

**UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA  
SEDE REGIONAL ROSARIO**



**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE MEDICINA  
2015**

**TÍTULO: “REEMPLAZO TOTAL DE RODILLA EN PACIENTES  
CON HEMOFILIA EN ARGENTINA”**

**Alumno: Mario Ignacio David  
e-mail: [marioignaciodavid@hotmail.com](mailto:marioignaciodavid@hotmail.com)  
Tutor: Dra. Marcela Agostini  
Co-Tutor: Dr. Mario Marcos David**

## **AGRADECIMIENTOS**

- A las autoridades de la Universidad Abierta Interamericana, sede Regional Rosario
- Al área de Ortopedia y Traumatología de la Fundación de la Hemofilia de la ciudad de Buenos Aires
- A la coordinación de la Practica Final Obligatoria y a los docentes de la Universidad Abierta Interamericana
- A mis tutores Dra. Agostini, Marcela y Dr. David, Mario Marcos
- A mi familia
- A mi novia

## RESUMEN

**Introducción:** La hemofilia es una enfermedad genética recesiva que provoca un trastorno en la coagulación de la sangre y en Argentina actualmente sólo 2.322 personas la padecen. La rodilla es la articulación más comúnmente involucrada en la hemofilia clásica, ya que ocasiona episodios recurrentes de hemorragias dentro de la articulación generando dolor, un decreciente rango de movimiento, deformidades alineadas y discapacidad funcional.

**Objetivos:** 1-Evaluar los resultados funcionales en pacientes hemofílicos que fueron sometidos a reemplazo total de rodilla en Argentina en el período comprendido entre 2004 y 2014. 2-Comparar el rango de movilidad de la articulación e intensidad del dolor del pre y post-operatorio, 3- Examinar cómo influyeron las complicaciones post-operatorias en la recuperación del paciente, 4- Analizar los resultados atendiendo a la edad de los pacientes 5- Realizar un análisis comparativo de los resultados obtenidos en Argentina y en el resto del mundo.

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional de tipo retrospectivo longitudinal basado en datos obtenidos de historias clínicas de la Fundación Argentina de la Hemofilia, correspondientes a una muestra de 26 pacientes hemofílicos que fueron sometidos a un reemplazo total unilateral o bilateral de rodilla en el período 2004-2014. Se emplearon técnicas de estadística descriptiva, se elaboraron tablas de contingencia para cruzar las principales variables y, a través de pruebas t-Student se probó la existencia y significancia de la relación entre ellas.

**Resultados:** El rango de flexión promedio pasó de 41,6° a 73,5° luego de un año de la intervención. El nivel de dolor pasó de ser moderado y continuo a leve y no asociado a una actividad física determinada. El grado de flexión promedio en el pre y post operatorio luego de un año de la intervención para pacientes entre 26-46 años fue 47,1 y 76,5 respectivamente. Para el caso de pacientes entre 47-66 años el mismo fue de 37,8 y 71,3. La mejora en el rango de flexión de la articulación en pacientes de 47 a 66 años fue de 37,9° mientras que en pacientes de 26 a 46 años fue de 28,3°. Se encontraron complicaciones post operatorias en el 18% de los casos. Los grados de flexión de la articulación según la existencia o no de complicaciones post operatorias vario de 71° a 74° a los 6 meses y 1 año luego de la intervención en los pacientes que no presentaron complicaciones. Para el caso de aquellos que presentaron las mismas los grados fueron de 73° y 76°. El nivel de dolor promedio (KSS) diferenciando según la presencia o no de complicaciones vario de 11,48 en el pre operatorio y 42,45 en el post operatorio en aquellos pacientes que no presentaron complicaciones, mientras que en los pacientes que manifestaron las mismas el promedio fue de 16,67 y 43,50.

**Conclusión:** Se observó una importante reducción en el dolor luego de la intervención, así como también una mejora notable en el rango de flexión de la articulación. Además, las complicaciones que se presentaron estuvieron dentro de los parámetros esperables, no evidenciándose diferencias en la mejora funcional para aquellos pacientes que presentaron complicaciones y los que no. Los resultados obtenidos en Argentina se encontraron entre los mejores dentro de los 8 países analizados en esta investigación.

## **INTRODUCCIÓN**

La hemofilia es una enfermedad genética recesiva que provoca un trastorno en la coagulación de la sangre. Se trata de una afección poco frecuente ya que afecta a 1 de cada 10.000 en todo el mundo y en Argentina actualmente sólo 2.322 personas la padecen. Está relacionada con el cromosoma X y existen tres tipos: la hemofilia clásica (hemofilia A, deficiencia de factor VIII), la enfermedad de Christmas (hemofilia B, deficiencia de factor IX) y la enfermedad de von Willebrand. Estas tres hemofilias representan más de 95% de los trastornos congénitos de la coagulación y sus características requieren un estudio y un tratamiento traumatológico.<sup>1</sup>

La rodilla es la articulación más comúnmente involucrada en la hemofilia clásica, ya que ocasiona episodios recurrentes de hemorragias dentro de la articulación con destrucción del cartílago articular y de la normal arquitectura de la misma. Estos cambios patológicos son manifestados por el dolor, un decreciente rango de movimiento, deformidades alineadas y discapacidad funcional.<sup>2</sup>

El arsenal quirúrgico en la artropatía hemofílica es amplio. Incluye sinovectomía (extirpación de la membrana sinovial), comunicado de la contractura de los tejidos blandos, reconstrucción del tendón, osteotomía (extracción de un segmento de hueso), artrodesis (fusión de una articulación) y amputación. Muchas de estas técnicas quirúrgicas son indeseables o sujetas a complicaciones. Se ha demostrado que el reemplazo total de rodilla es efectivo tanto para reducir el dolor, como la tendencia a las hemorragias dentro de la articulación, y por lo tanto provoca una mejora en la función.<sup>3,4,5</sup>

De la bibliografía analizada se desprende en primer lugar que el reemplazo total de rodilla en pacientes con hemofilia provoca un alivio significativo del dolor <sup>6,7,8</sup>. Además, en cuanto al rango de movimiento de la articulación se han encontrado resultados diversos: en algunos casos no se han detectado cambios significativos<sup>2</sup>, en otros se ha descubierto que para pacientes con un rango de flexión mayor a 90 grados en el preoperatorio no se producen cambios mientras que para pacientes con flexión menor a 90 grados sí existen mejoras importantes<sup>3</sup> mientras que en la mayoría de los casos estudiados el rango de movimiento ha mejorado notablemente <sup>9,10</sup>. Los resultados con respecto a la existencia de infecciones y hemartrosis también son variados, sin embargo su presencia es mayor en pacientes con hemofilia que en pacientes sin esta enfermedad.

Si bien existen trabajos que tratan este tema para distintas partes del mundo, no se han encontrado referencias para el caso de Argentina, motivo por el cual se desarrolla la presente investigación. Por lo tanto, se pretende evaluar los resultados funcionales en pacientes hemofílicos que fueron sometidos a reemplazo total de rodilla en Argentina en el periodo comprendido entre 2004 y 2014.

## MARCO TEÓRICO

El tipo de herencia de la hemofilia clásica o deficiencia al factor VIII y la enfermedad de christmas o deficiencia de factor IX es recesiva ligada al cromosoma X. Los dos trastornos presentan un cuadro clínico muy parecido y tan solo se diferencian por las pruebas analíticas. Los factores VIII y IX son glucoproteínas que interactúan en el sistema intrínseco de la coagulación para activar el factor X, una proteína fundamental en la cascada de la coagulación. En la activación del complejo X interviene un complejo formado por el factor IX activado, el factor XIII, el calcio y los fosfolípidos. El factor IX activado es la enzima que transforma el factor X en factor X activado, mientras que el factor VIII desempeña un papel regulador o de cofactor en la relación, acercándola 1000 veces.<sup>1</sup>

La hemofilia clásica es más frecuente que la enfermedad de christmas. La incidencia de hemofilia clásica es aproximadamente de uno cada 10.000 varones nacidos, aunque la forma leve es mucho más frecuente. La hemofilia clásica está causada por la deficiencia o alteración de la actividad procoagulante del factor VIII. Estos pacientes presentan una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial. El tiempo de hemorragia suele ser normal o estar mínimamente prolongado. En los individuos normales, la concentración del factor VIII oscila entre 0,6 U/ml y 1,5 U/ml, en los pacientes con hemofilia clásica, dicha concentración es inferior a 0,5 U/ml.<sup>11</sup>

La hemofilia B (enfermedad de christmas), al igual que la hemofilia clásica, es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. Su presencia es aproximadamente de 20 por cada millón de varones nacidos, pero es

relativamente más frecuente en ciertos países, como Suiza. La hemofilia B está causada por la alteración del factor IX, uno de los factores dependiente de la vitamina K. El tiempo de tromboplastina parcial esta prolongado, mientras que los tiempos de protrombina y de trombina son normales. La concentración normal del factor IX es de 1,0 U/ml. En los países con hemofilia B, una concentración del factor IX superior a 0,05 U/ml indica la forma leve, entre 0,01 U/ml y 0,05 U/ml la forma moderada y por debajo de 0,01 U/ml la forma grave.

La enfermedad de Von Willebrand representa un problema relativamente frecuente y está causado por la deficiencia del factor VIII coagulante (factor Von Willebrand), que se sintetiza en células endoteliales y en megacariocitos. Clínicamente la enfermedad de Von Willebrand se caracteriza por historia de sangrado, hematomas, epistaxis, menorragias y sólo en casos severos puede encontrarse hemorragias severas o hemartrosis. la enfermedad se clasifica en tres tipos, el tipo I tiene una herencia autosómica dominante y es la forma más común, en el tipo II el factor Von Willebrand es cualitativamente anormal con una deficiencia en los grandes multímeros y tiene varias subdivisiones. El tipo III es una variante más severa, tiene una herencia autosómica recesiva y los pacientes son incapaces de sintetizar el factor Von Willebrand<sup>12</sup>.

En la enfermedad de von Willebrand, la hemorragia suele ser mucho menos grave que en las hemofilias A o B. La extravasación masiva de sangre en una articulación solo se produce en los pacientes con la forma más grave de la enfermedad (tipo III), sin embargo, el traumatólogo debe ser consciente que las intervenciones quirúrgicas importantes y los traumatismos pueden ocasionar una hemorragia grave.<sup>13</sup>

### Cuadro clínico de la Hemofilia:

#### ✓ Concentraciones de los factores VIII y IX

La gravedad clínica de la hemofilia suele estar relacionada con la concentración plasmática de los factores VIII y IX. Se suele clasificar como Leve, Moderada o Grave dependiendo de la frecuencia y la gravedad de los episodios hemorrágicos y del tipo de traumatismo que los ocasiona. Una persona con hemofilia leve presenta hemorragias en raras ocasiones y, por lo general, solo después de un traumatismo o cirugía importante. Un paciente con hemofilia moderada puede sangrar 5 o 6 veces al año, aunque puede tener periodos prolongados sin hemorragias. Los pacientes con hemofilia grave pueden presentar 2 o 3 episodios hemorrágicos al mes y lo típico es que sangren de forma espontánea por un traumatismo mínimo o por actividades cotidianas.

#### ✓ Hemartros

El hemartros, extravasación de sangre en la articulación, es la manifestación más frecuente e incapacitante de la hemofilia, de modo que las complicaciones de estos episodios hemorrágicos hacen que el paciente acuda al traumatólogo. Aunque cualquier articulación puede verse involucrada, las afectadas con más frecuencia (en orden decreciente) son: Rodilla, codos, tobillos, caderas y hombros. La artropatía hemofílica de la rodilla puede clasificarse en tres grupos clínicos con cierta superposición: aguda, subaguda y crónica. El hemartros agudo suele comenzar como una sensación de hormigueo en la articulación. Los pródromos pueden incluir rigidez y dolor. No



suelen existir antecedentes de traumatismo y el hemartros evoluciona con rapidez en pocas horas. La articulación de la rodilla se vuelve tumefacta, rígida, caliente y dolorosa a la palpación. La piel que la recubre puede estar estirada y enrojecida, la rodilla suele estar flexionada y su movilización produce dolor y está muy limitada. No es infrecuente que el paciente mantenga su rodilla en 45 a 75 grados de flexión. En el hemartros agudo, el dolor suele remitir con rapidez después de administrar concentrados del factor de coagulación correspondiente, pero la tumefacción y la reducción de la movilidad articular se relacionan con la cantidad de sangre arrojada en la articulación. La artropatía hemofílica subaguda, o hemartros subagudo, no es tan bien definida como la aguda, suele aparecer después de dos o tres episodios hemorrágicos articulares.<sup>14</sup> El hemartros persiste a pesar del tratamiento adecuado, con engrosamiento sinovial palpable y una pérdida de la movilidad articular leve a moderada. El dolor no es una característica fundamental de la artropatía subaguda. La artropatía hemofílica crónica evoluciona de forma gradual después de que la afectación articular subaguda se haya manifestado durante un periodo de tiempo variable (meses a años). La mayor parte de estos pacientes son adultos jóvenes con dolor continuo en la rodilla durante el movimiento y, en ocasiones, en reposo. El paciente también puede sufrir episodios intermitentes de dolor agudo y tumefacción, relacionada con la sinovitis y el derrame o con episodios hemorrágicos agudos.<sup>15</sup>

✓ Hemorragias musculares:

Aunque no esté relacionada directamente con el hemartros de la rodilla, la hemorragia espontánea en el compartimiento muscular de la extremidad

inferior es otra característica de la hemofilia grave. Las localizaciones más frecuente de las hemorragias son el cuádriceps, pantorrilla, compartimiento tibial anterior, aductores del muslo, isquiotibiales y el sartorio.<sup>16</sup>

#### Fisiopatología de la artropatía hemofílica

La artropatía hemofílica se debe evidentemente a la hemorragia recidivante en una articulación. Lo más probable es que la fisiopatología tenga un origen multifactorial, incluyendo factores físico generales y locales, bioquímicos e inflamatorios. La reacción sinovial inicial a la hemorragia intraarticular es similar a la observada en la artritis reumatoidea con hipertrofia sinovial, depósitos de hemosiderina en las células fagocíticas, infiltrados perivasculares de células inflamatorias y fibrosis precoz de la capa subsinovial<sup>17</sup>. Es probable que la hipervascularización y la friabilidad sinoviales ocasionen un aumento de la tendencia a hemorragias posteriores, que pueden producirse de forma cíclica. En la hemorragia crónica se forma un líquido articular viscoso y rojo oscuro, así como coágulos sobre la sinovial. Es improbable que el gran coágulo formado en un hemartros crónico sea eliminado por completo por el sistema fibrinolítico, por lo que la organización del coágulo sobrante conlleva la aparición de adherencias fibrosas. En ocasiones, la compacta fibrosis intraarticular y subsinovial puede evolucionar a fibrosis capsular y contractura articular.<sup>18</sup>

El aumento de la presión intraarticular, producida por el hemartros y la deformidad en flexión, puede contribuir a lesionar la sinovial y el cartílago articular. En la rodilla hemofílica, la nutrición del cartílago articular puede verse

afectada por la alteración del líquido sinovial, la inmovilización de la articulación y la existencia de adherencias fibrosas.

En las fases más tardías de la artropatía hemofílica, las lesiones del cartílago articular, que comienzan con la fragmentación y disminución de espesor de las fibras de colágeno, progresan hasta formar erosiones. Debido a la escasa o nula hemorragia en el hueso subcondral y la formación reducida de tejido de granulación, es probable que la destrucción de la matriz del cartílago articular sea el resultado de factores tóxicos o bioquímicos. Arnold y Hilgartner<sup>19</sup> observaron que en la sinovial y el líquido articular de individuos hemofílicos existe un aumento de las enzimas hidrolíticas.

En resumen, la etiología de la artropatía hemofílica es multifactorial. Como resultado de los episodios hemorrágicos de repetición, se produce hipertrofia sinovial, el hierro y los restos de hematíes son fagocitados y la sinovial proliferante produce enzimas hidrolíticas. Aparece un proceso inflamatorio, el cartílago se deteriora y desaparece la cavidad articular. El proceso finaliza con la exposición del hueso subcondral y la formación de una fibrosis articular grave. El aumento de la presión intraarticular y la inmovilidad puede que desempeñe una función importante en la destrucción del cartílago articular.

#### Radiología de la artroplastia hemofílica de la rodilla

Aunque las características radiológicas de la artropatía hemofílica no son diagnósticas, en los pacientes con hemartros agudos y en los que presentan una sinovitis crónica sub aguda o artralgiás se deben obtener radiografías. Además, cuando existen antecedentes de traumatismos, se debe realizar una

radiografía para excluir una fractura. Para el estudio de la rodilla afectada se llevan a cabo, como mínimo, 3 radiografías: anteroposterior (AP) y lateral en bipedestación y axial a la rótula (proyección cenital o de Merchant). En ocasiones, la proyección en túnel de la rodilla puede mostrar cambios en el espacio intercondíleo femoral antes que la proyección AP estándar. Debido a la dificultad que supone valorar la disminución de la cavidad articular en la rodilla con una contractura en flexión fija, Johnson y Bobbitt<sup>20</sup> recomendaron una proyección AP con la placa paralela a la diáfisis tibial y el rayo angulado unos 12 grados respecto a la perpendicular de la tibia. Esto puede ser útil para determinar el espesor real del cartílago articular. La resonancia magnética (RM) de la rodilla hemofílica puede resultar útil para valorar los diferentes tratamientos y cuando se plantea la realización de una sinovectomía.

Los cambios radiológicos son muy raros antes de los 3 años, apareciendo algunos entre los 3 y 6 años y después de los 6 años casi todos los pacientes con hemofilia grave tienen signos radiológicos de artropatía, que progresan hasta la madurez ósea.

A lo largo de los años se han propuesto muchas clasificaciones numerosas de la artropatía hemofílica, aunque dos son las utilizadas con más frecuencia. Se describe la clasificación de Arnold y Hilgartner<sup>19</sup>, que divide la artropatía hemofílica en 5 fases, intentando separar los cambios articulares en fases con implicaciones quirúrgicas.

*Fase 0* : Corresponde a la articulación normal

*Fase I:* No se observan alteraciones Oseas en las radiografías, pero existe tumefacción de las partes blandas secundaria al hemartosis o la hemorragia localizada en las partes blandas que rodea la articulación.

*Fase II:* Por lo general, coincide con el periodo clínico hemartropatía subaguda. Se observa osteopenia, especialmente en las epífisis, y sobrecrecimiento de las mismas, sobre todo en la rodilla. No existe estrechamiento de la cavidad articular ni quistes óseos.

*Fase III:* No hay estrechamiento significativo de la cavidad articular. Se visualizan quistes subcondrales. Aparecen cambios en los contornos óseos, con cuadratura de la rótula y los cóndilos femorales, mientras que el espacio intercondíleo está ensanchado. Es probable que estos cambios sean producto de la hiperemia y la sinovitis

*Fase IV:* Se caracteriza por el estrechamiento definitivo de la cavidad articular y la erosión del cartílago articular. Los cambios de la fase III son más evidentes.

*Fase V:* Esta fase final se caracteriza por la desaparición completa de la cavidad articular, con numerosos, y en ocasiones, grandes quistes subcondrales, agrandamiento de las epífisis y desorganización de las estructuras articulares. El cuadro clínico de esta fase consiste en una articulación fibrosada, contracturada y con una disminución importante de la movilidad, aunque los episodios hemorrágicos pueden ser menos frecuentes.

#### Artroplastia total de rodilla

Después del éxito de las artroplastías totales de rodilla en pacientes con otras artritis, y considerando la disponibilidad de los concentrados de factores,

se introdujo la artroplastia total de rodilla como alternativa a la artrodesis en los pacientes con artropatía hemofílica crónica. La principal indicación de la artroplastia total de rodilla es el dolor grave e incapacitante que no responde al tratamiento médico. En todos los pacientes se debe realizar un intento con reposo, apoyos para la deambulación y medicación adecuada. Esta técnica no está indicada cuando solo existe un escaso grado de movilidad o una contractura en flexión de la rodilla<sup>21</sup>. La anquilosis de la rodilla, la sepsis reciente y la toxicomanía prolongada son contraindicaciones. Por lo general la presencia de inhibidores de título elevado del factor VIII es una contraindicación absoluta, aunque la técnica se ha aplicado de forma segura en este tipo de pacientes. Una cifra de linfocitos CD4+ inferior a 200 x 10 por litro constituye una contraindicación relativa<sup>22</sup>.

La artroplastia total de rodilla para una artropatía incapacitante en hemofílicos es una técnica factible, pero técnicamente complicada. Se recomienda que solo se lleve a cabo en un centro con médicos expertos en la asistencia completa de pacientes hemofílicos y que estén preparados adecuadamente para tratar las posibles complicaciones posquirúrgicas. El paciente debe ser tratado por un traumatólogo y un hematólogo. El estudio hematológico previo a la cirugía debe incluir la determinación de la concentración de factores VIII o IX y de los inhibidores, así como el estudio de la supervivencia del concentrado perfundido, también se deben realizar pruebas serológicas para el VIH-1, pruebas cutáneas y se determina la cifra absoluta de linfocitos CD4+. El estudio radiológico debe incluir proyecciones AP y laterales en bipedestación de la rodilla y una axial de la rótula, además,

de obtiene una radiografía en bipedestación que abarca la cadera, la rodilla y el tobillo, debidos a que la mayoría de los sistemas protésicos incluyen un vástago intramedular femoral largo y el largo de la resección femoral distal se selecciona para reproducir el eje mecánico neutro.

La deformidad más frecuente en los pacientes con artropatía hemofílica crónica es una configuración en tres planos, es decir, una contractura en flexión asociada a deformidad en valgo y rotación externa de la tibia. Sin embargo, se dice que solo 6 de 24 rodillas aproximadamente presentan una deformidad en varo preoperatoria<sup>23</sup>. La valoración ortopédica preoperatoria debe incluir la evaluación de las deformidades, para determinar el grado de la tensión ligamentosa durante la intervención, y la pérdida ósea, que puede precisar la aplicación de injertos, placa metálica de aumento o cuñas. En la planificación preoperatoria se recomienda confirmar que el procedimiento puede realizarse con los implantes disponibles, no hechos de encargo, utilizando plantillas sobre la radiografía lateral de la rodilla.

Debido a que casi siempre existen contracturas en flexión graves, así como deformidades en varo o valgo, el implante recomendado es una prótesis tricompartmental con estabilización posterior y fijación con cemento. En la rodilla hemofílica, la utilización de modelos con menos constricción inherente ha logrado unos resultados menos satisfactorios que la prótesis condilea total o la versión con estabilización posterior. No se requieren ni están recomendadas las artroplastias de rodilla con bisagra, desde el punto de vista teórico se recomienda que el componente tibial este reforzado con metal, debido al elevado porcentaje de líneas radiotransparentes y al hundimiento tibial en

algunas series en que solo se utilizaron componentes tibiales de polietileno. La artropatía total de una rodilla hemofílica debe realizarse en un quirófano con flujo de aire laminar vertical y el equipo quirúrgico debe vestir un sistema cerrado (traje espacial). Durante la cirugía se aplica un torniquete y se administra una cefalosporina de forma profiláctica antes de la intervención. El paciente debe recibir el concentrado del factor correspondiente en el periodo preoperatorio para conseguir una concentración del 100% en el momento de la intervención. Esta concentración se mantiene un mínimo de 48hs después de la misma. Durante los 3 días siguientes se mantiene la concentración en el 60% del valor normal, y durante otros 3 días en el 40%. Cuando se va a realizar una manipulación de la rodilla se debe conseguir que la concentración del factor sea del 100%<sup>24</sup>.

Se recomienda una incisión cutánea recta longitudinal media o paramediana, seguida de una artrotomía medial. Debido a la fibrosis intraarticular y las deformidades, la exposición puede ser difícil y pesada. En ocasiones se requiere un corte del cuádriceps o una modificación de la plastia de cuádriceps de Coonse-Adams. Tras la exposición se realiza la sinovectomía. Antes de cualquier resección ósea, se cortan los ligamentos cruzados y, si está indicado, se liberan los ligamentos lateral y medial. Cuando es preciso, es más fácil liberar la capsula posterior una vez terminada la resección del fémur distal y la tibia proximal. Se insertan los componentes de la prótesis y la rodilla se coloca en extensión completa durante la intervención.

Si se mantiene la contractura en flexión, se debe liberar la capsula posterior y es posible que se deba resecar la porción más distal del fémur. En



la mayor parte de las rodillas hemofílicas es necesario liberar los ligamentos laterales para permitir que la rótula se sitúe en el lugar adecuado y que la rodilla alcance 90 grados de flexión. Para lograr la hemostasia se desinfla el torniquete antes de colocar los implantes y cerrar la herida. Se coloca un vendaje compresivo en la rodilla con férulas de yeso, que se mantiene durante los 3 a 5 días siguientes a la intervención, para, a continuación, iniciar la MPC y la fisioterapia activa. Se recomienda utilizar una manipulación bajo anestesia cuando no se obtiene una flexión próxima a los 90 grados a los 2 o 3 semanas después de la cirugía. En el hemofílico, el control del dolor después de la cirugía se logra administrando una infusión continua de morfina mediante una bomba controlada por el paciente. En caso de que este indicada la artroplastia bilateral, se puede realizar de forma segura en un solo tiempo quirúrgico con una reducción importante del tiempo de hospitalización, de la cantidad de concentrado de factor restituido y del costo total<sup>25</sup>.

La utilización de la artroplastia total de rodilla puede resumirse de la forma siguiente:

- ✓ La técnica puede lograr un alivio de dolor excelente y puede mejorar la movilidad y la función en los pacientes con artropatía hemofílica crónica incapacitante
- ✓ El implante más adecuado es la prótesis con estabilización posterior y fijada con cemento, con resuperficialización de la rótula
- ✓ Se pueden disminuir las complicaciones hemorrágicas con una supervisión hematológica estrecha

- ✓ La tasa de infección operatoria es mayor en los pacientes VIH positivos con cifras de CD4+ 200/mm<sup>3</sup>.
- ✓ Es imprescindible realizar un seguimiento cuidadoso de estos pacientes y se recomienda la profilaxis antibiótica antes de someterse a cualquier procedimiento odontológicos o técnicas invasiva.
- ✓ Las infecciones a distancia deben tratarse de forma inmediata e intensiva para prevenir las infecciones hematógenas tardías de la rodilla intervenida.

## **PROBLEMA**

La hemofilia provoca un trastorno en la coagulación de la sangre, siendo la rodilla la articulación más afectada generando discapacidad de la función articular. Actualmente, el reemplazo total de la misma es la opción más efectiva tanto para reducir el dolor como la tendencia a las hemorragias dentro de la articulación y para mejorar su función. Sin embargo, los resultados no son iguales en todos los pacientes dependiendo de diversos factores tales como la edad, rango de movilidad pre-operatorio, intensidad del dolor, entre otros. Es por esto, que resulta interesante preguntarse ¿cuáles son los resultados funcionales en pacientes con hemofilia sometidos a reemplazo total de rodilla en la Fundación Argentina de la Hemofilia, en el periodo comprendido entre 2004 y 2014.

## **OBJETIVOS**

Generales:

- ✓ Evaluar los resultados funcionales en pacientes hemofílicos que fueron sometidos a reemplazo total de rodilla en Argentina en el período comprendido entre 2004 y 2014.

Específicos:

- ✓ Comparar rango de movilidad de la articulación e intensidad del dolor del pre y post-operatorio.
- ✓ Examinar cómo influyen las complicaciones post-operatorias, tales como infecciones y hemorragias dentro de la articulación, en la recuperación del paciente.

- ✓ Analizar los resultados atendiendo a la edad de los pacientes.
- ✓ Realizar un análisis comparativo de los resultados obtenidos en Argentina y en el resto del mundo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional de tipo retrospectivo longitudinal basado en datos obtenidos de historias clínicas de la Fundación Argentina de la Hemofilia en la ciudad autónoma de Buenos Aires, correspondientes a una muestra de 26 pacientes hemofílicos que fueron sometidos a un reemplazo total unilateral o bilateral de rodilla en el período 2004-2014.

Se abordaron 4 variables fundamentales:

- ✓ Edad del paciente especificada en los siguientes rangos: 1) Jóvenes de 26 a 46 años y 2) Adultos mayores de 47 a 66 años.
- ✓ El rango de movilidad de la articulación: Midiéndose a partir de los parámetros de la KSS<sup>26</sup> (Knee Society Score) ya que es la escala de valoración internacionalmente más utilizada en la cirugía protésica de rodilla. Se valoró la amplitud de movimiento mediante 25 puntos. El paciente obtuvo un punto por cada cinco grados de movilidad. Por ejemplo, si el paciente tuvo 92° de amplitud de movimiento, se le dio 18 puntos. En los casos aislados en los que la amplitud de movimiento excedió los 125° obtiene 25 puntos.
- ✓ La intensidad del dolor también se midió a partir de los parámetros del KSS de la siguiente manera: Se establecieron 50 puntos, el paciente describió el nivel de dolor como ausente, leve u ocasional, moderado o grave. Si no tuvo dolor, obtiene cincuenta puntos. Si tuvo dolor leve u ocasional que no se asocia a una actividad física determinada, obtuvo cuarenta y cinco puntos. En caso de que el paciente presento dolor

moderado y ocasional tuvo veinte puntos pero si es moderado y continuo son diez puntos. Finalmente si el dolor era agudo o severo, obtuvo cero puntos.

- ✓ La existencia de complicaciones se midió como una variable binaria, es decir, que tomo solo dos valores, el 1 si éstas se presentaban y el 0 en caso contrario.

### Análisis Estadísticos

Los datos obtenidos se volcaron en una planilla de cálculo de Microsoft Excel y se los tabulo para su presentación. Se emplearon técnicas de estadística descriptiva tales como el cálculo de medidas de tendencia central (media aritmética) y de dispersión (desvío estándar y rango). Además se elaboraron tablas de contingencia para cruzar las principales variables y, a través de pruebas t-Student se probó la existencia y significancia de la relación entre ellas. Se trabajó con un valor de  $p$  en cada objetivo.

### Consideraciones Éticas

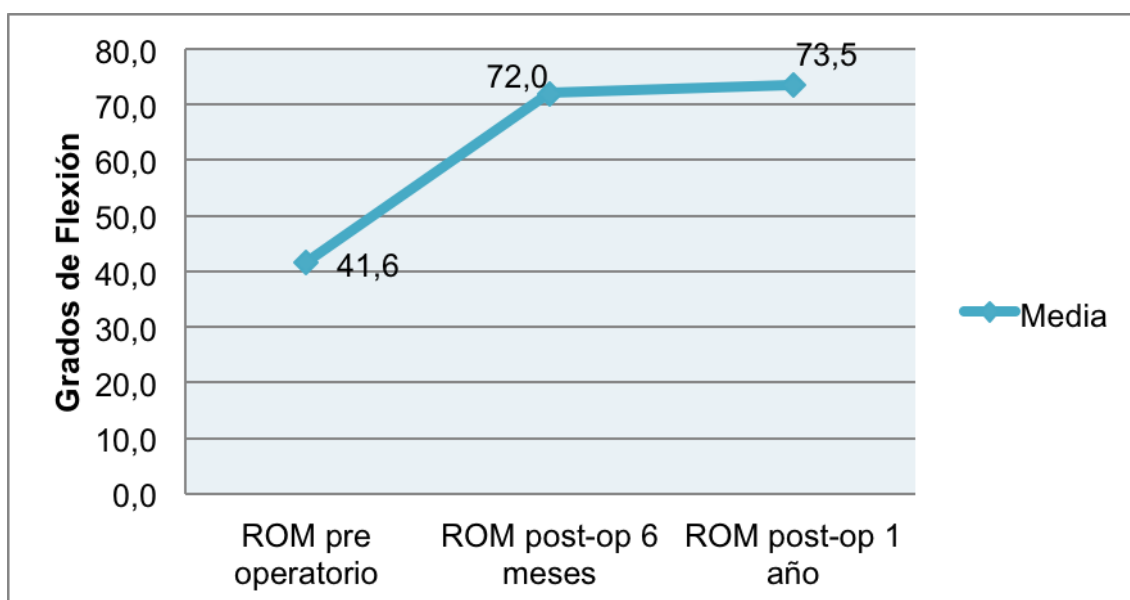
Se realizó preservando y prescindiendo de la identidad de los pacientes, en base a lo que dispone la ley 25.236 referente a la protección de datos personales y con la autorización de dicho establecimiento.

La institución a cada paciente que ingreso le solicitó el correspondiente consentimiento informado para su tratamiento médico y abordaje.

## RESULTADOS

La presente investigación fue realizada en la Fundación Argentina de la Hemofilia de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. De ella se obtuvieron las historias clínicas de una población comprendida por 26 pacientes hemofílicos sometidos a artroplastia total de rodilla, durante los años 2004 y 2014. Sin embargo, la cantidad de rodillas bajo estudio son 34 ya que algunos fueron intervenidos en ambas articulaciones. La totalidad de las personas comprendidas en este estudio fueron de sexo masculino y provinieron de distintas provincias Argentinas tales como Buenos Aires, Entre Ríos, Santiago del Estero y Catamarca.

**Gráfico 1.** Valores medios del grado de flexión (ROM) del pre y post operatorio en pacientes hemofílicos sometidos a reemplazo total de rodilla en Argentina entre el 2004 y el 2014.



Nota: Diferencia en el grado de flexión previo a la intervención y luego de una año de la misma: valor  $p=0,0000$ .

Fuente: Elaboración propia.

El grado de flexión promedio pre operatorio de los pacientes hemofílicos sometidos a reemplazo total de rodilla en Argentina entre los años 2004-2014 es de 41,6° con un intervalo de confianza que va de [30,3°; 52,9°]; mientras que el grado de flexión luego de seis meses es de 72° y presenta un intervalo de confianza de [65,1°;78,9°] .Por último a un año de la intervención es de 73,5° con un intervalo de [65,8°;81,2°] respectivamente. Por lo tanto, se evidencia una mejora significativa en el grado de flexión promedio luego de un año de la intervención ( $p<0,0001$ ).

En la Tabla 1 se evidencia que el nivel de dolor promedio medido a partir de los parámetros del KSS de los pacientes antes de ser sometidos al reemplazo total de rodilla era de 12,4 puntos, es decir, moderado y continuo. Luego de la misma, el dolor se redujo significativamente ( $p<0,0001$ ) pasando a 42,7 puntos, es decir, leve y no asociado a una actividad física determinada.

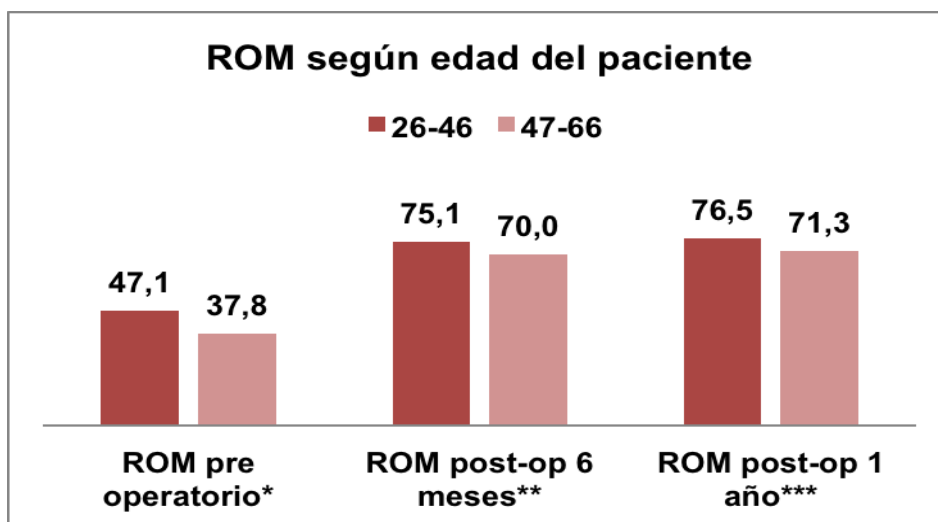
**Tabla 1.** Nivel de Dolor (según KSS) del pre y post operatorio en pacientes hemofílicos sometidos a reemplazo total de rodilla en Argentina entre el 2004 y 2014.

<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>Intervalo de confianza</b>
Dolor Pre Operatorio	12,4	[10,3;14,5]
Dolor Post Operatorio	42,7	[41,4;44,0]

Fuente: Elaboración propia.



**Gráfico 2.** Grado de flexión promedio según edad del paciente del pre y post operatorio en pacientes hemofílicos sometidos a reemplazo total de rodilla en Argentina entre el 2004 y 2014.

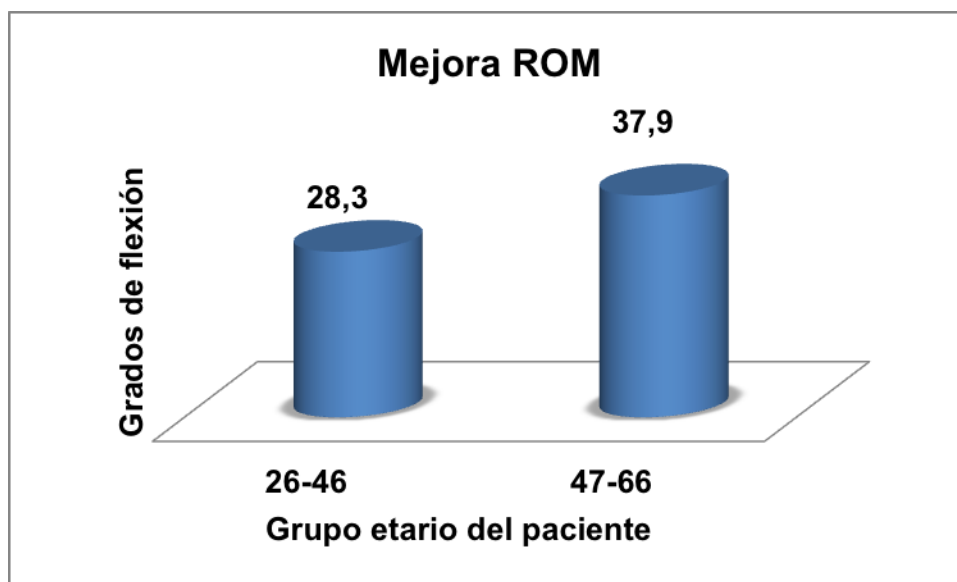


Nota: \*valor p=0,4138; \*\* valor p=0,4713; \*\*\*valor p=0,5085

Fuente: Elaboración propia.

Al analizar si existen diferencias en los grados de flexión de la articulación entre pacientes de diferentes grupos etarios se encuentra que en el caso de los pacientes jóvenes (entre 26 y 46 años) es de 47,1° con un intervalo de confianza de [26,6°;67,6°] antes de la intervención, de 75,1° luego de seis meses de la cirugía con un intervalo de [64,0°;86,2°] y finalmente, luego de un año es de 76,5°, cuyo intervalo de confianza va de [62,9°;89,9°]. Para el caso de los adultos mayores (entre 47 y 66 años) los mismos son de 37,8° 70° y 71,3° respectivamente con los siguientes intervalos de confianza [23,5°;51,9°] el primero, [60,3°;79,7°] el segundo y [61,1°;81,6°] el tercero.

**Gráfico 3.** Mejora en el rango de flexión de los pacientes hemofílicos sometidos a reemplazo total de rodilla luego de un año, en Argentina entre el 2004 y 2014, según edad de los mismos.



Nota: valor  $p=0,3360$   
Fuente: Elaboración propia.

En el caso de los pacientes jóvenes la intervención genera una mejora de  $28,3^{\circ}$  [ $8,1^{\circ}$ ;  $48,4^{\circ}$ ] en el rango de flexión de la articulación, mientras que en los adultos mayores la mejora es de  $37,9^{\circ}$  [ $26,8^{\circ}$ ;  $48,9^{\circ}$ ].

Al analizar la presencia de complicaciones en el post operatorio se observa que el 82% de los pacientes no presentaron complicaciones luego del reemplazo total de rodilla. No obstante, sí se produjeron en el 18% restante, con un intervalo de confianza que va de [ $6,3\%$ ;  $34,9\%$ ]. Entre ellas se destacan tres infecciones superficiales, dos profundas y un caso de hemartrosis.

**Gráfico 4.** Existencia de complicaciones post operatorias en pacientes hemofílicos sometidos a reemplazo total de rodilla en Argentina entre el 2004 y 2014.

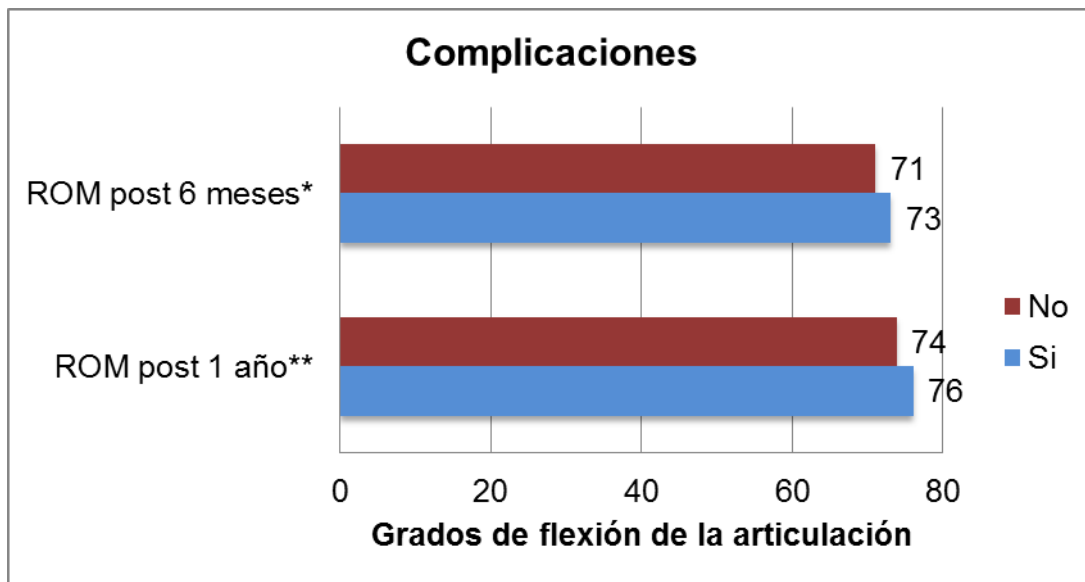


Fuente: Elaboración propia.

Para analizar la posible incidencia de las complicaciones en la recuperación del paciente se han computado los grados de flexión promedio de la articulación en el post operatorio comparando entre pacientes que han sufrido complicaciones y aquellos que no. Entre los primeros, a partir del gráfico 5 se encuentra que los grados de flexión luego de seis meses y un año de la intervención son de  $73^{\circ}$  con un intervalo de confianza de  $[42,49^{\circ}; 102,51^{\circ}]$  y  $76^{\circ}$  con un intervalo que va de  $[53,22^{\circ}; 98,44^{\circ}]$  respectivamente. Mientras que en el caso de los pacientes que no presentaron complicaciones los grados de flexión fueron los siguientes: luego de seis meses de  $71^{\circ}$  cuyo intervalo es  $[63,4^{\circ}; 78,6^{\circ}]$  y después de un año de la intervención fue de  $74^{\circ}$  con un intervalo de confianza de  $[66,3^{\circ}; 81,3^{\circ}]$ . La existencia de complicaciones no es un factor de incidencia significativa en la recuperación del paciente ya que, luego de seis meses de la intervención, las diferencias en el grado de movilidad de la articulación entre

pacientes que presentaron complicaciones y los que no arroja un valor  $p > 0,005$  y ocurre lo mismo luego de un año de la misma.

**Gráfico 5.** Grados de flexión de la articulación de pacientes hemofílicos sometidos a reemplazo total de rodilla en Argentina entre el 2004 y 2014, según la existencia de complicaciones post operatorias.



Nota: \*valor  $p=0,5626$ ; \*\*valor  $p=0,8867$   
Fuente: Elaboración propia.

También se analiza el nivel del dolor promedio diferenciando entre los pacientes que presentaron complicaciones y los que no a partir de la Tabla 2. El nivel de dolor pre operatorio de los primeros fue de 16,67 es decir, moderado y continuo. En el post operatorio fue de 43,50, correspondiendo a un dolor leve y no asociado a una actividad física determinada. En aquellos pacientes que no presentaron complicaciones el nivel de dolor fue de 11,48 y 42,54 en el pre y post operatorio, no encontrando diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) en el dolor percibido por los pacientes de ambos grupos luego de la intervención.

**Tabla 2.** Nivel de dolor en pacientes hemofílicos sometidos a reemplazo total de rodilla en Argentina entre 2004 y 2014, diferenciando según la presencia de complicaciones.

Complicaciones	Nivel del Dolor promedio según KSS	
	Pre operatorio	Post operatorio*
No	11,48 [9,17;13,79]	42,45 [39,32;47,68]
Sí	16,67 [12,38;20,95]	43,50 [40,97;43,93]

Nota: \*diferencia en el nivel de dolor en el post operatorio entre pacientes que presentaron complicaciones y aquellos que no: valor  $p=0,5080$ .

Fuente: Elaboración propia

**Tabla 3.** Cuadro comparativo entre pacientes hemofílicos sometidos a reemplazo total de rodilla en Argentina y el resto del mundo.

País	Nº Pacientes	Edad	Nº Rodillas	KSS y Grados de Flexión Promedio		KSS Dolor promedio		Complicaciones
				Pre	Post	Pre	Post	
<b>Argentina</b> Buenos Aires 2014	26	26-66	34	8 (41,6°)	15 (73,5°)	12	43	18%
<b>Israel</b> Tel-Hashomer <sup>2</sup> 2000	15	28-52	20	14 (72,4°)	17 (83,4°)	13	46	33%
<b>Italia</b> Florencia <sup>27</sup> 2011	21	22-55	23	9 (43,4°)	19 (95°)	15	42	14%
<b>EEUU</b> Filadelfia <sup>3</sup> 2012	15	27-68	24	19 (93,5°)	19 (94,2°)	14	43	20%
<b>Suiza</b> Zurich <sup>6</sup> 2012	25	23-68	34	18 (89°)	18 (91°)	15	43	40%
<b>Australia</b> Melbourne <sup>28</sup> 2012	31	22-83	40	9 (45°)	14 (70°)	10	48	25%
<b>Holanda</b> Groeningen <sup>8</sup> 1999	8	21-79	9	16 (81°)	17 (87°)	18	40	11%
<b>Italia</b> Florencia <sup>29</sup> 2007	20	25-44	24	14 (69°)	18 (92°)	12	42	12,5%
<b>Taiwan</b> Taipei <sup>7</sup> 2008	26	23-47	35	13 (63,2°)	16 (79,8°)	7	48	8%
<b>Korea</b> Seul <sup>9</sup> 2005	21	24-44	25	15 (73,4°)	18 (92,2°)	9	41	16%

Fuente: Elaboración propia.

En la Tabla 3 se presentan la cantidad de pacientes hemofílicos sometidos a reemplazo total de rodilla en cada uno de las ciudades mencionadas, su edad, la cantidad de rodillas intervenidas, los grados de

flexión promedio de la misma antes y luego de la cirugía, el nivel de dolor promedio en el pre y post operatorio y, finalmente, el porcentaje de complicaciones que se presentaron en cada caso.

La elección de estos trabajos se basó en los siguientes parámetros:

- Centros de referencia para artroplastia de rodilla en hemofílicos
- Correlación con los objetivos planteados
- Similar casuística

## DISCUSIÓN

En primer lugar, se pudo constatar que estos pacientes tuvieron una mejora en el rango de flexión luego de la intervención. Mientras que en el preoperatorio el rango promedio era de 42°, luego del reemplazo total de rodilla pasó a ser de 74° aproximadamente, lo cual se puede inferir que, como se observó en investigaciones realizadas en otros países, como por ejemplo en el caso de Korea<sup>9</sup> (Seúl), donde el rango de flexión paso de un 73,4° en el preoperatorio a un 92,2° en el postoperatorio, la artroplastia total de rodilla en pacientes con hemofilia en Argentina es una técnica exitosa ya que refiere mejoras en el rango de flexión de la articulación. También concuerda con lo que se expone en los principales artículos consultados donde se menciona que si bien las alternativas quirúrgicas son numerosas, el reemplazo total de rodilla es una técnica efectiva tanto para reducir el dolor, como la tendencia a las hemorragias dentro de la articulación, y por lo tanto provoca una mejora en la función de la misma.<sup>3,30</sup> En segundo lugar, se evidencia una reducción notable del nivel de dolor promedio medida por los parámetros del KSS<sup>26</sup> (Knee Society Score). En el período post operatorio los pacientes sólo experimentan un dolor leve y no asociado a una actividad física determinada. Este resultado también coincide con lo que se expresa en diferentes estudios realizados en Suiza<sup>6</sup>(Zúrich),Taiwán<sup>7</sup>(Taipéi),Holanda<sup>8</sup>(Groeningen) e Israel<sup>2</sup> (Tel-Hashomer) donde demuestran que el nivel de dolor luego del reemplazo total de rodilla disminuye satisfactoriamente manifestando un dolor leve, en concordancia con los resultados de nuestra investigación. En el caso de Israel, se tomaron 15 pacientes para su análisis e investigación y todos manifestaban dolor



moderado y severo antes de someterse a la intervención quirúrgica. Luego de la misma este disminuyó notoriamente manifestándose como mínimo.

Al diferenciar según la edad de los pacientes se encuentra que aquellos comprendidos en el rango etario de 26 a 46 años tienen un mayor rango de flexión de la articulación tanto en el pre como en el post operatorio que aquellos pacientes de 47 años en adelante. Sin embargo, al analizar la mejora surgida luego de la intervención quirúrgica se encuentra que ésta es mayor para los mayores de 47 años que para los menores. Esto es así ya que en los pacientes mayores la misma es de 37,9°, debido a que en el pre operatorio el rango de flexión era de 37,8° y en el post operatorio de 71,3°; mientras que en los pacientes menores de 47 años la mejora es de 28,3°. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos ( $p > 0,05$ ) por lo que puede tratarse de una particularidad de la muestra tomada. En lo que respecta a las complicaciones post operatorias se destaca que se presentaron sólo en el 18% de los pacientes. Las mismas consistieron en infecciones superficiales, profundas y hemartrosis. En un estudio realizado en Italia<sup>29</sup> (Florencia) en el año 2007, se encontraron complicaciones en un 12,5% de los pacientes hemofílicos sometidos a una artroplastia total de rodilla encontrándose, en correlación con nuestra investigación, casos de hemartrosis e infecciones superficiales que resolvieron sin modificar la función de la articulación constituyendo sucesos esperables en este tipo de artropatía. Al analizar la influencia de las mismas en la recuperación del paciente, teniendo en cuenta el rango de flexión y el nivel de dolor observamos que no se evidencian diferencias en la mejora en el rango de flexión de la articulación entre los

pacientes que presentan complicaciones y aquellos que no, así como tampoco se encuentran diferencias en el nivel de dolor percibido por los pacientes que presentan alguna complicación y los que no, por lo tanto la existencia de complicaciones no es un factor de incidencia estadísticamente significativa ya que arrojo un valor  $p > 0,05$ . Finalmente, del cuadro comparativo entre pacientes hemofílicos sometidos a reemplazo total de rodilla en Argentina se evidencia que los resultados en nuestro país son similares a los hallados en los distintos países estudiados en esta investigación. En lo que respecta al grado de flexión promedio se destaca que los resultados obtenidos en Argentina se aproximan más a los obtenidos en los países que tuvieron mejor desempeño, como Italia<sup>27</sup> (Florencia) y Australia<sup>28</sup> (Melbourne). Por el contrario, existen países donde la mejora luego de la intervención es mínima como Estados Unidos<sup>3</sup> (Filadelfia) y Suiza<sup>6</sup> (Zúrich). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en éstos últimos dos casos el grado de flexión promedio de los pacientes en el pre operatorio era muy elevado, 93,5° y 89° respectivamente. Por lo tanto, puede pensarse que las intervenciones se realizaron bajo el objetivo de reducir el dolor más que de mejorar la movilidad de la articulación por lo cual, si esas hubieran sido las intenciones pueden considerarse prácticas exitosas.

En lo que refiere al nivel de dolor, los resultados entre los diferentes países no difieren notoriamente y en todos los casos se evidencia una reducción significativa del mismo.

En cuanto a las complicaciones, el porcentaje varía de país en país. Las mismas van desde un 8% en Taiwán<sup>7</sup> (Taipéi), siendo la nación estudiada con menor porcentaje de las mismas, hasta un 40% en Suiza<sup>6</sup> (Zúrich),

constituyéndose como el país con mayor proporción de complicaciones en nuestro trabajo de investigación. Por su parte, Argentina se encuentra en la media con un 18%.

## **CONCLUSIÓN**

A partir del estudio de pacientes con hemofilia sometidos a reemplazo total de rodilla en la Fundación Argentina de la Hemofilia en el período comprendido entre 2004 y 2014 se pudo comprobar que los resultados funcionales son satisfactorios. Esto es así ya que se observó una importante reducción en el dolor luego de la intervención, así como también una mejora notable en el rango de flexión de la articulación. Además, las complicaciones que se presentaron estuvieron dentro de los parámetros esperables, no evidenciándose diferencias en la mejora funcional para aquellos pacientes que presentaron complicaciones y los que no.

Un aspecto que surgió a partir de la investigación es que los resultados con respecto a la mejora en el rango de flexión luego de un año de la intervención fueron superiores en el grupo de pacientes de 47 a 66 años que en el de los más jóvenes. Sin embargo, el resultado no fue estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ) por lo que puede tratarse de una particularidad de la muestra tomada. Esto podría ser un punto interesante para analizarlo en investigaciones futuras a partir de otras muestras.

Por último, se puede concluir que los resultados obtenidos en Argentina se encuentran entre los mejores dentro de los 8 países analizados en esta investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Insall, John N., and W. Norman Scott. "Insall&Scott Rodilla". Eds. Marbán, (2004). 1134.
2. Cohen, I., Heim, M., Martinowitz, U., & Chechick, A. "Orthopaedic outcome of total knee replacement in haemophilia A." *Haemophilia* (2000) 6.2: 104-109.
3. Kamath, A. F., Horneff, J. G., Forsyth, A., Nikci, V., & Nelson, C. L. "Total Knee Arthroplasty in Hemophiliacs: Gains in Range of Motion Realized beyond Twelve Months Postoperatively." *Clinics in orthopedic surgery* 4. (2012) 4.2: 121-128.
4. Ali, J. M., Howieson, A. J., Lawrence, K., Chitnavis, D., & Chitnavis, J. Total Knee Arthroplasty in a Patient With Hemophilic Arthropathy and High-Titer Inhibitors: A Cost Analysis. *The Journal of arthroplasty*, (2012). 27(7), 1413-e11.
5. Wiedel, J., Stabler, S., Geraghty, S., & Funk, S. Joint replacement surgery in hemophilia. *Treatment of Hemophilia Monographs Series. Schulman S (Ed.). World Federation of Hemophilia, Quebec, Canada.* (2010)
6. Zingg, P. O., Fucentese, S. F., Lutz, W., Brand, B., Mamisch, N., & Koch, P. P. "Haemophilic knee arthropathy: long-term outcome after total knee replacement." *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* (2012) 20.12: 2465-2470.

7. Chiang, C. C., Chen, P. Q., Shen, M. C., & Tsai, W. "Total knee arthroplasty for severe haemophilic arthropathy: long-term experience in Taiwan." *Haemophilia* (2008)14.4: 828-834.
8. Heeg, M., Meyer, K., Smid, W. M., Van Horn, J. R., & Meer, J. "Total knee and hip arthroplasty in haemophilic patients." *Haemophilia* (1998) 4.5: 747-751.
9. Kyung Bae, D., Yoon, K. H., Kim, H. S., & Song, S. J. "Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy of the knee." *The Journal of arthroplasty* (2005) 20.5: 664-668.
10. Kyung Bae, D., Yoon, K. H., Kim, H. S., & Song, S. J. "Total knee and hip arthroplasty in haemophilic patients." *Haemophilia* (1998) 4.5: 747-751.
11. Stein, H. A. I. M., & Duthie, R. B. The pathogenesis of chronic haemophilic arthropathy. *Journal of Bone & Joint Surgery, British* (1981) 63(4), 601-609.
12. Yuen Morán, A. Enfermedad de Von Willebrand. *Fronteras med*,(1994) 2(4), 227-38.
13. Zimmerman, Theodore S., Oscar D. Ratnoff, and Arnold E. Powell. "Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor VIII 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." *Journal of Clinical Investigation* (1971) 50.1: 244.
14. Lachiewicz PF, Inglis A, Insall JN. "Total knee arthroplasty in hemophilia". *J Bone Joint Surg Am* (1985) 67: 1361

15. Siegel, H. J., Luck Jr, J. V., Siegel, M. E., Quines, C., & Anderson, E. "Hemarthrosis and synovitis associated with hemophilia: clinical use of P-32 chromic phosphate synoviorthesis for treatment." *Radiology* (1994) 190.1: 257-261.
16. Aronstam, A., Browne, R. S., Wassef, M., & Hamad, Z. "The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe haemophiliacs." *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* (1983) 65.1: 19-23.
17. Luck Jr, J. V., Silva, M., Rodríguez-Merchán, E. C., Ghalambor, N., Zahiri, C. A., & Finn, R. S. Artropatía hemofílica. *J Am Acad Orthop Surg (Ed Esp)* (2004) 3, 306-317.
18. Moll S, White GC. "Treatment of hemofilias". *Curr Op Hematol.* (1995) 2:386.
19. Arnold, William D., and M. W. Hilgartner. "Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management." *The Journal of bone and joint surgery. American volumen*(1977) 59.3: 287-305.
20. Johnson, Roger Paul, and Donald P. Bobbitt. "Five stages of joint disintegration compared with range of motion in hemophilia." *Clinical orthopaedics and related research* (1985)201: 36-42.
21. Norian, John M., et al. "Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy." *The Journal of Bone & Joint Surgery* (2002)84.7:1138-1141.
22. Lachiewicz, PAUL F., et al. "Total knee arthroplasty in hemophilia." *The Journal of Bone & Joint Surgery*(1985) 67.9: 1361-1366.

23. Karthaus, R. P., and I. R. Novakova. "Total knee replacement in haemophilic arthropathy." *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* (1988)70.3: 382-385.
24. Thomason III, H. Clayton, et al. "Knee arthroplasty in hemophilic arthropathy." *Clinical orthopaedics and related research* (1999): 169-173.
25. Wiedel, J. D., J. V. Luck, and M. S. Gilbert. "Total knee arthroplasty in the patient with haemophilia: evaluation and long-term results." *Musculoskeletal problems in hemophilia. National Hemophilia Foundation* (1989): 152-7.
26. Insall JN, Dorr LD, Scott RD y cols. "Rationale of the knee society clinical rating system": *Clin orthop Relat Res* (1989) 248:13
27. Viliiani, T., Zambelan, G., Pandolfi, C., Martini, C., Morfini, M., Pasquetti, P., & Innocenti, M. "In-patient rehabilitation in haemophilic subjects with total knee arthroplasty. *Haemophilia*",(2011) 17(5), e999-e1004.
28. Wang, K., Street, A., Dowrick, A., Liew, S. "Clinical outcomes and patient satisfacci3n following total joint replacement in haemophilia 23 year experience in knees, hips and elbows", Blackwell Publishing Ltd.(2012) 18, 86-93.
29. Innocenti, M., Civinini, R., Carulli, C., Villano, M., Linari, S., & Morfini, M. A modular total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy. *The Knee*,(2007) 14(4), 264-268
30. Fehily, M., Fleming, P., O'Shea, E., Smith, O., & Smyth, H. Total knee arthroplasty in patients with severe haemophilia. *International orthopaedics*,(2002) 26(2), 89-91.



