



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Investigación científica y tecnológica

Dolor en pacientes con hemofilia: evaluación y manejo en un centro hospitalario de cuarto nivel. Serie de casos



Diana Patricia Pérez-Moreno* y Claudia Liliana Buitrago

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de febrero de 2017

Aceptado el 18 de agosto de 2017

On-line el 21 de noviembre de 2017

Palabras clave:

Hemofilia B

Hemofilia A

Dolor

Analgésicos opioides

Dolor agudo

R E S U M E N

Introducción: Los pacientes con hemofilia presentan dolor agudo y crónico hasta en un 80% de los casos, secundario principalmente a compromiso articular. En Colombia no existen estudios referentes al tema.

Objetivo: Mostrar el perfil epidemiológico, la evaluación y el manejo en un centro hospitalario de referencia para manejo de hemofilia.

Metodología: Estudio observacional descriptivo tipo serie de casos. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hemofilia valorados entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de marzo de 2016. Las variables cualitativas fueron descritas con frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas con medias.

Resultados: Se registraron 196 pacientes con hemofilia. El 87% eran de género masculino y el 13% de género femenino, con una edad promedio de 39 años; el 79% tenían hemofilia A, el 18% hemofilia B, y un 3% eran portadores. Las causas de ingreso fueron: quirúrgicas en el 45%, médicas en el 37% y traumáticas en el 17%; la estancia promedio fue de 8 días (rango 1-58) y hubo un promedio de 2 hospitalizaciones por año (rango 1-5). En el 71% de los casos no se utilizó ninguna escala de valoración del dolor, y en el 29% se utilizó la Escala Visual Análoga. Se prescribieron opioides en el 58%, acetaminofén en el 67% y pregabalina en el 5,6%. Solo 33 pacientes fueron manejados por la clínica de dolor.

Conclusiones: A pesar de que la presencia de dolor y sus secuelas funcionales son frecuentes en pacientes con hemofilia, en su mayoría no fueron valorados por clínica de dolor, ni tampoco se utilizaron escalas para la valoración del mismo. El manejo farmacológico se basó en la prescripción de opioides y acetaminofén.

© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Carrera 19 No. 8ª-32, Hospital de San José. Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: d.perezmoreno@gmail.com (D.P. Pérez-Moreno).

<https://doi.org/10.1016/j.rca.2017.08.007>

0120-3347/© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pain in hemophilia patients: Assessment and management in a fourth level hospital. Case series

ABSTRACT

Keywords:

Hemophilia B

Hemophilia A

Pain

Analgesics, opioid

Acute pain

Introduction: Up to 80% of hemophilia patients present acute and chronic pain, mostly secondary to joint involvement. In Colombia there are no studies regarding this issue.

Objective: To show the epidemiological profile, assessment and management of these patients in a referral hospital for the treatment of hemophilia.

Methodology: Observational descriptive study, based on case series. Patients older than 18 years with diagnosis of hemophilia who were evaluated between January 1th, 2013 and March 31th, 2016 were included. The qualitative variables were described with absolute frequencies and the quantitative variables with means.

Results: 196 hemophilia patients were registered on the trial; 87% males and 13% females; the average age was 39 years. Hemophilia A 79%, hemophilia B 18%, carriers 3%. The causes for admission were 45% surgical, 37% medical and 17% trauma. The average hospital stay was 8 days (range 1-58) and 2 hospital admission per year (range 1-5). No pain evaluation scales were used in 71% of the cases and 29% were administered the Visual Analogue Scale. Opioids were prescribed in 58% of cases, acetaminophen in 67%, and pregabalin in 5.6%. Only 33 patients were treated by the pain clinic.

Conclusions: Notwithstanding the presence of pain and the frequency of functional sequelae among hemophilia patients, most of them were not assessed by the pain clinic and no pain evaluation scales were used. The pharmacological management was based on the prescription of opioids and acetaminophen.

© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En 1979 la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) definió el dolor como «una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular, real o potencial o descrita en términos de dicho daño»¹. El dolor puede ser clasificado en función del tiempo como agudo o crónico y es considerado como un factor que deteriora la calidad de vida de los pacientes con el potencial de ser muy incapacitante, por lo que en la actualidad, y según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es considerado como el quinto signo vital, y el ser tratado y aliviado un derecho fundamental de las personas que lo padecen².

Los pacientes con diagnóstico de hemofilia presentan cuadros clínicos de dolor agudo y crónico hasta en un 80%³, asociados usualmente a episodios de hemartrosis a repetición⁴⁻⁶, con compromiso importante de su calidad de vida, por tanto, este debe ser valorado y tratado oportunamente por un equipo multidisciplinario³. La mayoría de estudios que abordan esta problemática son de carácter descriptivo y los ensayos clínicos que evalúan el manejo del dolor en este grupo de pacientes realmente son pocos en comparación con otras artropatías crónicas como la artritis reumatoide^{7,8}, y específicamente hacen referencia a intervenciones no farmacológicas como la acupuntura e hidroterapia, aunque también se han valorado terapias farmacológicas como el uso de los inhibidores de la COX-2 (celecoxib)^{9,10} y opioides^{3,11}.

En Colombia no existen estudios que describan o evalúen el manejo del dolor en pacientes con hemofilia, por tanto, consideramos importante conocer el perfil epidemiológico de este

grupo de pacientes, la forma como es valorado el dolor, el tratamiento administrado y la respuesta clínica al mismo en un centro hospitalario referente nacional en el diagnóstico y tratamiento de hemofilia.

Metodología

Diseño

Se realizó un estudio observacional descriptivo, tipo serie de casos.

Población

Pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de hemofilia, valorados intrahospitalaria o ambulatoriamente en un centro hospitalario de cuarto nivel de Bogotá, desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de marzo de 2016.

Procedimiento

Con la colaboración del departamento de sistemas y estadística, se obtuvieron los registros de los pacientes con diagnóstico de hemofilia ingresados al hospital. Se revisaron las historias clínicas y se extrajeron variables sociodemográficas (edad, sexo, nivel educativo, profesión, estrato, entidad prestadora de servicios de salud y lugar procedencia). Además, variables clínicas (tipo de hemofilia, nivel de factores e inhibidores, estado de portador, motivo de consulta, diagnóstico de ingreso y comorbilidades; fechas de ingreso y egreso,

estancia hospitalaria y número de hospitalizaciones por año). También se registró el tipo de dolor y la severidad según la escala visual análoga (EVA); manejo farmacológico recibido: opioides (dosis equivalente de morfina día [DEMO]), antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y neuromoduladores; manejo no farmacológico; efectos secundarios y complicaciones del tratamiento recibido; adicción a opioides y patologías psiquiátricas asociadas.

El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron descritas por medio de frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas fueron descritas con medias. Se utilizó el paquete estadístico Stata 13.

Resultados

Variables demográficas

Se incluyeron 196 pacientes en el estudio, con una edad promedio de 39 años (rango: 18-82 años); el 87% (172) eran de género masculino y el 13% (24) de género femenino, en su mayoría procedentes de las ciudades colombianas Bogotá (70%) y Santander (8%) (tabla 1).

Variables clínicas

De los 196 pacientes con diagnóstico de hemofilia, el 79% (155) fueron clasificados como hemofilia A, el 18% (35) como hemofilia B y el 3% (6) como portadores. Los pacientes con hemofilia A se clasificaron en leve: 44,5% (69); moderada: 13,5% (21), y

severa: 42% (65); presentaron hemofilia A sin inhibidores el 76% (118) y con inhibidores el 24% (37) (tabla 2).

Respecto a las comorbilidades, el 76% de los casos se presentaron sin ninguna comorbilidad asociada, mientras que en el 9% (17) se documentó hepatitis C y en el 3% (6) serología positiva para VIH.

Según el motivo de consulta, la primera causa de ingreso fue por patología quirúrgica (45%), seguida por patología médica (37%) y traumática en el 17% de los casos. La estancia promedio fue de 8 días (rango 1-58) y hubo un promedio de 2 hospitalizaciones por año (rango 1-5) (tabla 3).

Evaluación y manejo de dolor

De los 196 pacientes, el 86% (169) describieron dolor somático y un 72% (143) fueron evaluados por dolor agudo posquirúrgico. La severidad del dolor no fue evaluada con ninguna escala validada en el 71% (140) de los casos, y cuando se aplicó una, se usó la escala EVA (0-10) en 56 pacientes, de los cuales más del 66% catalogaron el dolor como severo (EVA 8-10) en la primera evaluación.

Respecto al manejo del dolor, el 58% (114) de los pacientes utilizaron opioides, siendo tramadol el de mayor prescripción (50 mg i.v. cada 8 h), seguido por morfina (3 mg cada 6 h) hasta

Tabla 1 – Características sociodemográficas

Características	Número	Porcentaje
Género		
Femenino	24	13%
Masculino	172	87%
Total	196	100%
Nivel de estudio		
Primaria	14	7%
Técnico	9	4,5%
Bachillerato	134	68,3%
Universidad	39	19,8%
Estrato socioeconómico		
Estrato 1	11	5,6%
Estrato 2	48	24,4%
Estrato 3	112	57%
Estrato 4	25	12,7%
Procedencia		
Bogotá	137	70%
Santander	15	7%
Cundinamarca	12	6%
Otros	32	17%

Fuente: Autores.

Tabla 2 – Tipo y grado de severidad de pacientes con hemofilia

	Número	Porcentaje
Tipo de hemofilia		
Hemofilia A	155	79%
Hemofilia B	35	18%
Portadores	6	3%
Total	196	100%
Presencia o no de inhibidores		
Hemofilia A sin inhibidores	118	76%
Hemofilia A con inhibidores	37	24%
Hemofilia B sin Inhibidores	35	100%
Severidad de hemofilia A		
Hemofilia A leve	69	44,5%
Hemofilia A moderada	21	13,5%
Hemofilia A severa	65	42%
Total	155	100%
Severidad de hemofilia B		
Hemofilia B leve	35	100%

Fuente: Autores.

Tabla 3 – Causas de ingreso hospitalario

Causa	Número	Porcentaje
Cirugía ortopédica	57	29%
Cirugía no ortopédica	32	16%
Trauma	34	17%
Sangrado no articular	44	23%
Otras causas	29	15%
Total	196	100%

Fuente: Autores.

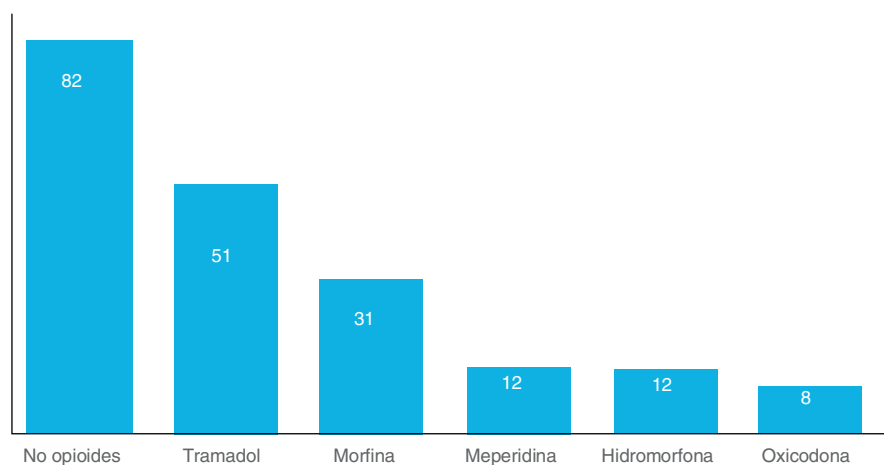


Figura 1 – Manejo analgésico de pacientes con hemofilia y dolor.

Fuente: autores.

por 30 días (dosis DEMO media de 51 mg/día, rango intercuartílico de 23-216 mg/día).

Otros grupos farmacológicos como los AINE también fueron utilizados. El medicamento con mayor uso fue el acetaminofén en el 67% de los casos; también se usaron en menor proporción dipirona y diclofenaco (cada uno en 3 casos, respectivamente). La pregabalina fue el neuromodulador más frecuentemente prescrito en el 5,6% (11) de los casos (fig. 1).

El 31,6% (62) de los pacientes fueron evaluados por el servicio de rehabilitación, y se prescribió terapia física, terapia respiratoria e hidroterapia.

Durante el posoperatorio, solo 33 pacientes (17%) fueron valorados por la Clínica de Dolor y Cuidados Paliativos. Todos calificaron el dolor como severo (EVA 8-10) y fueron manejados con opioides potentes: el 45% (15) recibieron morfina, el 36% (12) hidromorfona y el 18% (6) oxycodona; adicionalmente, a todos se les administró acetaminofén y el 45% (15) de los casos también recibieron neuromoduladores: pregabalina en el 27% (9), gabapentina y amitriptilina (3 casos, respectivamente). La totalidad de este grupo de pacientes fueron seguidos con escala EVA, refiriendo una mejoría importante (dolor leve, EVA: 1-3) hasta en el 82% (27) de los casos. Casi todos los pacientes (32) fueron manejados con terapia física (terapia sedativa, terapia con electroestimulación transcutánea [TENS]) e hidroterapia. Ambulatoriamente se les prescribió opioides (72%) y acetaminofén (21%). No se presentó ningún reporte de efectos adversos secundarios al tratamiento recibido. Solo se reportó un caso de adicción a opioides (tramadol). Otros diagnósticos reportados por psiquiatría en estos pacientes fueron: trastorno de ansiedad un 2% (5) y trastorno del sueño el 1% (3).

Discusión

En el mundo se calcula que la prevalencia de hemofilia es cercana a 400.000 pacientes, de los cuales la hemofilia A corresponde a un 85%, equivalente a un caso por cada 10.000 nacimientos y la hemofilia B a un caso por cada 100.000 nacimientos¹². Según el informe *La situación de la*

Hemofilia en Colombia 2015, del Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, en Colombia se han reportado 3.500 casos de pacientes con hemofilia y otras coagulopatías, de los cuales 1.525 tiene hemofilia A, 307 hemofilia B y 385 son portadores¹³.

Una causa frecuente de consulta de estos pacientes es la presencia de hemartrosis y/o sangrado muscular en hasta el 80% de los casos, además de sangrado en otros sitios (sistema nervioso central, orofaringe, tracto gastrointestinal, etc.). Las articulaciones en bisagra como codos y rodillas son las más frecuentemente afectadas, siendo las primeras las de mayor compromiso, presentando múltiples episodios de sangrado que producen dolor severo e incapacitante, con graves secuelas funcionales⁶.

En nuestros pacientes, la hemartrosis y la artropatía crónica secundaria fueron la principal causa de consulta; el mayor compromiso fue a nivel de rodillas (71% de casos), generando una importante cantidad de procedimientos quirúrgicos (promedio de 2 al año por paciente) y una estancia hospitalaria prolongada (promedio de 8 días).

A pesar del compromiso funcional y la discapacidad debidos al mal control del dolor reportados, en la mayoría de nuestros pacientes no se utilizó una escala validada para la evaluación del mismo, ni tampoco se documentaron directrices claras en su manejo. Esto es algo que lamentablemente no dista mucho del panorama mundial: Holstein et al. (2012)¹⁴ aplicaron una encuesta a 1.687 menores de 18 años y 5.103 adultos en 22 centros de hemofilia de diferentes países europeos; entre los adultos, 1.490 tenían artropatía y 840 tenían dolor crónico, pero en solo 8 de los 22 centros se aplicó una escala definida para la evaluación del dolor y tenían protocolos para el manejo del mismo. En otro estudio, Witkop et al. (2012)¹⁵ reportaron un inadecuado control del dolor (EVA 6-10) hasta en el 39% de un grupo de pacientes con hemofilia.

A pesar de que la EVA no es una herramienta adecuada para la valoración del dolor en pacientes hemofílicos, es la escala más frecuentemente utilizada. Sin embargo, en la literatura existen estudios de validación de escalas específicas para pacientes con hemofilia^{11,16,17}, como la *Hemophilia Joint Health Score (HJHS)*¹⁸, las cuales deberían implementarse y utilizarse en todos los pacientes, puesto que una adecuada

evaluación del dolor es la base para el tratamiento óptimo de estos pacientes¹⁹.

Respecto al manejo farmacológico del dolor, los opioides fueron los medicamentos más frecuentemente prescritos en nuestra población, asociados con acetaminofén y en algunos casos con neuromoduladores. Aunque en la literatura no existe una directriz clara respecto al manejo farmacológico del dolor en pacientes con hemofilia, se considera adecuado seguir las recomendaciones de la escalera analgésica de la OMS: en el primer escalón, para el dolor clasificado como leve, se deben usar analgésicos no opioides como el paracetamol o AINE; si no hay respuesta adecuada, se escalonará a opioides débiles y si no hay mejoría, el siguiente escalón será opioides fuertes²⁰. En el estudio de Holstein et al.¹⁴ el tratamiento de primera línea para el manejo del dolor agudo fue el paracetamol y para el dolor crónico fueron los inhibidores de la COX-2, estos últimos recomendados por su actividad antiinflamatoria; sin embargo, su uso durante el sangrado agudo es controversial²¹, por lo que el acetaminofén es una buena alternativa en el control del dolor leve a moderado en pacientes con artropatía hemofílica, puesto que no prolonga los tiempos de sangrado y tampoco inhibe la función plaquetaria *in vitro*, pero se debe vigilar la función hepática y ajustar las dosis cuando esté alterada^{16,22,23}. Los opioides para el control del dolor crónico severo no oncológico son una gran herramienta, pero a largo plazo pueden producir efectos secundarios, así como tolerancia, dependencia e incluso abuso. Los datos clínicos que guían el uso de opioides para el tratamiento del dolor en pacientes con hemofilia son prácticamente inexistentes, por lo que se puede acotar la recomendación de la Federación Mundial de Hemofilia respecto a su uso solamente si el acetaminofén es ineficaz y siempre evaluando el riesgo-beneficio²⁴⁻²⁷.

Por otra parte, solo una quinta parte de nuestros pacientes fueron manejados por la Clínica del Dolor, dándose un tratamiento multimodal, asociando opioides potentes, acetaminofén y en algunos casos neuromoduladores. Adicionalmente, se dio manejo no farmacológico con terapia física, TENS, técnicas sedativas e hidroterapia, similar a lo reportado por Witkop et al. (2012), quienes incluyeron la administración de factor de coagulación y medidas no farmacológicas como reposo, hielo, compresión y elevación¹⁵. Es importante anotar que el 82% de los pacientes manejados de forma multidisciplinaria reportaron una mejoría del dolor hasta ser calificado como leve (EVA 1-3).

Fortalezas y debilidades del estudio

Nuestro estudio es el primero en Colombia en describir el manejo del dolor en pacientes con diagnóstico de hemofilia, y al ser nuestro hospital un centro de referencia nacional para hematología, nuestra población es proporcionalmente significativa.

Sin embargo, al ser un estudio de carácter observacional no es posible realizar inferencias respecto a la evaluación y manejo del dolor en este tipo de pacientes y su evolución final. Además, es probable la presencia de sesgos de información al depender de la información registrada en los expedientes clínicos revisados.

Conclusiones

Los pacientes con hemofilia se presentan frecuentemente con sangrado articular y artropatía crónica secundaria, refiriendo dolor severo e incapacitante, con graves secuelas funcionales. Por lo tanto, es necesario implementar escalas específicas de valoración del dolor, así como directrices que incluyan medidas farmacológicas y no farmacológicas que sean efectivas en el tratamiento del dolor en pacientes con hemofilia. La terapia farmacológica se basa principalmente en la analgesia multimodal con la asociación de opioides y otros medicamentos como el acetaminofén. Los inhibidores COX-2 son una buena alternativa en el dolor crónico y menos severo.

Dadas las secuelas importantes que se pueden producir por el mal control del dolor, es fundamental la conformación de grupos interdisciplinarios para la valoración, tratamiento y rehabilitación de estos pacientes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiamiento

Esta investigación no recibió apoyo financiero institucional.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no presentar conflictos de intereses.

Agradecimientos

Dra. Alejandra Ceballos y Dra. María Helena Solano: instructoras del servicio de Dolor y Cuidados Paliativos y Hematología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

REFERENCIAS

1. IASP. En: Merskey H, Bogduk N, editores. *Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. Seattle: IASP Press; 1994.
2. John L, Butler S. En: John L, editor. *Bonica: Terapeutica del dolor*. México: McGraw Hill; 2003.
3. Riley RR, Witkop M, Hellman E, Akins S. *Assessment and management of pain in haemophilia patients*. *Haemophilia*. 2011;17:1-7.

4. Aleti G, Arbesú G, Baques A, Beligoy M, Perez-Bianco R, Bordone R, et al. Guía de Tratamiento de La Hemofilia. Consenso de médicos especialistas en hemofilia de la República Argentina. Buenos Aires: Fundación de la Hemofilia; 2011.
5. Aguilar JL, Guanyabens C, March Y, Serra A, Valentí P, Pedrero A, et al. El dolor en el enfermo hematológico: cuidados paliativos integrales. *Rev Soc Esp Dolor*. 1999;6:436-48.
6. Acharya SS. Exploration of the pathogenesis of haemophilic joint arthropathy: Understanding implications for optimal clinical management. *Br J Haematol*. 2012;156:13-23.
7. Humphries T, Kessler C. Managing chronic pain in adults with haemophilia: Current status and call to action. *Haemophilia*. 2015;21:41-51.
8. Arranz P, Remor E, Quintana M, Villar J, Diaz JL, Moreno M, et al. Development of a new disease-specific quality of life questionnaire to adults living with haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10:376-82.
9. Lambing A, Kohn-Converse B, Hanagavadi S, Varma V. Use of acupuncture in the management of chronic haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18:613-7.
10. Rodríguez-Merchan EC, de la Corte-Rodríguez H, Jiménez-Yuste V. Efficacy of celecoxib in the treatment of joint pain caused by advanced haemophilic arthropathy in adult patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2014;20:e225-7.
11. Teyssler P, Kolostova K, Bobek V. Assessment of pain threshold in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2014;20:207-11.
12. Caicedo MV, Raffan-Sanabria F, Duarte-Romero M. Manejo perioperatorio del paciente hemofílico. *Rev Mex Anestesiología*. 2009;32:177-85.
13. Acuña L, Sanchez P, Soler L, Alvis L, editores. La situación de la hemofilia en Colombia: 2015[Internet]. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo; 2015. pp. 28-59 [consultado 2015]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org>
14. Holstein K, Klamroth R, Richards M, Carvalho M, Pérez-Garrido R, Gringeri A, et al. Pain management in patients with haemophilia: A European survey. *Haemophilia*. 2012;18:743-52.
15. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: A description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18:e115-9.
16. Elander J, Robinson G. A brief haemophilia pain coping questionnaire. *Haemophilia*. 2008;14:1039-48.
17. Poon JL, Zhou ZY, Doctor JN, Ullman MM, Ross C, Riske B, et al., Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). Quality of life in haemophilia A. *Haemophilia*. 2012;18:699-707.
18. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, van der Net J, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the international hemophilia prophylaxis study group: Validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:223-30.
19. Witkop M, Lambing A, Kachalsky E, Divine G, Rushlow D, Dinnen J. Assessment of acute and persistent pain management in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17:612-9.
20. Elander J, Robinson G, Mitchell K, Morris J. An assessment of the relative influence of pain coping, negative thoughts about pain, and pain acceptance on health-related quality of life among people with hemophilia. *Pain*. 2009;145:169-75.
21. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19:790-8.
22. Van Genderen FR, Fischer K, Heijnen L, de Kleijn P, van den Berg HM, Helden PJ, et al. Pain and functional limitations in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12:147-53.
23. Rolstad EB. Perceptions of men with moderate to severe hemophilia regarding the management of their chronic disorder and utilization of community-based support. *Am J Mens Health*. 2015;9:486-95.
24. Young G, Tachdjian R, Baumann K, Panopoulos G. Comprehensive management of chronic pain in haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20:e113-20.
25. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina JA. Physiotherapy treatment in patients with hemophilia and chronic ankle arthropathy: A systematic review. *Rehabil Res Pr*. 2013;2013:305249.
26. Everett R, Ahmed S, Laffan M. Abdominal pain in a patient with haemophilia and metallic valve replacement. *Haemophilia*. 2012;18:e370-1.
27. Hilberg T, Czepa D, Freialdenhoven D, Boettger MK. Joint pain in people with hemophilia depends on joint status. *Pain*. 2011;152:2029-35.