

# Calidad de vida en pacientes con artropatía hemofílica.

## Quality of life in patients with hemophilic arthropathy.

Santiago Durango-Gómez<sup>1,a</sup>

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Santiago Durango Gómez

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0002-2814-1190>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)

E-mail: [santiago.durangog@upb.edu.co](mailto:santiago.durangog@upb.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 06 de diciembre de 2023.

ACEPTADO: 29 de enero de 2024.

### RESUMEN

La artropatía hemofílica es una condición que se origina a raíz de la hemofilia, provocada por los episodios frecuentes de sangrado que experimentan los pacientes, en ocasiones asociados o no a traumatismos, debido a la carencia o insuficiencia de los factores de coagulación, especialmente los factores VIII y IX. Esto conlleva la necesidad de un tratamiento profiláctico a lo largo de toda la vida para abordar sus requerimientos. Esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de hierro en las articulaciones, ocasionando inflamación y daño en la membrana sinovial, seguido de dolor, deformidad e incapacidad. Dado que los episodios hemorrágicos recurrentes afectan negativamente la articulación y no reflejan de manera precisa su estado, el diagnóstico y el seguimiento se vuelven cruciales en estos casos. Por este motivo, la Federación Mundial de Hemofilia aconseja evaluar el grado de lesión articular a través de sistemas de puntuación radiológica y examen ortopédico. Después de sufrir episodios repetitivos, estos pacientes experimentan una disminución en la amplitud de movimiento y en la fuerza de los músculos adyacentes a la articulación debido al dolor crónico. Por consiguiente, la rehabilitación física desempeña un papel esencial en la recuperación y mejora de la calidad de vida de los afectados, ya que la pérdida de movilidad dificulta la realización de actividades básicas y genera temor a sangrar, inhibiendo la participación en otras actividades.

**Palabras clave:** Artropatías, hemofilia A, calidad de vida, hematología.

### ABSTRACT

Hemophilic arthropathy is a condition that arises from hemophilia, caused by frequent bleeding episodes experienced by patients, sometimes associated with trauma or not, due to deficiency or insufficiency of coagulation factors, especially factors VIII and IX. This necessitates lifelong prophylactic treatment to address their needs. This disease is characterized by the accumulation of iron in the joints, causing inflammation and damage to the synovial membrane, followed by pain, deformity, and disability. Since recurrent hemorrhagic episodes negatively affect the joint and do not accurately reflect its state, diagnosis and monitoring become crucial in these cases. For this reason, the World Federation of Hemophilia advises evaluating the degree of joint damage through radiological scoring systems and orthopedic examination. After experiencing repetitive episodes, these patients experience a decrease in range of motion and strength of muscles adjacent to the joint due to chronic pain. Therefore, physical rehabilitation plays an essential role in the recovery and improvement of the quality of life of those affected, as loss of mobility hinders the performance of basic activities and generates fear of bleeding, inhibiting participation in other activities.

**Key words:** Joint diseases, hemophilia A, quality of life, hematology.

Durango-Gómez S. Calidad de vida en pacientes con artropatía hemofílica. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(1):59-65.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

La Artropatía Hemofílica (AH) es una patología derivada de la enfermedad hematológica de la hemofilia, un trastorno hereditario de carácter recesivo ligado al cromosoma X que genera una deficiencia del factor de coagulación VIII (hemofilia A) o del factor de coagulación IX (hemofilia B).<sup>1-3</sup> Esta enfermedad se estratifica en tres categorías: leve, moderado y grave; presentando más eventos de hemorragia con o sin trauma en su categoría más grave. Una de las principales manifestaciones de la hemofilia es la artropatía la cual es generada debido a que la hemorragia se presenta principalmente en las articulaciones, entre ellas las mayormente afectadas son: rodillas (45%), codos (30%), tobillos (15%), hombros (3%), y las muñecas (2%).<sup>1-4</sup> Se estima que a nivel mundial 1,125,000 personas padecen hemofilia; dentro de estas, hasta el 80% de ellas presentan hemorragias en forma de hemartrosis que posteriormente generan artropatía.<sup>1,4,5-7</sup> Los episodios de hemorragia repetitivos generan en las articulaciones hipertrofia sinovial, depósitos de hemosiderina, fibrosis y daño subcondral. Los episodios repetitivos de sinovitis conducen a la destrucción articular continua, hasta el punto de una anquilosis que se da debido a las citoquinas liberadas, por toda esta cascada inflamatoria a pesar del tratamiento brindado al paciente la articulación se encuentra en un desgaste crónico que la lleva a presentar continuamente episodios de sangrado.<sup>8</sup>

Esta artropatía se caracteriza por generar diversos signos y síntomas musculoesqueléticos en estos pacientes, como lo son: dolor crónico, atrofia de los músculos periarticulares, rango de movimiento limitado y trastornos axiales.<sup>9</sup> Esto conlleva a que los pacientes tengan una calidad de vida notablemente deteriorada, por lo cual están en búsqueda constante de diferentes tratamientos para la mejora de esta, entre ellos: profilaxis para minimizar el daño articular con concentrados de factor VIII o IX mediante inyección intravenosa. Así mismo se recomienda que esta profilaxis para las personas con hemofilia se dé antes de realizar actividades con mayor riesgo de lesión, además de esta terapia, también se describen intervenciones ortopédicas como el remplazo articular y la fisioterapia para mejorar la fuerza de los pacientes, y por consecuente mejorar la calidad de vida.<sup>1,10,11</sup>

## FISIOPATOLOGÍA DE LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

Para empezar a hablar de la fisiopatología de la artropatía hemofílica es necesario describir primero la patología de base que la genera, es decir la hemofilia, la cual comprende un grupo de trastornos hemorrágicos hereditarios ligado al cromosoma X que se caracteriza por presentar una ausencia o deficiencia en los factores VIII o IX de la coagulación, generando problemas en la producción de trombina y en la formación de coágulos de fibrina, causando recurrentes episodios de sangrado que afectan principalmente las articulaciones (hemartrosis).<sup>12-14</sup>

La artropatía hemofílica se empieza a desarrollar desde la hemartrosis de los pacientes hemofílicos, la cual ocurre en respuesta a una tensión repetida en las articulaciones en el momento de acciones de movimiento bien definidos, por lo tanto, resultando de esfuerzos mecánicos repetitivos. Posterior a algunas hemartrosis se genera sinovitis hemofílica y, debido a la profusión y fragilidad de los vasos dentro de la membrana sinovial, se generará un círculo vicioso de hemorragias, sinovitis y sangrado. Si la sinovitis no se corrige, se produce lesión del cartílago provocando un daño funcional de la articulación afectada.<sup>15-17</sup>

El daño articular a causa de la hemofilia es causado por una sobrecarga de hierro gracias al sangrado repetitivo provocando daño articular progresivo con dolor, deformidad y discapacidad. La patogénesis de la artropatía hemofílica es multifactorial e incluye procesos patológicos degenerativos mediados por cartílago e inflamatorios mediados por la membrana sinovial. Estos procesos generalmente conducen a fibrosis y destrucción de las articulaciones a tal punto de necesitar una artroplastia.<sup>18-23</sup>

Esta ampliamente aceptado que el hierro derivado de la hemorragia intraarticular desempeña un papel muy importante en el desarrollo de estas dos características principales de la artropatía hemofílica. El exceso de depósitos de hierro en la membrana sinovial puede promover la expresión de los protooncogenes C-MYC y MDM2, lo que lleva a la proliferación sinovial y promueve la secreción del tejido sinovial de factores proinflamatorios como IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , que podría promover la actividad catabólica de los condrocitos y la degeneración del cartílago. Además, la sinovial hipertrófica podría liberar cathepsina conectiva y degradar directamente la matriz del cartílago. Además del efecto sobre la membrana sinovial, se ha demostrado que el exceso de depósito de hierro en el cartílago juega un papel importante en la degradación de la matriz del cartílago.<sup>18-23</sup>

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Debido a que los episodios hemorrágicos por sí solos no reflejan con precisión el estado de la articulación posterior al sangrado en los pacientes hemofílicos, por lo tanto, la evaluación articular de rutina mediante examen físico y métodos de imagen es esencial en el proceso de diagnóstico y seguimiento.<sup>24</sup>

Los síntomas clínicos de la hemartrosis aguda se caracterizan por una rápida hinchazón donde los pacientes suelen notar síntomas iniciales de rigidez, hormigueo y dolor. Su examen físico revela signos típicos de hinchazón, calor, enrojecimientos de la piel circundante, tensión articular, contractura muscular y limitación de movilidad. Como resultado del proceso hemorrágico, la articulación se posiciona en una flexión antálgica, compensando la presión intraarticular para reducir el dolor. Las hemartrosis subagudas no suelen provocar cambios secundarios en las celu-

las sinoviales, por lo que las limitaciones no suelen persistir y la articulación vuelve a su estado normal.<sup>25-28</sup>

Considerando el patrón de recurrencia de la hemartrosis en pacientes con hemofilia, la hemartrosis tiende a cronificarse, generando sinovitis crónica, artritis inflamatoria y artropatía hemofílica progresiva. Esta artropatía es la causa del desarrollo progresivo de dolor crónico, limitaciones de rango de movimiento y alteraciones funcionales que causan discapacidad en pacientes con hemofilia. Por lo tanto, debido a las graves secuelas de la hemartrosis en pacientes con hemofilia, el diagnóstico y tratamiento precoz es fundamental para minimizar la evolución de la artropatía, con las limitaciones funcionales y físicas que este proceso conlleva.<sup>25,29-31</sup>

La Federación Mundial de Hemofilia recomienda desde hace años la evaluación del grado de lesión articular mediante sistemas de puntuación radiológicos y exploración ortopédica. El uso de técnicas de diagnóstico por la imagen permite clasificar el proceso degenerativo articular en diferentes estadios clínicos y patológicos. El objetivo es descartar cambios articulares, determinar su gravedad y evaluar el seguimiento de los efectos terapéuticos. Las técnicas más utilizadas son la ecografía, la radiología simple y la resonancia magnética.<sup>2,25,32</sup>

La ecografía es una técnica económica y de fácil acceso para determinar la presencia de inflamación de los tejidos blandos. De la misma forma permite detectar líquido intraarticular y evaluar el cartílago, siendo una herramienta de gran utilidad para el seguimiento clínico y adecuación de tratamientos en caso de sangrado y sinovitis. Este examen ha demostrado una alta sensibilidad para detectar bajas concentraciones de sangre intraarticular y para discriminar entre fluidos con sangre y no sanguinolentos. Por tanto, la ecografía es una herramienta ideal para la detección rápida de hemorragias articulares.

Martinoli *et al* diseñaron un sistema de puntuación simplificado (HEAD-US) basado en una escala aditiva para definir la afección articular y ofrecer una herramienta para evaluar la progresión de la enfermedad y monitorizar el resultado del tratamiento en estudios de seguimiento. Tiene tres marcadores para las principales articulaciones afectadas (rodillas, codos y tobillos): sinovitis (puntuación 0-2), cartílago (puntuación 0-4) y hueso subcondral (puntuación 0-2), con una puntuación máxima de ocho puntos por articulación; cuanto mayor es la puntuación, más evolucionado es el proceso degenerativo articular. La literatura ha demostrado la importancia de la ecografía en la detección temprana de cambios artropáticos y su contribución al abordaje clínico en pacientes con hemofilia. Se ha observado una asociación entre el protocolo del Examen de Actividad y Daño del Tejido Articular y los parámetros clínicos y funcionales, apoyando el valor clínico de la ecografía musculoesquelética como herramienta complementaria para el diagnóstico y tratamiento de la artropatía hemofílica.<sup>25,33-36</sup>

La radiología simple sigue siendo uno de los métodos más utilizados para la evaluación articular en la artropatía hemofílica, a pesar de sus limitaciones. Su principal desventaja es que en etapas iniciales subestima el grado de patología articular y alteraciones en partes blandas como la sinovitis debido a su baja sensibilidad para detectar problemas en la membrana sinovial y el cartílago. La radiología simple no debe ser el método de elección para la evaluación precoz de la enfermedad ni para determinar la evolución de un tratamiento a corto plazo. Su principal utilidad radica en la evaluación de pacientes adultos con hemofilia que presentan patología articular avanzada. El sistema de puntuación recomendado por la FMH es el sistema Pettersson. Evalúa ocho parámetros con una puntuación máxima de 13 puntos; a cada cambio radiológico se le asigna una puntuación según su gravedad. Cuanto mayor sea la puntuación, peor será el estado de la articulación.<sup>25,37-40</sup>

La resonancia magnética es el instrumento de referencia para el estudio de los cambios articulares en pacientes con hemofilia. Se ha demostrado que es la herramienta más útil en el análisis de tejidos blandos y alteraciones osteocondrales, presentes en las etapas iniciales de la artropatía hemofílica. Sin embargo, sus elevados costos, su menor accesibilidad, el tiempo requerido para su evaluación y su difícil aplicabilidad en niños, limitan su uso y seguimientos periódicos para determinar la evolución de procesos agudos y crónicos. Los métodos propuestos más aceptados para evaluar el daño articular mediante resonancia magnética incluyen la escala de Denver y la escala europea.<sup>25,31,41-43</sup>

El grupo de Denver creó una escala de evaluación articular de 5 fases que evalúa la presencia de derrame o hemartrosis, 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 observable más significativo con un rango de 0 a 10 puntos. Por su parte, la clasificación europea recoge información sobre criterios similares con un procedimiento de lectura más detallado. Los criterios de evaluación son la existencia o no de quistes subcondrales, erosión, lesión condral, derrame o hemartrosis articular, hipertrofia sinovial y depósito de hemosiderina. Esta escala aditiva tiene un rango de 0 a 28 puntos donde a mayor puntuación mayor destrucción articular.<sup>25</sup>

En relación al diagnóstico del grado de lesión articular mediante examen ortopédico, la Federación Mundial de Hemofilia considera el uso de diferentes herramientas.<sup>25</sup>

El *Hemophilia Joint Health Score* (HJHS), versión 2.1, evalúa el estado de las articulaciones de rodillas, tobillos y codos, en pacientes con hemofilia. Esta escala fue diseñada para evaluar el deterioro articular en pacientes pediátricos con hemofilia, aunque recientemente se ha publicado un estudio que demuestra su validez en población adulta. Este instrumento de medición

mide ocho ítems: hinchazón, duración de la hinchazón, atrofia y fuerza muscular, crepitación, movilidad y dolor Articular. El rango de puntuación de esta escala aditiva es de 0 a 20 puntos en cada articulación.<sup>25,44,45</sup>

El protocolo de cribado de Gilbert 42 es una herramienta recomendada por la Federación Mundial de Hemofilia para la medición del deterioro articular. Este protocolo consta de siete ítems vinculados a la destrucción anatómica, las alteraciones biomecánicas y la deformidad. Cada ítem tiene un valor de 0, 1 o 2 puntos, de manera que el valor final se presenta en un rango entre 0 y 12 puntos, en rodilla y tobillo, y de 0 a 10 en codo, indicando mayor puntuación mayor deterioro articular. Entre sus limitaciones encontramos que puede no ser adecuado en la valoración de niños pequeños y en artropatías leves al ser poco sensible a cambios leves articulares.<sup>25,46</sup>

El *Functional Independence Score in Hemophilia* (FISH) es un cuestionario desarrollado para medir el grado de discapacidad en pacientes con hemofilia con tres categorías: Autocuidado (evalúa la capacidad para realizar actividades básicas de la vida diaria; Transferencias (evalúa la capacidad para sentarse y ponerse de pie); y Movilidad (caminar y subir escalones). Ocho actividades ( Comer; Vestirse; Transferirse de una silla; Ponerse en cuclillas; Caminar; Subir escaleras ; y Correr ) se miden y se califican de uno a cuatro con una puntuación máxima de 32 puntos. El propósito de este instrumento es medir lo que la persona con hemofilia realmente puede hacer, y no lo que debería poder hacer o podría hacer si las circunstancias fueran diferentes. También se utiliza para evaluar el cambio, o evolución de estos pacientes en el tiempo o tras una intervención terapéutica.<sup>25,47</sup>

## REHABILITACIÓN DE PACIENTES CON ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

La artropatía hemofílica se caracteriza no sólo por una disminución de la movilidad sino también por un deterioro de la fuerza muscular en las extremidades superiores e inferiores. La fuerza muscular es la capacidad de generar tensión en un músculo o grupo de músculos para contrarrestar o superar una fuerza contraria. Se ha observado que la fuerza muscular tiene una capacidad predictiva sobre la aparición de la discapacidad. La masa, la fuerza muscular y el rendimiento físico son marcadores que identifican una disminución en el desempeño de las actividades de la vida diaria.<sup>48-53</sup>

En pacientes con dolor crónico, se considera normal una reducción del 20% al 30% de la fuerza en la extremidad dolorida. Este fenómeno puede deberse a una conducta de evitación típica o quinesofobia en estos pacientes. Este comportamiento de evitación puede, a su vez, conducir a cambios fisiológicos en la extremidad, como la atrofia muscular. La evitación también puede conducir

a cambios cualitativos en la contracción muscular, como una coordinación anormal, lo que resulta en contracciones ineficaces que reducen la fuerza muscular. Esta discapacidad contribuye al círculo vicioso del deterioro de la función articular.<sup>48,54,55</sup>

La fisioterapia tiene como objetivo reducir el dolor, prevenir la atrofia muscular, aumentar el rango de movimiento, mejorar la capacidad funcional, reducir la frecuencia de las hemartrosis y mejorar la calidad de vida. Se ha demostrado que las técnicas de terapia manual, como la tracción articular, el deslizamiento sobre las superficies articulares y la movilización articular, son seguras en términos de riesgo potencial de hemartrosis en rodillas, tobillos y codos. Por otro lado, en un estudio se ha recomendado la intervención con láser de baja intensidad y compresión intermitente para mejorar el rango de movimiento. Además, un protocolo de terapia fascial adaptado a pacientes con artropatía hemofílica de codo puede mejorar la calidad de vida percibida en estos pacientes.<sup>56-62</sup>

## CALIDAD DE VIDA

Cuando una articulación se ve afectada repetidamente por hemartrosis, la inactividad asociada conduce a atrofia de los músculos periarticulares e inestabilidad articular. Este proceso conlleva progresivamente una degeneración articular irreversible y el desarrollo de una artropatía hemofílica crónica, caracterizada por deformidad articular, limitaciones funcionales, discapacidad, dolor crónico y peor percepción de la calidad de vida.<sup>63,64</sup>

El fenotipo de gravedad de la patología afecta la calidad de vida de los pacientes con hemofilia A y B, mostrándose una peor calidad de vida en pacientes con hemofilia grave, en comparación con aquellos con fenotipos leves o moderados. Los pacientes con hemofilia que refieren dolor tienen limitaciones en su movilidad y autonomía, con mayor ansiedad, peor calidad de vida y frustración debido a restricciones en la realización de actividades de la vida diaria. Especialmente cuando están involucrados los miembros inferiores, provocando una alta prevalencia de trastornos de salud mental. Sin embargo, los avances terapéuticos en el abordaje de los pacientes con hemofilia y la generalización del tratamiento profiláctico han permitido mejorar la esperanza de vida y la calidad de vida relacionada con la salud en estos pacientes.<sup>25,65-68</sup>

## CONCLUSIÓN

La calidad de vida es de los principales factores afectados en los pacientes con artropatía hemofílica ya que estos con el paso del tiempo, debido a los episodios recurrentes de sangrado a pesar del tratamiento profiláctico, empiezan a perder movilidad alterando su autonomía a la hora de realizar actividades de la vida diaria, volviéndose dependientes a sus cuidadores o familiares lo que termina siendo una carga aparte en la mayoría de los ámbitos. La

actividad física es un punto importante ya que ayuda a prevenir el sangrado y mantener un rango de fuerza en los músculos subyacentes a la articulación mejorando también el dolor. Además, es necesario un seguimiento clínico estricto debido al sangrado recurrente con o sin trauma que sufren los pacientes siendo así un aspecto importante en el seguimiento para mejorar la calidad de vida.

### REFERENCIAS

1. Cotino C, Pérez-Alenda S, Cruz-Montecinos C, López-Bueno R, Núñez-Cortés R, Suso-Martí L, *et al.* Barriers and facilitators of physical activity in adults with severe haemophilia: A qualitative study. *Haemophilia*. 2023; 29(5):1334-42. DOI: 10.1111/hae.14828
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Stherland M, Pipe S, *et al.* WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, Haemophilia 3rd edition. 2020; 26(T6):1-58. DOI: 10.1111/hae.14046
3. White GC, Rosendaal FR, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemostasis*. 2001; 85(3):560.
4. Khan MJ, Asif N, Siddiqui YS, Aziz MH, Raza A, Alam N. Haemophilic arthropathy of the knee: a surgeon's nightmare. *Int J Burns Trauma*. 2023; 13(2):89-93.
5. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, *et al.* Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males. *Annals of internal medicine*. 2019; 171(8):540. DOI: 10.7326/m19-1208
6. Steven MM, Yogarajah S, Madhok R, Forbes CD, Sturrock RD. Haemophilic arthritis. *QJ Med*. 1986; 58(226):181-97.
7. Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodríguez G, Lavallo C. Rheumatic manifestations of hematologic disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 1998; 10(1):86-90. DOI: 10.1097/00002281-199801000-00013. PMID: 9448995.
8. Shane AM, Reeves CL, Nguyen GB, Ferrise TD, Calaj PM. Soft Tissue Pathology. *Clin Podiatr Med Surg*. 2023; 40(3):381-95. DOI: 10.1016/j.cpm.2023.02.003.
9. Villalón-González M, Fernández de Luco-Santamaría Í, Cuesta-Barriuso R, López-Pina JA, Pérez-Llanes R. Hemophilic Arthropathy of the Knee and Its Association with Reduced Muscle Strength and Activation and the Pressure Pain Threshold: A Case-Control Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(9):3275. DOI: 10.3390/jcm12093275
10. Ljung R, Gretenkort Andersson N. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia. *British journal of haematology*. 2015; 169(6):777-86. DOI:10.1111/bjh.13365.
11. Rocha P, Carvalho M, Lopes M, Araújo F. Costs and utilization of treatment in patients with hemophilia. *BMC health services research*. 2015; 15:484. DOI: 10.1186/s12913-015-1134-3
12. Pipe S, Gonen-Yaacovi D, Segurado O. Hemophilia A gene therapy: current and next-generation approaches. *Expert opinion on biological therapy*. 2022; 22(9):1099-115. DOI:10.1080/14712598.2022.2002842.
13. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet (London, England)*. 2016; 388(10040):187-97. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01123-X.
14. Castaman, G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica*. 2019; 104(9):1702-9. DOI:10.3324/haematol.2019.221093.
15. Boccacandro E, Pasca S, Begnozzi V, Gualtierotti R, Mannuccio-Mannucci P. Joint Dysfunction as a Cause of Spontaneous Subclinical Bleeding in Infants with Hemophilia. *Journal of clinical medicine*. 2023; 12(20):6672. DOI:10.3390/jcm12206672.
16. Puetz, J. Nano-evidence for joint microbleeds in hemophilia patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2018; 16(10):1914-7. DOI:10.1111/jth.14242
17. Rodríguez-Merchan C. Synovitis in hemophilia: preventing, detecting, and treating joint bleeds. *Expert review of hematology*. 2023; 16(7):525-34. DOI:10.1080/17474086.2023.2209717
18. Lin J, Guo Z, Zheng Z, Hou L, Xu J, Liu Q, *et al.* Desferoxamine protects against hemophilic arthropathy through the upregulation of HIF-1 $\alpha$ -BNIP3 mediated mitophagy. *Life Sci*. 2023; 312(121172). DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121172.
19. Zhu H, Meng Y, Tong P, Zhang S. Pathological mechanism of joint destruction in haemophilic arthropathy. *Mol Biol Rep*. 2021; 48:969-74. DOI: 10.1007/s11033-020-06052-8
20. Husar-Memmer E, Stadlmayr A, Datz C, Zwerina J. HFE-Related Hemochromatosis: An Update for the Rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 16, 393. DOI: 10.1007/s11926-013-0393-4
21. Wen f, Jabbar A, Chen Y, Kazarian T, Patel D, Valentino L. c-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood* 200; 100(3):912-16. DOI: DOI: 10.1182/blood-2002-02-0390
22. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar A, Jabbar K Valentino L. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. *Blood* 2004; 104(7):2060-64. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4231
23. Wyseure T, Cooke E, Declerck P, Behrendt N, Meijers J, Drygalski A, *et al.* Defective TAFI activation in hemophilia A mice is a major contributor to joint bleeding. *Blood*. 2018; 132(15):1593-603. DOI: DOI: 10.1182/blood-2018-01-828434
24. Zhao L, Yang H, Chun Y, Wang Z, Zhou L, Zhao X, *et al.* Joint status and related risk factors in patients with severe hemophilia A: a single-center cross-sectional study. *Hematology*. 2022; 27(1):80-7. DOI: 10.1080/16078454.2021.2019892
25. Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, Ucero-Lozano R, Pérez-Llanes R. Hemophilic Arthropathy: Barriers to Early Diagnosis and Management. *Journal of blood medicine*. 2022; 13:589-601. DOI:10.2147/JBM.S343924

26. Forsyth A, Rivard G, Valentino L, Zourikian N, Hoffman M, Monahan P, *et al.* Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: science to clinical practice and beyond. *Haemophilia. the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2012; 18(4):112-9. DOI:10.1111/j.1365-2516.2012.02835.x
27. Arnold W, Hilgartner M. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *The Journal of bone and joint surgery. American volume.* 1977; 59(3):287-305.
28. Stein H, Duthie R. The pathogenesis of chronic haemophilic arthropathy. *The Journal of bone and joint surgery. British volum.* 1981; 63B(4):601-9. DOI:10.1302/0301-620X.63B4.7298694
29. Rodríguez-Merchán, E. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clinical orthopaedics and related research.* 1997; 343:6-11.
30. Pacheco-Serrano A, Lucena-Anton D, Moral-Muñoz J. Rehabilitación física en pacientes con artropatía hemofílica: revisión sistemática y metaanálisis sobre dolor, *Revista Colombiana de Reumatología.* 2021; 28(2):124-33. DOI: 10.1016/j.rcreu.2020.05.012.
31. Stephensen D, Taylor S, Bladen M, Dechsler W. Relationship between physical function and biomechanical gait patterns in boys with haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2016; 22(6):e512-e8. DOI:10.1111/hae.13118
32. Goddard N, Mann H. Diagnosis of haemophilic synovitis. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2007; 13(3):14-9. DOI:10.1111/j.1365-2516.2007.01535.x
33. Nguyen S, Lu X, Ma Y, Du J, Chang E, Drygalski A. Musculoskeletal ultrasound for intra-articular bleed detection: a highly sensitive imaging modality compared with conventional magnetic resonance imaging. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2018; 16(3):490-9. DOI:10.1111/jth.13930
34. Martinoli C, Della O, Minno G, Graziano E, Molinari A, Pasta G, *et al.* Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thrombosis and haemostasis.* 2013; 109(6):1170-9. DOI:10.1160/TH12-11-0874
35. Draghi F. The value of ultrasonography in detecting early arthropathic changes and contribution to the clinical approach in patients of hemophilia the value of ultrasonography in patients of hemophilia. *Journal of clinical ultrasound : JCU.* 2022; 50(3):433-4. DOI:10.1002/jcu.23165
36. Mesleh A, Barnes R, Hanacek C, Aguero P, Steiner B, Bailey C, *et al.* Quantitative measurements of haemophilic joint tissues by point-of-care musculoskeletal ultrasound: Associations with clinical and functional joint outcome parameters. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2021; 27(5): 866-75. DOI:10.1111/hae.14368
37. Cifrián C, Aparisi F. Evaluación de la artropatía hemofílica: nuevos criterios radiológicos. *Haematológica.* 2005, 90(4): 32-9.
38. Gupta S, Garg K, Singh J. Assessment of Musculoskeletal Function and its Correlation with Radiological Joint Score in Children with Hemophilia A. *Indian journal of pediatrics.* 2015; 82(12):1101-6. DOI:10.1007/s12098-015-1759-6
39. Berntorp E, Gomperts E, Hoots K, Wong W. The next generation of hemophilia treatment specialists. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2006, 32(2): 39-42. DOI:10.1055/s-2006-946914
40. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson I. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clinical orthopaedics and related research.* 1980; 149:153-9.
41. Doria A, Lundin B, Miller S, Kilcoyne R, Dunn A, Thomas S, *et al.* Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2008; 14(2):303-14. DOI:10.1111/j.1365-2516.2007.01602.x
42. Nuss R, Kilcoyne R, Geary S, Shroyer A, Rosky J, Mawhinney S, *et al.* MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2000; 6(3):162-9. DOI:10.1046/j.1365-2516.2000.00383.x
43. Lundin B, Pettersson H, Ljung R. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2004; 10(4):383-9. DOI:10.1111/j.1365-2516.2004.00902.x
44. Feldman B, Funk S, Bergstrom B, Zourikian N, Hilliard P, Van J, *et al.* Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis care & research.* 2011; 63(2):223-30. DOI:10.1002/acr.20353
45. St-Louis J, Abad A, Funk S, Tilak M, Classey S, Zourikian N, *et al.* The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. *Research and practice in thrombosis and haemostasis.* 2022; 6(2):e12690. DOI:10.1002/rth2.12690
46. Gilbert S. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Seminars in hematology.* 1993; 3(2):3-6.
47. Poonnoose P, Manigandan C, Thomas R, Shyamkumar N, Kavitha M, Bhattacharji S, *et al.* Functional Independence Score in Haemophilia: a new performance-based instrument to measure disability. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2005; 11(6):598-602. DOI:10.1111/j.1365-2516.2005.01142.x
48. Villalón-González M, Fernández de Luco-Santamaría Í, Cuesta-Barriuso R, López-Pina J, Pérez-Llanes R. Artropatía hemofílica de rodilla y su asociación con reducción de la fuerza y activación muscular y el umbral de dolor por presión: un caso- Estudio de control. *Revista de Medicina Clínica.* 2023; 12(9):3275. DOI: 10.3390/jcm12093275.
49. Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. *Cochrane database of systematic reviews.* 2016; 12. DOI: 10.1002/14651858.CD011180.pub2.

50. Wagner B, Kruger S, Hilberg T, Ay C, Hasenoerhrl T, Franz-Xaver D, *et al.* The effect of resistance exercise on strength and safety outcome for people with haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2020; 26(2):200-15. DOI: 10.1111/hae.13938
51. Bosco C. La fuerza muscular: aspectos metodológicos. *Inde*, 2000. 307
52. Wang D, Yao J, Zirek Y, Reijiniense E, Maier A. Muscle mass, strength, and physical performance predicting activities of daily living: a meta-analysis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2020; 11(1):3-25. DOI: 10.1002/jcsm.12502
53. Tat N, Tat A, Can F, Antmen B, Öner A. Muscle strength and joint health in children with hemophilia: a cross-sectional study. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2020; 62(4). DOI: 10.24953/turkjped.2020.04.010
54. Van C, Akkerman L, Wieringa J, Dijkstra P. Muscle strength in patients with chronic pain. *Clinical rehabilitation*. 2003; 17(8): 885-9. DOI: 10.1191/0269215503cr693oa
55. Schäfer G, Valderramas S, Gomes A, Budib M, Wolff A, Ramos A. Physical exercise, pain and musculoskeletal function in patients with haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2016; 22(3): e119-e29. DOI: 10.1111/hae.12909
56. Cuesta R, Meroño J, Donoso E, López J, Pérez R. Effect of a Fascial Therapy Treatment on Quality of Life in Patients With Hemophilic Elbow Arthropathy: A Randomized Controlled Trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2022; 103(5): 867-74. DOI:10.1016/j.apmr.2021.12.023
57. Cuesta R, Pérez R, López J, Donoso E, Meroño J. Manual therapy reduces the frequency of clinical hemarthrosis and improves range of motion and perceived disability in patients with hemophilic elbow arthropathy. A randomized, single-blind, clinical trial. *Disability and rehabilitation*. 2022; 44(15):3938-45. DOI:10.1080/09638288.2021.1894607
58. Cuesta R, Gómez A, Lopez J. Effectiveness of two modalities of physiotherapy in the treatment of haemophilic arthropathy of the ankle: a randomized pilot study. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014; 20(1):e71-8. DOI:10.1111/hae.12320
59. Scaddan E, Rowell J, Leary S. A preliminary case series evaluating the safety and immediate to short-term clinical benefits of joint mobilization in hemophilic arthritis of the lower limb. *The Journal of manual & manipulative therapy*. 2017; 25(4):208-14. DOI:10.1080/10669817.2016.1256117
60. Morgan A. Effect of Low Level Laser in Combination with Pneumatic Compression in Modulation of Swelling in Patients with Knee Hemoarthrosis. *Med. J. Cairo Univ*. 2018; 86(3):1367-76.
61. Albertini R, Villaverde A, Aimbieri F, Salgado M, Bjordal J, Alves L, *et al.* Anti-inflammatory effects of low-level laser therapy (LLLT) with two different red wavelengths (660 nm and 684 nm) in carrageenan-induced rat paw edema. *J Photochem Photobiol B*. 2007; 89(1):50-5. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2007.08.005.
62. Weintraub M, Wolfe G, Barohn R, Cole S, Parry G, Hayat G, *et al.* Static magnetic field therapy for symptomatic diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2003; 84(5):736-46. DOI:10.1016/s0003-9993(03)00106-0
63. Cuesta R, Torres A, Nieto J, López J. Quality of Life, Perception of Disease and Coping Strategies in Patients with Hemophilia in Spain and El Salvador: A Comparative Study. *Patient preference and adherence*. 2021; 15:1817-25. DOI:10.2147/PPA.S326434
64. Pulles A, Mastbergen S, Schutgens R, Lafaber F, Van L. Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy. *Pharmacological research*. 2017; 115:192-9. DOI:10.1016/j.phrs.2016.11.032
65. Kempton C, Makeis M, Holme P. Management of comorbidities in haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2021; 27(3):37-45. DOI:10.1111/hae.14013
66. Brodin E, Sunnerhagen K, Baghaei F, Törnbohm M. Persons with Haemophilia in Sweden- Experiences and Strategies in Everyday Life. A Single Centre Study. *PloS one*. 2015; 10(10): e0139690, DOI:10.1371/journal.pone.0139690
67. Miners A, Sabin C, Tolley K, Jenkinson C, Kind P, Lee C. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 1999; 5(6):378-85. DOI:10.1046/j.1365-2516.1999.00347.x
68. Buckner T, Batt K, Quon D, Witkop M, Recht M, Kessler C, *et al.* Assessments of pain, functional impairment, anxiety, and depression in US adults with hemophilia across patient-reported outcome instruments in the Pain, Functional Impairment, and Quality of Life (P-FiQ) study. *European journal of haematology*. 2018; 100 (1): 5-13. DOI:10.1111/ejh.13027