicas, pueden generar deformidad articular fija, debido a una posición antiálgica mantenida ^{66, 67}.

6.3.- DIAGNOSTICO CLINICO DE LA AH

La sinovitis hemofílica, con frecuencia, se detecta entre los 6 y 16 años de edad, resultando rara su presencia en adultos. Los síntomas de la AH crónica aparecen típicamente en la segunda o tercera década de la vida ³⁰, de forma que durante esta última, no es infrecuente que los pacientes con hemofilia grave tengan al menos una articulación afectada de AH evolucionada, posiblemente junto con 2 articulaciones moderadamente lesionadas y 1 ó 2 articulaciones con afectación leve ⁶⁸.

Se cree que un escaso número de hemartrosis, probablemente menos de 10 en la misma articulación ³⁴, puede iniciar un deterioro articular progresivo, que sin tratamiento, culminará con la instauración de la temida AH ⁶⁹. Aparecerá una degeneración progresiva, no sólo en la articulación afectada, sino también en otras articulaciones del paciente sometidas a sobrecarga ^{40, 69, 70}. De ahí, la importancia de tratar enérgicamente las hemartrosis importantes y la sinovitis hemofílica crónica con el objetivo de prevenir el desarrollo de la AH ⁷⁰. (Tabla 2).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial entre hemartrosis y sinovitis crónica

	HEMARTROSIS	SINOVITIS CRONICA
Instauración	Aguda	Crónica.
Dolor	Intenso	Leve.
Exploración	Caliente, blanda, sensible	Caliente, consistente, inestable.
Movilidad articular	Marcada limitación	Completa o ligeramente disminuida en los límites del recorrido.
Contractura	En flexión (posición antiálgica)	No
Balance muscular	Inferior a 3	Prácticamente normal.
Respuesta a tratamiento	Responde rápidamente a la administración de tratamiento hematológico sustitutivo. Escasa respuesta a medicación analgésica o antiinflamatoria. Escasa respuesta a medicación analgésica.	No responde rápidamente a tratamiento hematológico sustitutivo. Responde a corticoides o antiinflamatorios.

Algunos autores han definido el estado de sinovitis hemofílica como la presencia, durante al menos 3 meses, de inflamación crónica articular que no responde a tratamiento sustitutivo con el factor de coagulación deficitario ⁷¹.

Mediante la exploración física, se puede palpar la membrana sinovial como una masa consistente ⁷⁰. Es importante conocer las características clínicas que diferencian una sinovitis crónica y una hemartrosis. Hacer un correcto diagnóstico diferencial es fundamental para establecer las pautas de tratamiento más adecuadas ^{25, 66, 72}.

Durante muchos años, la valoración del grado de lesión articular se ha llevado a cabo mediante dos sistemas de puntuación, uno basado en la exploración ortopédica y otro basado en criterios radiológicos, ambos aprobados por la Federación Mundial de Hemofilia (WFH). Hoy en día la mejora terapéutica en hemofilia ha hecho necesaria la búsqueda de nuevas técnicas de valoración articular ⁷³. Para hacer la evaluación clínica, la WFH recomienda el protocolo de exploración de Gilbert (1980) ⁷⁴, que constituye la mejor herramienta y la más conocida para la evaluación clínica osteomuscular de la hemofilia. La escala de Gilbert puntúa 7 "ítems" relacionados con la desestructuración anatómica, las alteraciones biomecánicas y la deformidad. Cada *ítem* suma 0, 1 o 2 puntos según los hallazgos encontrados en la exploración clínica, pudiendo alcanzar una puntuación mínima de 0 puntos y máxima de 12 puntos en rodilla y tobillo y de 10 en codo. Las mediciones para el control evolutivo de la AH deben hacerse lejos de un proceso articular agudo. Sin embargo, este instrumento de examen físico puede resultar poco sensible en niños y en fases precoces de la enfermedad articular ya que algunos parámetros que contiene, debido a la inmadurez en el desarrollo físico del niño, no pueden valorarse correctamente ⁷³.

Por ello se han desarrollado otros protocolos de valoración, como el de Manco-Johnson ⁷⁵, el de Pettersson ⁷⁶, el de la Unidad de Coagulopatías Congénitas del Hospital La Fe de Valencia ⁷⁷, el del Grupo Europeo Pediátrico (escala de Estocolmo) ⁷⁸ y los más recientes de Manco-Johnson et al, que son más precisos: el Colorado PE-1 para adultos, el Colorado PE-0,5 para niños mayores de 7 años, y el Child PE para niños de entre 1 y 6 años ⁷⁹.

La última escala desarrollada con este propósito ha sido la desarrollada en 2008 por el Grupo de Trabajo de Expertos en Fisioterapia, llamada Hemophilia Joint Health Score 2.0 (HJHS) ⁸⁰. Se ha sugerido su uso para medir el estado músculo-esquelético y evaluar la efectividad de las terapias en hemofilia ⁸¹.

Esta escala valora 9 parámetros: derrame, atrofia muscular, crepitación, falta de movilidad en extensión y en flexión, dolor, fuerza, alteraciones en la marcha y alineación axial. Las articulaciones que se evalúan son codos, rodillas y tobillos. El sumatorio de las puntuaciones que recibe cada articulación, en cada uno de los 8 primeros parámetros, puede oscilar entre 0 (mejor estado articular posible) y 124 (peor estado articular posible).

Sin embargo, hasta que no se unifiquen nuevos criterios de valoración, la escala más utilizada sigue siendo la de Gilbert . (Tabla 3).

Tabla 3. Escala de evaluación clínica osteomuscular de Gilbert

Inflamación	0 No. 2 Presente (añadir S en caso de sinovitis).
Atrofia muscular	0 <1 cm. 1 Presente.
Deformidad axial (rodilla y tobillo)	0 0 a 7° de valgo. 1 8 a 15° de valgo ó 0 a 5° de varo. 2 >15° de valgo o >5° de varo.
Crepitación	0 No. 1 Presente.
Movilidad articular	0 Pérdida <10% del total del recorrido. 1 Pérdida del 10-33% del recorrido. 2 Pérdida >33% del recorrido.
Contractura en flexión (irreducible)	0 <15%. 1 >15%.
Inestabilidad	0 No. 1 Presente. No interfiere con la función. No precisa férula Si interfiere con la función y/o precisa férula.

Actualmente el objetivo, por parte de los equipos multidisciplinares que atienden a los pacientes hemofílicos es unificar criterios e insistir en la conveniencia del estudio clínico-radiológico en los estadios precoces de la AH.

Otras escalas de valoración son las que no se basan en la exploración articular, sino en otros campos quizás menos explorados, como son la capacidad funcional y la calidad de vida. La escala llamada FISH (Functional Independence Score in Hemophilia) valora la capacidad funcional en niños mayores de 4 años. Existen, también, escalas de calidad de vida para hemofilia, tanto para niños como para adultos.

7. DIAGNOSTICO RADIOLOGICO DE LA AH

7.1.- Radiología simple

La radiología simple (RX) se ha utilizado durante décadas en la valoración y estadificación de la AH. Esta técnica permite demostrar lesiones óseas, presentes en fases avanzadas de la enfermedad, mientras que es insensible a las alteraciones precoces presentes en los tejidos diana (sinovial y cartílago), como suele ocurrir en los pacientes bajo tratamiento profiláctico, por lo que tiende a infraestimar el daño articular ^{82, 83}. Por otro lado, la radiología convencional no diferencia el derrame articular de la sinovitis crónica.

Funk et al. no recomiendan la realización de RX en articulaciones con menos de 3 episodios de hemartrosis dado que suelen ser negativas ⁸⁴. Se ha demostrado una buena correlación entre los hallazgos por RX y los obtenidos con resonancia magnética (RM) en fases avanzadas de la enfermedad, por lo que la RX sigue siendo un método válido en el seguimiento en estos casos, proporcionando una información complementaria muy útil a coste bajo ⁸⁴.

En los años 70 y a principios de los 80, se presentaron dos métodos de valoración de la AH mediante RX: el sistema de puntuación de Arnold-Hilgartner ⁴⁰ y el de Pettersson ^{85, 86}. Estos sistemas permiten seguir la progresión de la enfermedad en cada articulación a lo largo del tiempo y comparar diferentes pacientes.

El sistema de Arnold-Hilgartner se ha utilizado mayoritariamente en Estados Unidos (EEUU) y es más simple y rápido de analizar.

La puntuación final se basa en asignar el cambio radiológico más avanzado según la evolución fisiopatológica teórica de la enfermedad (de 0 a 5), es decir, utiliza una escala progresiva. Incluye junto a los datos radiológicos un dato clínico, como es el aumento de partes blandas ⁴⁰. (Tabla 4).

Tabla 4. Escala de evaluación radiológica de Arnold-Hilgartner

Estadio	Hallazgos
0	Articulación normal.
I	No anomalías óseas: inflamación de tejidos blandos.
II	Osteoporosis y sobrecrecimiento epifisario; no erosiones; no estrechamiento del espacio articular.
III	Quistes óseos subcondrales; rótula cuadrangular; ensanchamiento de la escotadura intercondílea distal femoral y humeral.
IV	Hallazgos del estadio III más avanzados: estrechamiento del espacio cartilaginoso.
V	Contractura fibrosa articular; pérdida del espacio del cartílago articular; marcado ensanchamiento epifisario y desorganización marcada de la articulación.

El sistema de puntuación de Pettersson (RXP), recomendado por la WFH, por el contrario es aditivo, es decir, a cada cambio radiológico observado se le asigna una puntuación en función de su gravedad. Este sistema valora 8 parámetros, con una puntuación máxima de 13 puntos ⁸⁵. Utiliza únicamente datos radiológicos, quedando excluido el aumento de partes blandas debido a que podría depender de un sangrado reciente y ser reversible (Figuras 5 y 6). Este sistema al ser más detallado permite detectar pequeños cambios en periodos más cortos de tiempo y discriminar mejor entre los diferentes grados de artropatía (Tabla 5).

Tabla 5. Escala de evaluación radiológica de Pettersson (1980)

Tipo de cambio	Hallazgos	Puntuación
Osteoporosis	Ausente	0
	Presente	1
Ensanchamiento epifisario	Ausente	0
	Presente	1
Superficie subcondral irregular	Ausente	0
	Parcial	1
	Total	2
Estrechamiento del espacio articular	Ausente	0
	Espacio articular >1mm	1
	Espacio articular <1mm	2
Formación de quistes subcondrales	Ausente	0
	1 quiste	1
	>1 quiste	2
Erosión de los márgenes articulares	Ausente	0
	Presente	1
Incongruencia de los extremos óseos que articulan	Ausente	0
	Poca	1
	Pronunciada	2
Deformidad articular (angulación y/o desplazamiento entre huesos que articulan)	Ausente	0
	Poca	1
	pronunciada	2

Posible puntuación de la escala: 0-13

Hoy día, la mejora terapéutica en hemofilia ha hecho necesaria la búsqueda de nuevas técnicas radiológicas de valoración articular, más sensibles en la monitorización de cambios más precoces de la AH.



Figura 5. Valoración mediante la escala de Pettersson: Rodilla derecha (A) con artropatía avanzada, con irregularidad de la superficie subcondral, estrechamiento del espacio articular y deformidad articular . Puntuación de 12 en la escala de Pettersson y rodilla contralateral (B) sin afectación, puntuación de 0.



Figura 6. Valoración mediante la escala de Pettersson: Tobillo derecho (A) e izdo (B) con una artropatía moderada, leve estrechamiento del espacio articular, quistes subcondrales y leve incongruencia articular, obteniendo una puntuación de 9 en la escala de Pettersson.

7.2.- Ecografía

La ultrasonografía es una técnica fácilmente disponible, económica, no invasiva y sin efectos secundarios. Es ideal para determinar la presencia, extensión y la inflamación de los tejidos blandos, para detectar líquido intra-articular y para hacer el seguimiento y los ajustes del tratamiento en las hemartrosis y en los casos de sinovitis ⁸⁷. Por otro lado, la ecografía puede ser útil para dirigir una artrocentesis.

Respecto a la AH, apenas existen estudios comparativos con la RM, si bien las mejoras técnicas le otorgan una importancia creciente en las artropatías. Sin embargo, la ecografía puede valorar algunas estructuras blandas en fases precoces, detectando fluido articular, engrosamiento e hiperemia sinovial y algunas alteraciones del cartílago en los recesos articulares ⁸⁸.

En condiciones normales la membrana sinovial no es una estructura identificable y distinguible de la cápsula articular en ecografía. Sin embargo, en casos de sinovitis es posible identificar algunos cambios en el interior de la cápsula, habiéndose establecido 3 grados de alteración sinovial que pueden también extrapolarse a otras técnicas como la RM ⁸⁹. (Figura 6).

Tabla 6. Grados de sinovitis mediante ecografía

Grado 0	Normal
Grado 1	Capa sinovial con superficie lisa y regular
Grado 2	Capa engrosada con superficie irregular
Grado 3	Presencia de vellosidades sinoviales

Mediante el empleo de Doppler es posible demostrar aumento de la vascularización, y más aún con los nuevos contrastes ecográficos. Así, es posible determinar si existe hipervascularización en las sinovitis crónicas, ya que las variaciones de flujo se traducen en cambios de ecogenicidad. Aunque el eco-Doppler es una

herramienta útil para demostrar la presencia de sinovitis crónica, no se ha demostrado la superioridad sobre la ecografía convencional ⁸⁹.

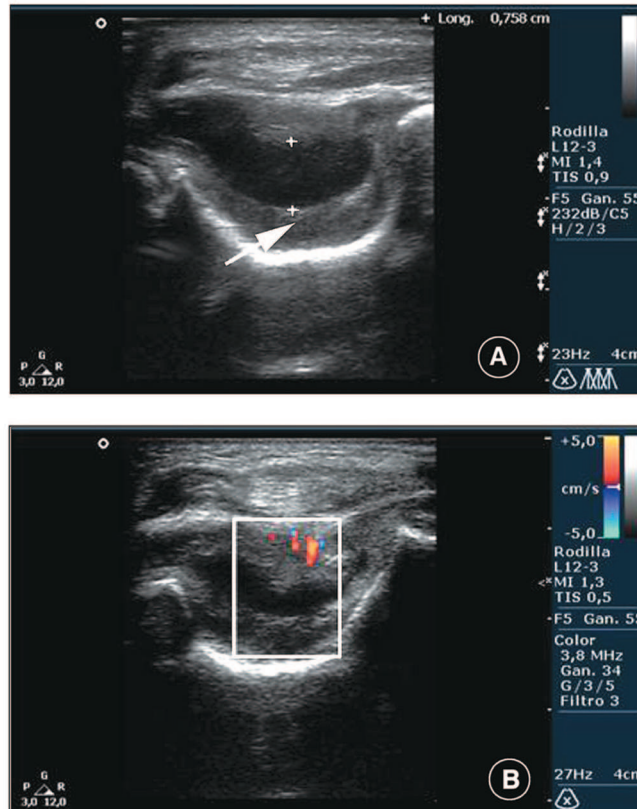


Figura 7: Imagen ecográfica en la que se observa un marcado engrosamiento de la sinovial (flecha) con aumento de la vascularización en el power doppler (B) sugestivo de proceso inflamatorio agudo.

Como inconvenientes destaca que es una técnica muy operador-dependiente y larga. Debido a que la ventana acústica es limitada, no valora el cartílago por completo ni tampoco la afectación ósea. No requiere la sedación de los pacientes, por lo que habría de considerarse como una alternativa a la RM en niños pequeños o no colaboradores, siempre que se realice por personal experto.

Algunos estudios ^{90, 91} han apuntado que su valor diagnóstico en la rodilla es superior al de otras articulaciones como codo, tobillo y hombro.

Se espera delinear un sistema de puntuación, especialmente para rodilla y tobillo, que limite la subjetividad y facilite la valoración de la artropatía en los niños siguiendo protocolos, como el diseñado por Zukotyński ⁹².

7.3.-Tomografía computarizada (TC)

La TC mejora la resolución espacial de la RX y tiene una eficacia similar a la RM para detectar pequeñas erosiones y quistes, pero presenta limitaciones en el estudio del cartílago y la membrana sinovial dado que no discrimina bien las diferentes estructuras de densidad partes blandas, si exceptuamos la hemorragia reciente ⁹³. La principal limitación de esta prueba es que supone una exposición a una dosis relativamente alta de radiación ionizante, por lo que debe excluirse en niños como prueba de imagen para la AH.

La TC de *body* permite valorar la tomografía y extensión de los hematomas y pseudotumores en la región toracoabdominal y pelviana, los cuales se valoran con dificultad en ecografía debido a su localización profunda. (Figura 8).La detección de gas en un pseudotumor sugiere su infección secundaria ⁹⁴. Por otro lado la TC puede considerarse una herramienta adecuada en algunas complicaciones como la necrosis epifisaria y la osificación heterotópica ^{95,96}.



Figura 8: Imagen de TC observando una gran colección densa dorsal, subaponeurótica, sugestiva de hematoma. No hay infiltración de estructuras musculares, óseas, parénquima ni mediastino.

7.4.- Resonancia magnética

La RM representa en la actualidad, por su excelente resolución tisular, una herramienta de un valor indiscutible en la evaluación y caracterización tisular de

las artropatías. Sirve para localizar el origen del sangrado y podría ser una herramienta en el seguimiento del tratamiento sustitutivo administrado y en la evaluación del estado articular antes de someter al paciente a cirugía o radiosinovioartesis ⁹⁷. Este criterio está aceptado por la WFH y los comités de análisis encargados de la profilaxis de la AH, y actualmente recomiendan su empleo como un procedimiento seguro y fiable para el diagnóstico y control de la enfermedad. La RM posibilita la valoración precisa de todas las estructuras articulares (fluido articular, sinovial, cartílago y hueso), detectando alteraciones precoces en la AH cuando la RX es negativa. Se ha comprobado que hay pacientes con lesiones articulares sin un diagnóstico previo de hemartrosis o con episodios poco numerosos de sangrado articular clínico, y que sin embargo han desarrollado artropatía.

Por tanto, existen hemorragias subclínicas que tan sólo podemos evaluar con certeza empleando métodos de diagnóstico por la imagen que sean sensibles para descubrirlas.

Aunque no existe una estrategia específica respecto al momento de realizar la RM, Funk et al. recomiendan su práctica tras tres o más episodios de sangrado articular a partir de los cuales esta prueba suele mostrar alteraciones sinoviales ⁸⁴.

7.4.1.- Técnica de la RM:

No existe un protocolo idéntico en RM para la AH en todos los centros. Estos pueden variar en función de las características técnicas del aparato y las preferencias del radiólogo. Nosotros solemos realizar un estudio de las articulaciones diana en varias sesiones (habitualmente dos articulaciones por sesión). Se puede optar por realizar preferentemente un protocolo "completo", con diferentes secuencias, incluyendo secuencias spin-echo (ES) potenciadas en tiempo de eco corto y largo, sin y/o con saturación grasa y secuencias eco de gradiente (EG). Es imprescindible adaptar los protocolos de RM habituales a los estudios de los pacientes hemofílicos, para lo cual se debe incluir siempre las secuencias en EG, las cuales son sensibles al artefacto de susceptibilidad magnética producido por los depósitos de hemosiderina. Otros autores han propuesto un protocolo "reducido", realizando únicamente secuencias EG en 2 planos, si no se requiere una valoración detallada ⁹⁸.

En los últimos años algunos trabajos han mostrado la aplicación de la técnica RM de cuerpo entero a los pacientes hemofílicos. Esta técnica proporciona en una sola exploración información suficiente de todas las articulaciones y de la patología adicional extrarticular tanto hemofílica como no hemofílica. Sin embargo, se trata de estudios excesivamente largos, de alrededor de 1 hora, lo que constituye una limitación en los niños. Por otro lado, los codos no quedan cubiertos en estos estudios, por lo que puede requerirse una evaluación adicional específica de los mismos ⁹⁹. Aunque los niños pequeños pueden requerir una sedación para realizar el estudio, por lo general no se recomienda en este tipo de patología.

7.4.2. Alteraciones radiológicas en RM en la AH

Las alteraciones radiológicas de la AH en RM de pueden clasificar en dos grandes grupos evolutivos:

a) Alteraciones sinoviales:

La alteración más frecuente visualizada en las fases iniciales de la AH son los depósitos de hemosiderina, visibles como acúmulos lineales o nodulares de baja intensidad de señal en todas las secuencias de pulso. Estos depósitos se hacen más patentes en las secuencias EG respecto a las secuencias SE debido al artefacto de susceptibilidad magnética. En algunos casos puede verse una regresión de los depósitos en el seguimiento de estos pacientes. (Figura 9).

La hipertrofia sinovial y la sinovitis constituyen la primera alteración morfológica del círculo vicioso sangrado-sinovitis-sangrado y se correlaciona clínicamente con la sintomatología en la rodilla y el tobillo ¹⁰⁰. Al igual que ocurre con la ecografía, la sinovial normal no es visible en RM y cuando se produce la sinovitis se engruesa y muestra una señal baja en T1 e intermedia en T2, de morfología lisa, irregular o con vellosidades, según el grado de inflamación. Este engrosamiento puede quedar oculto por la hipointensidad de los depósitos de hemosiderina y diferenciarse mal respecto de la mayor hiperseñal en T2 que produce el fluido articular. La mitad de los pacientes con RX normales pueden presentar sinovitis crónica en RM ⁸⁸. En las fases avanzadas de la enfermedad la sinovial se vuelve más fibrosa y se atrofia. La administración de contraste intravenoso (Gd-DTPA) permite diferenciar más claramente la sinovial hipertrófica del fluido articular y valorar el volumen y la actividad inflamatoria de la sinovial hipertrófica. Además,

se ha observado que los estudios dinámicos con contraste permiten correlacionar el grado de sinovitis con el grado de captación, valorando el patrón de perfusión en las zonas de máxima captación.

Sin embargo, la administración de contraste aumenta la duración y el coste de los estudios y convierten a la RM en una técnica mínimamente invasiva, problemática en niños. En un estudio reciente Lundin et al. no demostraron justificación para la administración rutinaria de contraste en adultos hemofílicos, ya que en 19 de 21 articulaciones que estudiaron la valoración de la sinovitis con contraste no varió respecto del estudio convencional precontraste ¹⁰¹. Para estos autores los estudios dinámicos tampoco resultaron útiles ¹⁰¹.

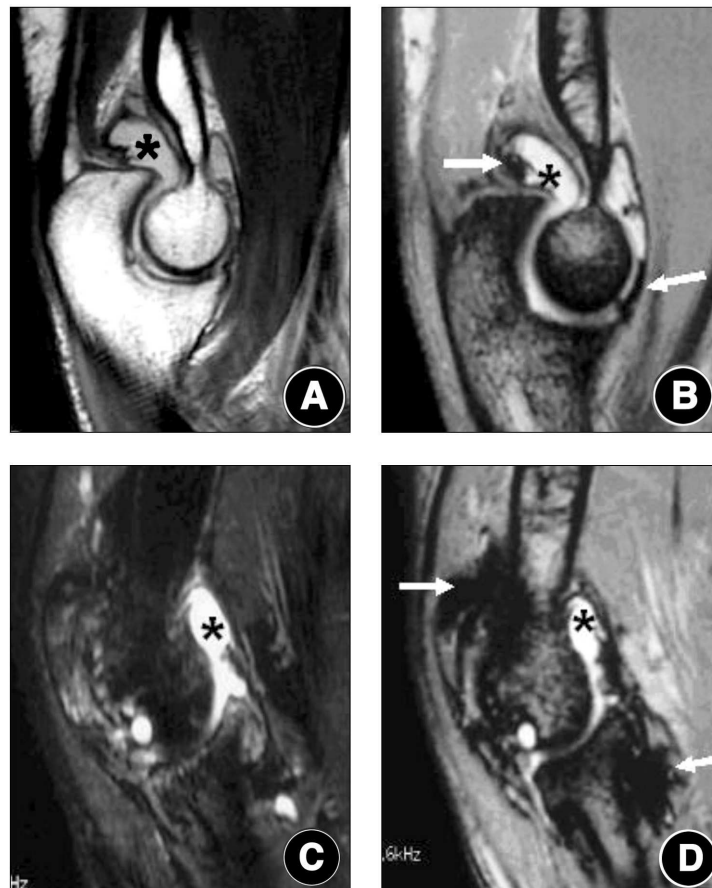


Figura 9: Afectación sinovial. Secuencias sagitales de codo potenciadas en densidad protónica (DP) (A) y T2* (B), con derrame articular (asterisco) que se acompaña de engrosamiento sinovial que presenta zonas marcadamente hipointensas, especialmente visibles en la secuencia EG, debido a depósitos de hemosiderina (flechas). Secuencias sagital STIR (C) y T2* (D), de otro paciente con afectación más avanzada de codo, donde existe derrame articular (asterisco) y extensos depósitos de hemosiderina que dificultan la valoración de las estructuras articulares vecinas (flechas).

El derrame sinovial puede considerarse un signo indirecto de sinovitis o deberse a la evolución de un hemartros previo. Se debería considerar como un signo radiológico menor, al no estar estrictamente relacionado con la evolución de la AH. De hecho, algunas escalas de valoración excluyen este parámetro para evitar fluctuaciones no relacionadas con la evolución de la artropatía. Por otro lado, es habitual la detección de cantidades anormales de fluido articular en sujetos asintomáticos, especialmente en el tobillo ^{102, 103}.

El derrame articular se visualiza con una señal baja en T1 y muy elevada en T2 (fluido). Sin embargo, sobre este patrón del fluido articular normal pueden existir variaciones según el estado de degradación de la hemoglobina en función del tiempo de evolución del sangrado. Así, por ejemplo, en la fase subaguda del sangrado puede verse una elevada señal del fluido articular en T1 debido a la presencia de metahemoglobina, que se comporta como una sustancia paramagnética.

b) Alteraciones del cartílago y del hueso subcondral:

La afectación osteocondral producida por el efecto catabólico de la sinovitis activa y/o por el efecto tóxico directo de los productos de degradación de la sangre se manifiesta radiológicamente por una pérdida del espacio articular, irregularidad subcondral, erosiones y quistes óseos ¹⁰⁴. Estas alteraciones pueden ser focales o difusas y representan una enfermedad en una fase más avanzada, según queda reflejado en las escalas progresivas de valoración de la AH. Se ha demostrado una buena correlación entre la detección de lesiones osteocondrales en RX y la presencia de sinovitis y alteraciones condrales en RM en fases avanzadas de la AH, si bien la RM detecta enfermedad más avanzada en el 70% de los casos ¹⁰⁵.

Las técnicas *3D-spoiled-gradient echo* (3D-SPGR) posibilitan una visualización detallada del cartílago normal hiperintenso y de sus defectos. La detección de lesiones articulares en esta fase indica un proceso degenerativo en evolución que progresa aunque cesen los sangrados.

La RM permite la detección de quistes óseos subcondrales previo a su detección por RX. Clásicamente se han considerado secundarios a resorción trabecular adyacente a una lesión cartilaginosa o bien a un sangrado intraóseo sub-

condral. Sin embargo, la alta resolución de las imágenes que proporcionan los equipos actuales permiten demostrar defectos condrales en la mayor parte de los casos. La señal de estos quistes es variable, aunque suele predominar una señal baja en T1 y alta en T2 por contenido fluido. Un signo secundario habitual asociado a los defectos condrales y a los quistes en RM es el edema óseo, visible en secuencias sensibles al fluido (T2 supresión grasa y STIR), relacionado con la inflamación reactiva ósea por la exposición ósea subcondral al fluido articular. (Figura 10).

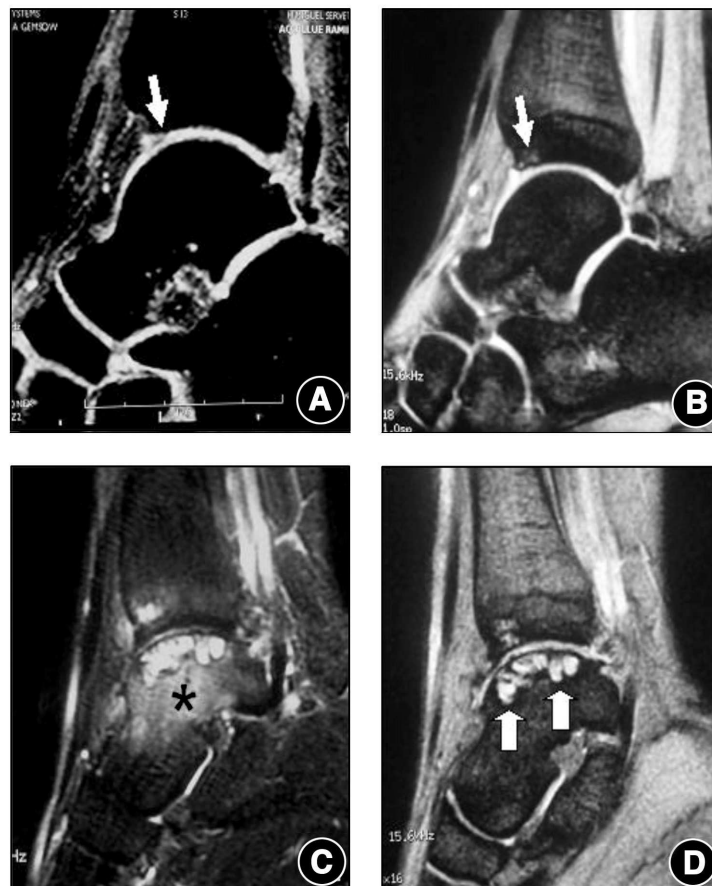


Figura 10: Enfermedad osteocondral de tobillo. Secuencias sagitales de tobillo 3D-SPGR (A) y T2* (B), donde se aprecia una imagen de fisuración condral focal de espesor completo (flecha blanca en "A"), asociando un pequeño quiste óseo subcondral (flecha blanca en "B").

Enfermedad osteocondral avanzada en otro paciente, con secuencias sagitales en STIR (C) y T2* (D), con afectación condral difusa del cartílago de la articulación tibioastragalina muy adelgazado, así como numerosos quistes óseos subcondrales (flechas gruesas) y señal de edema medular óseo reactivo (asterisco).

Se ha observado también colapso óseo epifisario en la cabeza femoral y en la cúpula astragalina. Para algunos autores este colapso podría deberse a una necrosis avascular secundaria a hemorragia intracapsular o intraósea ¹⁰⁶, si bien en la cúpula astragalina no está del todo claro si corresponde a un fenómeno de remodelación ósea. Esta pérdida de la congruencia articular empeora la AH al margen de la evolución patogénica clásica y contribuye al dolor y la reducción movilidad.

7.4.3 Escalas de valoración del daño articular con RM

Con la información obtenida mediante RM es posible elaborar protocolos de análisis que permitan evaluar la lesión articular y comparar el grado de enfermedad de varios pacientes o bien establecer la evolución de un paciente.

A finales de los 80 y principios de los 90 se publicaron diversos estudios que apoyaban su uso en la valoración de la AH ¹⁰⁷⁻¹¹¹ e incluso permitían realizar una clasificación fisiopatológica de los quistes subcondrales ¹¹². Estudios posteriores ^{113, 114} utilizando RM, mostraron la utilidad de esta técnica no solo para describir los hallazgos patológicos, sino también para modificar la actitud terapéutica en los pacientes.

Aunque han sido varios los métodos propuestos para evaluar el daño articular con RM ^{84, 115}, 2 son los que gozan de mayor aceptación: la escala de Denver ¹¹⁵ y la escala europea ¹¹⁶.

El grupo de Denver ¹¹⁵ creó una escala de evaluación articular en 5 fases, siguiendo los mismos criterios que había empleado en la valoración radiográfica de la articulación. Los signos evaluables propuestos por Nuss et al ¹¹⁵ son los siguientes: valoración de la presencia de derrame o hemartros, hipertrofia sinovial con depósitos de hemosiderina, presencia de quistes, erosiones óseas y destrucción del cartílago con pinzamiento articular. La puntuación se determina sobre la base del deterioro más importante observable; es decir, si se objetiva pérdida de cartílago mayor del 50%, esa articulación ya obtiene la puntuación máxima de 10 puntos, independientemente de que se refieran o no los otros conceptos (Tabla 7).

Tabla 7. Escala de Denver

Articulación normal (0)
Derrame/hemartrosis
Leve (1)
Moderado (2)
Grande (3)
Hiperplasia sinovial/hemosiderina
Pequeña (4)
Moderada (5)
Grande (6)
Quistes/erosiones
1 quiste o erosión parcial de la superficie (7)
Más de 1 quiste o erosión completa (8)
Pinzamiento del espacio articular
Pérdida o pinzamiento < 50% (9)
Pinzamiento > 50% (10)

A la escala norteamericana de Denver se opone la clasificación europea ¹¹⁶, en la que se recoge información de criterios semejantes, pero con un procedimiento de lectura más minucioso.

El primer criterio de evaluación es la existencia o no de quistes subcondrales. Establecida su presencia, se tiene en cuenta el número de huesos afectados, el número de quistes y el tamaño de éstos.

En el segundo criterio, que es la existencia o no de erosión, se tienen en cuenta las vertientes afectadas de la articulación y la extensión en ésta, según supere o no la mitad de la superficie articular.

El tercer criterio considera la presencia de lesión condral, y se tienen en cuenta si hay afectación de una o 2 vertientes de la articulación, el espesor de la lesión y su extensión. Además de estos criterios, se tiene en cuenta la existencia o no de derrame articular o hemartros, hipertrofia sinovial o depósito de hemosiderina (Tabla 8).

Tabla 8. Escala Europea

Quistes subcondrales (parte de A)

- Presente en al menos 1 hueso
- Presente en al menos 2 huesos
- Más de 3 quistes en al menos 1 hueso
- Más de 3 quistes en al menos 2 huesos
- Tamaño > 4mm en al menos 1 hueso
- Tamaño > 4mm en al menos 2 huesos

Irregularidad / erosión cortical subcondral (parte de A)

- Presente en al menos 1 hueso
- Presente en al menos 2 huesos
- Afecta a menos de la mitad de la superficie articular en al menos 1 hueso
- Afecta a más de la mitad de la superficie articular en al menos 2 huesos

Pérdida de cartílago (parte de A)

- Presente en al menos 1 hueso
- Presente en al menos 2 huesos
- Defecto completo en al menos 1 hueso
- Defecto completo en al menos 2 huesos
- Defecto completo que afecta a menos de 1/3 de la superficie articular en al menos 1 hueso
- Defecto completo que afecta a más de 1/3 de la superficie articular en al menos 2 huesos

Derrame / hemartrosis (e) (effusion)****Hipertrofia sinovial (s) (synovium) ******Hemosiderina (h) (haemosiderin) ****

(*): A = hueso y cartílago. Verdadero (1) o falso (0): Máximo 16 puntos

(**): Ausente (0). Equívoco (1), Pequeño (2), Moderado (3), Grande (4)

Escala Europea (puntuación máxima 16+12 puntos).

En un intento por tratar de unificar criterios y utilizar un lenguaje común, el Grupo Internacional de Estudio de Profilaxis ha desarrollado una Escala Compatible de RM que incluye un componente progresivo y otro aditivo, con una puntuación máxima de 10 y 20 puntos respectivamente ⁹⁸.

Este sistema aúna las escalas de Denver y Europea bajo los mismos criterios para la valoración de los diferentes parámetros patológicos por imagen de la AH y se encuentra bajo revisión por lo que pueden surgir nuevas modificaciones (Tabla 9).

Tabla 9. Escala Compatible		
	Escala Progresiva	Escala Aditiva
Derrame / hemartrosis		
Leve	(1) _	
Moderado	(2) _	
Severo	(3) _	
Hipertrofia sinovial		
Leve	(4) _	(1) _
Moderado	(5) _	(2) _
Severo	(6) _	(3) _
Depósitos de hemosiderina		
- Leve	(4) _	(1) _
- Moderado	(5) _	
- Severo	(6) _	
Alteraciones del hueso subcondral y de los márgenes articulares		
Cualquier erosión de la superficie articular	(7) _	(1) _
Cualquier erosión de la superficie articular en al menos dos huesos		(1) _
½ o más de la superficie articular erosionada en al menos un hueso	(8) _	(1) _
½ o más de la superficie articular erosionada en al menos dos huesos		(1) _
Al menos un quiste subcondral	(7) _	(1) _
Más de un quiste subcondral	(8) _	(1) _
Quistes subcondrales en al menos dos huesos		(1) _
Múltiples quistes subcondrales en cada uno de al menos dos huesos		(1) _
Pérdida de cartílago		
Cualquier pérdida de la altura del cartílago articular	(9) _	(1) _
Cualquier pérdida de la altura del cartílago articular en al menos dos huesos		(1) _
Cualquier pérdida de la altura del cartílago articular afectando a más de un tercio de a superficie articular en al menos un hueso		(1) _
Cualquier pérdida de la altura del cartílago articular afectando a más de un tercio de la superficie articular en al menos dos huesos		(1) _
Pérdida de espesor completo del cartílago en algún área en al menos un hueso	(10) _	(1) _
Pérdida de espesor completo del cartílago en algún área en al menos dos huesos		(1) _
Pérdida de espesor completo del cartílago afectando al menos a 1/3 de superficie articular en al menos un hueso		(1) _
Pérdida de espesor completo del cartílago afectando al menos a 1/3 de superficie articular en al menos dos huesos		(1) _
Puntuación	Valor máximo=10 (P) _	Suma total máxima=20 (A)_

Entre los años 2.000 y 2.004 se describieron varios métodos de puntuación ^{84, 116-119}. Todos ellos aplican una estrategia de cálculo diferente, bien sean progresivas (el mayor grado evolutivo de la lesión determina la puntuación) o bien aditivas (el valor queda determinado por la suma de los cambios). Soler et al utilizaron en

España una escala semejante ¹¹⁹, se trata de una escala progresiva (con 4 grados desde normal a artropatía grave), con hallazgos que indicaron que los casos que reciben profilaxis se encuentran en fases menos evolucionadas de la enfermedad que los tratados a demanda. Mathew et al ¹¹⁸ publicaron una escala aditiva basada en la evaluación de 12 hallazgos patológicos diferentes a los que se puntuaba de 1 a 3 según el grado de severidad (bajo, moderado o severo), con una puntuación máxima de 36 puntos. Otra dos escalas, ambas aditivas y con un máximo de 13 puntos han sido publicadas por Dobón et al ¹¹⁷ y Funk et al ⁸⁴.

7.5. Perspectivas futuras

Además de las ya mencionadas modalidades de imagen convencionales, en un futuro tal vez se utilicen las técnicas funcionales de imagen, como la señal "dependiente del nivel de oxígeno en la sangre" (en inglés, "*Blood Oxygen Level Dependent*") o el uso de nanopartículas magnéticas de óxido de hierro ("*ultrasmall superparamagnetic iron-oxide contrast-enhanced*") para la cuantificación de macrófagos sinoviales hierro-positivos en los tejidos blandos. También el mapeo de T1 y T2 ("*T1 and T2 mapping MRI*"), la biomicroscopia ultrasónica ("*ultrasound biomicroscopy*"), el ultrasonido (US) con contraste por microburbujas ("*microbubble contrast-enhanced US*") y la tomografía con emisión de positrones ("*positron emission tomography*"), pueden ayudarnos a entender la base biológica de los acontecimientos fisiológicos tempranos que tiene lugar en la AH y son una promesa para el mejor manejo de dicha enfermedad ¹²⁰.

8. TRATAMIENTO HEMATOLÓGICO DE LA HEMOFILIA

El tratamiento sustitutivo con el factor de la coagulación deficitario en hemofilia, y sobre todo la introducción de los concentrados de factor, ha reducido significativamente la morbimortalidad debida a los sangrados. Además se ha conseguido mejorar considerablemente la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, lo que ha permitido una mayor integración social y laboral de los enfermos ^{6, 121}.

El objetivo, tanto en el tratamiento como en la prevención del episodio hemorrágico, va a ser conseguir un adecuado reemplazamiento de los factores VIII o IX para así, alcanzar el nivel hemostático deseado.

8.1. Tratamiento sustitutivo a demanda

El tratamiento a demanda consiste en aplicar el concentrado de factor de la coagulación deficitario para detener la hemorragia tras su aparición. Pueden utilizarse tanto productos plasmáticos como recombinantes ². La elección del tipo de concentrado se hará en términos de seguridad, eficacia y coste ⁴. La infusión del factor debe hacerse lo más precozmente posible para minimizar las secuelas del sangrado. Por ello existe la posibilidad de administración domiciliaria, por el propio paciente o sus familiares; sin embargo, a veces el enfermo puede no detectar la hemartrosis hasta que la articulación esté francamente inflamada y dolorosa ¹²².

Sorprendentemente, no existe consenso acerca de la dosis óptima de factor VIII o factor IX a administrar en los distintos tipos de hemorragia, es decir, qué cantidad de factor controlará ésta sin ser excesiva ^{123,124}. Dado que existe una gran diferencia entre pacientes en cuanto a su recuperación plasmática y vida media de los factores VIII y IX, serán de gran utilidad los estudios farmacocinéticos para ajustar la dosis ². Los regímenes adaptados han variado considerablemente de unos países a otros ¹²⁵, estando comprendidas las dosis anuales utilizadas entre 0-500 UI/kg y 3000 UI/kg.

8.2. Tratamiento sustitutivo profiláctico

La prevención de cualquier sangrado articular es el objetivo principal de la terapia en hemofilia.

La European Paediatric Network for Haemophilia Management (PEDNET) ¹²⁶ la define como la administración continuada de factor durante un mínimo de 46 semanas/año. La profilaxis puede ser primaria o secundaria y se clasifica a su vez como:

Profilaxis primaria A: Tratamiento regular y continuado (mínimo de 46 semanas/año) iniciada después de la primera hemorragia articular y antes de los 2 años de edad.

Profilaxis primaria B: Tratamiento regular y continuado (mínimo de 46 semanas/año) que comienza antes de los 2 años de edad, sin necesidad de hemartrosis previa.

Profilaxis secundaria A: Tratamiento regular y continuado (a largo plazo) que comienza después de dos o más hemorragias articulares o a una edad superior a los 2 años.

Profilaxis secundaria B: Tratamiento regular, pero intermitente (a corto plazo), debido a hemorragias frecuentes, o que se establece con motivo de cirugía, rehabilitación etc.

Actualmente el uso de tratamiento profiláctico tiene 3 décadas de experiencia y los estudios observacionales sugieren que la profilaxis continuada es superior a la modalidad a demanda, en cuanto a retrasar o prevenir el desarrollo de sangrados y artropatía ¹²⁷.

La profilaxis con factor pretende convertir a las personas con hemofilia grave en personas con hemofilia moderada, es decir, mantener niveles de factor >1% de forma constante, mediante la administración intravenosa de concentrado de factor, 2 ó 3 veces por semana ¹²⁸⁻¹³¹. Sin embargo, el objetivo estándar de mantener niveles superiores al 1% no tiene en cuenta ni la gran variedad en el aclaramiento y la vida media de los factores de coagulación, ni la gran variedad clínica, entre pacientes hemofílicos ¹²⁷.

Aunque la profilaxis puede minimizar la hipertrofia sinovial y el daño articular, lo cierto es que sólo un pequeño porcentaje de la población mundial con hemofilia grave puede beneficiarse de esta forma de tratamiento, por cuestiones puramente económicas ¹³².

8.2.1. Profilaxis primaria

La profilaxis primaria se define como el inicio del tratamiento con factor continuado y a largo plazo después de la primera hemorragia articular y antes de los 2 años de edad (profilaxis primaria A) o antes de los 2 años de edad, sin necesidad de hemartrosis previa (profilaxis primaria B). Esta es la tendencia actual ¹³³.

Sorprenden las permanentes dificultades para establecer un régimen de tratamiento unificado. Actualmente se usan 3 estrategias de tratamiento profiláctico: son las de los centros suecos, canadienses y franceses. Los protocolos difieren sobre todo en términos de la frecuencia de tratamiento y persiguen el objetivo de

prevenir los sangrados ¹³⁴. Actualmente el régimen sueco de profilaxis es el más recomendado. Está basado en la administración de 20-40 UI/kg de FVIII tres veces por semana y 25-40 UI/kg de FIX dos veces por semana ¹³⁵. Un mejor entendimiento de la historia natural de la deficiencia del factor y la determinación de los predictores del fenotipo de sangrado, serán la clave para optimizar los regímenes profilácticos. Por ello, deberían ser llevados a cabo estudios farmacocinéticos antes de iniciarse la profilaxis ¹³⁶.

Hoy en día la comunidad médica considera la profilaxis primaria como la mejor opción de tratamiento que podemos ofrecer a los enfermos con hemofilia grave. Desde mediados de los años 90, la profilaxis está recomendada por la WFH, la *World Health Organization*, el *UK Haemophilic Centre Doctors Organization* y el *Medical and Scientific Advisory Council of the US National Hemodonation* ¹³⁵.

8.2.2. Profilaxis secundaria

La profilaxis secundaria se define como la administración de tratamiento sustitutivo a largo plazo, que comienza después de dos o más hemorragias articulares o a una edad superior a los 2 años (profilaxis secundaria A) o tratamiento regular, pero intermitente (a corto plazo), debido a hemorragias frecuentes, o que se establece con motivo de cirugía, rehabilitación etc (profilaxis secundaria B). Su objetivo es evitar o frenar la progresión de la enfermedad articular ¹³⁴.

La administración de factor de la coagulación deficitario en pacientes con hemofilia durante un corto periodo de tiempo, como profilaxis secundaria, parece una estrategia efectiva para prevenir y reducir los sangrados asociados a traumatismos, cirugía y actividades físicas. Aunque está por determinar el periodo de tiempo que debe prolongarse el tratamiento tras una lesión, parece claro que son necesarias varias semanas e incluso meses para reducir la posibilidad de resangrado ¹³⁷.

Es bien sabido que, la profilaxis comenzada tras el desarrollo de la artropatía es menos costo-efectiva que la iniciada precozmente ¹³³. En función del momento en el que se instaure la profilaxis secundaria, el grado de lesión articular variará. La profilaxis secundaria ha demostrado disminuir la frecuencia de las hemartrosis, minimizar la artropatía y mejorar la calidad de vida ¹²⁷ en comparación con el tratamiento a demanda. Por tanto, el mayor consumo y

coste de la profilaxis secundaria puede verse compensada con el beneficio en el bienestar de los adolescentes y adultos con hemofilia ¹³⁸. Sin embargo, en algunos estudios no revirtió el daño articular y de hecho el grado de afectación radiológica progresó ^{2, 68}. Existe consenso en cuanto a que la profilaxis secundaria puede limitar, pero no evitar, la progresión del daño articular relacionado con las hemartrosis ¹³⁹.

8.2.3. Profilaxis terciaria

La profilaxis terciaria se define como la profilaxis que detiene los efectos clínicos de la artropatía y previene otras complicaciones.

La profilaxis iniciada en adultos (> 18 años) cuando ya existe una artropatía clínicamente significativa, tiene el propósito de prevenir más sangrados que puedan contribuir al incremento del daño musculoesquelético.

El fundamento para comenzar la profilaxis en pacientes adultos está basada en la necesidad de prevención de sangrados recurrentes y graves con el consiguiente mantenimiento del estado funcional osteomuscular, lo que junto con la disminución del dolor facilitaría las actividades de la vida diaria, la participación social y el mantenimiento de su calidad de vida. Desafortunadamente, existen importantes barreras para que la profilaxis terciaria exista.

Se necesitarían más estudios para identificar aquellos grupos de pacientes adultos que puedan beneficiarse de la profilaxis terciaria más que otros, quizás definidos por su fenotipo hemorrágico y/o requerimientos de consumo de factor en el tratamiento a demanda ¹⁴⁰.

8.2.4. Profilaxis frente a tratamiento a demanda

El primer ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado que evalúa la progresión de la AH en niños estadounidenses tratados con profilaxis frente a demanda fue publicado por Manco-Johnson et al en el *New England Journal of Medicine*. Se trata de 65 pacientes menores de 30 meses con hemofilia grave, seguidos hasta los 6 años de edad. La profilaxis resultó claramente en una reducción del 83% del riesgo de daño articular detectado mediante RM ¹⁴¹. En

1980, los pacientes tratados a demanda presentaban una media de sangrados articulares en una articulación por año de 20 (rango 1- 69), mientras que en 1995 descendió a 8 (rango 0-45). Esto se debió al aumento del uso del factor VIII. Además, los pacientes tratados a demanda consumen más recursos debido a la cirugía (artrodesis, prótesis o sinovectomías) ¹⁴².

Martín Fuentes et al, compararon los hallazgos clínicos y radiográficos de pacientes hemofílicos tratados con profilaxis (media de edad de 19 años) y a demanda (media de edad de 26,1 años) ¹⁴³. Encontraron una puntuación media de la RXP de 6 y de 16,5 y una puntuación media de la escala de Gilbert de 5,5, y 13,5 respectivamente. El consumo de factor fue el triple en el grupo de pacientes en profilaxis.

Por tanto, los pacientes con hemofilia grave se benefician más del tratamiento profiláctico que del tratamiento a demanda. Son necesarios estudios prospectivos con diferentes regímenes de tratamiento y medidas objetivas de resultados para determinar la mejor ratio coste-beneficio ¹³⁵.

8.2.5. ¿Cuándo comenzar y cuando suspender la profilaxis?

Algunos pacientes con hemofilia grave no sangran hasta edades avanzadas (fenotipo poco hemorrágico); por ello, algunos autores utilizan este dato como argumento realista para aceptar el primer sangrado articular como señal de inicio de la profilaxis. Por tanto, el comienzo de la profilaxis primaria tendría que basarse en el patrón hemorrágico de cada paciente, más que en su edad, debiendo iniciarse tras el primer sangrado articular ¹⁴⁴.

El dilema es saber cuántas hemartrosis pueden ser toleradas sin desencadenar artropatía. Astermark et al, publicaron que la edad de comienzo de la profilaxis era el único predictor significativo del desarrollo de artropatía ¹⁴⁵. El estudio de Fischer et al, constató que tras el primer sangrado, la RXP aumentó un 8% por cada año que se retrasaba la profilaxis ¹⁴⁶. Por otro lado, la progresión de la artropatía continuó en niños que habían presentado más de 5 hemartrosis antes del comienzo del tratamiento, independientemente del tratamiento instaurado ¹⁴⁴.

Actualmente el *Medical and Scientific Advisory Council of the National Haemophilia Foundation*, la WFH y la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan la profilaxis desde los 1-2 años, realizando luego un ajuste de dosis en función del fenotipo hemorrágico de cada paciente ¹⁴⁵.

El patrón de sangrado de los enfermos jóvenes puede verse modificado a partir de la segunda o tercera década de la vida; por tanto, una proporción de pacientes adultos podría detener el protocolo profiláctico con consecuencias ortopédicas aceptables a largo plazo ¹⁴⁴. Puesto que las articulaciones maduras parecen ser menos vulnerables que las articulaciones en desarrollo, se ha sugerido la posibilidad de sustituir la profilaxis por un tratamiento a demanda en la edad adulta ¹²⁷.

En un estudio holandés, se observó que los pacientes que suspendían la profilaxis en la edad adulta presentaban mayor número de sangrados y mayor incremento en la valoración de la RXP ¹⁴⁷. Un trabajo publicado demostró que un número importante de pacientes con hemofilia grave (28%) podrían desarrollar artropatía en articulaciones previamente no afectadas al llegar a la edad adulta y sustituir la profilaxis primaria por un régimen a demanda ¹⁴⁸. Por el contrario, otro estudio multicéntrico europeo, evaluó estos mismos parámetros y constató que un tercio de los enfermos no empeoraban en cuanto al sangrado o la artropatía ¹³¹.

Por tanto, no hay todavía consenso sobre cuándo debe suspenderse la profilaxis, si es que debe suspenderse. Parece que los pacientes con un patrón de sangrado moderado pueden tratarse de forma discontinua sin comprometer sus articulaciones ¹⁴⁹. El reto es identificar los factores predictivos de los pacientes que continuarán sangrando al suspender la profilaxis ^{150, 151} y si es necesario, poder desarrollar un régimen de tratamiento profiláctico acorde a la historia de sangrados y estilo de vida de cada paciente ¹⁵².

8.2.6. Dificultades de la profilaxis

El régimen de tratamiento continuo e iniciado a edad temprana plantea el problema del difícil acceso venoso; para ello se han usado dispositivos venosos

externos y subcutáneos de acceso a vía central ^{153,154}. Sin embargo, éstos no están exentos de complicaciones, como el mal funcionamiento de los mismos, la trombosis del catéter e incluso la infección. Por otro lado, el uso de concentrados de factor de forma profiláctica no parece aumentar el riesgo de desarrollar inhibidor, sino que dicho desarrollo parece depender más de otros factores ¹²⁷. Se ha publicado que no hay diferencias en cuanto a la frecuencia de inhibidor en pacientes tratados a demanda o con profilaxis ¹⁵⁵.

8.2.7. Profilaxis y adolescencia

El comienzo de la profilaxis en la infancia temprana hace que los niños se adapten mejor al tratamiento y lo asuman como parte normal de su vida. Son los padres o tutores los que se encargan del tratamiento hasta que, a la edad de 10-12 años, toman el relevo los propios pacientes.

En la adolescencia; sin embargo, la personalidad sufre importantes cambios y los pacientes abandonan la profilaxis o deciden "adaptar" las infusiones a sus actividades físicas y sociales planeadas. La falta o escaso cumplimiento del tratamiento es otro de los problemas de relevancia en este grupo de edad.

La necesidad percibida y la observancia de la profilaxis es menor en los adolescentes y adultos jóvenes. En un estudio realizado en el año 2006 en 108 pacientes escandinavos entre 13 y 25 años de edad, Lindvall et al ¹⁵⁶ encontraron que el 41% no seguían la profilaxis correctamente a pesar de conocer la naturaleza de la enfermedad. Los más jóvenes creían que la enfermedad articular no era una razón inmediata para preocuparse. El 60% se administraban infusiones extra en momentos de actividades deportivas o extraordinarias lo que indica que de algún modo este grupo cree en los beneficios de la profilaxis.

En los casos en que se observe de forma reiterativa falta de disciplina, por desinterés o falta de motivación de padres, tutores o pacientes, se debe valorar la suspensión de esta modalidad terapéutica.

9. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES MUSCULOESQUELETICAS

9.1. Tratamiento de las hemartrosis

Lo primero y fundamental es el tratamiento sustitutivo con el factor de la coagulación deficitario. Se sabe que si la infusión se realiza seguidamente a la aparición de los primeros síntomas o al menos durante las 2 primeras horas tras su inicio, quedará limitada la cuantía del sangrado ^{2, 23}.

Sin embargo, no debemos olvidar que tras un traumatismo o esfuerzo, la primera medida consiste en la inmovilización en posición funcional durante 3-4 días, frío local ¹⁵⁷ y medicación para controlar el dolor.

La artrocentesis deberá realizarse lo antes posible y antes de los 2 días para prevenir el daño articular a largo plazo ^{144, 158, 159}, siempre que la cuantía de la hemorragia y expresión clínica lo aconseje tras un tratamiento que no lo hace remitir en 24 horas.

9.2. Tratamiento de la sinovitis crónica

La reducción de la hipertrofia sinovial es fundamental para prevenir la aparición de hemartrosis de repetición y así el desarrollo de la AH. Dicho objetivo es el perseguido tanto por la sinoviortesis, fundamentalmente con isótopos radioactivos, como por la sinovectomía quirúrgica. Ambos deberían practicarse antes de lesionarse el cartílago articular ^{160, 161}.

9.2.1. Tratamiento conservador

Tras confirmar el diagnóstico de sinovitis, el tratamiento a instaurar consiste en la administración continuada de terapia sustitutiva (20-25 UI/kg/24 h de FVIII en hemofilia A y 25 UI/kg/24 h de FIX en hemofilia B) durante 3-6 meses. Simultáneamente, se iniciará tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y una adecuada pauta de rehabilitación ^{36, 162, 163}. También puede estar indicada la administración de una tanda de corticoides ^{2, 161}.

Si en el plazo de 6 meses la sinovitis persiste o existen hemartrosis de repeti-

ción a pesar de todas las medidas conservadoras, puede estar indicada la realización de una sinoviortesis con isótopos o una sinovectomía.

Hoy parece comúnmente aceptado que dentro de los procedimientos no conservadores, la sinoviortesis es de elección (química o principalmente radiactiva), y que la sinovectomía quirúrgica (abierta o artroscópica), debe aplicarse sólo si un número consecutivo de sinoviortesis fracasa en reducir la frecuencia de las hemartrosis de repetición ¹⁶⁴.

9.2.2. Sinoviortesis

La sinoviortesis consiste en la inyección intra-articular de una sustancia con el objetivo de estabilizar (ortesis) la membrana sinovial de la articulación ³⁵. La destrucción de la hipertrofia sinovial y el cese de las hemartrosis pueden preservar la integridad de la articulación ¹⁶⁵. En la hemofilia se han utilizado la sinoviortesis radiactiva y la química:

1.- Sinoviortesis radiactiva: Consiste en la inyección de sustancias radioactivas en el interior de la articulación en cuestión, con el fin de fibrosar la sinovial inflamada ^{160, 166}, transformando una sinovia proclive a hemorragias y sumamente vascularizada en un tejido esclerótico y de poca vascularización. Los isótopos actualmente utilizados en hemofilia son el Fosforo-32 (³²P), Itrio-90 (⁹⁰Y) y Renio-186 (¹⁸⁶Re). Parece ser más eficaz y menos dolorosa que la sinoviortesis química ¹⁶⁴. Los resultados a corto plazo son satisfactorios en la mayoría de pacientes, consiguiendo un descenso en el número de hemartrosis y una mejora en la movilidad articular ¹⁶¹.

2.- Sinoviortesis química: se ha realizado con distintas sustancias entre las que se incluyen rifampicina ¹⁶⁷, oxitetraciclina ¹⁶⁸, ácido ósmico ¹⁶⁹ y clorhidrato de oxitetraciclina ¹⁷⁰. Estos compuestos poseen propiedades proteolíticas y fibrinolíticas ^{171, 172}. El ácido ósmico y la rifampicina producen una reacción inflamatoria aguda y dolorosa, pero transitoria en la articulación ¹⁷³.

La tasa de respuesta con rifampicina es similar a la obtenida con el isótopo Itrio-90 (⁹⁰Y) en codos y tobillos, pero su administración resulta muy dolorosa y debe hacerse cada semana durante un periodo de 5-7 semanas ^{70, 174}. Además,

estudios recientes la consideran poco segura, por poder producir necrosis e hialinosis en la superficie cartilaginosa ¹⁷⁵.

Los resultados con ácido ósmico no parecen ser tan satisfactorios como los obtenidos con la aplicación de isótopos, especialmente a corto plazo ¹⁷⁶. Estudios recientes, también han demostrado la utilidad del clorhidrato de oxitetraciclina (emicina) para tratar las hemartrosis recurrentes en codo, rodilla y tobillo ¹⁷⁰.

Por tanto, actualmente debe emplearse la sinoviortesis química cuando no pueda utilizarse la sinoviortesis radiactiva.

9.2.3. Sinovectomía

La sinovectomía quirúrgica consiste en desbridar la membrana sinovial inflamada mediante un procedimiento quirúrgico; puede realizarse mediante artroscopia o cirugía abierta ¹⁷⁷. Desde los años 80 la vía artroscópica ha ganado vigencia; es una técnica menos lesiva, pero es más difícil, sobre todo en articulaciones pequeñas y en niños ^{70, 178}. Para algunos autores, la cirugía abierta parece tener mejores resultados en términos de dolor, rango de movimiento y hemartrosis ¹⁷⁹. La sinovectomía quirúrgica es un procedimiento más doloroso, con mayor riesgo de infección, que requiere anestesia y que consume más recursos económicos, que la sinoviortesis. Por tanto, lo indicado es realizarla en los casos en los que la sinoviortesis no haya sido efectiva ¹⁸⁰⁻¹⁸².



1 5 4 2

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

La AH es la causa más importante de morbilidad en pacientes afectos de hemofilia, especialmente en las formas graves que sin tratamiento pueden llegar a sufrir hasta 30-35 hemartrosis/año. Su prevención ha sido el objetivo de la instauración de tratamientos sustitutivos con el factor de la coagulación deficitario.

Las técnicas de diagnóstico por imagen permiten objetivar la afectación articular en la hemofilia. La RX detecta fundamentalmente alteraciones óseas y no es sensible en las fases precoces de la AH. La RM por su excelente resolución de contraste constituye una técnica fundamental en la caracterización tisular de las artropatías y es de gran utilidad para valorar con gran precisión dichos cambios precoces, que pasarían desapercibidos tanto en el estudio radiológico convencional, como en la exploración física. Asimismo, sirve para localizar el origen del sangrado y podría ser una herramienta en el seguimiento del tratamiento sustitutivo administrado. Por tanto, con la mejora de los regímenes terapéuticos debería de ser la técnica de diagnóstico por imagen de elección en la valoración inicial y seguimiento de estos pacientes. Las escalas de valoración radiológica de la AH por RM permiten realizar un estadiaje y cuantificar las alteraciones unificando el lenguaje, por lo que pueden ser una herramienta útil para comparar resultados y monitorizar los diferentes tratamientos.

El presente estudio se dirige a evaluar el estado articular de los pacientes hemofílicos en profilaxis de nuestro centro tanto mediante RX como con las distintas escalas de valoración de RM, así como a valorar la evolución en el tiempo de la AH.

Teniendo en cuenta lo anterior nos planteamos los siguientes objetivos:

- Caracterizar los hallazgos mediante RX y RM de los pacientes con hemofilia estudiados en nuestro centro y puntuarlos según la escala RXP y las escalas de RM de Denver (RMD), Europea (RME) y Compatible (RMC).
- Valorar el daño articular establecido mediante RX y RM y correlacionar las distintas escalas entre sí.

- Evaluar si hay diferencias en la puntuación del daño articular en base al tipo de hemofilia y según el tipo de profilaxis.
- Valorar si hay diferencias significativas entre el número de sangrados articulares según tipo de profilaxis y tipo de hemofilia.
- Establecer la correlación entre el número de sangrados articulares y los resultados de la puntuación con RXP y con RMC, así como establecer el número de sangrados a partir del cual se instaura la afectación articular.
- Valorar la distribución de la afectación articular en el tobillo y retropié en base a la localización articular específica dentro de esta región anatómica, valorando la correlación entre la puntuación de RXP y RMC.
- Describir la evolución de la AH en controles de RM seriados a medio y largo plazo y establecer si hay diferencias en este seguimiento según tipo de hemofilia y tipo de profilaxis.
- Valorar la prevalencia de lesiones atribuibles a sangrado subclínico y caracterizar su gravedad.



1 5 4 2

3. MATERIAL Y METODOS

3. MATERIAL Y METODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo de un grupo de pacientes afectos de hemofilia en tratamiento profiláctico a los que se ha realizado valoración de AH mediante técnicas de diagnóstico por imagen desde 1998 hasta 2011 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

3.1 PACIENTES

3.1.1. Recogida y fuentes de datos

Todos los datos de los pacientes se han recogido de las siguientes fuentes:

- Revisión de las historias clínicas de los pacientes.
- Archivo informático de la Sección de Hemostasia del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet.
- Archivo Informático del Hospital Universitario Miguel Servet.

3.1.2. Muestra del estudio

La muestra del estudio la constituyen 29 pacientes diagnosticados de hemofilia A y B moderada o grave en tratamiento con profilaxis primaria o secundaria a los que se ha realizado RX y RM para valoración y seguimiento de la AH.

Se excluyen del estudio aquellas articulaciones que carecen de técnicas radiológicas de calidad óptima para su valoración así como las articulaciones de las que no teníamos una historia clínica completa.

3.1.3. Edad de los pacientes

La edad media de la muestra al finalizar la recogida de datos fue de 20,31 años con una desviación típica de 11,42. El intervalo de confianza para la media al 95% era de 15,96 - 24,66. Los valores mínimo y máximo fueron 5 y 50 respectivamente. La mediana era de 19 años.

Tabla 10. Edad de la muestra.

EDAD						
Frecuencia	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desv. típica	I.C. media (95%)
29	5	50	20,31	19,00	11,42	15,96 - 24,66

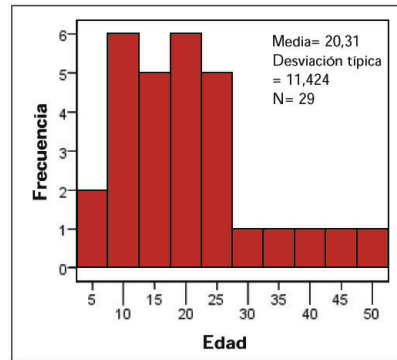


Grafico 1. Distribución por edades.

3.1.4. Tipo de hemofilia

La distribución según el tipo de hemofilia fue la siguiente: 75,9% Hemofilia A grave, 3,4% A moderada y 20,7% hemofilia B grave.

Considerando grado de Hemofilia:

- 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.

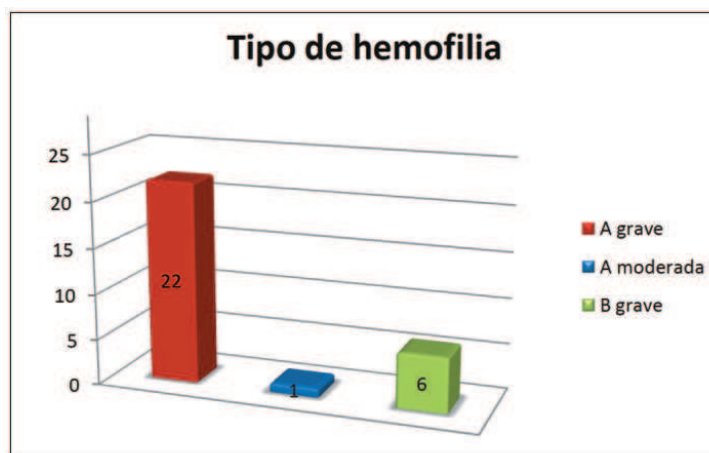


Grafico 2. Distribución según tipo de hemofilia.

3.1.5. Tipo y protocolo de profilaxis

Teniendo en cuenta el tipo de profilaxis en nuestra muestra había 8 pacientes en profilaxis primaria (27,6%) y 21 pacientes en profilaxis secundaria (72,4%).

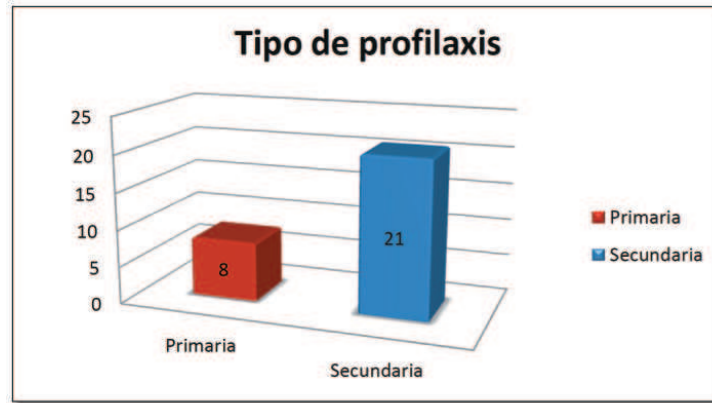


Gráfico 3. Distribución del tipo de profilaxis.

Hemos utilizado las definiciones de profilaxis del grupo PEDNET¹²⁶. Se entiende como profilaxis o tratamiento continuado, la administración intravenosa regular de concentrado de factor a dosis de 25-40 UI/kg de peso, 3 veces por semana en hemofilia A y la misma dosis, 2 veces por semana en hemofilia B, con el objetivo de mantener los niveles de FVIII o IX por encima de 0.01 UI/ml, durante al menos 46 semanas

En caso de hemartrosis el tratamiento administrado consiste en inyectar el factor deficitario a razón de 30-40 UI/Kg. Si hay que realizar artrocentesis se eleva la dosis a 50 UI/Kg y se continua con 20-30 UI/Kg al día hasta la reabsorción de la hemartrosis (aprox. 3-6 días). Posteriormente el paciente es valorado por el Servicio de Rehabilitación.

Hay un paciente con inhibidor que ha llevado el Protocolo de Bonn: 100UI/Kg 2 veces al día durante 33 meses. Se ha hecho un control mensual. No ha tenido clínica articular excesiva pero sí sangrados en otras localizaciones.

3.2 ESTUDIOS DE IMAGEN

3.2.1. Radiología simple

En las articulaciones estudiadas se practicó RX con proyecciones AP y lateral evaluando las imágenes mediante RXP. Las radiografías se han realizado en un plazo máximo de 6 meses con relación a la realización del último estudio mediante RM para evaluar y comparar las puntuaciones de las diferentes escalas en el mismo periodo de tiempo.

3.2.2. Resonancia magnética

El protocolo de estudio habitual de nuestro centro se expone en la siguiente tabla (Tabla 11) indicando las secuencias específicas, sus características y utilidades en la caracterización de las diferentes estructuras y alteraciones articulares, correspondiente al protocolo habitual del tobillo.

Este incluye secuencias potenciadas en STIR, T2* y 3DSPGR en el plano sagital, secuencia DP coronal y T2 con supresión grasa axial. En el protocolo de rodilla la secuencia sagital STIR se sustituye por una secuencia sagital DP, mientras que en los codos se realiza una secuencia sagital T2 supresión grasa. Los estudios se han realizado en un aparato de 1,5 T (General Electric, Signa Horizon).

La valoración de la RM se ha llevado a cabo puntuando cada articulación con las diferentes escalas de RM (RMD, RME y RMC). Para la cuantificación de los términos pequeño, moderado y grave para el derrame /hemartrosis y la hipertrofia sinovial se han utilizado los criterios contenidos en The MRI Atlas of Hemophilic Arthropathy en que se basa la escala de Denver ¹⁸³.

Tabla II: Protocolo técnico RM

Secuencia	Utilidad	Caracterización tisular	Parámetros técnicos
Sagital STIR	Derrame articular, edema óseo, sinovitis y quistes subcondrales.	Secuencia spin-echo (SE) con efecto T2 y con pulso de inversión-recuperación que produce una supresión de la señal grasa (STIR) o pulso de saturación espectral (T2 con s. grasa). Se considera secuencia "sensible al fluido".	TR/TE: 5375/50 TI: 150 LTE: 8 NEX: 2 FOV: 18 M: 256x192 Gr/Esp: 3,5/0,5 BW: 15,63 MHz D: 4'22''
Sagital eco de gradiente 2D (T2*)	Depósitos de hemosiderina en recesos articulares (artefacto de susceptibilidad magnética=blooming).	Secuencia eco de gradiente, con efecto T2 (fluido brillante). Imagen brillante característica del cartílago.	TR/TE: 475/15 FA: 20° NEX: 2 FOV: 16 FOV: 18 M: 256x192 Gr/Esp: 3,5/0,5 BW: 15,63 MHz D: 3'2''
Sagital 3D spoiled gradient (SPGR) supresión grasa	Fisuraciones y ulceraciones Depósitos de hemosiderina.	Secuencia eco de gradiente, con un efecto T1. Elevada resolución espacial. Imagen brillante característica del cartílago que contrasta con la señal baja o intermedia del fluido articular.	TR/TE: minimum FA: 10° NEX: 2 FOV: 16 M: 256x160 Gr/Esp: 2.0 Ls: 40 BW: 11,36MHz D: 2'47''
Coronal FSE densidad protónica	Morfología articular. Quistes óseos. Espacio articular	Secuencia spin-echo (SE). Potenciación intermedia (densidad protónica), con grasa brillante y señal intermedia del fluido. Permite caracterización anatómica.	TR/TE: 2400/25 LTE: 7 NEX: 2 FOV: 16 M: 256x224 Gr/Esp: 3,5/0,5 BW: 15,63 MHz D: 1'50''
Axial FSE-T2 con o sin grasa (opcional)	Derrame articular, edema óseo (si supresión grasa adicional), sinovitis y quistes subcondrales.	Secuencia spin-echo (SE). Potenciación en T2 (fluido brillante).	TR/TE: 4550/70 LTE: 14 NEX: 2 FOV: 16 M: 256x192 Gr/Esp: 3,5/0,5 BW: 20,63 MHz D: 1'53''

TR: tiempo de repetición. **TE:** tiempo de eco. **TI:** tiempo de inversión. **LTE:** longitud del tren de ecos. **NEX:** número de excitaciones. **FOV:** *field of view* (campo de visión). **FA:** *flip angle* (ángulo de basculación). **Gr:** grosor. **Esp:** espacio entre cortes. **Ls:** *locs per slab* (localizaciones por caja). **M:** matriz. **BW:** *bandwidth*. **D:** duración de la secuencia.

3.3. VALORACION DE LA ARTROPATIA HEMOFILICA:

Se han evaluado todos los estudios de RX y RM realizados a los pacientes incluidos en nuestro estudio desde 1998 hasta 2011.

El número total de estudios RM realizados y cuantificados fue de 210. La media del tiempo transcurrido entre dos estudios de una misma articulación es de 3 años, con una mediana de 2 años y unos extremos comprendidos entre 1 y 12 años.

Del total de 210 estudios el 21,90 % fueron realizados en otros centros con protocolos que difieren del nuestro. De estos 210 estudios se han desechado 6, ya que no incluían secuencias específicas EG y/o no tenían una calidad óptima, por lo que el número total de RM valoradas e incluidas en nuestro estudio es de 204.

Los hallazgos de imagen han sido evaluados por un radiólogo con experiencia de 9 años en radiología osteoarticular y un radiólogo general con 7 años de experiencia, y la valoración de las lesiones se alcanzó por consenso.

Hemos dividido nuestro estudio en dos partes:

- Valoración del estado articular: evaluando y puntuando las alteraciones articulares tanto en RX como en RM mediante las escalas vigentes y recogiendo en la historia clínica el número de sangrados de las articulaciones estudiadas.
- Estudio evolutivo: se han seleccionado las articulaciones que han sido evaluadas más de una vez con RM para su seguimiento.

3.3.1. Valoración articular

En esta primera parte del estudio se han evaluado 117 articulaciones, en las que se ha realizado un estudio de correlación entre los resultados obtenidos en la RXP, y los resultados de las diferentes escalas de RM, así como de los resultados de las escalas de RM entre sí.

Se ha realizado así mismo un estudio de correlación entre el número de sangrados y los resultados de la valoración de la RXP y la valoración de la RM mediante la RMC. Hemos excluido en esta parte del estudio aquellas articulaciones en las que no teníamos evidencia clínica de sangrado, por historia clínica incompleta, que son 7 articulaciones, por lo que los datos disponibles son 110

articulaciones (divididos en 58 articulaciones sin sangrado y 52 con algún episodio de sangrado).

Se ha valorado descriptivamente la localización específica de las lesiones radiológicas de los tobillos, según su ubicación en las diferentes subarticulaciones existentes. Adicionalmente hemos realizado un estudio de correlación RXP-RMC de las articulaciones de tobillos consideradas globalmente, así como de las articulaciones tibioastragalinas y subastragalinas puntuadas por separado, de forma independiente según su localización, tengan o no afectación aislada o asociada de ambas subarticulaciones (se han eliminado aquellas articulaciones cuya valoración tanto en RX como en RM era 0).

3.3.2. Estudio evolutivo

Del total de 117 articulaciones estudiadas, en 55 se realizó un único estudio sin control evolutivo. De las articulaciones que fueron controladas evolutivamente, en 44 se realizaron dos controles, en 10 de ellas tres controles, 4 articulaciones fueron controladas en cuatro ocasiones y en 4 se realizaron cinco controles.

Para valorar la evolución de la AH se han seleccionado las articulaciones con hemartrosis clínica y/o sospecha de sangrado (referida como episodios de dolor en la articulación) y las articulaciones que aun sin evidencia de sangrado clínico tenían alteraciones en RM, con un total de 64 articulaciones.

3.3.2.1. Estudio evolutivo a medio plazo

En primer lugar se ha realizado un estudio evolutivo a medio plazo, comparando las valoraciones de la RMC entre dos estudios con una distancia en el tiempo próxima a 2,5 años (media de 29,14 meses con un intervalo de 16 a 48 meses) en el que hemos incluido 14 articulaciones que cumplían este criterio.

3.3.2.2. Estudio evolutivo global

En segundo lugar se ha valorado la evolución globalmente, incluyendo los estudios a más largo plazo, comparando los resultados de la valoración con la

RMC entre el primer estudio y el último (media de 4,88 años con un intervalo de 16 meses a 11 años) en el que incluimos 35 articulaciones.

3.3.2.3. Afectación subclínica

Presentamos descriptivamente los hallazgos de aquellas articulaciones que sin clínica hemorrágica tienen alteraciones radiológicas, atribuibles a sangrados subclínicos. Se muestra además la evolución de estas lesiones subclínicas en el seguimiento.

3. 4. ANALISIS ESTADISTICO

Se ha trabajado con cuatro bases de datos:

- **Base de datos 1** - Correlación entre escalas: el caso/individuo es cada articulación afectada de cada paciente hemofílico, y las variables información sobre la última exploración: tipo hemofilia, profilaxis, articulación afectada, resultados de las escalas RXP, RMD, RMCP, RMCA. Se dispone de 117 casos. Para la correlación entre número de sangrados y escalas se han excluido 7 articulaciones por historia clínica incompleta. Se dispone de 110 casos.
- **Base de datos 2** - Tipo de articulaciones de tobillo: el caso/individuo es cada articulación afectada de tobillo de pacientes hemofílico, y las variables información sobre la última exploración: tipo hemofilia, profilaxis, resultados de las escalas RXP, RMCP, RMCA y tipo de articulación afectada: tibioastragalina o subastragalina. La base de datos contiene información únicamente de los pacientes con afectación de tobillos (resultado distinto de 0 en RX y/o RM). Se dispone de 48 casos.
- **Base de datos 3** - Evolución a medio plazo: el caso/individuo es cada articulación afectada de cada paciente hemofílico, y las variables son las escalas RMCP y RMCA entre dos controles a corto plazo, con una media de 2,5 años de evolución, además de por tipo hemofilia y profilaxis. Se dispone de 14 casos.
- **Base de datos 4** - Evolución global: el caso/individuo es cada articulación afectada de cada paciente hemofílico, y las variables son las escalas RMCP y

RMCA de la primera y última exploración realizada a lo largo del tiempo de seguimiento de su historial, además de por tipo hemofilia y profilaxis. Se dispone de 34 casos.

El análisis estadístico se ha dividido en dos partes fundamentalmente:

- Análisis descriptivo.
- Análisis inferencial.

3.4.1. Análisis descriptivo:

Se ha realizado con las bases de datos 3 y 4. En esta parte el objetivo fundamental ha sido describir las variables en estudio tanto numéricamente como gráficamente, para RMCP como RMCA, de cara a valorar la evolución entre dos controles a medio plazo (intervalo aproximado de 2,5 años) así como entre dos controles cualesquiera que sea el intervalo entre los mismos.

También se realiza un análisis descriptivo de las alteraciones subclínicas de todas las articulaciones estudiadas (base de datos 1) y de los tobillos afectados con respecto a la localización (base de datos 2).

3.4.2. Análisis inferencial:

Se han realizado los siguientes análisis:

3.4.2.1. Análisis de correlación

A) Correlación entre escalas: RXP- RMD, RXP- RMC, RMD- RMC y RMCP- RMCA (base de datos 1)

Se ha analizado la correlación entre la escala RXP y las escalas RMD, RMCP y RMCA y la correlación de RMD con RMC y dentro de RMC parte aditiva y parte progresiva entre sí.

Se utiliza el coeficiente de correlación no paramétrico de rango de Spearman, puesto que debido al carácter asimétrico y no seguimiento de normalidad de los datos no sería correcto el aplicar el coeficiente de correlación de Pearson (espe-

cialmente por el número de valores 0). El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

Para cuantificar el coeficiente de correlación hemos utilizado la siguiente escala:

- 0,5-0,6 aceptable/regular
- 0,6-0,7 moderada
- 0,7-0,8 buena/alta
- 0,9 muy buena/muy alta

Se realiza así mismo un análisis de asociación cualitativo entre las escalas categorizándolas en dos grupos: valores igual y distinto de 0. Para ello se aplica el test de la Chi-Cuadrado o la prueba exacta de Fisher según el caso. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

B) Correlación entre escalas RXP-RMC en las articulaciones de tobillo en global y diferenciando articulación subastragalina y tibioastragalina (base de datos 1 y 2):

Se ha analizado la correlación entre la escala RXP y las escalas RMCP y RMCA, únicamente en las articulaciones de tobillo de forma global y por otra parte diferenciando articulación tibioastragalina de articulación subastragalina. Se utiliza el coeficiente de correlación no paramétrico de rango de Spearman, y se analizan todos los casos globalmente y también eliminando los valores 0 en ambas variables.

C) Correlación entre el número de sangrados y escalas RXP-RMC (base de datos 1)

Se analiza la correlación entre el número de sangrados y la escala RXP y las escalas RMCP y RMCA. Con la RMD no se presentan los resultados puesto que al ser la misma serie que la RMCP, se obtienen las mismas estadísticas.

Se utiliza el coeficiente de correlación no paramétrico de rango de Spearman tanto de forma global como eliminando los casos cuyo número de sangrados es distinto de cero.

Por otra parte, dado que existen muchos valores 0 tanto en el número de

sangrados como en las escalas RXP y RM, y además se ha observado diferente comportamiento cuando el número de sangrados es mayor a tres, se aplican los siguientes test estadísticos:

- Categorizar tanto el número de sangrados como las escalas RM en dos grupos: valores igual y distinto de 0 para realizar un análisis de asociación cualitativo entre las variables. Se aplica el test de la Chi-Cuadrado o la prueba exacta de Fisher según el caso. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.
- Categorizar el número de sangrados en tres grupos: 0, entre 1 y 3, y mayor a 3 y categorizar las escalas RM en dos grupos: valores igual y distinto de 0. Se realiza un análisis de asociación cualitativo entre el número de sangrados y las escalas RXP, RMCP, RMCA, según los puntos de corte citados anteriormente aplicando el test de la Chi-Cuadrado.

3.4.2.2. Análisis bivariante

A) Comparación de la escala RMC según el tipo de profilaxis y tipo de hemofilia (base de datos 1)

Se han dividido los individuos en dos grupos según profilaxis: primaria y secundaria y según hemofilia: A o B. Se ha realizado un estudio bivariante para analizar si existen diferencias en los resultados obtenidos en las escalas RMCP, RMCA entre ambos grupos de individuos. Como se comparan dos poblaciones independientes y las variables escalas son continuas se aplica el test de la t de Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad, igualdad de varianzas), si no se utiliza la técnica no paramétrica de la prueba U de Mann-Whitney. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

B) Comparación del número de sangrados según tipo de profilaxis y tipo de hemofilia (base de datos 1)

Como en el apartado anterior se dividen los individuos en dos grupos según profilaxis: primaria y secundaria y según hemofilia: A y B. Se ha realizado un estudio bivariante para analizar si existen diferencias en los resultados obtenidos en el número de sangrados entre ambos grupos de individuos. Como se comparan

dos poblaciones independientes y la variable número de sangrados es ordinal se aplica la técnica no paramétrica de la prueba U de Mann-Whitney. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

C) Comparación de la variable diferencia RXP - RMC según el tipo de articulación del tobillo afectada (base de datos 2)

Se han calculado las variables diferencia RMCP-RXP y RMCA-RXP, y se realiza un estudio bivalente para analizar si existen diferencias en los resultados obtenidos en ambas variables según el tipo de articulación: tibioastragalina o subastragalina. Como se comparan dos poblaciones independientes y ambas variables son continuas, se aplica el test de la t de Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad, igualdad de varianzas), si no se utiliza la técnica no paramétrica de la prueba U de Mann-Whitney. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

D) Comparación de escala RMC a medio y largo plazo (bases de datos 3 y 4)

Se han analizado si hay diferencias en la escala RMCA entre la primera y segunda exploración realizada a corto plazo (2,5 años) de seguimiento de su historial. Al ser la escala RMCP constante a corto plazo, no se puede aplicar inferencia para esta escala. Únicamente destacar que sólo se disponen de 14 casos.

Así mismo se analizan también las diferencias en las escalas RMCP y RMCA entre la primera y última exploración realizada a lo largo del tiempo de seguimiento de su historial. Se dispone de 34 casos con dato en los dos controles (primer y último).

Como se comparan dos poblaciones pareadas y las escalas son continuas se aplica el test de de la t de Student para muestras pareadas, si se cumplen las hipótesis necesarias, si no se utiliza la técnica no paramétrica de la prueba de Rangos y Signos de Wilcoxon. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

E) Comparación de la evolución de la escala RMC a medio y largo plazo según tipo de profilaxis y tipo de hemofilia (bases de datos 3 y 4):

Se ha realizado un estudio bivalente para analizar si existen diferencias en los resultados obtenidos en el cambio de escalas RMCP, RMCA entre el primer y

segundo control (estudio a medio plazo) y entre el primer y último control (estudio a largo plazo/global), según sea el tipo de profilaxis y el tipo de hemofilia.

Desde el punto de vista cuantitativo, como se comparan dos poblaciones independientes y las variables en estudio son continuas se aplica el test de la t de Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad, igualdad de varianzas), si no se utiliza la técnica no paramétrica de la prueba U de Mann-Whitney. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

El software utilizado para la realización de este estudio, ha sido:

PASW Statistic v.18.0.0 (SPSS Inc.).



1 5 4 2

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. VALORACION ARTICULAR

Las articulaciones estudiadas (117) se dividen de la siguiente forma: 51 rodillas (43,58%), 58 tobillos (49,57%) y 8 codos (6,83%).

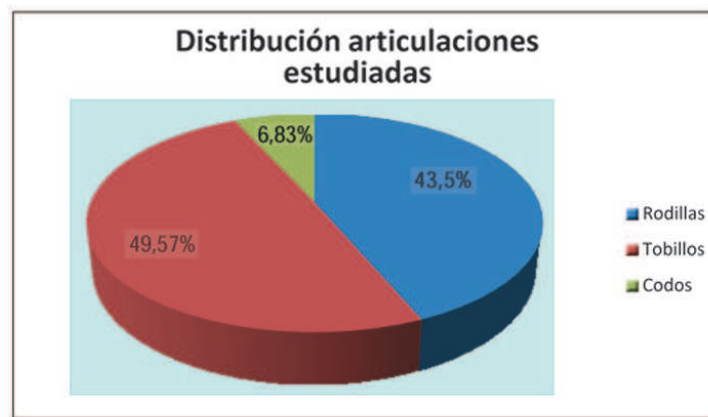


Gráfico 4. Distribución de las articulaciones estudiadas.

Dentro de las articulaciones afectadas la distribución es la siguiente: 8 rodillas (15,68%), 36 tobillos (70,58%) y 7 codos (13,72%).



Gráfico 5. Distribución de las articulaciones afectadas.

4.1.1. Correlación entre RXP y RMD y RXP y RMCA

Si consideramos todos los casos (n:117) observamos una correlación alta ($r:0,809$) entre RXP-RMCA y media-alta ($r:0,760$) entre RXP-RMD y RXP-RMCP, ya que en RMD y RMCP se obtienen los mismos valores.

Al correlacionar RXP con RMD y RMCP se aprecia que existen valores 0 en RXP que toman valores distinto de 0 en RMD y RMCP, sin embargo, todos los valores distinto de 0 en RXP toman valor 10 en ambas escalas de RM. Al correlacionar RXP con RMCA, sigue ocurriendo que valores 0 de RXP toman valores distinto de 0 en RMCA, pero los valores de RXP distinto de 0 toman distintos valores en la escala RMCA.

También se aprecia que valores 0 de las escalas RM siempre se ha obtenido valor 0 en la escala RXP.

Se presentan a continuación los coeficientes de rango de Spearman junto con su valor de significación y el número de casos con los que se ha calculado el coeficiente y el gráfico de nube de puntos asociado a cada coeficiente de rango de Spearman (Tabla 12).

Tabla 12. Correlación RXP-RM.

CORRELACIÓN ENTRE RXP y RM			
	RMD	RMCP	RMCA
Coef. Spearman	0,760	0,760	0,809
Significación	0,000	0,000	0,000
n	117	117	117

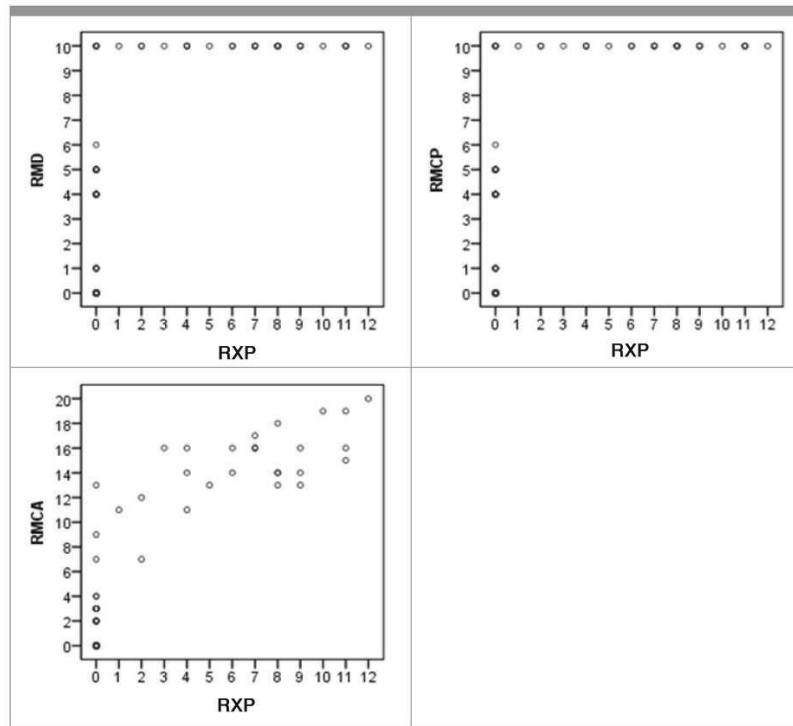


Gráfico 6.

Al eliminar los casos con valor 0 en parejas de escalas analizadas podemos extraer las mismas conclusiones (Tabla 13)

Tabla 13. Correlación RXP-RM eliminando valores 0.

CORRELACIÓN ENTRE RXP y RM (ELIMINANDO VALORES 0)			
	RMD	RMCP	RMCA
Coef. Spearman	0,756	0,756	0,867
Significación	0,000	0,000	0,000
n	51	51	47

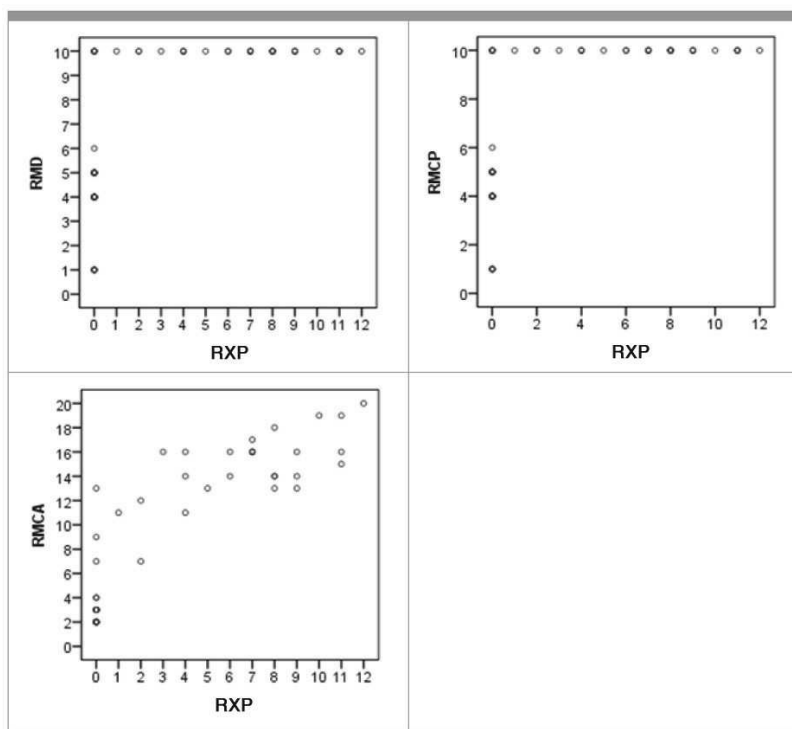


Gráfico 7.

Tras categorizar las cuatro escalas en dos grupos, (0 y $\neq 0$) y viendo el valor de p del test de Chi-Cuadrado ($p \leq 0,05$), se observa que existe asociación entre las escalas RXP y RMD, entre las escalas RXP y RMCP y entre las escalas RXP y RMCA. Se observa en los porcentajes que valor 0 en RXP se asocia con valor 0 en las escalas de RM y valor distinto de 0 en RXP con valor distinto de 0 en las distintas escalas de RM (Tablas 14, 15 y 16)

Por otra parte, en los tres cruces de escalas observamos que cuando RM es 0, RXP también es siempre cero. Sin embargo, cuando RM es distinto de cero, entorno a un 45-50% (47,5%) de los casos son igual a cero en RXP.

Tabla 14. Análisis cualitativo RXP-RMD.

RXP	RMD		Total	Significación Chi-Cuadrado
	0	≠ 0		
0	66 72,53%	25 27,47%	91 100,00%	0,000
≠ 0	0 0,00%	26 100,00%	26 100,00%	
Total	66 56,41%	51 43,59%	117 100,00%	

Tabla 15. Análisis cualitativo RXP-RMCP.

RXP	RMCP		Total	Significación Chi-Cuadrado
	0	≠ 0		
0	66 72,53%	25 27,47%	91 100,00%	0,000
≠ 0	0 0,00%	26 100,00%	26 100,00%	
Total	66 56,41%	51 43,59%	117 100,00%	

Tabla 16. Análisis cualitativo RXP-RMCA.

RXP	RMCA		Total	Significación Chi-Cuadrado
	0	≠ 0		
0	70 76,92%	21 23,08%	91 100,00%	0,000
≠ 0	0 0,00%	26 100,00%	26 100,00%	
Total	70 59,83%	47 40,17%	117 100,00%	

4.1.2. Correlación entre RMD y RMC

Al correlacionar la escala RMD con la escala RMC observamos una correlación perfecta positiva ($r:1$) entre RMD y RMCP, es decir, ambas escalas tienen los mismos valores, y una correlación alta ($r:0,980$) entre RMD y RMCA (tabla 17)

Tabla 17. Correlación RMD-RMC.

CORRELACIÓN ENTRE RMD y RMC		
	RMCP	RMCA
Coef. Spearman	1,000	0,968
Significación	0,000	0,000
n	117	117

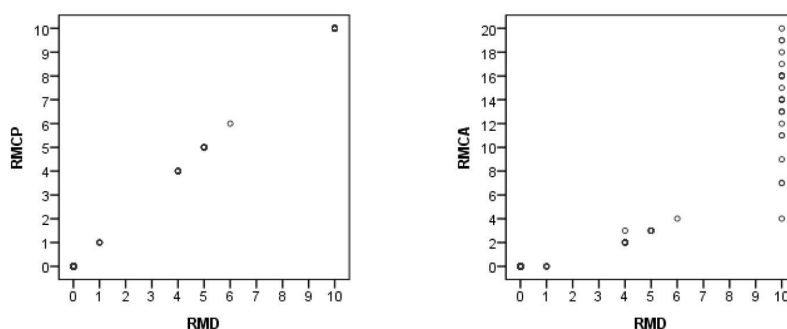


Gráfico 8

Si eliminamos los casos con valor 0 se obtienen las mismas conclusiones: existe una correlación perfecta positiva entre RMD y RMCP y una correlación alta entre RMD y RMCA (Tabla 18).

Tabla 18. Correlación RMD-RMC eliminando valores 0.

CORRELACIÓN ENTRE RMD y RMC (ELIMINANDO VALORES 0)		
	RMCP	RMCA
Coef. Spearman	1,000	0,890
Significación	0,000	0,000
n	51	51

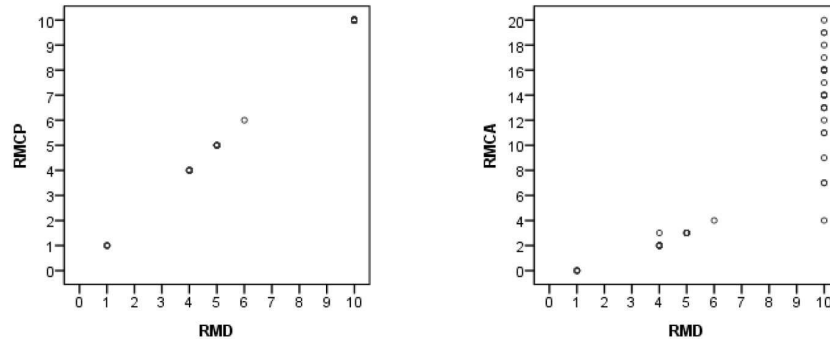


Gráfico 9

En el análisis de asociación cualitativo entre las escalas, y siendo el valor de $p \leq 0,05$, se observa que existe asociación entre las escalas RMD y RMCP (ya que tienen los mismos valores) y RMD y RMCA (tablas 19 y 20). Se observa en los porcentajes que todos los valores 0 en RMD toman también valor 0 en RMCA, y la mayoría de los valores distintos a 0 en RMD son también distintos a 0 en RMCA (92,16%).

Tabla 19. Análisis cualitativo RMD-RMCP.

RMD	RMCP		Total	Significación Chi-Cuadrado
	0	≠ 0		
0	66 100,00%	0 0,00%	66 100,00%	0,000
≠ 0	0 0,00%	51 100,00%	51 100,00%	
Total	66 56,41%	51 43,59%	117 100,00%	

Tabla 20. Análisis cualitativo RMD-RMCA.

RMD	RMCA		Total	Significación Chi-Cuadrado
	0	≠ 0		
0	66 100,00%	0 0,00%	66 100,00%	0,000
≠ 0	4 7,84%	47 92,16%	51 100,00%	
Total	70 59,83%	47 40,17%	117 100,00%	

4.1.3. Correlación entre RMCA y RMCP

Podemos observar que existe una correlación alta ($r:0,968$) entre RMCP y RMCA, con el mismo resultado que la correlación entre RMD y RMCA, ya que como hemos comprobado anteriormente RMD y RMCP tienen los mismos valores (Tabla 21), obteniendo también el mismo resultado si eliminamos los valores 0 en parejas de escalas analizadas (Tabla 22)

Tabla 21. Correlación RMCP-RMCA.

CORRELACIÓN ENTRE RMCP y RMCA	
Coef. Spearman	0,968
Significación	0,000
n	117

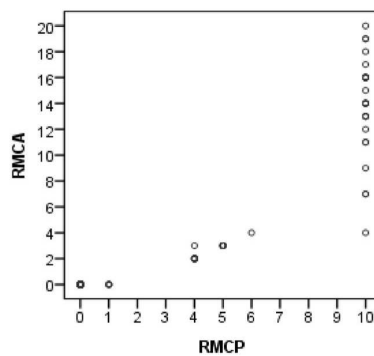


Gráfico 10

Tabla 22. Correlación RMCP-RMCA eliminando valores 0.

CORRELACIÓN ENTRE RMCP y RMCA (ELIMINANDO VALORES 0)	
Coef. Spearman	0,890
Significación	0,000
n	51

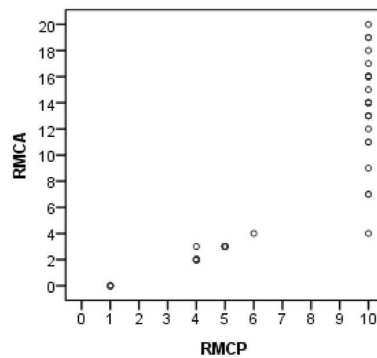


Gráfico 11

En el análisis de asociación cualitativo siendo la $p \leq 0,05$ también se aprecia asociación entre las escalas RMCP y RMCA. Se observa en los porcentajes que todos los valores 0 en RMCP toman también valor 0 en RMCA, y la mayoría de los valores distintos a 0 e RMCP son también distintos a 0 en RMCA (92,16%) (Tabla 23).

Tabla 23. Análisis cualitativo RMCP-RMCA.

RMCP	RMCA		Total	Significación Chi-Cuadrado
	0	≠ 0		
0	66 100,00%	0 0,00%	66 100,00%	0,000
≠ 0	4 7,84%	47 92,16%	4 7,84%	
Total	70 59,83%	47 40,17%	70 59,83%	

4.1.4. Comparación entre escalas RMCP Y RMCA según tipo de profilaxis

Se han dividido los individuos en dos grupos según tipo de profilaxis: primaria y secundaria.

Viendo el p -valor=0,000 ($\leq 0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que existen diferencias significativas tanto en la escala RMCP como en la escala RMCA según tipo de profilaxis (tablas 24 y 25). Observando el gráfico y las estadísticas descriptivas en cada grupo, se aprecia que los valores de RMCP y RMCA son mayores en los casos con profilaxis secundaria, que en los del grupo de profilaxis primaria.

Tabla 24. Comparación RMCP según tipo de profilaxis.

RMCP según tipo de profilaxis					
Profilaxis	n	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Mann-Whitney
Primaria	34	0,62	1,65	0	0,000
Secundaria	83	4,34	4,55	4	
TOTAL	117	3,26	4,27	0	

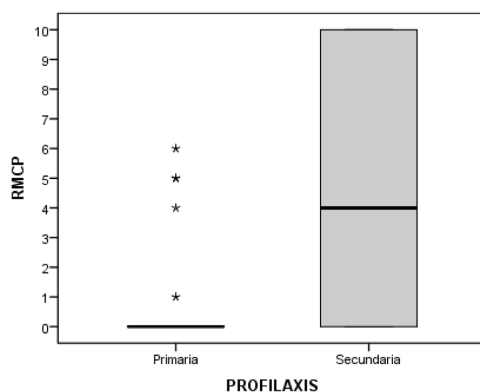


Gráfico 12

La longitud de la caja representa la amplitud intercuartílica. La línea central señala la mediana. Los límites señalan los valores más altos y bajos excluyendo los valores atípicos. Los valores atípicos son los marcados con círculos (los que se encuentran por encima o debajo del percentil 25 o 75 más 1,5 veces el ancho de la caja) y con asterisco (los que se encuentran por encima o debajo del percentil 25 o 75 más 3 veces el ancho de la caja).

Tabla 25. Comparación RMCA según tipo de profilaxis.

RMCA según tipo de profilaxis					
Profilaxis	n	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Mann-Whitney
Primaria	34	0,35	1,01	0	0,000
Secundaria	83	5,43	6,88	2	
TOTAL	117	3,96	6,25	0	

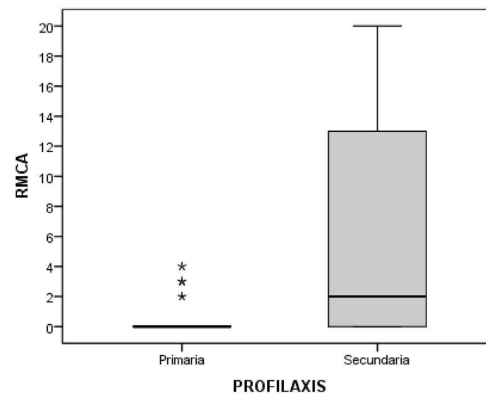


Gráfico 13

4.1.5. Comparación de las escalas RMCP Y RMCA según tipo de hemofilia

Se han dividido los individuos en dos grupos según tipo de hemofilia: A y B.

Viendo el valor de significación $p=0,563$ ($>0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que no existen diferencias significativas en la escala RMCP según hemofilia, así como tampoco se encuentran diferencias significativas en la escala RMCA ($p=0,908$) (tablas 26 y 27).

Tabla 26. Comparación RMCP según tipo de hemofilia.

RMCP según tipo de hemofilia					
HEMOFILIA	n	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Mann-Whitney
A	97	3,19	4,24	0	0,563
B	20	3,60	4,55	1	
TOTAL	117	3,26	4,27	0	

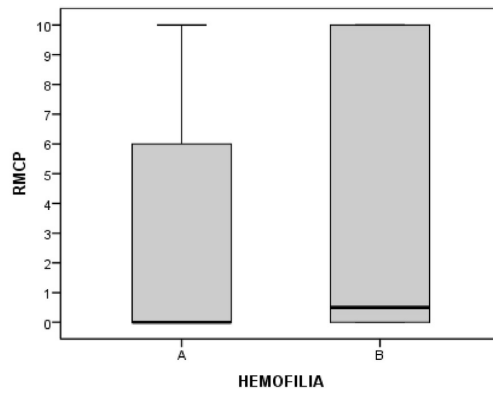


Gráfico 14

Tabla 27. Comparación RMCA según tipo de hemofilia.

RMCA según tipo de hemofilia					
HEMOFILIA	n	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Mann-Whitney
A	97	3,89	6,24	0	0,908
B	20	4,30	6,43	0	
TOTAL	117	3,96	6,25	0	

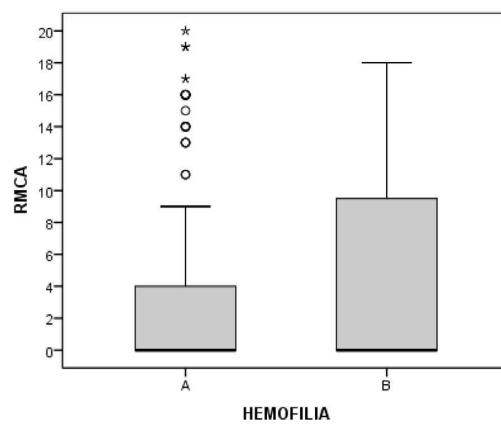


Gráfico 15

4.1.6. Análisis de correlación entre número de sangrados y escalas de RXP y RMC

Se quiere analizar la correlación entre el número de sangrados y la escala RXP y RMC (RMCP y RMCA). Con RMD no se presentan los resultados puesto que al ser la misma serie que la RMCP, se obtienen las mismas estadísticas.

El número de sangrados se ha codificado de forma ordinal en 8 grupos:

Valor	0	1	2	3	4	5-10	11-20	21-30	>30
Código	0	1	2	3	4	5	6	7	8

Los coeficientes indican una correlación media-alta ($r: 0,723$) entre número de sangrados y RXP, así como entre número de sangrados y las escalas RMCP, RMCA ($r: 0,726$ y $0,756$ respectivamente) (Tabla 28). Observando los gráficos, se aprecia que la correlación más lineal es entre número de sangrados y RMCA, puesto que cuanto mayor es el número de sangrados mayor es el valor de la escala RMCA.

En RXP observamos que para valores hasta 3 sangrados el valor de la escala es 0 salvo en un caso/articulación. Sin embargo, cuando el número de sangrados es mayor a 3, la escala RXP toma en general valores medios y altos.

En RMCP cuando el número de sangrados es mayor a 3, la escala toma valores igual a 10 en la mayoría de los casos/articulaciones.

Tabla 28. Correlación número de sangrados-RXP-RMC.

CORRELACIÓN ENTRE NUMERO DE SANGRADOS, RXP y RM			
	RXP	RMCP	RMCA
Coef. Spearman	0,723	0,726	0,756
Significación	0,000	0,000	0,000
n	110	110	110

4. RESULTADOS

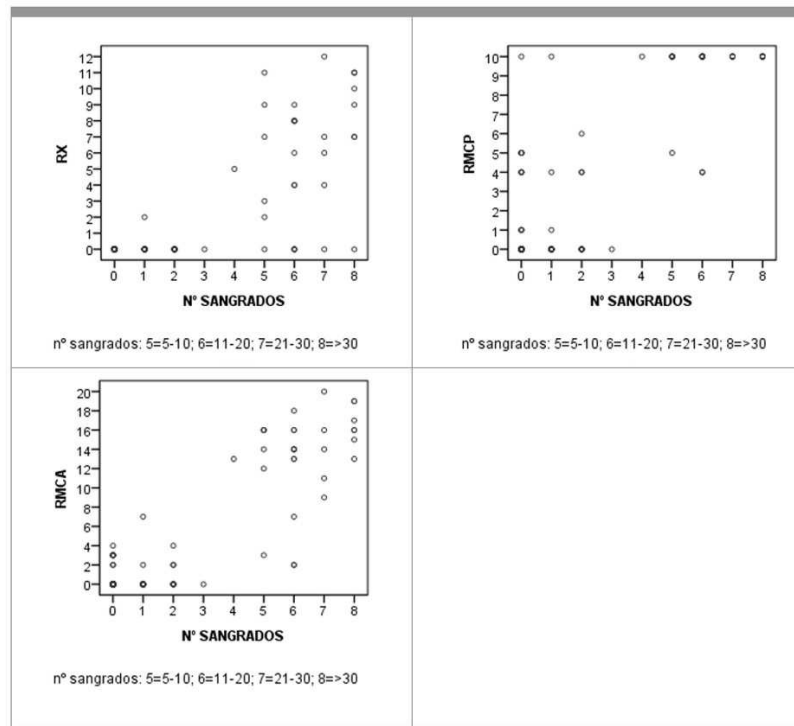


Gráfico 16

Se ha realizado otro análisis de correlación eliminando los casos/individuos (articulación afectada) con valor 0 en el número de sangrados obteniendo los mismos resultados (Tabla 29)

Tabla 29. Correlación número de sangrados-RXP-RMC eliminando valores 0.

CORRELACIÓN ENTRE N° SANGRADOS, RXP y RM (eliminando valores 0)			
	RMD	RMCP	RMCA
Coef. Spearman	0,681	0,795	0,815
Significación	0,000	0,000	0,000
n	52	52	52

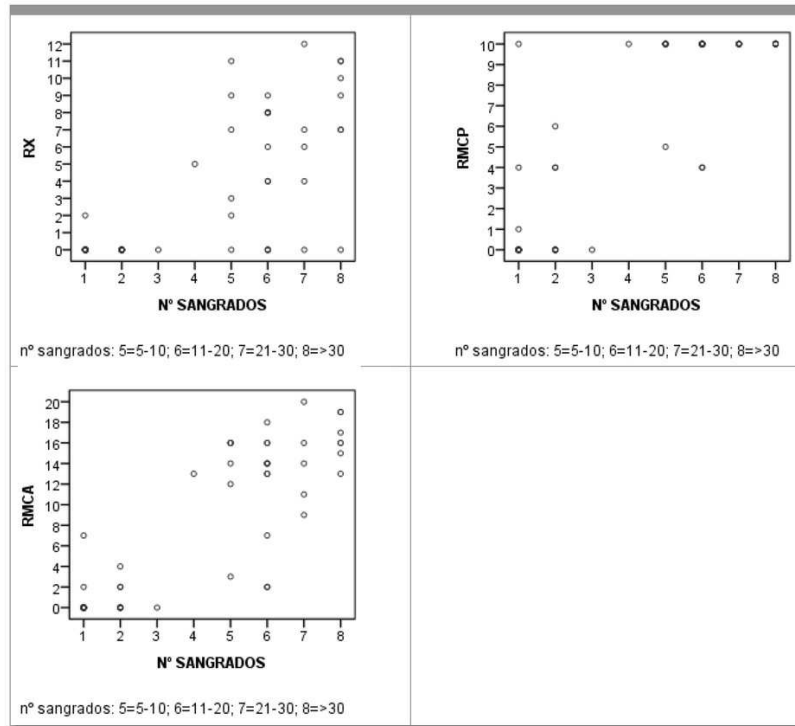


Gráfico 17

Desde un punto de vista cualitativo se han categorizado tanto el número de sangrados como las tres escalas en dos grupos: valores igual y distinto de 0 de cara a realizar un análisis de asociación cualitativo entre el número de sangrados y las escalas RXP, RMCP, RMCA.

Viendo el $p\text{-valor}=0,000 (\leq 0,05)$ del test de Chi-Cuadrado se observa que existe asociación entre el número de sangrados y RXP (tabla 30). Se observa que en todas las articulaciones en las que el número de sangrados es 0, RX toma el valor 0, y que un valor distinto a 0 en número de sangrados se asocia con valor distinto de 0 en RXP.

Tabla 30. Análisis cualitativo número de sangrados-RXP.

N°sangrados	RXP		Total	Significación Chi-Cuadrado
	0	≠ 0		
0	58 100,00%	0 0,00%	58 100,00%	0,000
≠ 0	27 51,92%	25 48,08%	52 100,00%	
Total	85 77,27%	25 22,73%	110 100,00%	

También se aprecia asociación entre número de sangrados y las escalas RMCP y RMCA. Cuando el número de sangrados es 0 en un 81,03% de los casos el valor de RMCP es 0 y en un 86,21% de los casos el valor de RMCA también es 0 (Tablas 31 y 32).

Tabla 31. Análisis cualitativo número de sangrados-RMCP.

N°sangrados	RMCP		Total	Significación Chi-Cuadrado
	0	≠ 0		
0	47 81,03%	11 18,97%	58 100,00%	0,000
≠ 0	16 30,77%	36 69,23%	52 100,00%	
Total	63 57,27%	47 42,73%	110 100,00%	

Tabla 32. Análisis cualitativo número de sangrados-RMCA.

N°sangrados	RMCA		Total	Significación Chi-Cuadrado
	0	≠ 0		
0	50 86,21%	8 13,79%	58 100,00%	0,000
≠ 0	17 32,69%	35 67,31%	52 100,00%	
Total	67 60,91%	43 39,09%	110 100,00%	

Puesto que en el apartado anterior se observó descriptivamente en los gráficos de nubes de puntos, un comportamiento diferente según número de sangrados mayor a 3, se ha categorizado el número de sangrados en 3 grupos: 0, 1-3 sangrados y >3 sangrados. Las escalas RXP, RMCP y RMCA se han categorizado en dos grupos: valores igual y distinto de 0.

Se ha realizado un análisis de asociación cualitativo entre el número de sangrados y las escalas RXP, RMCP, RMCA, según los puntos de corte citados anteriormente .

Viendo el $p\text{-valor}=0,000 (\leq 0,05)$ del test de Chi-Cuadrado se observa que existe asociación entre el número de sangrados y RXP. Se observa en los porcentajes que valor 0, así como, entre 1 y 3 en número de sangrados, se asocia con valor 0 en RXP, y valor mayor a 3 en número de sangrados con valor distinto de 0 en RXP. Se destaca que en todas las articulaciones con número de sangrados igual a 0, RXP toma el valor 0, y entre las 22 articulaciones de número de sangrados entre 1 y 3 sólo existe una con RXP distinto a 0. Por otra parte, en todas las RXP con valor distinto a cero, el número de sangrados es mayor a 0 (Tabla 33)

Tabla 33. Análisis cualitativo número de sangrados-RXP.

N° sangrados	RXP		Total	Significación Chi-Cuadrado
	0	≠ 0		
0	58 100,00%	0 0,00%	58 100,00%	0,000
1-3	21 95,45%	1 4,55%	22 100,00%	
>3	6 20,00%	24 80,00%	30 100,00%	
Total	85 77,27%	25 22,73%	110 100,00%	

4. RESULTADOS

Respecto a la asociación entre el número de sangrados y escalas de RMC, se observa viendo el p -valor=0,000 ($\leq 0,05$) que existe asociación. Se observa en los porcentajes que el valor 0, y en menor medida, entre 1 y 3 en número de sangrados, se asocia con valor 0 en RMCP y RMCA, y valor mayor a 3 en número de sangrados con valor distinto de 0 en RMCP y RMCA. Se destaca que en todas las articulaciones con número de sangrados mayor a 3, RMCP y RMCA es distinto de 0 (Tablas 34 y 35)

Tabla 34. Análisis cualitativo número de sangrados-RMCP.

N° sangrados	RMCP		Total	Significación Chi-Cuadrado
	0	≠ 0		
0	47 81,03%	11 18,97%	58 100,00%	0,000
1-3	16 72,73%	6 27,27%	22 100,00%	
>3	0 0,00%	30 100,00%	30 100,00%	
Total	63 57,27%	47 42,73%	110 100,00%	

Tabla 35. Análisis cualitativo número de sangrados-RMCA.

N° sangrados	RMCA		Total	Significación Chi-Cuadrado
	0	≠ 0		
0	50 86,21%	8 13,79%	58 100,00%	0,000
1-3	17 77,27%	5 22,73%	22 100,00%	
>3	0 0,00%	30 100,00%	30 100,00%	
Total	67 60,91%	43 39,09%	110 100,00%	

4.1.7. Comparación del número de sangrados según tipo de hemofilia

Se han dividido los individuos en dos grupos según tipo de hemofilia: A y B y analizamos si existen diferencias en los resultados obtenidos en el número de sangrados entre ambos grupos de individuos. El número de sangrados se ha codificado nuevamente de forma ordinal en 8 grupos, al igual que en apartado 4.1.6.

Viendo el p -valor=0,456 ($>0,05$) de la prueba se observa que no existen diferencias significativas en el número de sangrados según tipo de hemofilia (Tabla 36).

Tabla 36. Comparación número de sangrados según tipo de hemofilia.

Nº de SANGRADOS según tipo de hemofilia					
HEMOFILIA	n	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Mann-Whitney
A	90	2,14	2,91	0	0,456
B	20	1,50	2,26	0	
TOTAL	110	2,03	2,80	0	

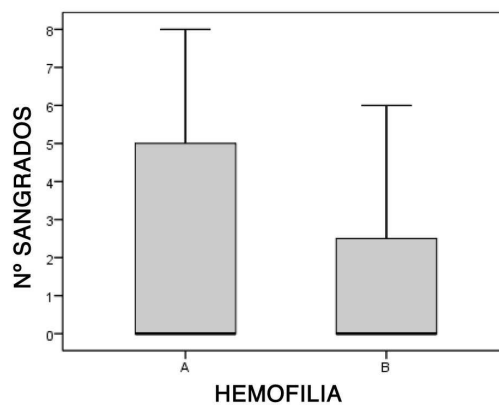


Gráfico 18

4.1.8. Comparación del número de sangrados según tipo de profilaxis

Se dividen los individuos en dos grupos según tipo de profilaxis: primaria y secundaria.

Viendo el p -valor=0,001 ($\leq 0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que existen diferencias significativas en el número de sangrados según tipo de profilaxis. Observando el gráfico y las estadísticas descriptivas en cada grupo, se aprecia que los valores del número de sangrados son mayores en los casos con profilaxis secundaria, que en los del grupo de profilaxis primaria (Tabla 37).

Tabla 37. Comparación número de sangrados según tipo de profilaxis.

Nº de SANGRADOS según tipo de profilaxis					
Profilaxis	n	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Mann-Whitney
Primaria	32	0,38	0,66	0	0,001
Secundaria	78	2,71	3,06	1	
TOTAL	110	2,03	2,80	0	

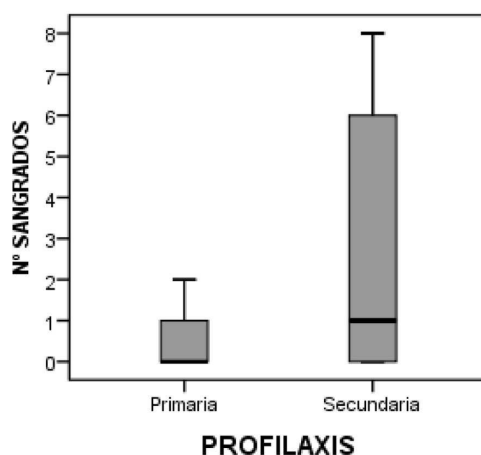


Gráfico 19

4.1.9. Estudio específico de los tobillos

De las articulaciones de tobillo afectadas en 35 casos (72,91%) se afectó únicamente la tibioastragalina, en 12 ambas articulaciones (25%) y solo una (2,08%) tiene afectada únicamente la art. subastragalina.

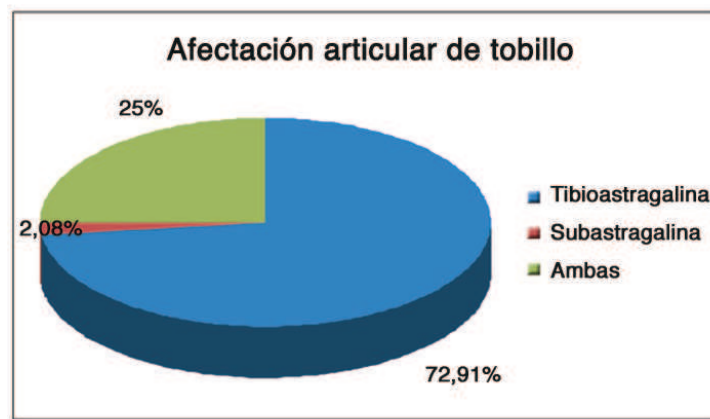


Gráfico 20. Afectación articular de tobillo.

4.1.9.1. Correlación entre escalas de RXP y RMC en las articulaciones del tobillo en general

Podemos observar que existe una correlación alta ($r:0,836$) entre RXP y RMCA y media-alta ($r:0,776$) entre RXP y RMCP.

Al correlacionar RXP con RMCP se aprecia que existen valores 0 en RXP que toman valores distinto de 0 en RMCP, sin embargo, todos los valores distinto de 0 en RXP toman valor 10 en RMCP. Sin embargo, al correlacionar RXP con RMCA, sigue ocurriendo que valores 0 de RXP toman valores distinto de 0 en RMCA, pero los valores de RXP distinto de 0 toman distintos valores en la escala RMCA.

También se aprecia que valores 0 de las escalas RMCP y RMCA siempre se ha obtenido valor 0 en la escala RXP (Tabla 38)

Tabla 38. Correlación RXP-RMC en tobillos.

CORRELACIÓN RXP-RMC EN TOBILLOS		
	RMCP	RMCA
Coef. Spearman	0,776	0,836
Significación	0,000	0,000
n	58	58

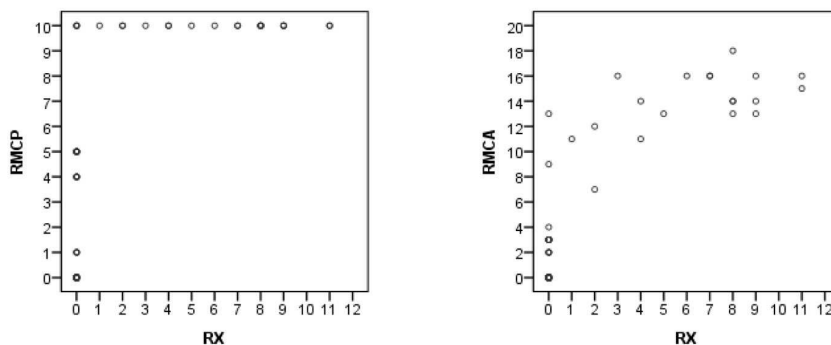


Gráfico 21

Además, existen muchos valores 0 en las tres escalas: 22 casos con valor 0 tanto en RXP y en RMCP; y 25 casos con valor 0 en RXP y en RMCA por lo que se eliminan los valores 0 en cada pareja de escala obteniendo los mismos resultados (Tabla 39)

Tabla 39. Correlación RXP-RMC en tobillos eliminando valores 0.

CORRELACIÓN ENTRE RXP y RMC EN TOBILLOS (eliminando valores 0)		
	RMCP	RMCA
Coef. Spearman	0,747	0,839
Significación	0,000	0,000
n	36	33

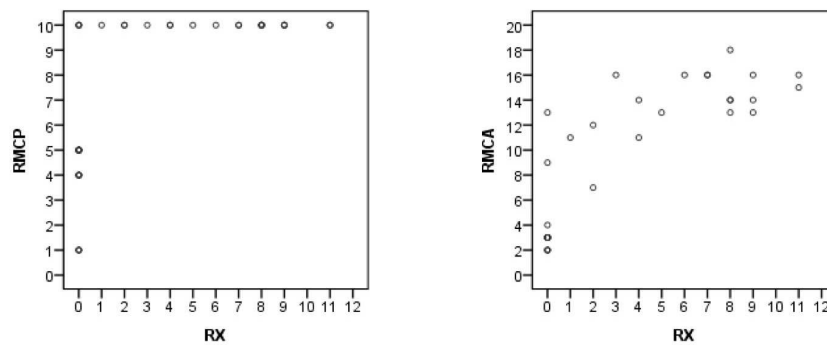


Gráfico 22

4.1.9.2. Correlación entre RXP y RMC en articulaciones tibioastragalinas de tobillo

A diferencia de otros apartados, en este caso se incluyen todos los casos, puesto que al incluir únicamente los casos con articulación de tobillo afectada, existen pocos casos con valores ceros en cada pareja de escalas, por tanto, no puede distorsionar el cálculo del coeficiente de correlación.

Podemos observar que existe una correlación alta (r : 0,824 y 0,867) entre RXP y las escalas RM compatibles, en la articulación tibioastragalina.

Al correlacionar RXP con RMCP se aprecia que existen valores 0 en RXP que toman valores distinto de 0 en RMCP, sin embargo, todos los valores distinto de 0 en RXP toman valor 10 en RMCP. Sin embargo, al correlacionar RXP con RMCA, sigue ocurriendo que valores 0 de RXP toman valores distinto de 0 en RMCA, pero los valores de RXP distinto de 0 toman distintos valores en la escala RMCA (Tabla 40).

Tabla 40. Correlación RXP-RMC en articulación tibioastragalina.

CORRELACIÓN ENTRE RXP y RMC EN ARTICULACION TIBIOASTRAGALINA		
	RMCP	RMCA
Coef. Spearman	0,824	0,867
Significación	0,000	0,000
n	35	35

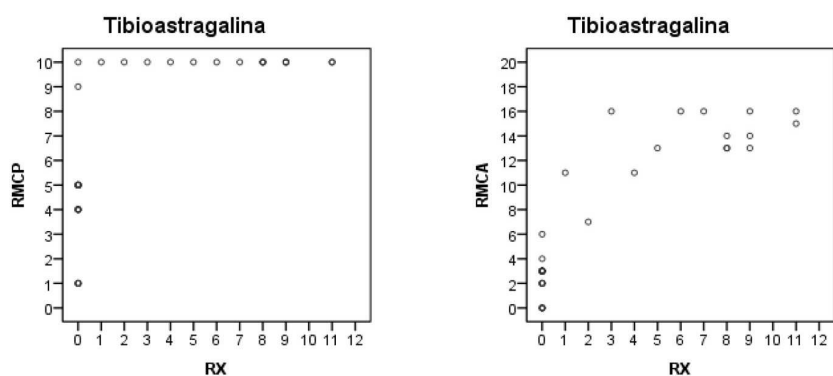


Gráfico 23

4.1.9.3. Correlación entre RXP Y RMC en articulaciones subastragalinas de tobillo

Al igual que en el caso del estudio de correlación de la articulación tibioastragalina, se incluyen todos los casos, por el mismo motivo.

Podemos observar que existe una correlación alta ($r: 0,855$) entre RXP y RMCA, en las articulaciones subastragalinas. Sin embargo, a diferencia de las articulaciones tibioastragalinas, no existe asociación lineal significativa entre RXP y RMCP. Sin embargo, hay que destacar que únicamente se disponen de 13 casos para el cálculo del coeficiente de correlación, por lo que los resultados obtenidos hay que interpretarlos con cautela. Con este número de datos la correlación ha de ser alta para que salga significativa (Tabla 41).

Tabla 41. Correlación RXP-RMC en articulaciones subastragalinas.

CORRELACIÓN ENTRE RXP y RMC EN ARTICULACION SUBASTRAGALINA		
	RMCP	RMCA
Coef. Spearman	0,471	0,855
Significación	0,104	0,000
n	13	13

Como también sucedía para las articulaciones tibioastragalinas, al correlacionar RXP con RMCP se aprecia que existen valores 0 en RXP que toman valores distinto de 0 en RMCP, sin embargo, todos los valores distinto de 0 en RXP toman valor 10 en RMCP. Sin embargo, al correlacionar RXP con RMCA, sigue

ocurriendo que valores 0 de RXP toman valores distinto de 0 en RMCA, pero los valores de RXP distinto de 0 toman distintos valores en la escala RMCA.

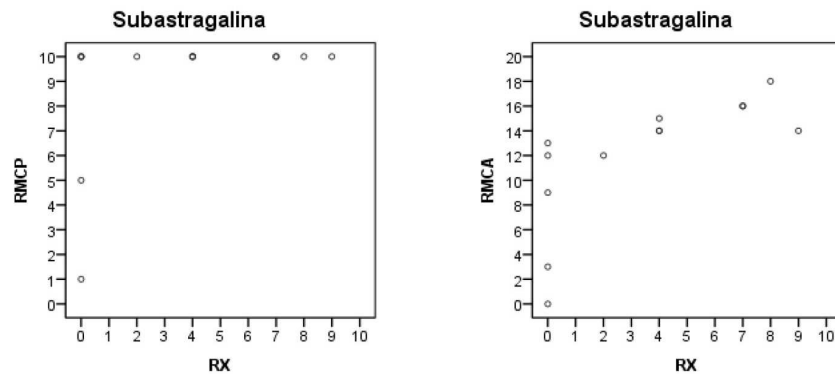


Gráfico 24

4.1.9.4. Diferencia entre RXP y las escalas RMCP Y RMCA según tipo de articulación del tobillo afectada: tibioastragalina/subastragalina

Para ello se calcula las variables diferencia RMCP-RXP y RMCA-RXP, y se va a realizar un estudio bivariante para analizar si existen diferencias en los resultados obtenidos en ambas variables según el tipo de articulación: tibioastragalina o subastragalina.

Viendo el p -valor=0,106 ($>0,05$) de la prueba t de Student para muestras independientes se observa que no existen diferencias significativas en la diferencia entre las escalas RMCP y RXP según tipo de articulación afectada: tibioastragalina o subastragalina. Podemos apreciar descriptivamente que tanto la media como la mediana y el gráfico de cajas, los valores de RMCP-RXP son más elevados en la articulación subastragalina que en la tibioastragalina, pero sin embargo, no se obtienen resultados significativos. Quizá pueda ser debido a la escasez de datos en la articulación subastragalina (13 casos) que no permiten obtener resultados concluyentes (Tabla 42).

Tabla 42. Comparación de la variable RMCP-RXP según tipo de articulación del tobillo.

RMCP-RXP – Articulación de TOBILLOS					
TIPO ARTICULACIÓN	n	Media	Desv. típica	Mediana	Significación t de Student
Tibioastragalina	35	3,91	2,72	4	0,106
Subastragalina	13	5,46	3,33	6	
TOTAL	48	4,33	2,94	5	

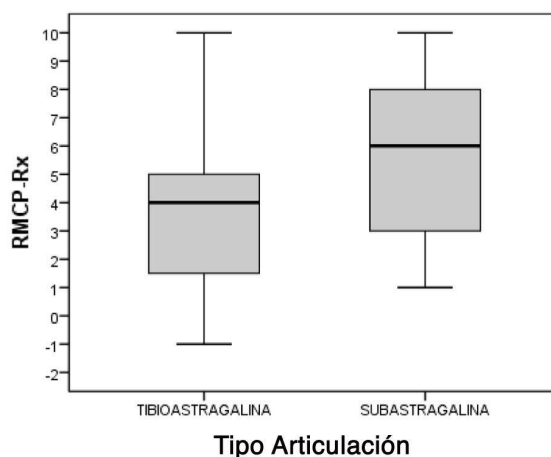


Gráfico 25

En cambio valorando la diferencia RMCA-RXP y viendo el p -valor=0,001 ($\leq 0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que sí existen diferencias significativas en la diferencia entre las escalas RMCA y RXP según tipo de articulación afectada: tibioastragalina o subastragalina. Observando el gráfico y las estadísticas descriptivas en cada tipo de articulación, se aprecia que los valores de la diferencia entre RMCA y RXP son mayores en las articulaciones subastragalinas (Tabla 43).

Tabla 43. Comparación de la variable RMCA-RXP según tipo de articulación del tobillo.

RMCA-RXP – Articulación de TOBILLOS					
TIPO ARTICULACION	n	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Mann-Whitney
Tibioastragalina	35	4,31	3,03	3	0,001
Subastragalina	13	8,54	3,69	10	
TOTAL	48	5,46	3,70	5	

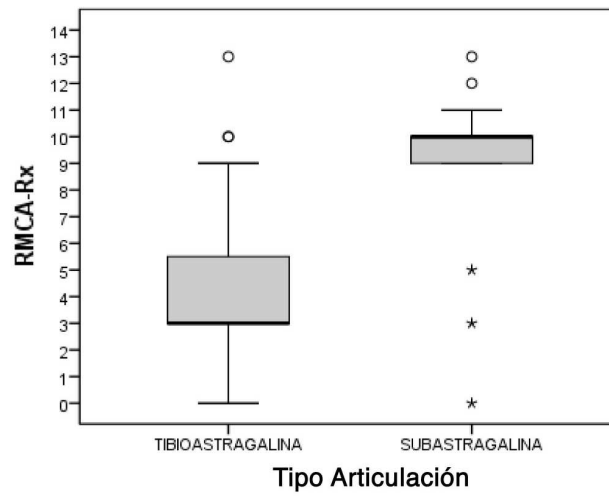


Gráfico 26

4.2. ESTUDIO EVOLUTIVO

4.2.1. Estudio evolutivo a medio plazo

Se muestra un gráfico de la evolución entre el primer y segundo control en el tiempo en cada paciente y articulación para RMCP y otro para RMCA.

A continuación, se presentan estadísticas descriptivas de esta evolución (Tablas 44 y 45).

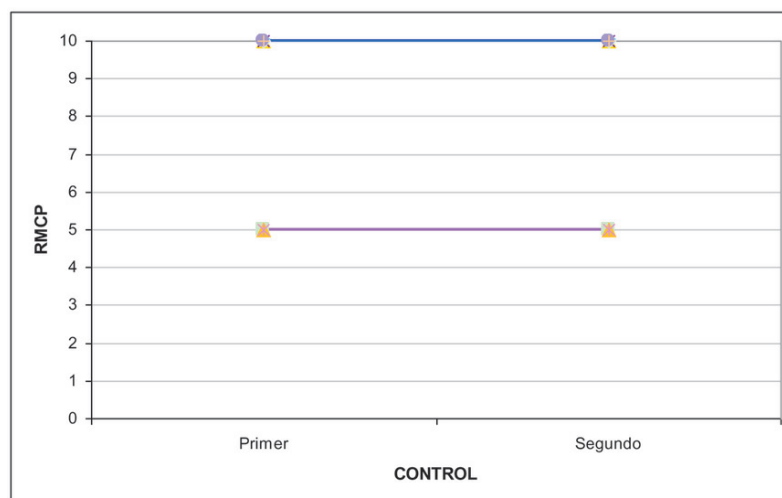


Gráfico 27

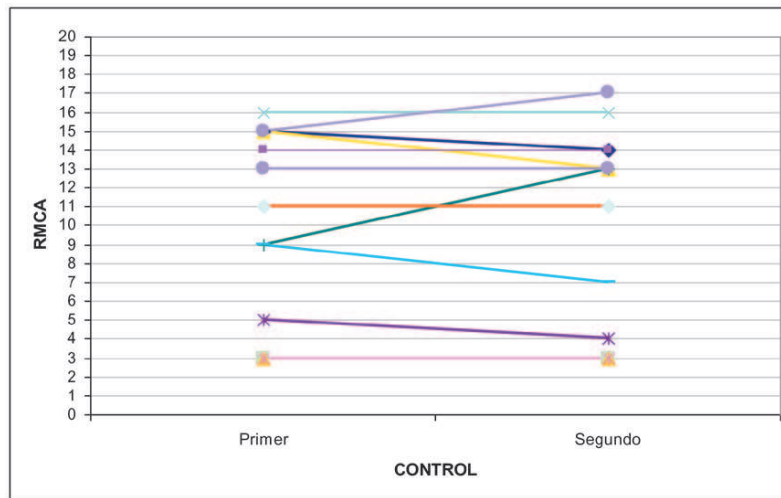


Gráfico 28

Tabla 44. Estadística descriptiva evolución a medio plazo (RMCP).

RMCP						
CONTROL	Frecuencia	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desv. típica
Primer	14	5	10	8,57	10	2,34
Segundo	14	5	10	8,57	10	2,34
Cambio	14	0	0	0,00	0	0,00

Tabla 45. Estadística descriptiva evolución a medio plazo (RMCA).

RMCA						
CONTROL	Frecuencia	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desv. típica
Primer	14	3	16	9,57	10	5,24
Segundo	14	3	17	9,57	12	5,43
Cambio	14	-2	4	0,00	0	1,52

Podemos observar que la escala RMCP es constante entre ambos controles.

4.2.1.1. Comparación de las escalas RMCP y RMCA entre dos controles a medio plazo

Al ser la escala RMCP constante a corto plazo, no se puede aplicar inferencia para esta escala por lo que solo se muestra la comparación con la escala RMCA. Destacar que sólo se disponen de 14 casos, un número escaso para obtener resultados concluyentes en la inferencia.

Tabla 46. Análisis cualitativo evolución a medio plazo (RMCA).

RMCA Segundo control-Primer control (cualitativa)		
	Frecuencia	%
Menor puntuación (< 0)	4	28,6
Constante (0)	8	57,1
Mayor puntuación (>0)	2	14,3
Total	14	100,0

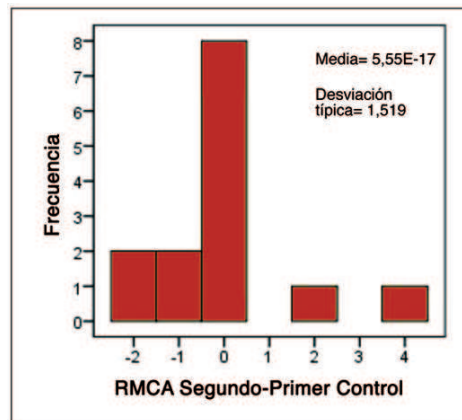


Gráfico 29

Viendo el p -valor=1,000 ($>0,05$) de la prueba de Rangos de Signos de Wilcoxon se observa que no existen diferencias significativas en RMCA entre los dos controles a medio plazo (tabla 47). Únicamente destacar, que más de la mitad de los casos (57,1%) no cambian el valor de la escala entre los dos controles, y aquellos que cambian, en torno a un 28% los valores son más bajos en el segundo control que en el primero y un 14% a la viceversa.

Tabla 47. Comparación evolución a medio plazo (RMCA).

RMCA					
	n	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Wilcoxon
Primer Control	14	9,57	5,24	10	1,000
Segundo Control	14	9,57	5,43	12	
Segundo - Primer	14	0,00	1,52	0	

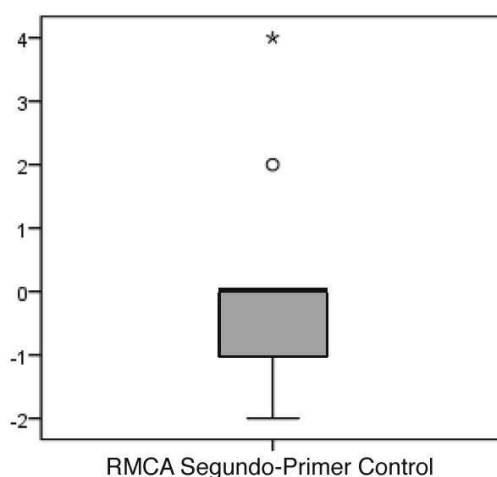


Gráfico 30

4.2.1.2. Comparación de las escalas RMCP y RMCA entre dos controles a medio plazo según tipo de profilaxis

Al igual que en el aparato anterior, los valores constantes en la escala RMCP impiden su utilización.

Viendo el p -valor=0,791 ($>0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que no existen diferencias significativas en el cambio de la escala RMCA entre ambos controles según profilaxis. Es decir, apreciamos que RMCA es más alta en profilaxis secundaria que en primaria en ambos controles en el tiempo, pero la diferencia de la escala entre el segundo y el primero control es significativamente similar independientemente de la profilaxis (Tabla 48).

Por otra parte, los dos casos de profilaxis primaria permanecen constantes en ambos controles.

Tabla 48. Comparación evolución a medio plazo según tipo de profilaxis (RMCA).

RMCA Segundo control-Primer control según tipo de profilaxis						
Profilaxis	RMCA	N	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Mann-Whitney
Primaria	1º control	2	3,00	0,00	3	0,791
	2º control	2	3,00	0,00	3	
	Diferencia	2	0,00	0,00	0	
Secundaria	1º control	12	10,67	4,83	12	
	2º control	12	10,67	5,07	13	
	Diferencia	12	0,00	1,65	0	
TOTAL	Diferencia	14	0,00	1,52	0	

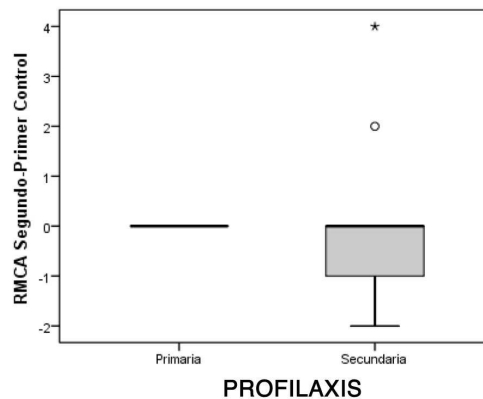


Gráfico 31

4.2.1.3. Comparación de las escalas RMCP y RMCA entre dos controles a medio plazo según tipo de hemofilia

En la escala RMCP no se puede realizar por que los valores son constantes en ambos controles.

El p -valor=0,733 ($>0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes indica que no existen diferencias significativas en el cambio de la escala RMCA entre ambos controles según tipo de hemofilia (Tabla 49).

Tabla 49. Comparación evolución a medio plazo según tipo de hemofilia (RMCA).

RMCA Segundo control-Primer control según tipo de hemofilia						
HEMOFILIA	RMCA	N	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Mann-Whitney
A	1º control	10	11,00	5,27	14	0,733
	2º control	10	10,80	5,41	13	
	Diferencia	10	-0,20	1,03	0	
B	1º control	4	6,00	3,46	6	
	2º control	4	6,50	4,73	5	
	Diferencia	4	0,50	2,52	0	
TOTAL	Diferencia	14	0,00	1,52	0	

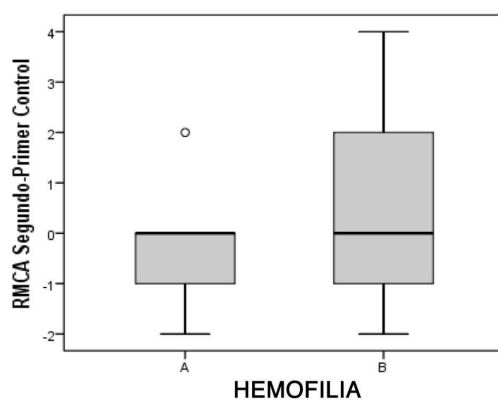


Gráfico 32

4.2.2. Estudio evolutivo global

Se dispone de 34 casos correspondientes a todas aquellas articulaciones en las que se han realizado al menos dos estudios evolutivos en cualquier intervalo de

tiempo (primer-último control), correspondiente a las articulaciones disponibles en la base de datos 4.

A continuación se muestra un gráfico de la evolución entre el primer y último control en el tiempo de cada articulación para RMCP y para RMCA y se presentan estadísticas descriptivas de esta evolución (Tablas 50 y 51).

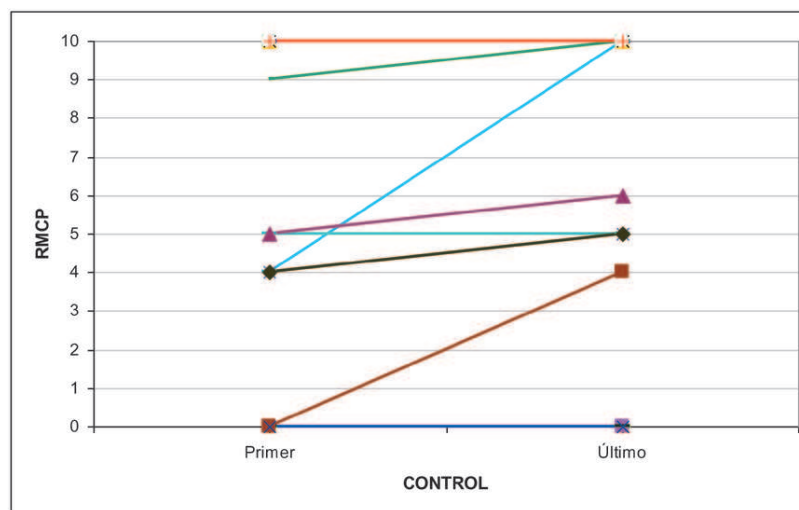


Gráfico 33

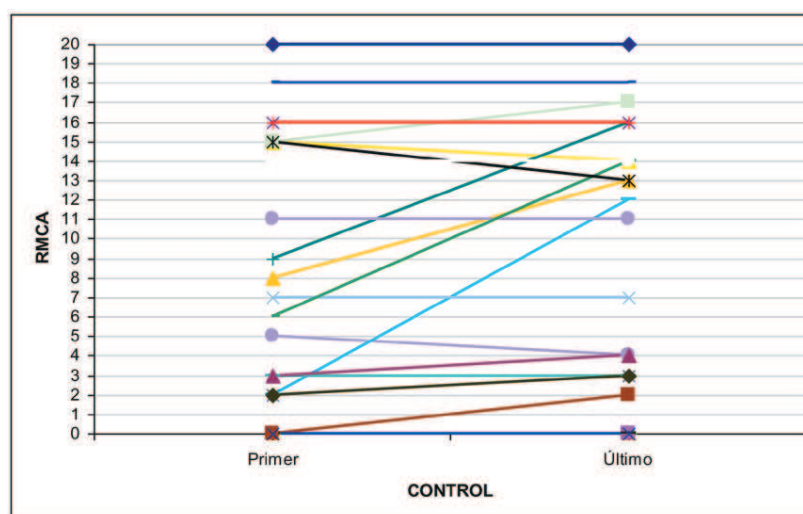


Gráfico 34

Tabla 50. Estadística descriptiva evolución global (RMCP).

RMCP						
CONTROL	Frecuencia	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desv. típica
Primer	34	0	10	5,18	5	4,58
Último	34	0	10	5,59	6	4,57
Cambio	34	0	6	0,41	0	1,23

Tabla 51. Estadística descriptiva evolución global (RMCA).

RMCA						
CONTROL	Frecuencia	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desv. típica
Primer	34	0	20	6,03	3	6,77
Último	34	0	20	6,94	4	7,01
Cambio	34	-2	10	0,91	0	2,64

4.2.2.1. Comparación de las escalas RMCP y RMCA entre el primer y último control

Se quiere analizar si hay diferencias en las escalas RMCP y RMCA entre la primera y última exploración realizada a lo largo del tiempo de seguimiento de su historial.

a) Comparación en el cambio de RMCP entre el primer y último control

Tabla 52. Análisis cualitativo evolución global (RMCP).

RMCP Último control-Primer control (cualitativa)		
	Frecuencia	%
Menor puntuación (< 0)	0	0,0
Constante (0)	28	82,4
Mayor puntuación (>0)	6	17,6
Total	34	100,0

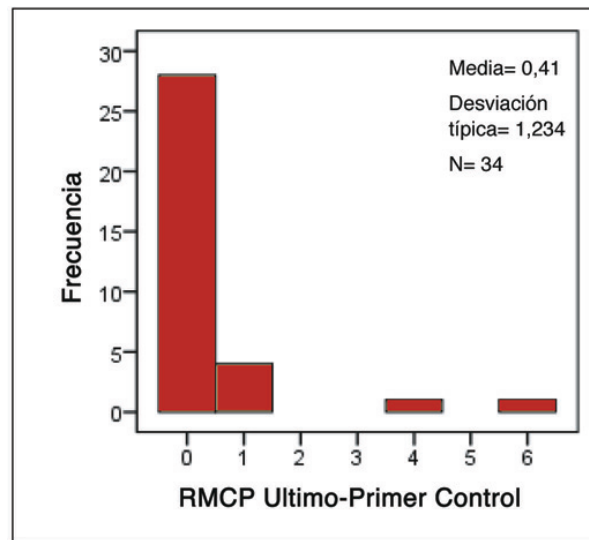


Gráfico 35

Viendo el $p\text{-valor}=0,031 (\leq 0,05)$ de la prueba de Rangos de Signos de Wilcoxon se observa que existen diferencias significativas en RMCP entre el último y el primer control (tabla 53). Observando los gráficos y las estadísticas descriptivas en cada exploración, se aprecia que los valores de la escala en el último control son mayores que en el primer control. Únicamente destacar que un porcentaje alto de los casos (82,4%) no cambian el valor de la escala entre los dos controles, y aquellos que cambian, tienen valores más altos en el último que en el primer control.

Tabla 53. Comparación estudio evolutivo global (RMCP).

RMCP Último control-Primer control (cualitativa)		
	Frecuencia	%
Menor puntuación (< 0)	0	0,0
Constante (0)	28	82,4
Mayor puntuación (>0)	6	17,6
Total	34	100,0

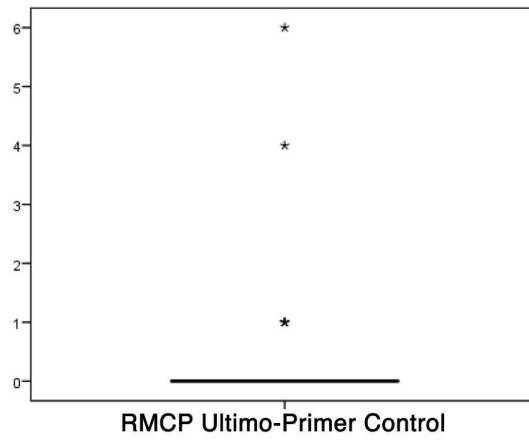


Gráfico 35

b) Comparación en el cambio de RMCA entre el primer y último control

Tabla 54. Análisis cualitativo evolución global (RMCA).

RMCA Último control-Primer control (cualitativa)		
	Frecuencia	%
Menor puntuación (< 0)	4	11,8
Constante (0)	21	61,8
Mayor puntuación (>0)	9	26,5
Total	34	100,0

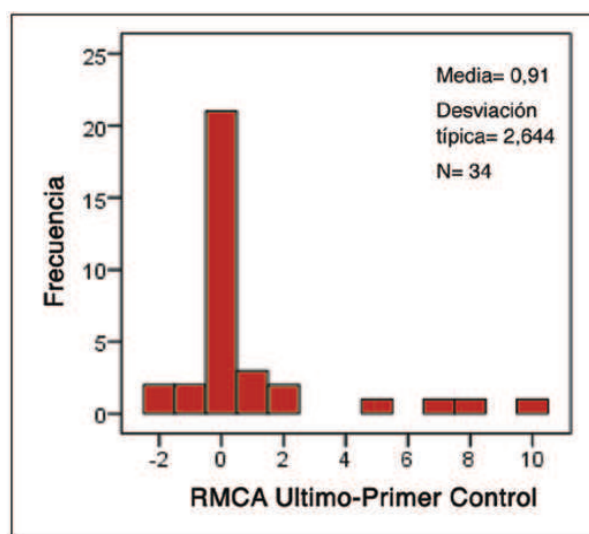


Gráfico 37

Viendo el p -valor=0,094 ($>0,05$) de la prueba de Rangos de Signos de Wilcoxon se observa que no existen diferencias significativas en RMCA entre el último y el primer control (Tabla 55).

Tabla 55. Comparación evolución global (RMCA).

RMCA					
	N	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Wilcoxon
Primer Control	34	6,03	6,77	3	0,094
Último Control	34	6,94	7,01	4	
Último - Primer	34	0,91	2,64	0	

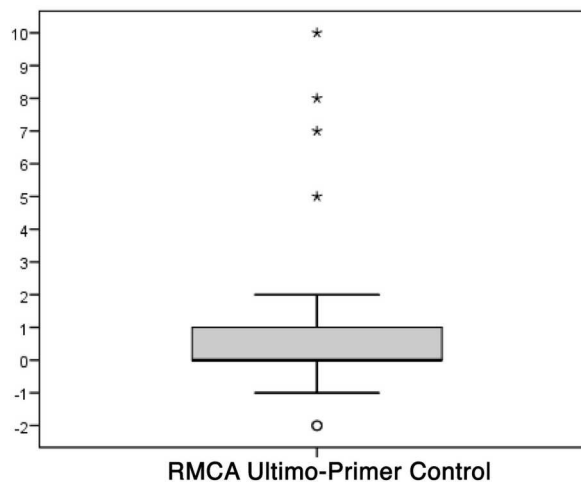


Gráfico 38

4.2.2.2. Comparación de las escalas RMCP Y RMCA entre el primer y último control según tipo de profilaxis

Se quiere analizar si existe diferencias en las escalas RMCP y RMCA entre la primera y última exploración realizada a lo largo del tiempo de seguimiento de su historial, según tipo de profilaxis: primaria y secundaria.

a) Comparación en el cambio de RMCP entre el primer y último control según tipo de profilaxis

El p -valor=0,029 ($\leq 0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras inde-

pendientes demuestra que existen diferencias significativas en el cambio de la escala RMCP entre ambos controles según profilaxis (Tabla 56). Observando el gráfico y las estadísticas descriptivas en cada grupo, apreciamos, por un lado, que RMCP es más alta en profilaxis secundaria que en primaria en ambos controles en el tiempo, y por otro, la diferencia de la escala entre el último y el primero control es significativamente mayor en profilaxis primaria que en secundaria, aunque la mayor parte de las diferencias, en primaria, es de una unidad.

Tabla 56. Comparación evolución global según tipo de profilaxis (RMCP).

RMCP Último-Primer según tipo de profilaxis						
Profilaxis	RMCP	n	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Mann-Whitney
Primaria	1º control	9	1,44	2,19	0	0,029
	Control final	9	2,22	2,68	0	
	Diferencia	9	0,78	1,30	0	
Secundaria	1º control	25	6,52	4,49	10	
	Control final	25	6,80	4,54	10	
	Diferencia	25	0,28	1,21	0	
TOTAL	Diferencia	34	0,41	1,23	0	

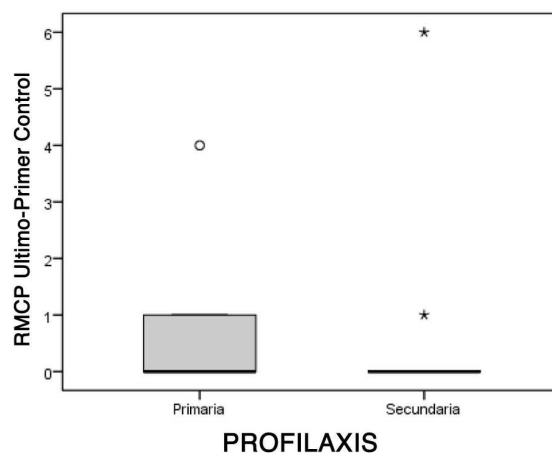


Gráfico 39

b) Comparación en el cambio de RMCA entre el primer y último control según tipo de profilaxis

Viendo el p -valor=0,219 ($>0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que no existen diferencias significativas en el cambio de la escala RMCA según profilaxis (tabla 57) Es decir, apreciamos que RMCA es más alta en profilaxis secundaria que en primaria en ambos controles en el tiempo, pero la diferencia de la escala entre el último y el primero control es significativamente similar independientemente de la profilaxis.

Tabla 57. Comparación evolución global según tipo de profilaxis (RMCA)

RMCA Último-Primer según tipo de profilaxis						
Profilaxis	RMCA	n	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Mann-Whitney
Primaria	1º control	9	0,78	1,20	0	0,219
	Control final	9	1,33	1,66	0	
	Diferencia	9	0,56	0,73	0	
Secundaria	1º control	25	7,92	6,96	7	
	Control final	25	8,96	7,12	12	
	Diferencia	25	1,04	3,06	0	
TOTAL	Diferencia	34	0,91	2,64	0	

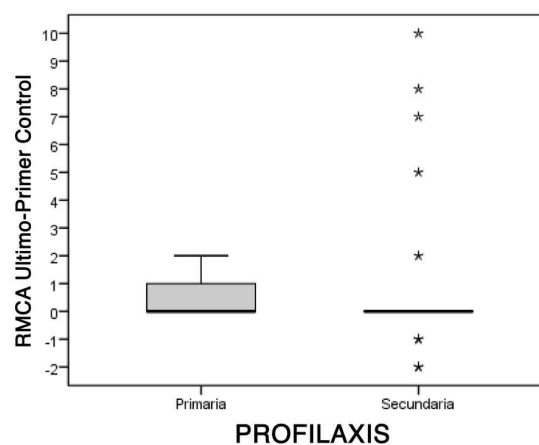


Gráfico 40

4.2.2.3. Comparación de las escalas RMCP Y RMCA entre el primer y último control según tipo de hemofilia

Para analizar si existe diferencias en las escalas RMCP y RMCA entre la primera y última exploración realizada, según tipo de hemofilia: A y B ha sido otra vez necesario estudiar el cambio de las escalas entre ambos controles.

a) Comparación en el cambio de RMCP entre el primer y último control según tipo de hemofilia

Viendo el p -valor=0,763 ($>0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se aprecia la ausencia de diferencias significativas en el cambio de la escala RMCP entre ambos controles según hemofilia (Tabla 58).

Tabla 58. comparación evolución global según tipo de hemofilia (RMCP).

RMCP Último-Primer según tipo de hemofilia						
HEMOFILIA	RMCP	n	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Mann-Whitney
A	1º control	24	4,71	4,78	4	0,763
	Control final	24	5,00	4,67	5	
	Diferencia	24	0,29	0,86	0	
B	1º control	10	6,30	4,08	7	
	Control final	10	7,00	4,22	10	
	Diferencia	10	0,70	1,89	0	
TOTAL	Diferencia	34	0,41	1,23	0	

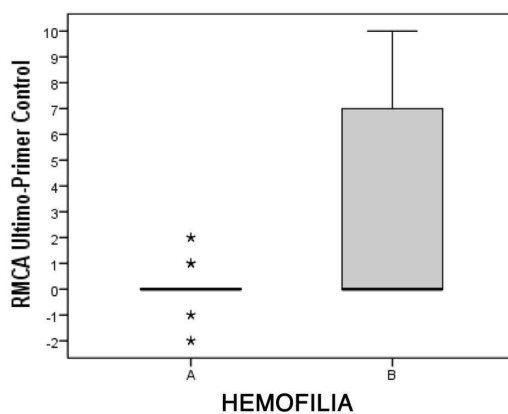


Gráfico 41

b) Comparación en el cambio de RMCA entre el primer y último control según tipo de hemofilia

Viendo el p -valor=0,054 ($>0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que no existen diferencias significativas en el cambio de la escala RMCA entre ambos controles según hemofilia (Tabla 59). Sin embargo, podemos apreciar que el valor de p está muy cerca del punto crítico.

Tabla 59. Comparación evolución global según tipo de hemofilia (RMCA).

RMCA Último-Primer según tipo de hemofilia						
HEMOFILIA	RMCA	n	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Mann-Whitney
A	1º control	24	6,21	7,36	2	0,054
	Control final	24	6,25	7,13	3	
	Diferencia	24	0,04	0,95	0	
B	1º control	10	5,60	5,40	5	
	Control final	10	8,60	6,80	10	
	Diferencia	10	3,00	4,06	0	
TOTAL	Diferencia	34	0,91	2,64	0	

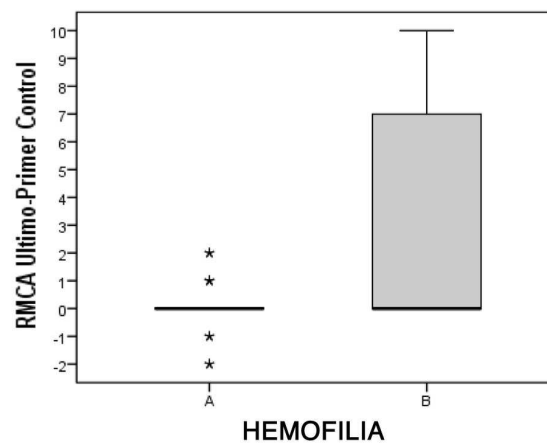


Gráfico 42

4.3. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE ARTICULACIONES CON AFECTACION SUBCLINICA

De 58 articulaciones que no han tenido evidencia clínica de sangrado (hemos eliminado las articulaciones en las que no teníamos una historia clínica completa/fiable) en 8 de ellas se aprecia afectación articular mediante RM. Todas ellas corresponden a tobillos.

Son 8 articulaciones correspondientes a 5 pacientes: 4 de ellos padecen hemofilia A (3 grave y uno moderada) y un paciente presenta hemofilia B grave.

Todos los pacientes están en tratamiento con profilaxis secundaria. Uno de los pacientes presenta inhibidor y otro de ellos ha dejado el tratamiento.

De las 8 articulaciones en 7 de ellas únicamente se aprecian depósitos de hemosiderina e hipertrofia sinovial, la mayoría en cuantía moderada, excepto en un caso en que los depósitos eran minúsculos. Solo hay una articulación que presenta afectación osteocondral. Pertenece a un paciente con hemofilia A grave en profilaxis secundaria. Presenta una lesión osteocondral en tibia distal con formación de un quiste y fisuración condral de espesor completo. En el control evolutivo el quiste ha aumentado de tamaño, en cambio hay menos hemosiderina que en el primer control.

La valoración mediante RX fue normal en todos los casos. (Tabla 60).

Tabla 60. Afectación subclínica.

PACIENTE	ARTICULACION	AÑO ESTUDIO	RXP	RMD	RME	RMCP	RMCA
1	TI	2006		10	4(0:1:0)	10	5
1	TI	2010	0	10	5(0:0:0)	10	4
2	TI	2010	0	5	0(2:3:3)	5	3
3	TD	2009	0	5	0(0:3:3)	5	3
3	TI	2009	0	4	0(0:2:2)	4	3
4	TD	2008		5	0(0:3:3)	5	3
4	TD	2011	0	5	0(0:3:3)	5	3
4	TI	2008		5	0(0:3:3)	5	3
4	TI	2011	0	5	0(0:3:3)	5	3
5	TD	2009	0	4	0(0:1:1)	4	2
5	TI	2009	0	4	0(0:1:1)	4	2

RXP: escala de Pettersson de RX, RMD: escala de Denver de RM, RME: escala europea de RM, RMCP: escala compatible progresiva de RM, RMCA: escala compatible aditiva de RM.

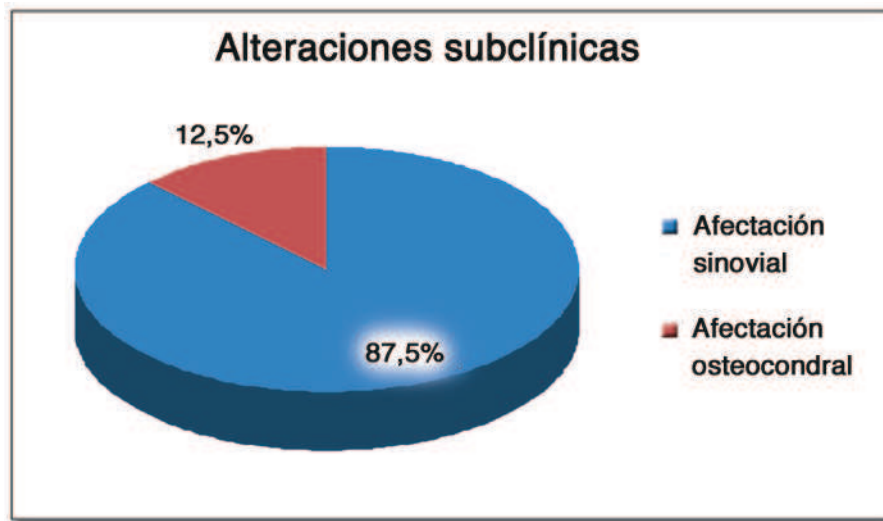


Gráfico 43. Alteraciones subclínicas.



5. DISCUSION

5. DISCUSIÓN

Las técnicas de diagnóstico por imagen juegan un papel fundamental en la valoración de la artropatía de los pacientes con hemofilia, junto con la valoración clínica de los sangrados y la valoración ortopédica de las articulaciones. De las pruebas de diagnóstico por imagen, la prueba de referencia clásica ha sido la RX. El sistema de puntuación de Pettersson, recomendado por la WFH, permite seguir la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo. Sin embargo, especialmente en las fases iniciales de la AH, las radiografías convencionales son negativas, siendo necesarios sistemas radiológicos capaces de detectar el daño articular en una fase inicial, como la RM, posibilitando la monitorización de los cambios precoces, como los que ocurren en niños en profilaxis.

La RM, debido a la excelente resolución de contraste, actualmente es la prueba de referencia para valorar las alteraciones en las estructuras de partes blandas como la sinovial, además de demostrar las lesiones iniciales osteocondrales, de valoración no adecuada mediante RX. La utilidad de la RM en la AH ha quedado ampliamente reflejada en la bibliografía, desde finales de los años 80 ¹⁰⁸.

No existe una escala de puntuación radiológica universal para cuantificar el daño articular por RM, y hasta la presente fecha se siguen publicando nuevas escalas de valoración ^{117, 119, 184, 185}. De las muchas escalas descritas hasta la fecha, las escalas más utilizadas han sido la RMD, RME y RMC, en orden cronológico ascendente. Estas escalas utilizan diferentes estrategias de valoración, tanto progresivas como aditivas, complementándose entre sí. La RMC, desarrollada por el Grupo Internacional de Estudio de Profilaxis permite aunar las ventajas de ambas estrategias. El diseño de la RME, con varios "ítems" independientes, aunque visualmente es muy demostrativa del grado lesional; sin embargo, dificulta su análisis estadístico más allá del descriptivo, por lo que no la hemos utilizado de cara al análisis inferencial.

Hay varios estudios que comparan las distintas escalas de RM para comprobar su fiabilidad, validez o la correlación intra e interlector ^{116, 186-188}, encontrando una alta fiabilidad inter e intralector para la RMC ^{187, 189} y una fiabilidad comparable entre la RMD y RME ¹⁸⁸.

Aunque no existe un protocolo técnico estandarizado de RM en la AH, queda claro que resulta imprescindible la realización de técnicas EG para valorar la presencia de depósitos de hemosiderina dentro de la articulación, habiéndose realizado recomendaciones a este respecto ¹⁸⁴. En el protocolo técnico de nuestro centro realizamos tanto una secuencia eco de gradiente-2D (EG2D) para valorar estos depósitos, como una secuencia 3D-SPGR, óptima para valorar el estado del cartílago articular ¹⁹⁰. Las secuencias 3D SPGR con supresión grasa tienen una elevada resolución espacial, con un grosor en nuestro protocolo de 2 mm, lo que permite identificar pequeñas úlceras condrales de espesor completo, visibles como defectos de baja señal que contrastan con la elevada señal de fondo del cartílago articular característica en este tipo de secuencias EG. Estas secuencias identifican la elevada asociación entre quistes subcondrales o edema medular óseo y pequeñas úlceras de espesor completo en el cartílago subyacente, las cuales pasarían desapercibidas en un estudio realizado únicamente con las secuencias FSE habituales. Por este motivo, en nuestras series, existe una elevada proporción de casos con lesiones osteocondrales focales y una puntuación máxima en las escalas de valoración por RM progresivas, como la RMD y la RMCP (10 puntos). Es por ello necesario utilizar también escalas que discriminen entre estas lesiones osteocondrales focales aisladas y las lesiones multifocales o difusas, como cabe esperar en la evolución fisiopatológica de la AH, lo que sí permite realizar la RME y la RMCA, más adecuadas en la monitorización de la artropatía.

No existe tampoco un protocolo universal respecto a las articulaciones que deben estudiarse en RM. Las estrategias varían entre aquellas que realizan estudio de las 6 articulaciones que suelen mostrar clásicamente afectación articular (rodillas, tobillos y codos) y pautas más conservadoras que utilizan otros criterios, como la definición de articulaciones diana, las articulaciones con sospecha de sangrado o con sintomatología dolorosa. La disponibilidad de la RM, las preferencias del hematólogo, la posibilidad de modificar o no la pauta de tratamiento en función de los hallazgos y el comportamiento variable de la enfermedad, son algunos de los factores que influyen en la variabilidad en cuanto al uso de la RM. La misma variabilidad existe en cuanto al seguimiento de los pacientes, sin una

pauta universal en cuanto al número de articulaciones a estudiar ni el intervalo de tiempo entre los estudios. Se hace necesario por tanto unas recomendaciones o guías que justifiquen la forma de utilizar la RM en estos pacientes.

VALORACION ARTICULAR

En nuestro estudio hemos evaluado mediante la escala RXP y las escalas de RMD, RME y RMC 117 articulaciones que corresponden a 51 rodillas (43,58%), 58 tobillos (49,57%) y 8 codos (6,83%), correspondientes a estudios de 29 pacientes, realizados entre los años 1998 y 2011. Los criterios de selección para la realización de RM no han sido homogéneos a lo largo de este periodo, ya que incluyen tanto articulaciones con evidencia clínica de sangrado como articulaciones sin historia de hemartrosis. La articulación con mayor frecuencia de afectación de las estudiadas en RM, excluyendo derrames aislados, ha sido el tobillo (70,58%), seguido de rodillas (15,68%) y codos (13,72%). Esto es llamativo si tenemos en cuenta la frecuencia comparable de realización de estudios de tobillos (49,57%) y de rodillas (43,58%), frente a únicamente un 6,83% de estudios de codos. Si analizamos la prevalencia de afectación articular por RM en cada localización por separado, podemos observar que predomina la afectación de los tobillos (62,06%) sobre las rodillas (15,68%). Es también llamativo que una gran proporción de los codos estudiados mostraron lesiones en RM (87,5%), si bien no puede valorarse la prevalencia real debido a la desproporción de codos estudiados respecto de otras articulaciones, al carecer de criterios homogéneos de selección.

La mayor afectación de los tobillos que hemos observado en nuestra serie concuerda con otros estudios, aunque la frecuencia varía entre las distintas series según criterios de inclusión y las técnicas de imagen o clínicas de detección^{7, 191}. Por el contrario, otros artículos han mostrado una afectación más frecuente de las rodillas o incluso de los codos¹⁹²⁻¹⁹⁴.

Correlación entre RXP y escalas de RM

En el estudio de correlación entre los resultados de la RXP y los resultados de la RMD y la RMC encontramos que existe una correlación alta entre RXP y RMCA ($r: 0,809$) y media-alta entre RXP y RMD, así como entre RXP y RMCP

($r: 0,760$) (ya que en RMD y RMCP se obtuvieron los mismos valores). Cuando la RM es normal la RXP también obtiene siempre una puntuación de 0. Aunque los valores de los coeficientes de correlación de nuestro estudio pueden estar sesgados por la inclusión de pacientes con ausencia de alteraciones en RX y RM, con la exclusión de estos casos, los valores del coeficiente fueron similares ($r: 0,75$ para la correlación entre RXP y RMD y entre RXP y RMCP y $r: 0,86$ para la correlación entre RXP y RMCA).

Hay varios estudios que correlacionan la RXP y las escalas de RM aunque con valores inferiores a los nuestros. Así, Pergantou et al ¹⁰⁵ en uno de sus estudios observaron que la correlación entre la RXP y la RMD ($r: 0,694$) era moderada. Den Uijl et al ¹⁹⁵ también encontraron una correlación más baja entre la escala RXP y la RMCA ($r: 0,41$) y Lundin et al ¹⁸⁴ en un estudio reciente de 2012 obtuvieron una correlación moderada ($r: 0,58$) entre RXP y RMCP y entre RXP y RMCA ($r: 0,63$).

Desde un punto de vista cualitativo cuando en el estudio por RM no encontramos alteraciones, la valoración en RXP también es negativa. Sin embargo, cuando en la RM hay afectación articular en un 47,56% de los casos la RX es normal, lo que demuestra que la RM es una herramienta útil en la valoración de cambios precoces en la AH. Acorde con nuestros resultados en el estudio de Pergantou et al ¹⁰⁵ revisaron 165 articulaciones de las cuales 57 (34,3%) tenían una puntuación de 0 en la RXP, y el 50% de ellas presentaban alteraciones en RM. Esto es similar a lo presentado por Manco Johnson et al ¹⁴¹, en el que más de la mitad de las alteraciones articulares que fueron detectadas por RM no aparecían en RX. Lo mismo sucede en el estudio de Den Uijl et al ¹⁹⁵, con un porcentaje menor, donde en un 30% de articulaciones la RM detectaron anomalías en tejidos blandos y cartílago, mientras que la RX era normal.

Correlación entre las distintas escalas de RM

Al correlacionar las diferentes escalas de RM entre sí encontramos una correlación perfecta positiva entre RMD y RMCP ($r: 1$), es decir, ambas escalas tienen los mismos valores, lo que es lógico dado que ambas son de carácter progresivo y similares, con una puntuación máxima de 10 que indica lesión osteocondral con

ulceración de espesor completo; y una correlación muy alta entre RMD y RMCA y lógicamente, entre RMCP y RMCA ($r: 0,968$). Esta correlación se redujo algo, aunque continuó siendo buena, al eliminar los casos sin afectación radiológica en RM en las escalas RMD/RMCP y RMCA ($r: 0,89$).

Hay varios estudios que comparan las distintas escalas de RM para comprobar su fiabilidad, validez o la correlación intra e interlector ^{116, 186-188} pero no hemos encontrado ningún trabajo similar al nuestro que valore la correlación entre RMD y RMC.

Lundin et al ⁹⁸ en uno de sus estudios correlacionan la RME (los componentes A, e, h y s por separado y la suma total) con la RMD. Obtuvieron una alta correlación ($r: 0,80-0,95$) en todos los componentes excepto en el componente e.

Comparación entre escalas RMCP y RMCA según tipo de profilaxis

En cuanto al tipo de profilaxis, en nuestro estudio se aprecia que existen diferencias significativas en los valores de las escalas RMCP y RMCA. Estas diferencias, no obstante, no pueden atribuirse completamente al tipo de profilaxis debido a la diferente edad del grupo de profilaxis secundaria (la media de edad en el grupo de profilaxis secundaria es de 23,9 años con un rango de 9 a 50 años mientras que la media de edad en el grupo de profilaxis primaria es de 10,75 con un rango de 5 a 19 años). Los valores en ambas escalas son mayores en los casos de profilaxis secundaria que en los del grupo de profilaxis primaria. De las articulaciones con afectación visible en RM un 55,42% (46/83) pertenecen a pacientes en profilaxis secundaria frente a un 14,70% (5/34) de afectación articular en pacientes en profilaxis primaria. Todas las articulaciones afectadas en pacientes con profilaxis primaria tienen afectación únicamente sinovial. Si tenemos en cuenta el porcentaje de pacientes y no de articulaciones, hay un 85,71% (18/21) de pacientes con afectación en alguna de sus articulaciones estudiadas mediante RM en el grupo de profilaxis secundaria frente a un 37,5% (3/8) en el grupo de profilaxis primaria.

Existen pocos trabajos previos que se centren en valorar la gravedad de la afectación por AH en RM en función del tipo de profilaxis. Algunos estudios únicamente mencionan la existencia de cambios menores (valorados mediante RMD

que en nuestro estudio equivaldría a la RMCP puesto que tienen una correlación perfecta positiva) en niños que comenzaron la profilaxis de forma temprana, frente a la existencia de alteraciones más graves en niños que empezaron la profilaxis más tarde¹⁰⁵. Manco-Johnson et al¹⁴¹ dividen a los pacientes en dos grupos, uno con profilaxis y otro con tratamiento a demanda. En la valoración mediante RMD observaron que en el grupo de profilaxis el 93% tenían en sus 6 articulaciones una RM normal frente a un 55% en el grupo a demanda. De los pacientes con daño articular valorado mediante RM un 45% pertenecían al grupo a demanda frente a un 7% del grupo en profilaxis.

Por el contrario hay numerosas publicaciones que comparan grupos de pacientes con distintos regímenes de tratamiento con la valoración mediante RXP. En el estudio epidemiológico de Aznar⁷ la prevalencia de artropatía fue del 5,1% entre pacientes con profilaxis primaria, mientras que es del 31,1% en pacientes sin este tipo de profilaxis (incluye profilaxis secundaria y tratamiento a demanda). Fischer et al¹⁹⁶ comparó dos grupos de pacientes, uno de 49 pacientes tratados con profilaxis frente a otro grupo de 106 pacientes con tratamiento a demanda. Los pacientes en profilaxis (sin especificar tipo de profilaxis) tuvieron menos sangrados por año, una mayor proporción de pacientes sin sangrado articular, menor puntuación en escalas clínicas y menor afectación en la RXP (mediana de 7 puntos en pacientes en profilaxis frente a 16 puntos en pacientes a demanda), similar al estudio de Martín-Fuertes¹⁴³ ya citado. Gringeri et al¹⁹⁴ en un reciente estudio observaron que la RXP presentaba signos de artropatía en 6 pacientes (29%) del grupo de profilaxis y en 14 (74%) del grupo a demanda. Kreuz et al¹⁹⁷ estudiaron 21 pacientes hemofílicos mediante RXP y "score" ortopédico observando mayores puntuaciones en el grupo de pacientes con profilaxis secundaria. Lo mismo que sucede en el trabajo de Funk et al¹⁹³ donde también encuentran mayores puntuaciones en RXP en pacientes que comienzan la profilaxis de forma tardía. Así mismo Van Dijk et al¹⁹⁸ observaron que la puntuación en RXP era menor en el grupo de pacientes más jóvenes tratados con profilaxis con un 60% de valoraciones con resultado 0 en RXP frente al grupo de pacientes mayores (con tratamiento a demanda o profilaxis tardía) en el que un solo un 8,2% tenían una puntuación de 0 en la RXP.

En nuestro trabajo, de 117 articulaciones estudiadas, 34 pertenecen a pacientes en profilaxis primaria y 83 a profilaxis secundaria y hemos observado alteraciones radiológicas (con una puntuación en RXP distinta de 0) en un 22,2% (26 articulaciones). Curiosamente todos estos casos pertenecen a articulaciones de pacientes en profilaxis secundaria.

Comparación del número de sangrados según tipo de profilaxis

En cuanto al número de sangrados según tipo de profilaxis también hemos encontrado diferencias significativas ya que los pacientes en profilaxis secundaria han tenido mayor número de sangrados que los pacientes en profilaxis primaria. En nuestro estudio se ha recogido el número total de sangrados de cada paciente hasta la realización del estudio porque nuestro objetivo principal era comparar escalas radiológicas, pero la forma idónea para comparar según el tipo de profilaxis sería el número de sangrados/año en un periodo concreto.

Dentro del grupo de pacientes en profilaxis primaria el 71,87% de las articulaciones no han tenido ningún episodio de sangrado y el 28,13% restante solo han tenido 1 ó 2 episodios de sangrado. En cambio del grupo de pacientes en profilaxis secundaria el 44,87% de las articulaciones no han tenido clínica hemorrágica, el 15,38% han tenido 1 ó 2 episodios de sangrado y el 39,75% han sufrido 3 o más sangrados.

Hay múltiples estudios que comparan el número de sangrados entre los diferentes grupos de tratamiento profiláctico observando un mayor número de sangrados entre los pacientes con profilaxis secundaria o tratamiento a demanda que en los pacientes con profilaxis precoz. Así Nilsson et al ¹⁹⁹ en 1992 describieron mayor número de sangrados en un grupo de pacientes de mayor edad y que habían comenzado la profilaxis más tardíamente, en comparación con un grupo de menor edad que comenzó la profilaxis de forma más precoz entre 1-2 años de edad (número de sangrados de 5,2/año frente a 0,2/año). Aledort et al ²⁰⁰ encontraron que el número de sangrados /año era de 16,5 en un grupo de pacientes a demanda frente a 5,6 en el grupo de pacientes en profilaxis. Por otra parte Van den Berg et al ²⁰¹ dividieron a sus pacientes en grupos según el número de sangrados previo al inicio de la profilaxis, viendo que cuanto antes empieza la pro-

filaxis menor es el número de sangrados (2,6 frente a 5,3). Manco-Johnson et al ¹⁴¹ también valoraron el número de sangrados durante el tiempo que duró su estudio (4 años) y observaron que en el grupo a demanda el número de sangrados era mayor que en el grupo de profilaxis (4,35/año frente a 0,2/año). Tagliaferri et al ¹³⁸ en un trabajo posterior observaron que el número de sangrados/año en adolescentes en profilaxis era de 1,8 frente a un 29,3 en los pacientes con tratamiento a demanda. Este porcentaje en adultos fue de 4,1 en profilaxis frente a 33,9 en el grupo a demanda.

Por otra parte el tratamiento profiláctico se ha ido intensificando con el paso de los años, así Fischer et al ²⁰² valoraron los cambios en la profilaxis en las décadas de los 70, 80 y 90. A medida que se intensifica la profilaxis aumenta el consumo anual de factor, disminuye el número de sangrados (7,7/año en los 70, 5,5/año en los 80 y 2,8/año en los 90) y el "score" radiológico. Hay estudios que valoran la diferencia en el número de sangrados antes y después de la profilaxis. Liesner et al ²⁰³ observaron una disminución considerable pasando de 14,7/año antes de la profilaxis a 1,5/año después de iniciado el tratamiento. En un trabajo anterior de nuestro grupo ¹¹⁷ el número de sangrados/año fue de 3,8 antes de la profilaxis pasando a 0,2 después de la profilaxis, lo que es estadísticamente significativo. También Yee et al ²⁰⁴ observaron que el número de sangrados/año disminuye más en el grupo de profilaxis primaria (0,15/año) que en el de secundaria (0,5/año).

Comparación entre escalas RMCP y RMCA y número de sangrados según tipo de hemofilia

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas entre los valores de RMCP y RMCA según la hemofilia sea A o B. De todas las articulaciones con afectación visible en RM un 50% (10/20) pertenecen a pacientes con hemofilia B frente a un 42,26% (41/97) que pertenecen a pacientes con hemofilia A, por lo que la proporción de prevalencia de afectación articular en RM es similar.

En cuanto al número de sangrados tampoco hay diferencias significativas según los pacientes padezcan hemofilia A o B. Un 52,22% de articulaciones de pacientes con hemofilia A no presentaron clínica de sangrado y un 28,88% tuvieron más de

3 episodios de hemartrosis. En el grupo de pacientes con hemofilia B un 55% de articulaciones no sangraron y de las que lo hicieron un 25% tuvieron 3 o más episodios de hemorragia articular.

Nuestros resultados son acordes con otros estudios que tampoco han encontrado diferencias en cuanto al número de sangrados según el tipo de hemofilia, aunque no hay ningún trabajo que evalúe las diferencias entre hemofilia A y B comparando las escalas de RM. Van Dijk et al¹⁹⁸ observaron mayor número de sangrados en el grupo a demanda (3,6/año frente a 2,9/año) con asociación positiva entre consumo anual de factor y número de sangrados en ambos grupos, pero no se observaron diferencias en el fenotipo clínico entre pacientes con hemofilia A o B. En el estudio de Den Uijl et al²⁰⁵ la edad de comienzo del sangrado (en hemofilia A grave la media de edad del primer sangrado articular fue de 1,9 años y en hemofilia B grave 2,4 años), la intensidad de tratamiento (el uso de profilaxis fue comparable en ambos grupos, 77% en hemofilia A frente a 73% en hemofilia B), el consumo anual de factor y la frecuencia de sangrados, así como el número de artroplastias fue similar en ambos tipos de hemofilia.

Tradicionalmente las manifestaciones clínicas de la hemofilia B han sido consideradas idénticas a la hemofilia A. Sin embargo hay varios estudios recientes que sugieren una diferencia en el fenotipo hemorrágico clínico entre hemofilia A y B, encontrando que los pacientes con hemofilia A grave sangran con mayor frecuencia que los pacientes con hemofilia B grave. Así Pai et al²⁰⁶ observaron que pacientes con hemofilia A sangraban con mayor frecuencia y usaban más factor que aquellos con hemofilia B y Biss et al²⁰⁷ describieron un menor uso profiláctico del FIX en pacientes con hemofilia B, hipotetizando que esa diferencia podría ser debida, entre otras causas, a una diferencia en la gravedad clínica. En su estudio la dosis de factor utilizado en profilaxis en hemofilia A grave fue del 69% frente al 32% en hemofilia B grave.

Santagostino et al²⁰⁸ distinguiendo entre hemofilia A y B observaron que los pacientes con hemofilia B tuvieron el primer sangrado más tarde, menor número de sangrados, menor consumo de factor y menor puntuación en el *score* ortopédico y radiológico si bien esta diferencia en el *score* radiológico no fue estadísticamente significativa.

Hay otros trabajos que aprecian esta diferencia en el fenotipo clínico evaluando la necesidad de cirugía secundaria a artropatía o la tasa de ingresos hospitalarios. Nagel et al ²⁰⁹ observaron que los pacientes con hemofilia A tenían un mayor número de sangrados (14,4/año) que los pacientes con hemofilia B (8,63/año) lo que indica un 40% de diferencia en la frecuencia de sangrado. Además el 14,7% de pacientes con hemofilia A requirieron cirugía para corregir alguna de las complicaciones musculoesqueléticas, mientras que solo lo necesitaron un 4,7% de pacientes con hemofilia B. Tagariello et al ²¹⁰ en un estudio retrospectivo a 268 pacientes hemofílicos a los que realizan 347 intervenciones de artroplastia, observaron que el riesgo en pacientes con hemofilia A que necesitarán una artroplastia es 3 veces más alto que en hemofilia B, sin encontrar diferencias en la localización. Lowe et al ²¹¹ realizaron un estudio para valorar las características demográficas, ingresos hospitalarios y causas de muerte en 282 pacientes hemofílicos en Escocia y observaron que la tasa de admisión global para pacientes con hemofilia A fue 2-3 veces más alta que para hemofilia B con el mismo grado de severidad.

Schulman et al ²¹² elaboraron un "score" HSS (Hemophilia Severity Score) para evaluar la gravedad de la hemofilia. Se compone de 3 "ítems": incidencia anual de sangrados articulares, "score" ortopédico y consumo anual de factor. El HSS fue más alto para hemofilia A grave que para hemofilia B grave aunque no estadísticamente significativo excepto para el consumo de factor.

Correlación entre número de sangrados y escalas radiológicas

En la correlación entre el número de sangrados y los resultados de la valoración de la RXP los coeficientes indican una correlación media-alta (r : 0,723). Cuando el número de sangrados es menor de 3 la valoración con RXP es siempre normal, excepto en un caso/articulación. Sin embargo, cuando el número de sangrados es mayor a 3, la escala RXP detecta siempre signos de artropatía con valores en general medios y altos (rango: 0-11, media 5,86, mediana 7- 8). Por tanto la RX podría utilizarse como prueba radiológica de control en fases avanzadas y no se debería realizar nunca antes de 3 episodios de hemartrosis, ya que la RM discrimina mejor las alteraciones precoces.

Hay varios estudios que encuentran buena correlación entre el número de sangrados y la escala de RXP. Kreuz y Funk ^{193, 197} en sus respectivos trabajos correlacionaron el número de sangrados absolutos hasta el momento del estudio y los valores de la escala RXP antes de iniciar la profilaxis obteniendo una correlación muy alta (r : 0,921 y r : 0,907 respectivamente). En un trabajo posterior Funk et al ⁸⁴ observaron que articulaciones con menos de 3 sangrados no mostraban alteraciones radiológicas, mientras que articulaciones con más de 3 sangrados tenían moderados-graves signos de AH. Con un coeficiente más similar a nuestro estudio Pergantou et al ¹⁰⁵ encontraron una correlación moderada (r : 0,639) entre número de sangrados y RXP. En el trabajo de Fischer et al ²¹³ apreciaron asociación entre RXP y número de sangrados observando que la RXP aumenta un punto por cada 13 sangrados.

Por el contrario también hay algún estudio que no encuentra diferencias significativas entre el número de sangrados y RXP ¹⁹⁴.

La correlación entre número de sangrados y escalas RMC es media-alta (r : 0,726 para la RMCP y r : 0,756 para la RMCA). Cuando no hay sangrado articular el 81,07% de los casos tienen una puntuación de 0 en la escala RMCP, este porcentaje disminuye a un 72,73% cuando los episodios hemorrágicos están entre 1 y 3, pero siempre que el número de hemartrosis supera los 3 episodios todas las articulaciones presentan alteraciones visibles y cuantificables con la RMCP. De forma similar sucede con la RMCA siendo un 86,21% los casos con RMCA normal en articulaciones sin sangrado y un 77,27% cuando hay de 1 a 3 episodios de hemartrosis. En las articulaciones con más de 3 sangrados siempre hay afectación articular valorada con la RMCA.

Así como hay varios trabajos que encuentran una buena correlación entre número de sangrados y RXP también hay estudios que demuestran una buena correlación entre número de sangrados y RM. En el trabajo de Funk et al ⁸⁴ anteriormente citado evaluaron todas las articulaciones con historia de sangrados clínicos (comprobados con ecografía) mediante RM y las valoraron con una escala de RMD modificada. El coeficiente de correlación fue muy alto (r : 0,93) observando mayores alteraciones a partir de 3 sangrados, detectando la RM los cambios de forma más temprana y precisa que la RXP o la exploración física. Por ello Funk

recomienda no hacer screening radiológico en articulaciones con menos de 3 sangrados. El primer y segundo episodio de sangrado podría documentarse mediante ecografía y cuando ocurra el tercer sangrado se podría considerar realizar RM para registrar las primeras alteraciones. Estos resultados son acordes con los de nuestro estudio ya que a partir de tres hemartrosis la RM detectó daño articular, por lo que podría estar justificado realizar RM a partir del tercer sangrado. En cambio resulta difícil establecer la indicación de RM antes de la tercera hemartrosis, aunque hemos observado que pacientes sin clínica hemorrágica presentan alteraciones visibles en RM (un 18,97% valorado mediante RMCP y 13,79% mediante RMCA en el grupo de 0 sangrados, lo que aumenta a un 27,27% y un 22,73% respectivamente en el grupo de 1 a 3 sangrados).

Los resultados de Pergantou et al ¹⁰⁵ también son similares a los nuestros ($r: 0,739$) aunque en su trabajo valoraron solo la escala RMD y articulaciones con una historia previa de más de 3 sangrados. Lundin et al ¹⁸⁴ en una de sus últimas publicaciones obtuvieron una correlación algo más baja ($r: 0,51$ entre número de sangrados y RMCP y $r: 0,59$ entre número de sangrados y RMCA) y valores similares al correlacionar el número de sangrados con una nueva escala ($r: 0,56$ en la valoración de partes blandas y $r: 0,53$ en la valoración osteocondral).

Por el contrario hay estudios que no encuentran buena correlación entre número de sangrados y valoración mediante RM. Lundin et al ²¹⁴ en un estudio anterior de 2005 obtuvieron una correlación baja ($r: 0,39$) con la RMD, así como con los distintos componentes de la RME ($r: 0,34$ para el componente A, $r: 0,33$ en el componente s, $0,39$ para el componente h y $0,38$ para la suma de todos). Den Uijl et al ¹⁹⁵ valoraron por separado rodillas y tobillos con correlaciones muy bajas con la RMCA ($r: 0,16$ en las rodillas y $0,29$ en los tobillos), lo que también sucedió en el estudio de Manco-Johnson ¹⁴¹ ($r: 0,14$).

VALORACION ARTICULAR DE LOS TOBILLOS

El tobillo tiene una anatomía compleja, estando formado a su vez por diferentes articulaciones con distintas características biomecánicas que en su conjunto realizan movimientos combinados en los tres planos de referencia entre la pierna y el pie. La responsabilidad de cada una de las pequeñas articulaciones implicadas en estos movimientos varía además si se realiza bajo condiciones de carga o sin apoyo ²¹⁵.

Frente a este concepto funcional, clásicamente se ha considerado el tobillo como la articulación tibioperoneoastragalina. Esta articulación permite ejecutar fundamentalmente movimientos de charnela en la región maleolar. Esta articulación está formada por la articulación entre la tróclea o cúpula astragalina y la "mortaja" tibioperonea distal, siendo por tanto una suma de las articulaciones anatómicas tibioastragalina y tibioperonea distal. Ambas articulaciones anatómicas comunican entre sí, permitiendo la articulación tibioperonea distal una elasticidad al tobillo debido a la movilidad del maleolo externo. Además este movimiento de flexoextensión, permite efectuar pequeños movimientos en el plano transverso de adducción en el transcurso de la flexión plantar y de abducción en la dorsiflexión.

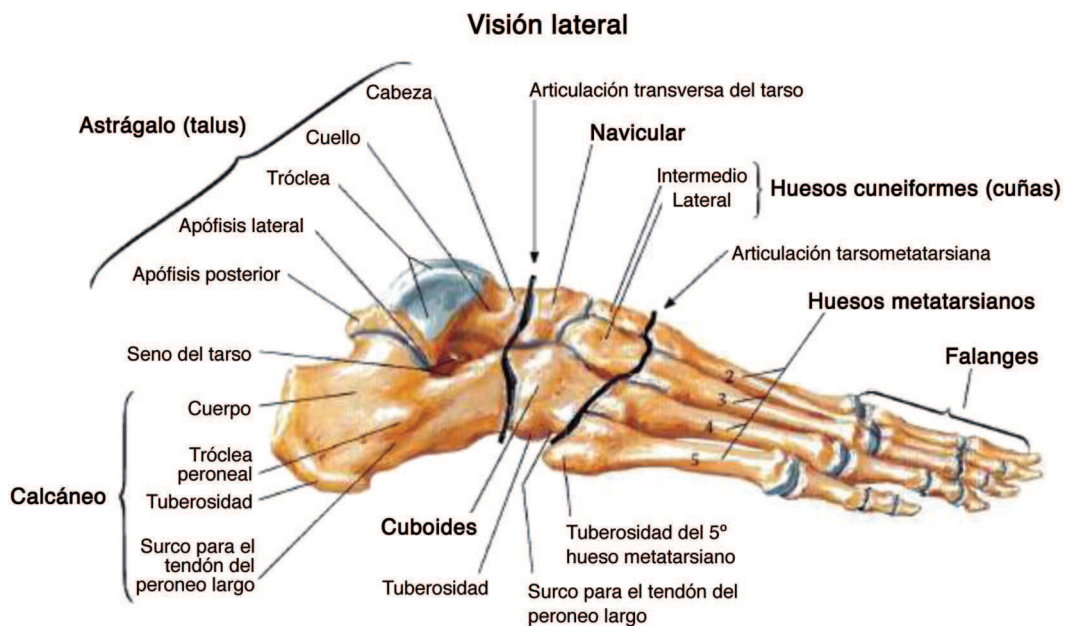


Figura 11. Huesos del pie. Visión lateral. Fuente: Atlas de Anatomía Humana, Netter F, MD ²¹⁶.

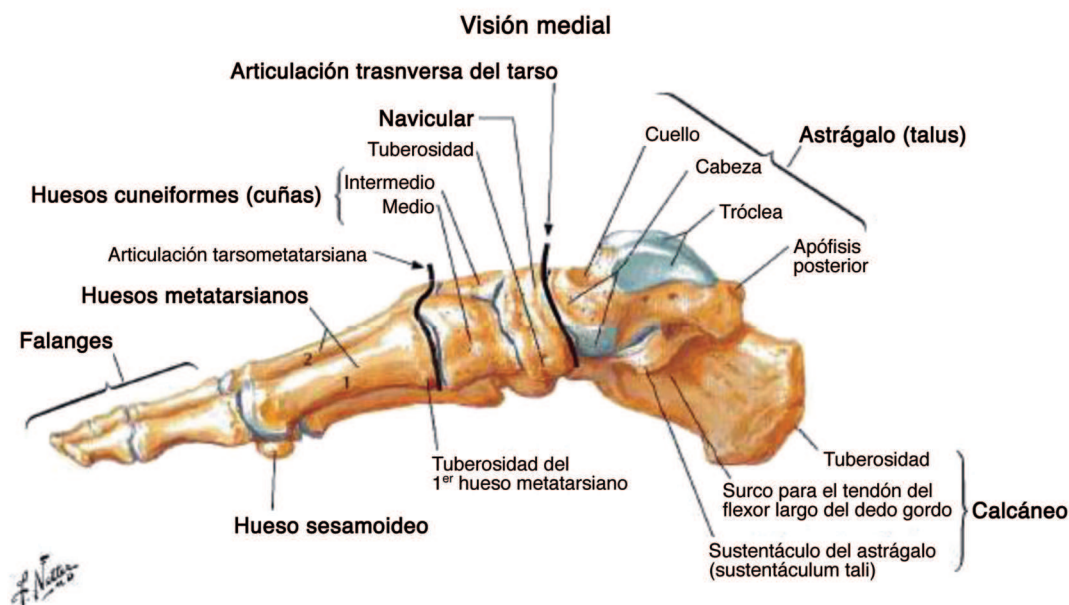


Figura 12. Huesos del pie. Visión medial. Fuente: Atlas de Anatomía Humana. Netter F, MD ²¹⁶

Por otro lado, la articulación subastragalina está formada por las superficies articulares de la porción inferior del astrágalo y la superior del calcáneo, clásicamente considerada dentro del retropié y no formando parte del concepto clásico anatómico de la articulación del tobillo. La articulación subastragalina pueden dividirse en dos grandes cámaras sinoviales, con cápsulas articulares independientes: la articulación calcáneo-astragalina y escafo-calcáneo-astragalina. La articulación calcáneo-astragalina o cámara posterior se encuentra entre la principal superficie articular entre astrágalo y calcáneo (facetas posteriores), por lo que se conoce como articulación subastragalina posterior. Esta cámara posterior comunica en un 25% con el receso posterior tibioastragalino ²¹⁷. La articulación escafo-calcáneo-astragalina o cámara anterior, alberga las facetas articulares anteriores y medias entre calcáneo y astrágalo así como la articulación entre la cabeza del astrágalo y el escafoide (articulación astrágalo-escafoidea propiamente dicha). El ligamento calcáneoescafoideo plantar interviene decisivamente en la construcción de esta cavidad articular, sirviendo de sostén a la cabeza del astrágalo. Esta cámara articular subastragalina anterior funciona como una enartrosis, con tres ejes de movimiento y una cierta analogía con la articulación coxofemoral.

Globalmente considerada, la articulación subastragalina tiene un eje de movimiento principal sagital oblicuo conocido como eje de Henke (hacia arriba, adelante y adentro), formando un ángulo de alrededor de 42° con el plano transversal y de 16° con el plano sagital. Este eje interviene fundamentalmente en los movimientos combinados de inversión (asociación de flexión plantar, adducción y rotación externa del pie) y de eversión (movimiento de flexión dorsal, abducción y rotación interna del pie). (Figura 13)

Las articulaciones accesorias, en la que se incluye la articulación mediotarsiana (Chopart) contribuye funcionalmente a la articulación subastragalina, con el mismo tipo de movimiento ²¹⁸.

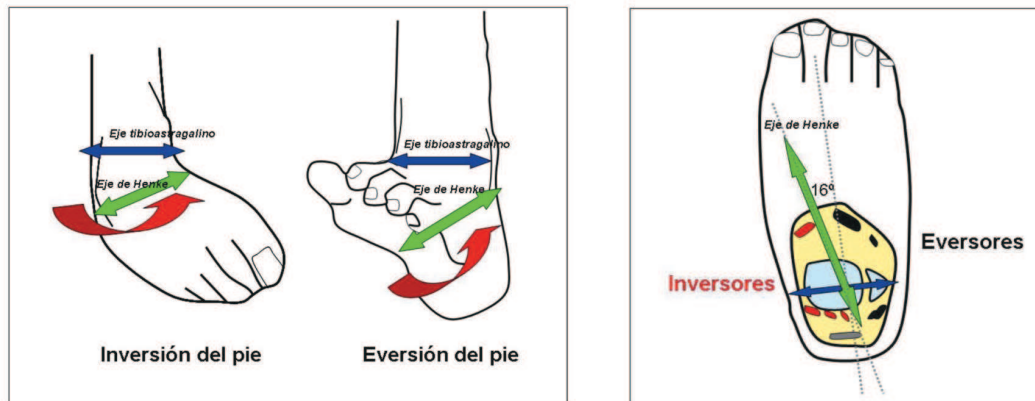


Figura 13: Biomecánica del pie y del tobillo

Los trabajos previos de valoración por RX y RM en el tobillo únicamente presentan alteraciones en la articulación tibioastragalina, obviando la posible presencia de lesiones en otras localizaciones del retropié como la articulación subastragalina, que pueden también contribuir a la discapacidad de los pacientes. Nosotros hemos observado hallazgos radiológicos por RM en 48 articulaciones de tobillo, de las cuales 35 tienen afectada la articulación tibioastragalina (72,91%), 12 ambas articulaciones (25%) y solo una (2,08%) tiene afectada únicamente la articulación subastragalina anterior. En este caso en concreto también se afectaba la articulación astrágaloescafoidea del mismo tobillo y en este mismo paciente en el tobillo contralateral además de la afectación de la tibioastragalina y subastragalina también tenía afectadas la astrágaloescafoidea y la calcáneoocuboidea .

De las articulaciones que tienen afectación mixta (tibioastragalina + subastragalina) un 50% tienen más afectada la subastragalina que la tibioastragalina y un 33,3% tienen afectación osteocondral en la subastragalina con afectación solo sinovial en la tibioastragalina. También hemos observado 2 articulaciones (16,6%) que presentan afectación osteocondral visible en RM con RX normal (Figura 14).



Figura 14. Imágenes de RX del tobillo izquierdo (paciente 9) en proyecciones AP (A) y lateral (B). RM del mismo tobillo con secuencias coronal DP (C) y sagital 3DSPGR (D). La RX se consideró normal (Petersson 0). La RM demostró una irregularidad de las superficies articulares subastragalinas (flechas negras) asociado a una ulceración condral de espesor completo (flecha blanca), con puntuaciones en la escala aditiva de 10/9.

Por otro lado, las imágenes radiográficas de tobillo habituales (proyecciones PA y lateral) permiten valorar muy bien la amplitud de la interlínea articular y la morfología de las superficies tibioastragalinas, si bien la valoración de las articulaciones subastragalinas queda restringida a la proyección lateral, la cual tampoco es óptima debido a que la dirección no es del todo perpendicular sino algo oblicua respecto del haz de rayos X.



Figura 14 (cont).Imágenes comparativas de RX de tobillo izquierdo (paciente 16) en proyecciones lateral (A) y anteroposterior (B); y de RM con secuencias potenciadas en T1 (C) y T2 eco de gradiente (D). La RX se consideró normal, con puntuación Pettersson 0 global y para las articulaciones tibioastragalina y subastragalina por separado. La RM mostró una artropatía establecida en las articulaciones astragaloescafoidea, con lesión osteocondral con componente de edema óseo (flecha blanca), así como de la articulación subastragalina media, con imágenes quísticas geólicas "en espejo" (asterísco). La puntuación global y para la articulación subastragalina en la escala aditiva era de 10/13. La articulación tibioastragalina era normal.

Además, los sistemas de puntuación por RM no distinguen tampoco la articulación afectada dentro del retropié, cuya repercusión clínica y funcional puede ser diferente debido al distinto tipo de movilidad, así como si existe una afectación aditiva de las articulaciones tibioastragalina y subastragalina anterior o posterior. Por este motivo hemos vuelto a clasificar las alteraciones en función de los hallazgos específicos en los dos grupos articulares principales, tibioastragalino y subastragalino, putuándolos por separado, con el fin de valorar por una parte la correlación entre la RXP y la RMC, y por otra parte analizar si cuando hay afectación del tobillo en RM la RX detecta de igual modo esa alteración según sea la articulación afectada la tibioastragalina o la subastragalina, o por el contrario en algún tipo de articulación la RX lo detecta en menor medida.

Apreciamos una correlación alta ($r: 0,836$) entre RXP y RMCA y media-alta ($r: 0,776$) entre RXP y RMCP considerando las articulaciones de tobillos globalmente, así como una correlación alta ($r: 0,824$ y $r: 0,867$ respectivamente) entre RXP y las escalas RMC cuando valoramos únicamente la articulación tibioastragalina. En el caso de la articulación subastragalina existe una correlación alta ($r: 0,855$) entre RXP y RMCA, sin encontrar asociación lineal significativa entre RXP y RMCP, probablemente debido al escaso número de casos.

Hay diferentes estudios que correlacionan la RXP con diferentes escalas de RM^{195, 214, 219} valorando varias articulaciones en conjunto (rodillas, tobillos o codos), sin considerar únicamente la articulación de tobillo por separado como en nuestro trabajo.

A la hora de valorar si hay diferencias entre la RXP y la RMC a la hora de detectar afectación de tobillo según sea la articulación tibioastragalina o la subastragalina la afectada, hemos observado que hay diferencias significativas entre la RMCA y la RXP ($p=0,001$) en la articulación subastragalina, es decir la RM detecta alteraciones en la articulación subastragalina que en la RX no son visibles. En cambio no hay diferencias significativas entre RXP y RMCP, probablemente debido al escaso número de casos que no permiten obtener resultados concluyentes.

La importante prevalencia de hallazgos radiológicos en la articulación subastragalina posterior del retropié en nuestro estudio puede ser importante dado que

los sistemas de puntuación clínica, como el *score* de Gilbert, valoran la movilidad articular sin especificar la dirección del recorrido, y además valoran este recorrido de forma global. Otros sistemas como el HJHS valoran solo la flexoextensión. Por tanto, la valoración mediante exploración física del tobillo podría centrarse en la movilidad de la articulación tibioastragalina, sin tener en cuenta la posible afectación del rango de movilidad del eje sagital oblicuo de Henke de la articulación subastragalina. Otros *ítems* de este sistema de puntuación clínica, como la deformidad axial, la contractura en flexión y la inestabilidad, también podrían ser diferentes según la localización precisa articular del tobillo y retropié.

La detección de estas alteraciones fuera de la localización clásica tibioastragalina podría indicar la necesidad de valorar este tipo de parámetros clínicos de forma individualizada o considerarlos globalmente con la articulación tibioastragalina. Aunque en nuestro estudio no se incluye la valoración clínica mediante escalas exploratorias, se plantea en cualquier caso el interés de realizar nuevos estudios de cara a valorar la utilidad de los *scores* clínicos en la afectación aislada de la articulación subastragalina frente a los casos de afectación tibioastragalina o mixta.

EVOLUCION DE LA ARTROPATIA

Para valorar la evolución de la AH hemos evaluado las articulaciones con sangrado clínico o sospecha de él y además las articulaciones que aun sin evidencia de sangrado clínico presentaban alteraciones en el estudio de RM.

Estudio evolutivo a medio plazo

En el estudio evolutivo a medio plazo los resultados de la RMCP son estables entre los dos controles.

Comparando los resultados de la RMCA entre estos dos controles a medio plazo no existen diferencias estadísticamente significativas ($p=1,000$). Más de la mitad de los casos (57,1%), que corresponden a 8 articulaciones, permanecen estables, 4 de ellas (28%) disminuyen y 2 casos (14%) aumentan.

Dentro de los casos que disminuyen 3 de ellos lo hacen por atrofia sinovial (pacientes 1 y 2) y en el cuarto caso (II del paciente 4) la disminución de la puntuación se debe a la desaparición de un quiste pasando de una valoración de 9 a 7.

De los 2 casos que progresan en uno (CD del paciente 3) se aprecia aumento de hemosiderina, así como del número de quistes y su tamaño pasando de una puntuación en la RMCA de 15 a 17. El segundo caso se trata del TD del paciente 4 que en el estudio global (valorando tanto la afectación de la articulación subastragalina como la tibioastragalina) pasa de una puntuación de 9 a 13 debido a una progresión de la articulación tibioastragalina que en el primer estudio solo tenía afectación sinovial (puntuación de 3) y en el segundo presentaba afectación osteocondral (puntuación de 13).

En cuanto a la evolución de las escalas según tipo de profilaxis se ha evaluado solo la RMCA ya que la escala progresiva permanece constante. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio de la RMCA entre ambos controles ($p=0,791$) y aunque los valores de la RMCA son mayores en aquellos casos tratados con profilaxis secundaria, la diferencia entre el segundo y primer control es similar independientemente del tipo de profilaxis.

Tanto los 2 casos que progresan como los que disminuyen su puntuación pertenecen a pacientes en profilaxis secundaria. Los dos casos de profilaxis primaria permanecen constantes en ambos controles.

Tampoco se han encontrado diferencias significativas según tipo de hemofilia ($p=0,733$).

Estudio evolutivo global

En el estudio evolutivo global ninguno de los pacientes presenta inhibidor y en función de la clínica y los hallazgos radiológicos se ha modificado la pauta de profilaxis en uno de los casos de progresión de la AH (paciente 4).

Cuando comparamos la RMCP encontramos que hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0,031$) entre el último y el primer control realizados. Los valores de la escala son más altos en el último control; no obstante, hay que destacar que hay un alto porcentaje de casos (82,4%) que permanecen estables, que corresponden a 28 articulaciones, y los 6 casos restantes (17,6%) tienen valores más altos en el último estudio.

Si evaluamos la evolución de la RMCA no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,094$) entre el último y el primer control. De los 34 casos 21 permanecen estables (61,8%), 4 disminuyen (11,8%) y 9 aumentan (26,5%).

De los 4 casos en que la escala aditiva disminuye en el último control, 3 de ellos es por atrofia sinovial y disminución de los depósitos de hemosiderina (mismos casos que a medio plazo) y el cuarto es el TD del paciente 16 en el que desaparece la hemosiderina y el tamaño de un quiste (pasando de una puntuación de 15 a 13) (Figura 15).

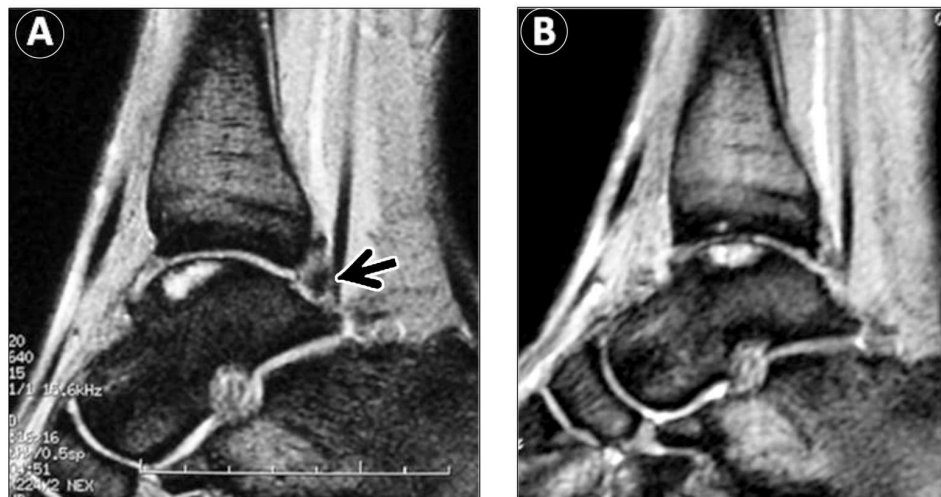


Figura 15. Mejoría radiológica a expensas de la reducción del engrosamiento sinovial y de los depósitos de hemosiderina asociados (flecha). Imagen potenciada en T2* en el año 2007 (A), donde se aprecian signos de artropatía establecida, con lesiones osteocondrales geólicas tibioastragalinias y depósitos de hemosiderina moderados que se reducen en el estudio de control de 2010 (B). La puntuación mediante la RMC pasó de 10/15 a 10/13.

De los 9 casos en los que aumenta la escala aditiva en el último control, 6 de ellos también presentan un aumento de la escala progresiva. Uno es el TI del paciente 5 que pasa de tener una afectación únicamente sinovial a osteocondral con aparición de quistes nuevos y afectación condral difusa (puntuación de 2 a 12). Otro caso (TI del paciente 14) tenía en un primer control una afectación focal en forma de leve irregularidad condral que evolucionó a afectación difusa con zonas de ulceración de espesor completo en ambas superficies articulares (puntuación de 6 a 14). Las otras 4 articulaciones solo tienen afectación sinovial, una de ellas (TD del paciente 11) pasa de afectación sinovial pequeña a moderada (puntuación de 2 a 3) y las otras 3 articulaciones son de un mismo paciente

(paciente 15) en el que aumentan los depósitos de hemosiderina en TI y CI y aparecen en el CD que previamente era normal. Dentro de los 3 restantes en las que solo se modifica la RMCA hay un tobillo (TD del paciente 5) con afectación subastragalina que progresa a afectación osteocondral con la aparición de quistes nuevos y afectación condral difusa, pasando de una puntuación de 9 a 16. Los otros dos casos que progresan en la escala aditiva corresponden a los dos casos que también evolucionaban en el estudio a medio plazo (CD del paciente 3 y TD del 4). Por lo tanto observamos que en nuestro estudio la mayoría de los pacientes no presentan progresión de la AH. De los casos en los que ha evolucionado la artropatía, en 4 de ellos la progresión ha sido únicamente sinovial, en un caso ha evolucionado de afectación sinovial a osteocondral y los 4 casos restantes presentaban afectación osteocondral que ha progresado (Figura 16).

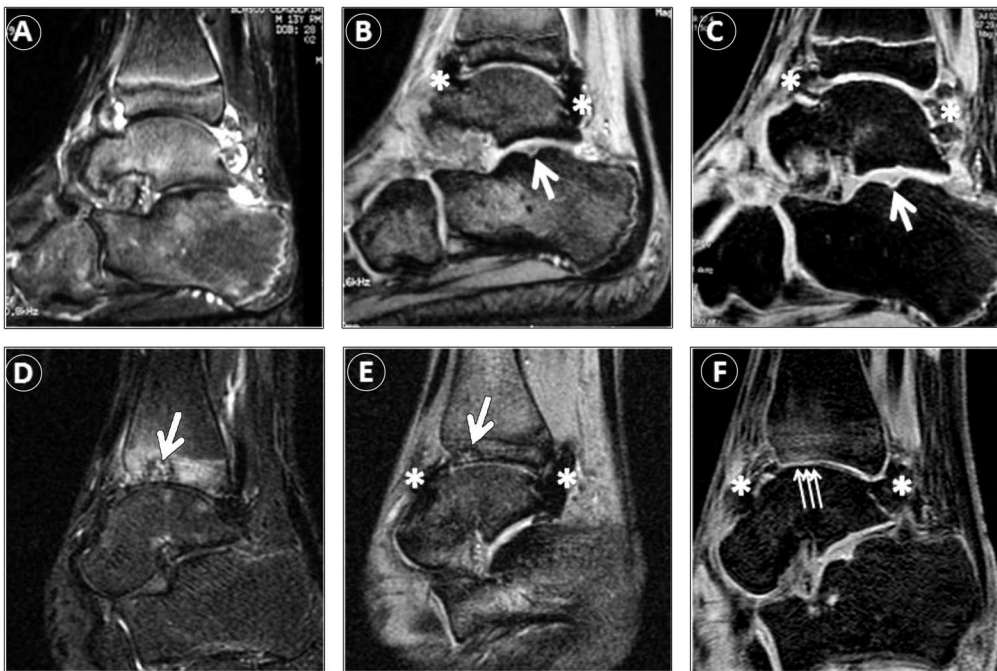


Figura 16. Progresión radiológica en dos estudios de los años 2008 (imágenes superiores) y 2011 (imágenes inferiores). Secuencias potenciadas en STIR (A y D), T2* (B y E) y 3DSPGR (C y F). Hay una evolución en la escala compatible de 10/9 a 10/16. Inicialmente existía una artropatía subastragalina, con una pequeña ulceración condral de espesor completo asociada a irregularidad subcondral (flecha blanca), así como depósitos de hemosiderina moderados en recesos tibioastragalinos (asteriscos). En el estudio posterior de 2011 se ha desarrollado una artropatía tibioastragalina, con lesiones osteocondrales en la cúpula astragalina y en la tibia distal, apreciándose geodas (flecha blanca), zonas de ulceración condral de espesor completo amplias (flechas pequeñas) y edema medular óseo.

En cuanto a la evolución de las escalas a largo plazo según tipo de profilaxis se observa que existen diferencias significativas ($p=0,029$) en el cambio de la RMCP entre el primer y el último control. Los valores de la RMCP son más altos en los casos de profilaxis secundaria tanto en el primer control como en el último. En cambio la diferencia de la escala entre el último control y el primero es mayor en los casos de profilaxis primaria aunque hay que destacar que son cambios muy leves ya que la mayoría de estas diferencias es de una unidad. Se trata de 4 articulaciones; una de ellas es el TD del paciente 11 que, según se recoge en su historia clínica, es un paciente que tiene gran actividad física, juega al tenis y no cumple estrictamente el protocolo de profilaxis, pasando de una puntuación de 4 a 5 con afectación únicamente sinovial. Las 3 articulaciones restantes pertenecen al paciente 15, que tampoco ha llevado correctamente el esquema de profilaxis y, bien por descuido o desidia, no se ha inyectado todas las dosis de factor semanales prescritas. Sólo presenta afectación sinovial con aparición de depósitos de hemo-siderina en una articulación y aumento de los depósitos en otras dos. Esta leve progresión en los pacientes con profilaxis primaria podría explicarse debido al mal cumplimiento de su esquema de profilaxis.

En cambio en la RMCA, a diferencia de la RMCP, no se observan diferencias significativas ($p=0,219$) entre el último y el primer control. Los valores de la RMCA son mayores en los casos de profilaxis secundaria en ambos controles en el tiempo, pero la diferencia entre ellos es similar independientemente de la profilaxis. Probablemente esto sea debido a que la RMCA discrimina mejor la evolución, vemos pacientes que progresan pero también que disminuyen, lo que compensa.

En cuanto al tipo de hemofilia no hemos encontrado diferencias significativas, tanto en la RMCP ($p=0,763$) como en la RMCA ($p=0,054$).

Analizando los casos que evolucionan en RM, dos articulaciones pertenecen a un paciente con sobrepeso (paciente 5). Aunque apenas hay evidencia de la relación sobrepeso-sangrado articular hay un artículo reciente de Majumdar et al²²⁰ en el que muestran una correlación moderada-fuerte entre la pérdida de peso y la disminución del sangrado articular. En nuestro trabajo este paciente con sobrepeso ha

sufrido una progresión evidente de su artropatía siendo éste el único factor de riesgo para el sangrado, ya que ha llevado correctamente la profilaxis y ha permanecido asintomático. Otra articulación que evoluciona pertenece a un paciente con gran actividad física, el cual además no ha cumplido correctamente la profilaxis (paciente 11). Según la bibliografía no está demostrado que la actividad física aumente el número de sangrados si se lleva una correcta profilaxis ²²¹⁻²²³, por lo que en este caso la progresión de la artropatía sería más consecuencia de una incorrecta profilaxis que de la actividad física en sí, no obstante Den Uijl et al ¹⁹⁵ en uno de sus trabajos también encontraron que 3 articulaciones sin historia de sangrado en pacientes muy deportistas presentaban alteraciones en la RM.

Del resto de las articulaciones que progresan una es de un paciente que dejó la profilaxis en el periodo entre la realización de la RM (paciente 3) y las otras pertenecen a pacientes que, como se ha comentado antes, han llevado un mal cumplimiento de la profilaxis tanto primaria como secundaria. Recientemente De Podestá et al ²²⁴ han publicado un estudio en el que del 82,6% que habían llevado correctamente el tratamiento solo el 6% habían tenido episodios de sangrado o dolor articular y el resto no presentaban alteraciones clínicas ni radiológicas en las articulaciones estudiadas. Del 17,4% que usaron el factor de forma irregular, el 75% presentaban cambios moderados en las articulaciones.

Revisando la historia clínica de nuestros pacientes observamos que de todos los casos que progresan, solo en una articulación tenemos evidencia de sangrado clínico en el periodo entre RM (CI del paciente 15).

En la bibliografía hemos encontrado pocos artículos que valoren la evolución de la AH mediante RM, siendo nuestro trabajo el primero en utilizar la RMC (Tabla 61).

Tabla 61: Revisión bibliográfica de la evolución de la AH

Autor	n°	Criterios de Inclusión	Edad (años)	Tratamiento	Evolución	Escala de Valoración	Resultados
Soler, 2002	25	RM basal en pacientes con sangrado. Seguimiento si hay clínica o alteraciones en RM-	GI:3-10 a. GII:12-42 a	Dos grupos: 10 niños en profilaxis secundaria y 15 en tratamiento a demanda	7 años	Escala propia	8% mejoran y 13,4% progresan
Manco-Johnson, 2007	55	<2 hemorragias en cada articulación, ausencia de inhibidor y RM basal normal	< 30 a	Dos grupos: 32 niños con profilaxis y 33 niños con tratamiento a demanda	49 meses	Denver	18 articulaciones con alteraciones
Pergantou, 2009	24	> 3 sangrados en el momento de la primera evaluación. Rodillas, tobillos y codos	10,5 +/- 3,6 a.	Al inicio 16 estaban en profilaxis secundaria	3,8 años.	Denver	34% progresan, 16,5% mejoran
Olivieri, 2012	23	Solo valoran tobillos asintomáticos	10- 37a	23 de ellos están en profilaxis (8 profilaxis primaria y 15 secundaria) y 3 llevan tratamiento a demanda	8 años.	Escala modificada de Erlemann y Wörtler	5 articulaciones asintomáticas empeoran

Tabla 60. Revisión bibliográfica de la evolución de la AH.

Olivieri et al ²²⁵ valoraron la aparición de cambios precoces en articulaciones asintomáticas usando RM. Incluyeron en su estudio 23 pacientes hemofílicos en profilaxis o tratamiento a demanda, con una edad media de 20 años. A diferencia de nuestro estudio evalúan sólo articulaciones de tobillo, en su protocolo no incluyen secuencias SPGR, y utilizan para su valoración la escala modificada de Erlemann y Wörtler, que es de carácter progresivo. Consideramos que esta es una escala confusa ya que mezcla alteraciones sinoviales y osteocondrales en un mismo estadio. Durante el periodo de observación y seguimiento 5 articulaciones clínicamente asintomáticas mostraron un empeoramiento en RM. Todos los casos llevaban adecuadamente el tratamiento profiláctico, a diferencia de nuestro trabajo. En su serie no observan mejoría radiológica en la evolución, posiblemente por el carácter progresivo de su escala.

Pergantou et al²¹⁹ evaluaron la progresión de la artropatía en 24 niños hemofílicos realizando valoración clínica, RX y RM en dos momentos, con una distancia en el tiempo de 3,8 años de media. Utilizan un protocolo con secuencias de SPGR y la puntúan mediante la escala de Denver. Nosotros utilizamos la RMCA que es más sensible a pequeñas modificaciones y demuestra la mejoría de algunos pacientes que han presentado atrofia sinovial. En el trabajo de Pergantou los hallazgos de RM mostraron un empeoramiento en un 34% de las articulaciones que corresponden a pacientes que no iniciaron o intensificaron la profilaxis después de la valoración inicial. A la inversa, 14 articulaciones (16,5%) con leve o moderada sinovitis sin degradación de cartílago mostraron mejoría. Al igual que en nuestro estudio, los pacientes que mejoran lo hacen a expensas de cambios en partes blandas.

Manco-Johnson et al¹⁴¹ valoraron la evolución de dos grupos de pacientes, uno en profilaxis y otro con tratamiento a demanda, con una RM inicial normal (escala de Denver) y con 2 o menos sangrados. Este estudio se centró en demostrar la eficacia del tratamiento profiláctico, demostrando que el 93% de los pacientes en profilaxis tenían una RM posterior normal, frente al 55% de los pacientes en tratamiento a demanda.

En España hay un estudio de Soler et al¹¹⁹ que examinó dos grupos de pacientes, uno en profilaxis secundaria y otro a demanda, durante 7 años. Utiliza unos criterios similares a los nuestros y una escala propia de carácter progresivo. En su protocolo de RM no utiliza secuencias SPGR. Observaron mejoría en un 8,1% de las articulaciones del primer grupo y progresión en un 13,4% de articulaciones en el grupo a demanda, porcentaje similar al observado en nuestro estudio en la RMCP.

En un estudio previo de nuestro grupo centrado en valorar la concordancia entre la exploración física y los hallazgos de la RM¹¹⁷, se demostró que 3 articulaciones afectadas no presentaban progresión en un estudio posterior realizado 2 años después.

Hay otros trabajos que también valoran la evolución de la AH mediante RX y que están más enfocados a valorar la efectividad de la profilaxis en prevenir el desarrollo de la AH. Pergantou et al²¹⁹ en el estudio anteriormente citado también

valoraron la evolución mediante RXP observando mejoría en los pacientes que habían iniciado o intensificado la profilaxis (reducción de la puntuación de $2,1 \pm 2,8$ frente a $1,7 \pm 2,7$), lo que está asociado con la desaparición de lesiones articulares transitorias como la osteoporosis y el alargamiento de la epífisis, probablemente debido a la disminución de los episodios de hemartrosis.

No se puede establecer un protocolo de seguimiento estricto acerca de cuándo realizar controles con RM. En la bibliografía hay pautas muy variadas, López Fernández¹⁸⁵ realiza RM anual cuando hay sangrado y cada 3 años si no lo hay, Dobón¹¹⁷ cada 2 años si hay afectación previa en RM, De Podestá²²⁴ en los casos en que hay sangrado clínico y Den Uijl¹⁹⁵ plantea realizar RM de control a los 5 años. A la vista de nuestros resultados parece recomendable realizar estudio de RM de control, incluso a medio plazo y en articulaciones asintomáticas, debiendo prestar especial atención a aquellos pacientes que dejen o incumplan la profilaxis. La RM a través de la RMC es adecuada para monitorizar la evolución de la artropatía siendo la parte aditiva más sensible para demostrar los cambios evolutivos.

ALTERACIONES SUBCLINICAS

Del total de articulaciones asintomáticas valoradas encontramos 8 que presentan alteraciones en RM, lo que supone un 13,79%. Todas corresponden a tobillos y dos pertenecen a un paciente con inhibidor. En 7 de ellas la afectación es únicamente sinovial y en 1 hay afectación osteocondral focal. Tenemos control evolutivo en 3 de ellas de las cuales 2 permanecen estables y una de ellas (TI paciente 4) presenta mejoría debido a atrofia sinovial.

Hemos excluido en la descripción de las alteraciones radiológicas en pacientes hemofílicos asintomáticos algunos hallazgos debido a su alta prevalencia en individuos asintomáticos. Es el caso de los derrames articulares aislados, especialmente en el tobillo, sin engrosamiento de la sinovial ni presencia de depósitos de hemosiderina. Se pueden observar derrames en tobillos normales en el 77% de articulaciones tibioastragalinas y 72% de las articulaciones subastragalinas, por lo que se considera un hallazgo normal¹⁰², probablemente relacionado con la variabilidad en cuando a la cuantía normal de fluido articular en una articulación de poca capacidad, a diferencia de la rodilla. Además, la cantidad y la distribución del fluido articular en RM es similar en tobillos normales y con diferentes procesos patológicos^{102, 103}.

La RM ha permitido demostrar alteraciones articulares en paciente hemofílicos sin clínica de sangrado. Lundin et al²¹⁴ en su estudio observaron que de 8 tobillos asintomáticos 3 (3,7%) tenían alteraciones en RM, uno con afectación sinovial y 2 osteocondral. Ng et al¹⁰⁰ también encontraron hipertrofia sinovial visible en RM en 8 de 26 articulaciones asintomáticas (30,7%), lo que supone un porcentaje superior al nuestro, así como también sucede en el trabajo de Olivieri et al²²⁵ anteriormente citado, en el que se apreciaron alteraciones en RM en 15 tobillos (57,6%) de un total de 26 asintomáticos. En la evolución 5 de ellos mostraron un empeoramiento. Kraft et al²²⁶ en un reciente estudio valoraron 65 articulaciones sin sangrado de las cuales un 17% presentaron alteraciones osteocondrales y un 31% alteraciones sinoviales. En el trabajo de Den Uijl et al¹⁹⁵ también se observa que de 18 articulaciones asintomáticas 3 de ellas (16,6%) tenían alteraciones menores en RM, un porcentaje más similar al nuestro.

Es difícil establecer la prevalencia real de afectación en articulaciones sin sangrado clínico previo debido a sesgos de inclusión. En nuestra muestra se han estudiado los tobillos de todos los pacientes, la mayor parte de las rodillas (en 27 de 29 pacientes lo que supone un 93,10%) y un número muy reducido de codos. Llama la atención que todas las articulaciones con alteraciones en RM sin evidencia de sangrado clínico corresponden a tobillos, habiendo observado una prevalencia de afectación en RM de un 33,3% en esta articulación, mientras que ninguna de las rodillas estudiadas sin hemartrosis previa muestra alteraciones. En el estudio de Kraft et al²²⁶ anteriormente citado dentro de las articulaciones asintomáticas con afectación sinovial también observaron un alto porcentaje de tobillos (63%).

Teniendo en cuenta estos resultados podría recomendarse realizar RM de entrada en pacientes asintomáticos especialmente en la articulación de tobillo, aunque serían necesarios nuevos estudios que lo corroboren.

Cabe destacar que nuestro estudio está limitado en la valoración de los codos, ya que no podemos cuantificar la prevalencia de afectación subclínica de esta articulación porque únicamente hemos valorado 8 articulaciones de codo correspondientes a 4 pacientes, dentro de los cuales solo hay uno sin clínica previa de sangrado.



6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en este estudio se desprenden las siguientes conclusiones:

1. En las 117 articulaciones evaluadas en nuestro estudio la correlación entre la RX y la RM es buena, siendo perfecta entre RMD y RMCP y muy alta entre RMD y RMCA y entre RMCP y RMCA.

2. La RM detecta alteraciones en un 47,56% de los casos en los que la RX es normal.

3. Los pacientes en profilaxis primaria presentan menor frecuencia y menor grado de AH valorado tanto con RX como con RM.

4. No hay diferencias significativas en cuanto a la gravedad de la afectación articular radiológica valorada mediante RM ni en cuanto al número de sangrados según la hemofilia sea A o B.

5. Existe una buena correlación entre el número de sangrados y la afectación articular tanto mediante RXP como con ambas escalas compatibles de RM. Cuando el número de sangrados es menor de 3 tanto la RX como la RM son normales en un alto porcentaje de casos, mientras que cuando el número de sangrados es mayor a 3, en todos los casos hay alteraciones articulares en RX y en RM.

6. La afectación de la articulación subastragalina es frecuente y se suele asociar a afectación de la tibioastragalina, y en algunos casos puede ser silente en RX.

7. La RM detecta alteraciones radiológicas subclínicas preferentemente leves en un 13,79% del total de articulaciones asintomáticas de nuestra muestra, correspondiendo todas ellas a tobillos con una prevalencia del 33,3% en esta articulación.

8. Un alto porcentaje de las articulaciones permanecen estables en los estudios seriados y de las que progresan, la mayoría muestran un seguimiento de la profilaxis no óptimo.



1 5 4 2

7. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Castillo R MS, Moteagudo J. Hipocoagulabilidades congénitas. Hemofilia, enfermedad de von Willebrand y procesos afines. Hematología Clínica. [Sans Sabrafen, editor].2001:640-58.
2. DiMichele D. Hemophilia 1996. New approach to an old disease. *Pediatr Clin North Am* 1996 Jun;43(3):709-36.
3. Roberts HR, Jones MR. Hemophilia and related conditions-Congenital deficiencies of prothrombin (factor II), factor V, and factors VII to XII. *Hematology* 4^a edition 1990:1453-73.
4. Seremetis SV, Aledort LM. Congenital bleeding disorders. Rational treatment options. *Drugs* 1993 Apr;45(4):541-7.
5. Antonarakis SE, Kazazian HH, Tuddenham EG. Molecular etiology of factor VIII deficiency in hemophilia A. *Hum Mutat* 1995;5(1):1-22.
6. Bithell TC. Hereditary coagulation disorders. *Wintrobe's Clinical Hematology* 9^o ed 1993:1422-72.
7. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Jimenez-Yuste V, Perez R, Batlle J, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia* 2009 May;15(3):665-75.
8. Berntorp E, Michiels JJ. A healthy hemophilic patient without arthropathy: from concept to clinical reality. *Semin Thromb Hemost* 2003 Feb;29(1):5-10.
9. Hoyer LW. Hemophilia A. *N Engl J Med* 1994 Jan 6;330(1):38-47.
10. Vicente García V, Rivera Pozo J, Moraleda Jimenez JM. Hemofilia y otras coagulopatías congénitas. *Medicine* 1992;6(695-704).
11. Vidal F, Gallardo D. Recent advances in the molecular diagnosis of hemophilia. *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia* 2000;13(supl 1):61-5.
12. Ginsburg D. Molecular genetics of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1999 Aug;82(2):585-91.
13. Hoyer LW. The factor VIII complex: structure and function. *Blood* 1981

- Jul;58(1):1-13.
14. Kaufman RJ. Biological regulation of factor VIII activity. *Annu Rev Med* 1992;43:325-39.
 15. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2004 Aug 12;351(7):683-94.
 16. Ruggeri ZM. Structure and function of von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1999 Aug;82(2):576-84.
 17. Vlot AJ, Koppelman SJ, Bouma BN, Sixma JJ. Factor VIII and von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1998 Mar;79(3):456-65.
 18. Zimmerman TS, Ratnoff OD, Powell AE. Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor 8 deficiency) and von Willebrand's disease, with observations on combined deficiencies of antihemophilic factor and proaccelerin (factor V) and on an acquired circulating anticoagulant against antihemophilic factor. *J Clin Invest* 1971 Jan;50(1):244-54.
 19. Giannelli F, Green PM. The molecular basis of haemophilia A and B. *Baillieres Clin Haematol* 1996 Jun;9(2):211-28.
 20. Vives JL, Aguilar JL, Martínez F. Métodos diagnósticos de los trastornos hemorrágicos y control del tratamiento anticoagulante. *Manual de técnicas de laboratorio en hematología* Ed: Masson 1997:525-59.
 21. Manco-Johnson M. Update on treatment regimens: prophylaxis versus on-demand therapy. *Semin Hematol* 2003;Suppl 3:3-9.
 22. Rizza CR, Spooner RJ. Treatment of haemophilia and related disorders in Britain and Northern Ireland during 1976-80: report on behalf of the directors of haemophilia centres in the United Kingdom. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983 Mar 19;286(6369):929-33.
 23. Rosendaal FR, Smit C, Briet E. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. *Ann Hematol* 1991 Feb;62(1):5-15.
 24. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia* 2005 Sep;11(5):463-7.

25. López-Cabarcos C, Querol, F, Moreno, S, Crespo, A, Cuesta, R, Alonso, C. Recomendaciones sobre Rehabilitación en Hemofilia y Otras Coagulopatías Congénitas. Real Fundación Victoria Eugenia. Ediciones de la Real Fundación Victoria Eugenia y Federación Española de Hemofilia 2009.
26. Navarro-Monsoliu S, Querol-Fuentes F . Rehabilitación de los hematomas musculares en los pacientes hemofílicos. *Rehabilitación (Madr)* 2005;39:59-65.
27. Andrade L, Yarinsueca, J. Artropatía hemofílica. *Revista Peruana de Reumatología* 1995;1:53-9.
28. Mohanty SS, Bhasme VK, Garg H, Wargantiwar A. The haemophilic pseudotumour - surgical treatment by excision and filling the defect with calcium-phosphate cement granules. *Haemophilia* 2007 Mar;13(2):217-20.
29. Swanton M. Haemophilic arthropathy in dogs. *Lab Invest* 1959;8:1269-73.
30. Rodríguez-Merchan EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res* 1997 Oct(343):6-11.
31. Lan H, Eustace SJ, Dorfman, D. Hemophilic arthropathy. *Radiol Clin North Am* 1996 Mar;34(2):446-50.
32. Ribbans W, Giangrande P, Beeton K. Conservative treatment of hemarthrosis for prevention of hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res* 1997;Oct(343):12-8.
33. Rodríguez-Merchan E. Effects of hemophilia on articulations of children and adults. *Clin Orthop Relat Res* 1996;Jul(328):7-13.
34. Soreff J, Blomback, M. Arthropathy in children with severe hemophilia A. *Acta Paediatr Scand* 1980 Sep;69(5):667-73
35. Rodríguez-Merchán E, Luck JV, Silva M, Quintana M. Synoviorthesis in haemophilia. Rodríguez-Merchán EC, ed *The Haemophilic Joints: New Perspectives*, Wiley-Blackwell, 2003:73-9.
36. Buzzard B. Physiotherapy for prevention and treatment of chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res* 1997 Oct(343):42-6.

37. Manco-Johnson M, Blanchette, VS. North American prophylaxis studies for persons with severe haemophilia: background, rationale and design. *Haemophilia* 2003 May;9 Suppl 1:44-8; discussion 9
38. Hill F, Ljung R. Third and fourth Workshops of the European Paediatric Network for Haemophilia Management. *Haemophilia* 2003 Mar;9(2):223-8
39. Manco-Johnson M, Nuss, R, Geraghty, S, Funk, S, Kilcoyne, R Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am J Hematol* 1994 Oct;47(2):113-7.
40. Arnold W, Hilgartner, MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977 Apr;59(3):287-305
41. Fernández-Palazzi FC, Bernal R. Problemas ortopédicos del niño hemofílico. *Revista de Ortopedia y Traumatología* 2001;45:144-50.
42. Gamero P. Noninvasive biochemical markers in osteoarthritis. *Osteoarthritis* (ed By RW: Moskowitz, RD Altman, MC Hochberg, JA Buckwalter and VM Goldberg) Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia PA 2008:215-32
43. Muir H. The chondrocyte, architect of cartilage. *Biomechanics structure, function and molecular biology of cartilage matrix macromolecules*. *Bioessays* 1995;17:1039-48.
44. Sandell L. Cell Biology, biochemistry, and molecular biology of articular cartilage in osteoarthritis. *Osteoarthritis* (ed By RW: Moskowitz, RD Altman, MC Hochberg, JA Buckwalter and VM Goldberg) Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia PA 2008:73-106
45. Dabbagh A, Trenam CW, Morris CJ, Blake DR. Iron in joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 1993 Jan;52(1):67-73.
46. Stein H, Duthie RB. The pathogenesis of chronic haemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Br* 1981;63B(4):601-9.
47. Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, van Rinsum AC, van den Berg HM, Lafeber FP. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue

- from patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br* 1998 May;80(3):540-5.
48. Wen F, Jabbar AA, Chen YX, Kazarian T, Patel DA, Valentino LA. C-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood* 2002 Aug 1;100(3):912-6.
 49. Morris C, Blake DR, Wainwright AC, Steven MM. Relationship between iron deposits and tissue damage in the synovium. *Ann Rheum Dis* 1986;45:21-6
 50. Michael V, Alisa KE. Cell cycle implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Frontiers in Bioscience* 2000;5:D594-D601.
 51. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabbar KJ, Valentino LA. Pathobiology of hemophilic synovitis: overexpression of mdm2 oncogene. *Blood* 2004 Oct 1;104(7):2060-4.
 52. Jansen N, Roosendaal G, Wenting MJ, Bijlsma JW, Theobald M, Hazewinkel HAW, Lafeber FP. Very rapid clearance after a joint bleed in the canine knee cannot prevent adverse effects on cartilage and synovial tissue. *Osteoarthritis Cartilage* 2009 Apr;17(4):433-40.
 53. Valentino L, Gruber F, Hakobyan N, Enockson C, Han W. Primary human synovial cells proliferate in response to haemoglobin and whole blood. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 2): P-W-106.
 54. Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, Van den Berg HM, Lafeber, FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis Rheum* 1999 May;42(5):1025-32.
 55. Roosendaal G, Vianen ME, Van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Cartilage damage as a result of hemarthrosis in a human in vitro model. *J Rheumatol* 1997 Jul;24(7):1350-4.
 56. Hooiveld M, Roosendaal G, Vianen M, van den Berg M, Bijlsma J, Lafeber F. Blood-induced joint damage: longterm effects in vitro and in vivo. *J Rheumatol* 2003 Feb;30(2):339-44.
 57. Jansen N, Roosendaal G, Bijlsma JW, Degroot J, Lafeber FP. Exposure of human cartilage tissue to low concentrations of blood for a short period

- of time leads to prolonged cartilage damage: an in vitro study. *Arthritis Rheum* 2007 Jan;56(1):199-207.
58. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006 Jul;12 Suppl 3:117-21
59. Jansen N, Roosendaal G, Bijlsma JW, DeGroot J, Theobald M, Lafeber FP. Degenerated and healthy cartilage are equally vulnerable to blood-induced damage. *Ann Rheum Dis* 2008 Oct;67(10):1468-73.
60. Roosendaal G, Tekoppele JM, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Articular cartilage is more susceptible to blood induced damage at young than at old age. *J Rheumatol* 2000 Jul;27(7):1740-4.
61. Hooiveld M, Roosendaal G, Jacobs KM, Vianen ME, van den Berg HM, Bijlsma JW. Initiation of degenerative joint damage by experimental bleeding combined with loading of the joint: a possible mechanism of hemophilic arthropathy. *Arthritis Rheum* 2004 Jun;50(6):2024-31.
62. Roosendaal G, Tekoppele JM, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a canine in vivo study *Arthritis Rheum* 1999 May;42(5):1033-9.
63. Hooiveld M, Roosendaal G, Wenting M, van den Berg M, Bijlsma J, Lafeber F. Short-term exposure of cartilage to blood results in chondrocyte apoptosis. *Am J Pathol* 2003 Mar;162(3):943-51.
64. Burkhardt H, Schwingel M, Menninger H, Macartney HW, Tschesche H. Oxygen radicals as effectors of cartilage destruction. Direct degradative effect on matrix components and indirect action via activation of latent collagenase from polymorphonuclear leukocytes. *Arthritis Rheum* 1986 Mar;29(3):379-87.
65. Morris C, Earl JR, Trenam CW, Blake DR. Reactive oxygen species and iron--a dangerous partnership in inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* 1995 Feb;27(2):109-22.
66. Aznar J, Querol F. Lesiones musculoesqueléticas en hemofilia: hemartrosis. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 2001; 14:50-7.

67. Betsy M, Gilbert MS. Haemophilic haemarthrosis. En: Rodríguez-Merchán EC, ed *The Haemophilic Joints: New Perspectives* Wiley-Blackwell, Oxford, 2003:17-19
68. Valentino L. Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknowns? *Haemophilia* 2004 Mar;10(2):147-57.
69. Lowe G. Relationship between factor VIII replacement therapy and joint damage in severe haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997 Aug;8 Suppl 1:S3-5.
70. Rodríguez-Merchan EC. Management of musculoskeletal complications of hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:87-96.
71. Rodríguez-Merchan E, Magallon M, Galindo E, Lopez-Cabarcos C. Hemophilic synovitis of the knee and the elbow. *Clin Orthop Relat Res* 1997 Oct(343):47-53.
72. Gilbert M, Radomisli TE. Therapeutic options in the management of hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 343:88-92.
73. Lucía J, Dobón M, Mayayo E, Altisent C, Cid A, Perez R, Sedano C, Villar A. Estudio del seguimiento de los pacientes en profilaxis. *Haematologica* (edición española) 2005; 90 (Suppl 4):6-12).
74. Gilbert M. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol* 1993; 30: (Suppl 2): 3-6.
75. Manco-Johnson M, Nuss R, Geraghty S, Kilcoyne R, Funk S. A prophylactic program in the United States: experience and issues. En: Berntorp E, Nilsson IM, eds *Prophylactic Treatment on Haemophilia A and B: Current and Future Perspectives*, Science & Medicine, New York, 1994:52-56.
76. Petterson H. Orthopedic joint evaluation in haemophilia. En: Berntorp E, Nilsson IM, eds *Prophylactic Treatment of Haemophilia A and B: Current and Future Perspectives* Science & Medicine, New York, 1994:35-39.
77. Querol F. Criterios de exploración clínica en la artropatía hemofílica. *Haematologica* (edición española) 2005; 90 (Suppl 4):23-31.
78. Hilgartner M, Makiperna A, DiMichele DM. Long-term FEIBA prophy-

- laxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia* 2003; 9:261-8.
79. Manco-Johnson M, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6:649-57
80. Feldman B, Babyn P, Doria AS, Heijnen L, Jacobson J, Kilcoyne R. Proceedings of the International Haemophilia Prophylaxis Study Group Meeting, November 2003, Montreal, PQ, Canada. *Haemophilia* 2005; 11:58-63
81. Saulyte-Trakymiene S, Ingerslev J, Rageliene L. Utility of the Haemophilia Joint Health Score in study of episodically treated boys with severe haemophilia A and B in Lithuania. *Haemophilia* 2010; 16:479-86.
82. Pettersson H. Radiographics Scores and Implications. *Semin Hematol* 1993;30(suppl 2):7-9.
83. Pettersson H. Can joint damage be quantified?. *Semin Hematol* 1994;2(suppl 2):1-4.
84. Funk M, Schmidt H, Becker S, Escuriola C, Klarmann D, Klingebiel T. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2002 Mar;8(2):98-103
85. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980 Jun(149):153-9.
86. Pettersson H, Nilsson IM, Hedner U, Norehn K, Ahlberg A. Radiologic evaluation of prophylaxis in severe haemophilia *Acta Paediatr Scand* 1981 Jul;70(4):565-70.
87. Cifrián C, Aparisi F. Evaluación de la artropatía hemofílica: nuevos criterios radiológicos. *Haematologica (edición española)* 2005; 90 (Suppl 4):32-9.
88. Acherya S, Scloss R, Dyke JP, Mintz DN, Christos SP, Dimichele DM, Adlers RS. Power-Doppler sonography in the diagnosis of hemophilic synovitis: a promising tool. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 2055-2061.

89. Aparisi F, Querol F, Aznar JA, Beltrán J, Cifrián C, Miguel C. Imaging diagnosis in hemophilia. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 2001;14(4):220-7.
90. Klukowska A, Czynny Z, Laguna P, Brzewski M, Serafin-Krol MA, Rokicka-Milewska R. Correlation between clinical, radiological and ultrasonographical image of knee joints in children with haemophilia. *Haemophilia* 2001 May;7(3):286-92.
91. Merchan E, De Orbe A, Gago J. Ultrasound in the diagnosis of the early stages of hemophilic arthropathy of the knee. *Acta Orthop Belg* 1992;58(2):122-5.
92. Zukotynski 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. *Haemophilia* 2007 May;13(3):293-304.
93. Yu W, Lin Q, Guermazi A, Yu X, Shang W, Zhu H, et al. Comparison of radiography, CT and MR imaging in detection of arthropathies in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2009 Sep;15(5):1090-6.
94. Ji S, Kyung NR. Hemophilic Pseudotumor Involving the Musculoskeletal System: Spectrum of Radiologic Findings. *AJR* 2004; 183:55-61.
95. Massey G, Kuhn JG, Nogi J, Spottswood SE, Narla ID, Dunn NL, Russell EC. The spectrum of myositis ossificans in haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 189-193.
96. Zermatten P, Angelillo-Scherrer A, Theumann N, Dutoit M, Chevalley F. Painful periarticular calcifications after muscle injury at the hip in a patient with moderate haemophilia A. *Haemophilia* 2008; 14: 651-655.
97. Kilcoyne R, Nuss R. Radiological evaluation of hemophilic arthropathy. *Semin Thromb Hemost* 2003 Feb;29(1):43-8.
98. Lundin B, Babyn P, Doria AS et al. Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2005;11,109-115.
99. Domínguez R, Merino X, Gispert S, Pineda V, Garrido G, Altisent C.

- Impacto de la RM whole-body en la evaluación y seguimiento de la artropatía hemofílica. Estudio preliminar. XXIC Congreso nacional de la SERAM. Sevilla 2008.
100. Ng W, Chu WCW, Shing MK et al. Role of imaging in management of hemophilic patients. *AJR* 2005,(184),1619-1623.
 101. Lundin B, Berntorp E, Pettersson H, Wirestam R, Jonsson, K, Ståhlberg F, Ljung R. Gadolinium contrast agent is of limited value for magnetic resonance imaging assessment of synovial hypertrophy in hemophiliacs. *Acta Radiol* 2007; 48: 520-530.
 102. Schweitzer M, Van Leersum M, Ehrlich SS, Wapner K. Fluid in normal and abnormal ankle joints: amount and distribution as seen on MR Images. *AJR* 1994,(162);111-114.
 103. Lohman M, Kivisaari A, Vehmas T, Kallio P, Malmivaara, Kivisaari L. MRI abnormalities of foot and ankle in asymptomatic, physically active individuals. *Skeletal Radiol* (2001),30:61-66.
 104. Jelbert A, Vaidya S, Fotiadis N. Imaging and staging of haemophilic arthropathy. *Clin Radiol* 2009; 64: 1119-1128.
 105. Pergantou H, Matsinos G, Papadopoulos A, Platokouki H, Aronis S. Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia* (2006),12,141-247.
 106. MacNicol M, Ludlam CA. Does avascular necrosis cause collapse of the dome of the talus in severe haemophilia? *Haemophilia* 1999; 5: 139-142.
 107. Baunin C, Railhac JJ, Younes I, Gaubert J, du Boullay C, Dirat G, et al. MR imaging in hemophilic arthropathy. *Eur J Pediatr Surg* 1991 Dec;1(6):358-63.
 108. Hermann GG, Abdelwahab IF. Hemophilia: evaluation of musculoskeletal involvement with TC, sonography, and MR imaging. *Am J Roentgenol* 1992;158:119-23.
 109. Kulkarni M, Drolshagen LF, Kaye JJ, Green NE, Burks DD, Janco RL et al. MR imaging of hemophilic arthropathy. *J Comput Assist Tomogr* 1986

- May-Jun;10(3):445-9.
110. Pettersson H, Gillesp, T, Kitchens C, Kentro T, Scott KN. Magnetic resonance imaging in hemophilic arthropathy of the knee. *Acta Radiol* 1987 Sep-Oct;28(5):621-5.
 111. Yulish B, Lieberma, JM, Strandjord SE, Bryan PJ, Mulopulos GP, Modic MT. Hemophilic arthropathy: assessment with MR imaging. *Radiology* 1987 Sep;164(3):759-62.
 112. Idy-Peretti I, Le Balc'h T, Yvart J, Bittoun J. MR imaging of hemophilic arthropathy of the knee: classification and evolution of the subchondral cysts. *Magn Reson Imaging* 1992;10(1):67-75.
 113. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Wiedel J, Manco-Johnson M. Utility of magnetic resonance imaging for management of hemophilic arthropathy in children. *J Pediatr* 1993 Sep;123(3):388-92.
 114. Rand T, Trattnig S, Male C, Heinz-Peer G, Imhof H, Schneider B, et al. Magnetic resonance imaging in hemophilic children: value of gradient echo and contrast-enhanced imaging. *Magn Reson Imaging* 1999 Feb;17(2):199-205.
 115. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Shroyer AL, Rosky JW, Mawhinney S et al. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia* 2000 May;6(3):162-9.
 116. Lundin B, Pettersson H, Ljung R. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2004 Jul;10(4):383-9.
 117. Dobón M, Lucía JF, Aguilar C, Mayayo E, Roca M, Solano V, et al. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis and follow-up of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2003 Jan;9(1):76-85.
 118. Mathew P, Talbut DC, Frogameni A, Singer D, Chrissos M, Khuder S, et al. Isotopic synovectomy with P-32 in paediatric patients with haemophilia. *Haemophilia* 2000 Sep;6(5):547-55.

119. Soler R, Lopez-Fernandez F, Rodriguez E, Marini M. Hemophilic arthropathy. A scoring system for magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2002 Apr;12(4):836-43.
120. Doria A. Advancements in imaging of hemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):73 (Abstract 12 S 14).
121. Smit C, Rosendaal FR, Varekamp I, Bröcker-Vriends A, Van Dijk H, Suurmeijer TP et al. Physical condition, longevity, and social performance of Dutch haemophiliacs, 1972-85. *Br Med J* 1989; 298:235-8.
122. Lusher J. Prophylaxis in children with hemophilia: is it the optimal treatment?. *Thromb Haemost* 1997; 78:726-9.
123. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee C et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ* 1995;73(5):691-701.
124. Lusher J. Considerations for current and future management of haemophilia and its complications. *Haemophilia* 1995;1:2-10.
125. Nilsson I. Prophylaxis: hemophilia treatment of the future MEDICOM EUROPE 1995:3-7.
126. Donatel-Claeyssens S. European Pediatric Network for Haemophilia Management. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Pediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia* 2006; 12: 124-7.
127. Berntorp E, Astermark J, Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, Giangrande PL et al Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* 2003; 9 (Suppl 1):1-4.
128. Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand* 1965; Suppl 77:3-132.
129. Berntorp E. The treatment of haemophilia, including prophylaxis, constant infusion and DDAVP. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9:259-71.
130. Liesner R. Prophylaxis in haemophilic children. *Blood Coagul Fibrinolysis*

- 1997; 8 (Suppl 1):7-10.
131. Van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Scheibel E, Ingerslev J, van den Berg HM. Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *Br J Haematol* 2005; 130:107-12.
 132. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy - global progress towards optimal care. *Haemophilia* 2006; 12:75-81.
 133. Berntorp E, De Moerloose P, Ljung CR. The role of prophylaxis in bleeding disorders. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 5):189-93.
 134. Carcao M, Chambost H, Ljung R. Devising a best practice approach to prophylaxis in boys with severe haemophilia: evaluation of current treatment strategies. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 2):4-9.
 135. Santagostino E, Mancuso ME. Prevention of arthropathy in haemophilia: prophylaxis. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 6):16-9.
 136. Santagostino E. Prophylaxis in haemophilia B patients: unresolved issues and pharmacoeconomic implications. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 6):13-7.
 137. Luchtman -Jones L, Valentino LA, Manno C. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a pediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006; 12:82-6.
 138. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, Rivolta GF, Santero C, Rossetti G et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia* 2008; 14:945-51.
 139. Van Den Berg H, Dunn A, Fischer K, Blanchette VS. Prevention and treatment of musculoskeletal disease in the haemophilia population: role of prophylaxis and synovectomy. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 3):159- 68.
 140. Gringeri A. Tertiary prophylaxis in adults: is there a rationale? *Haemophilia* (2012), 18, 722-728.
 141. Manco-Johnson M, 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. *New Engl J Med* 2007; 357:353-44.
142. Lee C. Prevention of arthropathy in haemophilia-intensive ondemand treatment, UK perspective. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 6):11-5.
143. Martín-Fuentes A, Querol F, Cortina V, Haya S, Cid A, Aznar J. Evolution of the incidence of haemorrhagic episodes in two groups of patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2006;12 (Suppl 2): 80-90.
144. Roosendaal G, Jansen NWD, Schutgens R, Lefeber FP. Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses consequences for treatment. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 6):4-10.
145. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999; 105:1109-13.
146. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood* 2002; 99:2337-41.
147. Fischer K, Van der Bom JG, Prejs R, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Grobbee DE et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001;7:544-50.
148. Su Y, Konzal S, Lail A, Donfield S, Wong W, Gomperts E. Long term major joint outcomes in adults with severe haemophilia. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):83 (Abstract 18 FP 534).
149. Hoots W, Rodriguez N, Boggio L, Valentino LA. Pathogenesis of haemophilic synovitis: clinical aspects. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 3):4-9.
150. Fischer K. Can we consider discontinuing primary prophylaxis in adults with severe haemophilia? *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 4):10.
151. Richards M, Altisent C, Batorova A, Chambost H, Dolan G, de Moerloose P et al. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with

- severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. *Haemophilia* 2007; 13:473-9.
152. Valentino L. Controversies regarding the prophylactic management of adults with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009; 15 (Suppl 2):5-22.
 153. Ljung R, Indgren AC, Tengborn L, Petrini P. Issues in prophylaxis for young children in Sweden: the long-term feasibility of venous access. En: Berntorp E, Nilsson IM, eds *Prophylactic Treatment of Haemophilia A and B: Current and Future Perspectives Science & Medicine*, New York, 1994:49-51.
 154. Miller K, Buchana, GR, Zappa S, Cochran C, Laufenberg J, Medeiros D, Sanders J. Implantable venous access devices in children with hemophilia: a report of low infection rates. *J Pediatr* 1998; 132:934-8.
 155. Mondorf C, Mondorf W, Kalnins W, Pollmann H, Eifrig B, Zommermann R. Prophylactic vs on demand treatment in severe haemophilia A and B - results of a German multicenter patient self-evaluation. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):108 Abstract 23 PO 710)
 156. Lindvall K, Colstrup L, Wollter IM, Klemenz G, Loogna K, Gronhaug S et al. Compliance with treatment and understanding of own disease in patients with severe and moderate haemophilia. *Haemophilia* 2006;12:47-51.
 157. Buzzard B. Physiotherapy, rehabilitation and sports in countries with limited replacement coagulation factor supply. *Haemophilia* 2007; 13(Suppl 2):44-6.
 158. Jansen N, Roosendaal G, Degroot J, Bijlsma, J. Long lasting cartilage damage after a short term, low concentration blood exposure urges for aspiration after a joint haemorrhage. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):81(Abstract 18 FP 522).
 159. Jansen N, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues *Br J Haematol* 2008;14:632-40.
 160. Rodriguez-Merchan E. Radionuclide synovectomy (radiosynoviorthesis) in

- hemophilia: a very efficient and single procedure. *Semin Thromb Hemost* 2003 Feb;29(1):97-100.
161. Hilgartner M. Current treatment of hemophilic arthropathy. *Curr Opin Pediatr* 2002 Feb;14(1):46-9.
 162. Chang T, Mohamed S, Hambleton J. Hemophilic arthropathy: considerations in management. *J Am Pediatr Med Assoc* 2001 Sep;91(8):406-14.
 163. Querol F, Aparisi Rodriguez F. Sinovitis y sinoviortesis. *Guía de Rehabilitación en hemofilia* 2001:43-50.
 164. Rodríguez-Merchán E, Wiedel JD. General principles and indications of synoviorthesis (medical synovectomy) in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7 (Suppl 2):6-10.
 165. Heim M, Amit Y, Tiktinsky R, Martinowitz U. Radioactive synoviorthesis. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):80-90.
 166. Nuss R, Kilcoyne RF, Rivard GE, Murphy J. Late clinical, plain X-ray and magnetic resonance imaging findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis. *Haemophilia* 2000 Nov;6(6):658-63.
 167. Mohanty S. Rifampicine synoviorthesis in haemophilic synovitis: an objective evaluation of its efficacy. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2):80 (Abstract 18 s 514).
 168. Fernández-Palazzi F, Cedeño M, Maldonado JC, Boadas A, De Saez AR, Chacal BF et al. Chemical synoviorthesis with oxytetracycline clorhydrate (Emicine) in recurrent haemarthrosis. *Haemophilia* 2008;14:21-4.
 169. Ayrat X. Chemical synoviorthesis with osmic acid in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7 (Suppl 2):20-5.
 170. Fernández-Palazzi F. Chemical synoviorthesis with emicine. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2): 80 (Abstract 18 S 513).
 171. Caviglia H, Fernández-Palazzi F, Maffei E, Galatro G, Barrionuevo A. Chemical synoviorthesis for hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 343:30-6.
 172. Fernández -Palazzi F, Rivas S, Viso R, de Bosch NB, de Saez AR, Boadas

- A. Synovectomy with rifampicine in haemophilic haemarthrosis. *Haemophilia* 2000; 6:562-5
173. Rivard G. Chemical synovectomy in haemophilia: status and challenges *Haemophilia* 2001;7 (Suppl 2):16-9.
174. Caviglia H, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7(Suppl 2):26-30.
175. Chemis A, Roschina L. How safe is rifampicine synovectomy for joint cartilage *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2):77(Abstract 12 FP 41).
176. Molho P, Verrier P, Stieltjes N, Schacher JM, Ounnoughène N, Vassilieff D et al. A retrospective study on chemical and radioactive synovectomy in severe haemophilia patients with recurrent haemarthrosis *Haemophilia* 1999; 5:115-23.
177. Verma N, Valentino LA, Chawla A. Arthroscopic synovectomy in haemophilia: indications, technique and results. *Haemophilia* 2007; 13(Suppl 3):38-44.
178. Eickhoff H, Koch W, Raderschadt G, Brackmann HH. Arthroscopy for chronic hemophilic synovitis of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 1997;343:58-62.
179. Odent T, Rampal V, Torchet M, Rothschild C, Glorion C, Padovani J. Open synovectomy of the knee in adolescent haemophiliacs: long term results of a monocentric series of 24 patients . *Haemophilia* 2008; 14(Suppl 2):78 (Abstract 12 FP 42).
180. Ahlberg A, Pettersson H. Synoviorthesis with radioactive gold in hemophiliacs. Clinical and radiological follow-up. *Acta Orthop Scand* 1979; 50:513-7.
181. Fernández -Palazzi F, Bosch NB, Vargas AF. Radioactive synoviorthesis in haemophilic haemarthrosis: follow up of fifty cases *Scand J Haematol Suppl* 1984;40:291-300.
182. Rodríguez-Merchán E. Methods to treat chronic haemophilic synovitis.

- Haemophilia 2001; 7:1-5.
- 183.** Nuss R, Kilcoyne RF. The MRI Atlas of Hemophilic Arthropathy. New York: Professional Publishing Group, Ltd,2002.
- 184.** Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, Moineddin R et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropaty from the International Prophylaxis Study Group. Haemophilia (2012),18,962-970.
- 185.** López Fernández MF, Soler R. La resonancia magnética en la hemofilia: experiencia española. Haematologica (edición española) 2006; 91 (Suppl 4),44-47.
- 186.** Doria AS BP, Lundin B, Kilcoyne RF, Miller S, Rivard GE, Moineddin R, Pettersson H. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of haemophilic knees and ankles of haemophilic children. Expert MRI working group of the international prophylaxis study group. Haemophilia 2006; 12: 503-513.
- 187.** Doria AS Lundin B, Miller S, Kilcoyne RF, Dunn A et al. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. Haemophilia (2008),14,303-314.
- 188.** Feldman B, Funk S, Lundin B, Doria AS, Ljung R, Blanchette V. Musculoskeletal measurement tools from the International Prophylaxis Study Group (IPSG). Haemophilia (2008),14 (Suppl3),162-169.
- 189.** Doria AS, Lundin B, Kilcoyne RF, Babyn PS, Miller S, Nuss R, Rivard G, Stephens D, Pettersson H. Reliability of progressive and additive MRI scoring systems for evaluation of haemophilic arthropathy in children: Expert MRI Working Group of the International Prophylaxis Study Group. Haemophilia (2005),11,245-253.
- 190.** Link T, SR, Woertler K. Cartilage imaging: motivation, tecniques, current and future significance. Eur Radiol (2007),17:1135-1146.
- 191.** Schobess, KK, Friedrichs F, Halimeh S et al. Effects of primary and secondary prophylaxis on the clinical expression of joint damage in children with severe haemophilia A. Thromb Haemost 2008 Jan;99(1):71-6.

192. Windyga J, LS, et al. Haemophilia in Poland. *Haemophilia* (2006),12,52-57.
193. Funk M, Schmidt H, Escuriola et al. Radiological and orthopedic score in pediatric hemophilic patients with early and late prophylaxis. *Ann Hematol* (1998),77:171-174.
194. Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani L, Manucci PM. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2011);9(4):700-10.
195. Den Uijl IEM, De Scepper AMA, Camerlink M, Grobbee DE, Fisher K. Magnetic resonance imaging in teenagers and young adults with limited haemophilic arthropathy: baseline results from a prospective study. *Haemophilia* (2011),17,926-930.
196. Fischer K, Van der Bom JG, Molho P, Negrier C et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia* (2002),8,745-752.
197. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?. The German experience. *Haemophilia* (1998),4,413-417.
198. Van Dijk K, Fischer K, Van der Bom JG, Grobbee DE, Van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia* (2005),11,438-443.
199. Nilsson I, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *Journal of Internal Medicine* 1992;232(1):25-32.
200. Aledort L, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor VIII deficient haemophiliacs. *Journal of Internal Medicine* 1994;236:391-9.
201. Van Den Berg FK, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJ, Roosensaal G, Van der Bom JG, Nieuwenhuis HK. Long term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *British Journal of Haematology* 2001;112:561-5.

202. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs Grobbee DE, Van den Berg HM. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* (2001),7,446-452.
203. Liesner R, Khair K, Hann IM. The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 1996;92(4):973-8.
204. Yee T, Beeton K, Griffioen A, Harrington C, Miners A, Lee CA, Brown SA. Experience of prophylaxis treatment in children with severe haemophilia. *Haemophilia* (2002),8,76-82.
205. Den Uijl IEM, Roosendaal G, Fischer K. Insufficient evidence to suggest less stringent therapy in hemophilia B? *Blood* 2009;114(23):4907.
206. Pai K, Walker I, Almonte T et al. Comparing bleed frequency and factor concentrate use between haemophilia A and haemophilia B. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (Suppl 1): PO807.
207. Biss T, Chan AK, Blanchette VS et al. The use of prophylaxis in 2663 children and adults with haemophilia: results of the 2006 Canadian national haemophilia prophylaxis survey. *Haemophilia* (2008),14,923-930.
208. Santagostino E, Mancuso ME, Tripodi A et al. Severe hemophilia with mild bleeding phenotype: molecular characterization and global coagulation profile. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010;8:737-43.
209. Nagel K, Walker I, Decker K, Chan AK, Pai MK. Comparing bleed frequency and factor concentrate use between haemophilia A and B patients. *Haemophilia* 2011;17:872-4.
210. Tagariello G, Iorio A, Santagostino E, Morfini M et al. Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders. *Blood* 2009;114:779-84.
211. Lowe G, Ludlam CA. Less severe bleeding in hemophilia B than in hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2008;6:1982-3.
212. Schulman S, Eelde A, Holmström M et al. Validation of a composite score

- for clinical severity of hemophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008;6:1113- 21.
213. Fischer K, Van Hout BA, Van der Bom JG, Grobbee DE, Van den Berg HM. Association between joint bleeds and Pettersson scores in severe haemophilia. *Acta radiol* 2002;43:528-32.
214. Lundin B, Ljung R, Pettersson H. MRI scores of ankle joints in children with haemophilia- comparison with clinical data. *Haemophilia* (2005),11,116-122.
215. Angulo Carrere MT, Llanos Alcazar L.F. Biomecánica del complejo perias-tragalino. *Biomecánica*, 1994, vol 2, núm 2, 77-80.
216. Netter F. *Atlas de Anatomía Humana* 4ª edición.
217. Cerezal L, Abascal F, García-Valtuille R, Canga, A. Ankle MR arthrography: how, why, when. *Radiol Clin North Am* 2005;43:693-707.
218. Lippert. *Anatomía, estructura y morfología del cuerpo humano*. 4ª ed Marban 2000.
219. Pergantou H, Platokouki H, Matsinos G, et al. Assessment of the progression of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia* (2009),1-6.
220. Majumdar S, Ahmad N, Karlson C, Morris A, Iyer R. Does weight reduction in haemophilia lead to a decrease in joint bleeds? *Haemophilia* 2012;18:e60-e87.
221. Ross C, Goldenberg NA, Hund D, Manco-Johnson M Athletic participation in severe hemophilia: bleeding and joint outcomes in children on prophylaxis. *Pediatrics* 2009;124:1267-72.
222. Tiktinsky R, Kenet G, Dvir Z, Falk B, Heim M, Martinowitz U, Katz-Leurer M. Physical activity participation and bleeding characteristics in young patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2009;15:695-700.
223. Broderick C, Herbert RD, Latimer J, Van Doorn N. Patterns of physical activity in children with haemophilia. *Haemophilia* 2012:1-6.
224. De Podestá D, Ono F, De Oliveira GB, Almeida J et al. Orthopaedic evaluation in children with severe haemophilia A or B submitted to primary

- prophylaxis therapy in a coagulopathy treatment centre. *Haemophilia* 2011;17:228-32.
- 225.** 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. *Haemophilia* 2012;18:369-74.
- 226.** Kraft J, Blanchette V, Babyn P et al. Magnetic resonance imaging and joint outcomes in boys with severe hemophilia A treated with tailored primary prophylaxis in Canada. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012;10:2494-502.



1 5 4 2

8. ANEXO

Nº	PACIENTE	PROFILAXIS	HEMOFILIA	ARTICULACION	NºSANGRADOS	RXP	RMD	RME(e+h+s)	RMCP	RMCA
1		Secundaria	A Grave	RD	20-30	12	10	14(2:4:4)	10	20
2		Secundaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
3		Secundaria	A Grave	TD	10-20	8	10	12(0:3:0)	10	14
4		Secundaria	A Grave	TI	10-20	8	10	12(0:2:0)	10	13
5		Secundaria	A Grave	RD	18	4	10	13(0:1:1)	10	16
6		Secundaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
7		Secundaria	A Grave	TD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
8		Secundaria	A Grave	TI	0	0	10	5(0:0:0)	10	4
9		Secundaria	B Grave	RD	1	0	0	0(0:0:0)	0	0
10		Secundaria	B Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
11		Secundaria	B Grave	TD	4-10	7	10	11(1:2:2)	10	16
12		Secundaria	B Grave	TI	4-10	2	10	8(3:3:3)	10	12
13		Secundaria	A Moderada	RD	2	0	0	0(0:0:0)	0	0
14		Secundaria	A Moderada	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
15		Secundaria	A Moderada	TD	1	0	4	0(2:2:2)	4	2
16		Secundaria	A Moderada	TI	0	0	5	0(2:3:3)	5	3
17		Secundaria	A Moderada	CD	>10	0	4	0(0:2:2)	4	2
18		Secundaria	A Moderada	CI	>10	0	10	4(2:2:2)	10	7
19		Secundaria	A Grave	RD	>40	11	10	16(0:3:3)	10	19
20		Secundaria	A Grave	RI	>40	10	10	16(0:3:3)	10	19
21		Secundaria	A Grave	TD	>40	7	10	11(0:3:2)	10	16
22		Secundaria	A Grave	TI	>40	9	10	13(0:2:2)	10	16
23		Primaria	A Grave	RD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
24		Primaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
25		Primaria	A Grave	TD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0

TABLA VALORACION ARTICULAR (BASE DE DATOS 1). RXP: escala de Petterson de RX; RMD: escala de Denver de RM, RME (e+h+s): escala europea de RM (e: derrame, h: depósitos de hemosiderina, s: hipertrofia sinovial), RMCP: escala compatible progresiva de RM, RMCA: escala compatible aditiva de RM.

Nº	PACIENTE	PROFILAXIS	HEMOFILIA	ARTICULACION	NºSANGRADOS	RXP	RMD	RME(e+h+s)	RMCP	RMCA
26	6	Primaria	A Grave	TI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
27	7	Secundaria	A Grave	RD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
28	7	Secundaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
29	7	Secundaria	A Grave	TD	0	0	5	0(0:3:3)	5	3
30	7	Secundaria	A Grave	TI	0	0	4	0(0:2:2)	4	3
31	7	Secundaria	A Grave	CD	>100	7	10	14(0:3:3)	10	17
32	7	Secundaria	A Grave	CI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
33	8	Secundaria	B Grave	RD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
34	8	Secundaria	B Grave	RI	1	0	0	0(0:0:0)	0	0
35	8	Secundaria	B Grave	TD	4	5	10	7(0:4:4)	10	13
36	8	Secundaria	B Grave	TI	1	2	10	4(0:3:3)	10	7
37	9	Secundaria	A Grave	RD	No valorable	0	0	0(0:0:0)	0	0
38	9	Secundaria	A Grave	RI	No valorable	0	0	0(0:0:0)	0	0
39	9	Secundaria	A Grave	TD	No valorable	1	10	6(0:3:3)	10	11
40	9	Secundaria	A Grave	TI	No valorable	0	0	0(0:0:0)	0	0
41	10	Primaria	A Grave	RD	1	0	0	0(0:0:0)	0	0
42	10	Primaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
43	10	Primaria	A Grave	TD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
44	10	Primaria	A Grave	TI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
45	11	Secundaria	A Grave	RD	0	0	1	0(2:0:0)	1	0
46	11	Secundaria	A Grave	TD	>20	4	10	6(0:2:2)	10	11
47	11	Secundaria	A Grave	TI	>20	0	10	8(0:0:1)	10	9
48	11	Secundaria	A Grave	CD	>20	6	10	7(2:4:4)	10	14
49	11	Secundaria	A Grave	CI	>20	7	10	8(3:4:4)	10	16
50	12	Secundaria	A Grave	RD	>10	0	4	0(0:2:2)	4	2

TABLA VALORACION ARTICULAR (BD 1). RXP: escala de Petterson de RX, RMD: escala de Denver de RM, RME (e+h+s): escala europea de RM (e: derrame, h: depósitos de hemosiderina, s: hipertrofia sinovial), RMCP: escala compatible progresiva de RM, RMCA: escala compatible aditiva de RM.

Nº	PACIENTE	PROFILAXIS	HEMOFILIA	ARTICULACION	NºSANGRADOS	RXP	RMD	RME(e+h+s)	RMCP	RMCA
51	12	Secundaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
52	12	Secundaria	A Grave	TD	>10	8	10	10(0:2:2)	10	14
53	12	Secundaria	A Grave	TI	>10	6	10	11(0:2:2)	10	16
54	13	Secundaria	B Grave	TD	0	0	5	0(0:3:3)	5	3
55	13	Secundaria	B Grave	TI	0	0	5	0(0:3:3)	5	3
56	14	Primaria	A Grave	RD	1	0	0	0(0:0:0)	0	0
57	14	Primaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
58	14	Primaria	A Grave	TD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
59	14	Primaria	A Grave	TI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
60	15	Primaria	A Grave	RD	1	0	0	0(0:0:0)	0	0
61	15	Primaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
62	15	Primaria	A Grave	TD	0	0	1	0(2:0:0)	1	0
63	15	Primaria	A Grave	TI	2	0	0	0(0:0:0)	0	0
64	16	Secundaria	A Grave	RD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
65	16	Secundaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
66	16	Secundaria	A Grave	TD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
67	16	Secundaria	A Grave	TI	2	0	0	0(0:0:0)	0	0
68	17	Primaria	A Grave	RD	1	0	0	0(0:0:0)	0	0
69	17	Primaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
70	17	Primaria	A Grave	TD	No valorable	0	5	0(0:3:3)	5	3
71	17	Primaria	A Grave	TI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
72	18	Primaria	B Grave	RD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
73	18	Primaria	B Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
74	18	Primaria	B Grave	TD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
75	18	Primaria	B Grave	TI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0

TABLA VALORACION ARTICULAR (BD 1). RXP: escala de Pettersson de RX, RMD: escala de Denver de RM, RME (e+h+s): escala europea de RM (e: derrame, h: depósitos de hemosiderina, s: hipertrofia sinovial), RMCP: escala compatible progresiva de RM, RMCA: escala compatible aditiva de RM.

Nº	PACIENTE	PROFILAXIS	HEMOFILIA	ARTICULACION	NºSANGRADOS	RXP	RMD	RME(e+h+s)	RMCP	RMCA
76	19	Secundaria	A Grave	RD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
77	19	Secundaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
78	19	Secundaria	A Grave	TD	1	0	0	0(0:0:0)	0	0
79	19	Secundaria	A Grave	TI	2	0	0	0(0:0:0)	0	0
80	20	Secundaria	A Grave	RD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
81	20	Secundaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
82	20	Secundaria	A Grave	TD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
83	20	Secundaria	A Grave	TI	2	0	0	0(0:0:0)	0	0
84	21	Primaria	A Grave	RD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
85	21	Primaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
86	21	Primaria	A Grave	TD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
87	21	Primaria	A Grave	TI	1	0	0	0(0:0:0)	0	0
88	22	Secundaria	B Grave	TD	10-20	8	10	14(0:2:2)	10	18
89	22	Secundaria	B Grave	TI	10-20	4	10	12(0:2:2)	10	14
90	23	Primaria	A Grave	RD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
91	23	Primaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
92	23	Primaria	A Grave	TD	1	0	0	0(0:0:0)	0	0
93	23	Primaria	A Grave	TI	No valorable	0	5	0(2:3:3)	5	3
94	23	Primaria	A Grave	CD	2	0	4	0(0:2:2)	4	2
95	23	Primaria	A Grave	CI	2	0	6	0(2:4:4)	6	4
96	24	Secundaria	A Grave	TD	>40	11	10	14(0:2:0)	10	15
97	24	Secundaria	A Grave	TI	>40	0	10	10(2:2:2)	10	13
98	25	Secundaria	A Grave	RD	2	0	4	0(0:2:2)	4	2
99	25	Secundaria	A Grave	RI	No valorable	0	4	0(0:1:1)	4	2
100	25	Secundaria	A Grave	TD	0	0	4	0(0:1:1)	4	2

TABLA VALORACION ARTICULAR (BD 1). RXP: escala de Pettersson de RX, RMD: escala de Denver de RM, RME (e+h+s): escala europea de RM (e: derrame, h: depósitos de hemosiderina, s: hipertrofia sinovial), RMCP: escala compatible progresiva de RM, RMCA: escala compatible aditiva de RM.

Nº	PACIENTE	PROFILAXIS	HEMOFILIA	ARTICULACION	NºSANGRADOS	RXP	RMD	RME(e+h+s)	RMCP	RMCA
101	25	Secundaria	A Grave	TI	0	0	4	0(0:1:1)	4	2
102	26	Secundaria	A Grave	RD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
103	26	Secundaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
104	26	Secundaria	A Grave	TD	8	0	5	0(0:3:3)	5	3
105	26	Secundaria	A Grave	TI	8	3	10	10(0:3:3)	10	16
106	27	Secundaria	B Grave	RD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
107	27	Secundaria	B Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
108	27	Secundaria	B Grave	TD	0	0	1	0(2:0:0)	1	0
109	27	Secundaria	B Grave	TI	1	0	1	0(2:0:0)	1	0
110	28	Secundaria	A Grave	RD	3	0	0	0(0:0:0)	0	0
111	28	Secundaria	A Grave	RI	1	0	0	0(0:0:0)	0	0
112	28	Secundaria	A Grave	TD	20	9	10	12(0:0:0)	10	13
113	28	Secundaria	A Grave	TI	8	9	10	14(0:0:0)	10	14
114	29	Secundaria	A Grave	RD	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
115	29	Secundaria	A Grave	RI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0
116	29	Secundaria	A Grave	TD	10	11	10	13(2:2:0)	10	16
117	29	Secundaria	A Grave	TI	0	0	0	0(0:0:0)	0	0

TABLA VALORACION ARTICULAR (BD 1). RXP: escala de Petterson de RX, RMD: escala de Denver de RM, RME (e+h+s): escala europea de RM (e: derrame, h: depósitos de hemosiderina, s: hipertrofia sinovial), RMCP: escala compatible progresiva de RM, RMCA: escala compatible aditiva de RM.

N°	PACIENTE	PROFILAXIS	HEMOFILIA	ARTICULACION	TIPO ARTICULACION	RXP	RMCP	RMCA
1	1	Secundaria	A grave	TD	Tibioastragalina	8	10	14
2	1	Secundaria	A grave	TI	Tibioastragalina	8	10	13
3	2	Secundaria	A grave	TI	Tibioastragalina	0	10	4
4	3	Secundaria	B grave	TD	Tibioastragalina	0	1	0
5	3	Secundaria	B grave	TD	Subastragalina	7	10	16
6	3	Secundaria	B grave	TI	Tibioastragalina	0	5	3
7	3	Secundaria	B grave	TI	Subastragalina	2	10	12
8	4	Secundaria	A moderada	TD	Tibioastragalina	0	4	2
9	4	Secundaria	A moderada	TI	Tibioastragalina	0	5	3
10	5	Secundaria	A grave	TD	Tibioastragalina	7	10	16
11	5	Secundaria	A grave	TD	Subastragalina	0	1	0
12	5	Secundaria	A grave	TI	Tibioastragalina	9	10	16
13	5	Secundaria	A grave	TI	Subastragalina	7	10	16
14	6	Secundaria	A grave	TD	Tibioastragalina	0	5	3
15	6	Secundaria	A grave	TI	Tibioastragalina	0	4	3
16	7	Secundaria	B grave	TD	Tibioastragalina	5	10	13
17	7	Secundaria	B grave	TD	Subastragalina	0	10	12
18	7	Secundaria	B grave	TI	Tibioastragalina	2	10	7
19	7	Secundaria	B grave	TI	Subastragalina	0	5	3
20	8	Secundaria	A grave	TD	Tibioastragalina	1	10	11
21	9	Secundaria	A grave	TD	Tibioastragalina	4	10	11
22	9	Secundaria	A grave	TI	Tibioastragalina	0	9	6
23	9	Secundaria	A grave	TI	Subastragalina	0	10	9
24	10	Secundaria	A grave	TD	Tibioastragalina	8	10	13

TABLA VALORACION ARTICULAR DE TOBILLOS (BASE DE DATOS 2). TD: tobillo derecho, TI: tobillo izdo, RX: Escala de Petterson de RX, RMCP: escala de RM Compatible Progressiva, RMCA: escala de RM Compatible Aditiva.

Nº	PACIENTE	PROFILAXIS	HEMOFILIA	ARTICULACION	TIPO ARTICULACION	RXP	RMCP	RMCA
25	10	Secundaria	A grave	TD	Subastragalina	4	10	14
26	10	Secundaria	A grave	TI	Tibioastragalina	6	10	16
27	10	Secundaria	A grave	TI	Subastragalina	4	10	15
28	11	Secundaria	B grave	TD	Tibioastragalina	0	5	3
29	11	Secundaria	B grave	TI	Tibioastragalina	0	5	3
30	12	Primaria	A grave	TD	Tibioastragalina	0	1	0
31	13	Primaria	A grave	TD	Tibioastragalina	0	5	3
32	14	Secundaria	B grave	TD	Tibioastragalina	0	5	3
33	14	Secundaria	B grave	TD	Subastragalina	8	10	18
34	14	Secundaria	B grave	TI	Tibioastragalina	0	4	2
35	14	Secundaria	B grave	TI	Subastragalina	4	10	14
36	15	Primaria	A grave	TI	Tibioastragalina	0	5	3
37	16	Secundaria	A grave	TD	Tibioastragalina	11	10	15
38	16	Secundaria	A grave	TD	Subastragalina	9	10	14
39	16	Secundaria	A grave	TI	Subastragalina	0	10	13
40	17	Secundaria	A grave	TD	Tibioastragalina	0	4	2
41	17	Secundaria	A grave	TI	Tibioastragalina	0	4	2
42	18	Secundaria	A grave	TD	Tibioastragalina	0	5	3
43	18	Secundaria	A grave	TI	Tibioastragalina	3	10	16
44	19	Secundaria	B grave	TD	Tibioastragalina	0	1	0
45	19	Secundaria	B grave	TI	Tibioastragalina	0	1	0
46	20	Secundaria	A grave	TD	Tibioastragalina	9	10	13
47	20	Secundaria	A grave	TI	Tibioastragalina	9	10	14
48	21	Secundaria	A grave	TD	Tibioastragalina	11	10	16

TABLA VALORACION ARTICULAR DE TOBILLOS (BD 2). TD: tobillo derecho, TI: tobillo izdo, RX: Escala de Pettersson de RX, RMCP: escala de RM Compatible
 Progresiva, RMCA: escala de RM Compatible Aditiva.

N°	PACIENTE	ARTICULACION	PROFILAXIS	HEMOFILIA	CONTROL 1 RMCP	CONTROL 1 RMCA	CONTROL 2 RMCP	CONTROL 2 RMCA	INTERVALO ENTRE CONTROLES (meses)
1	1	TD	Secundaria	A Grave	10	15	10	14	40
2	1	TI	Secundaria	A Grave	10	15	10	13	40
3	2	RD	Secundaria	A Grave	10	16	10	16	24
4	2	TI	Secundaria	A Grave	10	5	10	4	48
5	3	CD	Secundaria	B Grave	10	15	10	17	24
6	4	TD	Secundaria	B Grave	10	9	10	13	24
7	4	TI	Secundaria	B Grave	10	9	10	7	24
8	5	TD	Secundaria	A Grave	10	11	10	11	24
9	6	TD	Secundaria	B Grave	5	3	5	3	36
10	6	TI	Secundaria	B Grave	5	3	5	3	36
11	7	TD	Primaria	A Grave	5	3	5	3	24
12	8	TI	Primaria	A Grave	5	3	5	3	16
13	9	TD	Secundaria	A Grave	10	13	10	13	24
14	9	TI	Secundaria	A Grave	10	14	10	14	24

TABLA EVOLUCION MEDIO PLAZO (BASE DE DATOS 3). Control 1 RMCP: primer control escala compatible progresiva, Control 1RMCA: primer control escala compatible aditiva, Control 2 RMCP: segundo control escala compatible progresiva, control 2 RMCA: segundo control escala compatible aditiva.

N°	PACIENTE	ARTICULACION	PROFILAXIS	HEMOFILIA	INTERVALO ENTRE ESTUDIOS (años)	PRIMERO CONTROL RMCP	PRIMERO CONTROL RMCA	ULTIMO CONTROL RMCP	ULTIMO CONTROL RMCA
1	1	RD	Secundaria	A Grave	4	10	20	10	20
2	1	TD	Secundaria	A Grave	3	10	15	10	14
3	1	TI	Secundaria	A Grave	3	10	15	10	13
4	2	RD	Secundaria	A Grave	7	10	16	10	16
5	2	TI	Secundaria	A Grave	4	10	5	10	4
6	3	TD	Secundaria	B Grave	5	10	9	10	16
7	3	TI	Secundaria	B Grave	5	4	2	10	12
8	3	RD	Secundaria	B Grave	5	0	0	0	0
9	4	CD	Secundaria	A Grave	2	10	15	10	17
10	5	TD	Secundaria	B Grave	3	10	8	10	13
11	5	TI	Secundaria	B Grave	5	10	7	10	7
12	5	RI	Secundaria	B Grave	5	0	0	0	0
13	6	TD	Secundaria	A Grave	2	10	11	10	11
14	7	RD	Primaria	A Grave	3	0	0	0	0
15	8	TD	Secundaria	B Grave	3	5	3	5	3
16	8	TI	Secundaria	B Grave	3	5	3	5	3
17	9	RD	Primaria	A Grave	4	0	0	0	0

TABLA EVOLUCION GLOBAL (BASE DE DATOS 4). RMCP: escala compatible progresiva de RM, RMCA: escala compatible aditiva de RM.

N°	PACIENTE	ARTICULACION	PROFILAXIS	HEMOFILIA	INTERVALO ENTRE ESTUDIOS (años)	PRIMERO CONTROL RMCP	PRIMERO CONTROL RMCA	ULTIMO CONTROL RMCP	ULTIMO CONTROL RMCA
18	9	TI	Primaria	A Grave	4	0	0	0	0
19	10	TI	Secundaria	A Grave	3	0	0	0	0
20	11	RD	Primaria	A Grave	4	0	0	0	0
21	11	TD	Primaria	A Grave	4	4	2	5	3
22	12	TD	Secundaria	A Grave	3	0	0	0	0
23	12	TI	Secundaria	A Grave	3	0	0	0	0
24	13	TI	Secundaria	A Grave	2	0	0	0	0
25	14	TD	Secundaria	B Grave	6	10	18	10	18
26	14	TI	Secundaria	B Grave	6	9	6	10	14
27	15	TD	Primaria	A Grave	10	0	0	0	0
28	15	TI	Primaria	A Grave	10	4	2	5	3
29	15	CD	Primaria	A Grave	2	0	0	4	2
30	15	CI	Primaria	A Grave	2	5	3	6	4
31	16	RD	Secundaria	A Grave	9	0	0	0	0
32	16	TD	Secundaria	A Grave	11	10	15	10	13
33	16	TI	Secundaria	A Grave	11	10	14	10	14
34	17	TD	Secundaria	A Grave	9	10	16	10	16

TABLA EVOLUCION GLOBAL (BD 4). RMCP: escala compatible progresiva de RM, RMCA: escala compatible activa de RM.

