



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

U. M. A. E. HOSPITAL DE PEDIATRIA C.M.N.O.

TESIS

**“SINOVIORTESIS QUÍMICA CON OXITETRACICLINA EN PACIENTES CON
ARTROPATÍA HEMOFÍLICA”**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA PEDIATRICA

Presenta:

Rey Manuel Hurtado Llamas.

Residente de segundo año de la Subespecialidad en Hematología Pediátrica, Centro Médico Nacional de Occidente, U.M.A.E Hospital de Pediatría.

Tutor:

Dra. Janet Margarita Soto Padilla.

Pediatra Hematólogo, adscrita al servicio de Hematología Pediátrica del Hospital de Pediatría U.M.A.E. Hospital de Pediatría, y Profesor Titular de la Sub-Especialidad en Hematología Pediátrica.

Asesor externo:

Dra. Ana Rebeca Jaloma Cruz.

Dra. en Genética Humana, Investigadora Adscrita a la División de Genética del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, I.M.S.S.

Guadalajara, Jalisco, Febrero 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autores.

- Tesista: Dr. Rey Manuel Hurtado Llamas. Residente de 2do año de la Subespecialidad en Hematología Pediátrica, en UMAE Pediatría, CMNO. Teléfono: (686)2217607, e-mail: reyman_hu@hotmail.com.
- Tutor de Tesis: Dra. Janet Margarita Soto Padilla. Hematóloga Pediatra, adscrita al servicio de Hematología Pediátrica, en UMAE Pediatría, CMNO. Profesor titular de la subespecialidad en Hematología Pediátrica en UMAE Pediatría, CMNO, curso avalado por UNAM, Teléfono (33)36683000, ext. 31740, e-mail: sirenajenet@hotmail.com.
- Asesor Metodológico externo: Dra. Ana Rebeca Jaloma Cruz. Doctora en Genética Humana, Investigadora adscrita a la División de Genética del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, I.M.S.S, en el área de Trastornos de la Coagulación. Teléfono: (33)31568642. e-mail: arjaloma@gmail.com.
- Asesor Metodológico externo: Ing. Rogelio Troyo Sanromán, adscrito a la Coordinación de Investigación de Posgrado, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Teléfono: (33)10585200, e-mail: rogeliotroyo@yahoo.com.
- Asesor Clínico: Dr. Ricardo Ortega. Traumatólogo y Ortopedista Pediátrico adscrito al servicio de Traumatología y Ortopedia Pediátrica de la UMAE Pediatría, CMNO. Teléfono (33)31717013, e-mail: roctyo@yahoo.com.mx.

Índice de contenido

1. Resumen.....	5
2. Introducción.	6
3. Marco teórico.	7
3.1 Generalidades sobre hemofilia.....	7
3.1.1 <i>Definición y epidemiología.</i>	7
3.1.2 <i>Clasificación y cuadro clínico.</i>	7
3.1.3 <i>Diagnóstico.</i>	9
3.1.4 <i>Principios del tratamiento.</i>	9
3.1.5 <i>Complicaciones de la hemofilia.</i>	13
3.1.6 <i>Situación de la hemofilia en países en desarrollo y en el CMNO.</i>	14
3.2 Sinovitis crónica y artropatía hemofílica.	14
3.2.1 <i>Patogenia de la sinovitis crónica y artropatía hemofílica, factores de riesgo.</i>	15
3.2.2 <i>Características clínicas de la sinovitis y la artropatía.</i>	16
3.2.3 <i>Diagnóstico de la sinovitis y artropatía hemofílica.</i>	17
3.2.4 <i>Opciones de tratamiento para la sinovitis crónica y artropatía hemofílica.</i>	18
3.2.5 <i>Sinovectomía.</i>	19
3.2.5 <i>Sinoviortesis química, descripción de la técnica.</i>	21
3.3. Sinoviortesis química y radiosinoviortesis, antecedentes.....	23
4. Justificación.	26
5. Planteamiento del problema.....	28
5.1 Pregunta de investigación.....	28
6. Hipótesis.....	29
7. Objetivos.	30
7.1 Objetivo general.	30
7.2 Objetivos específicos.....	30
8. Material y Métodos	31
8.1 Tipo de estudio.....	31
8.2 Universo de estudio.....	31
8.3 Sede del estudio.....	31
8.4 Criterios de selección.....	31
8.4.1 <i>Criterios de inclusión.</i>	31
8.4.2 <i>Criterios de no inclusión.</i>	31
8.4.3 <i>Criterios de exclusión.</i>	32
8.5 Variables.....	32
8.6 Descripción de procedimientos metodológicos.....	34
8.7 Diagrama de flujo.....	37
8.8 Análisis estadístico.....	38
8.9 Aspectos éticos.	38
9. Resultados.	39
9.1 Seguridad.....	39
9.2 Efectividad.....	41
10. Discusión.	45
11. Conclusiones.	48
12. Perspectivas.....	49
13. Referencias Bibliográficas	50

14. Anexos.....	52
14.1 Anexo 1. Carta de consentimiento informado.....	52
14.2 Anexo 2. Instrumento clínico de la Federación Mundial de Hemofilia.....	54
14.3 Anexo 3. Hoja de captura de datos 1.....	55
14.4 Anexo 4. Hoja de captura de datos 2.....	56
14.5 Anexo 5. Hoja de captura de datos 3.....	57
14.6 Anexo 6. Cronograma de actividades.....	58

Índice de Cuadros.

Cuadro 1. Clasificación de la hemofilia y correlación clínica.....	7
Cuadro 2. Manifestaciones hemorrágicas de la hemofilia.....	8
Cuadro 3. Frecuencia de las diferentes localizaciones de la hemorragia.....	8
Cuadro 4. Recomendaciones de la actividad deseada y duración de la administración de factor VIII o IX según el sitio de hemorragia.....	11
Cuadro 5. Recomendaciones adicionales en situaciones específicas.....	12
Cuadro 6. Instrumento clínico de la FMH para la evaluación de artropatía hemofílica.....	17
Cuadro 7. Descripción de las variables.....	32
Cuadro 8. Características clínicas de los pacientes y articulaciones pre-tratamiento ...	40
Cuadro 9. Frecuencia y duración de efectos adversos relacionados al tratamiento.....	41
Cuadro 10. Efectividad: frecuencia de hemartrosis, requerimiento de factor a demanda.....	42
Cuadro 11. Efectividad: función articular (Instrumento clínico FMH).....	43

Índice de Figuras.

Figura 1. Desarrollo de sinovitis crónica.....	15
Figura 2. Fisiopatogenia de la artropatía hemofílica.....	16
Figura 3. Técnica para sinoviortesis en codo, rodilla y tobillo.....	22
Figura 4. Distribución por articulación tratada, tipo de hemofilia, tipo de tratamiento.....	40
Figura 5. Efectividad: frecuencia de hemartrosis, requerimiento de factor a demanda.....	42
Figura 6. Efectividad: función articular (Instrumento clínico FMH).....	44

1. Resumen.

Las hemartrosis recurrentes son un problema común en pacientes hemofílicos con sinovitis crónica y artropatía, si no se da un tratamiento eficiente se producirá mayor daño articular y evolución a artropatía terminal. El tratamiento de estas complicaciones incluye terapia de reemplazo de factor (profilaxis secundaria), cuidados de la articulación, y medicamentos anti-inflamatorios. Cuando estas medidas fallan, una excelente alternativa es la sinoviortesis química con oxitetraciclina o rifampicina, de acuerdo con excelentes resultados que se han reportado previamente (Bernal-Lagunas, Fernández-Palazzi). Contradictoriamente este tratamiento no se realiza en muchos centros hospitalarios, a pesar de que existe una cantidad importante de niños y adolescentes con hemorragias recurrentes en articulación diana. **OBJETIVO.** Valorar la efectividad y seguridad de la sinoviortesis química con oxitetraciclina en niños y adolescentes con hemofilia y hemartrosis recurrentes en UMAE Pediatría del CMNO. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Mediante un estudio retrospectivo, se analizó la evolución de niños hemofílicos con hemartrosis recurrente tratados con sinoviortesis química con oxitetraciclina en la UMAE Pediatría del CMNO en el período abril a septiembre del 2013. Criterios de inclusión: paciente con diagnóstico de hemofilia menores de 16 años, sin inhibidor, con hemorragia recurrente en articulación diana, firma de consentimiento informado por padres o tutor. El tratamiento consistió en aplicación de oxitetraciclina intra-articular (100-250 mg) por 3 a 5 dosis (rodillas 5, codos y tobillos 3). La seguridad se evaluó mediante la frecuencia de presentación y duración de efectos adversos (dolor, infección, hemorragia, etc.). La efectividad se evaluó en términos de disminución en la frecuencia mensual de hemartrosis, requerimiento de terapia de reemplazo de factor antihemofílico a demanda, y en mejoría de la función articular, medida por el instrumento clínico de la FMH, para el análisis estadístico de estas variables se realizó prueba Wilcoxon. **RESULTADOS.** Fueron tratadas 23 articulaciones, de 13 pacientes (edades 6-15 años). Seguimiento de 3 a 8 meses, promedio 6.8 (desde el término del tratamiento hasta el cierre del estudio). Seguridad: 79.5% de los pacientes presentó dolor leve a moderado y 19.5% refirió dolor intenso, no se presentaron otros efectos adversos. Efectividad: Se observó disminución significativa del número de hemorragias mensual post-tratamiento ($p < 0.001$), disminución del requerimiento de terapia de reemplazo a demanda ($p < 0.001$), y el puntaje medido por el instrumento clínico de la FMH disminuyó significativamente ($p < 0.00001$), reflejando mejoría en la función articular. **CONCLUSIONES.** Los resultados fueron favorables en el 100% de los pacientes tratados, con significancia estadística, y sugieren que la oxitetraciclina es una excelente opción para el tratamiento las hemartrosis recurrentes en la sinovitis y artropatía hemofílica, y debería de considerarse siempre que no respondan con tratamiento conservador y no haya contraindicación, teniendo especial atención en el manejo del dolor.

2. Introducción.

La sinovitis crónica y la artropatía hemofílica son las complicaciones esqueléticas tardías más comunes de la hemofilia, ocurren en pacientes con enfermedad moderada a grave, con hemorragia articular recurrente, sucediendo con mayor frecuencia a quienes no han recibido un tratamiento eficiente y oportuno de la enfermedad.

La hemorragia intra-articular es la manifestación musculoesquelética más común de la hemofilia. Una hemartrosis aguda se caracteriza por una rápida inflamación de la articulación que podría estar precedida de un pródromo de rigidez y dolor. Con atención adecuada, una articulación que ha sufrido una hemartrosis aguda por lo general vuelve a su estado normal. No obstante, es común observar un patrón de hemorragias repetidas (hemartrosis crónica), especialmente en pacientes con hemofilia severa, que puede ocasionar sinovitis crónica, artritis inflamatoria y artropatía progresiva, siendo causa frecuente de discapacidad en los pacientes con hemofilia moderada a grave.

Por tanto, la clave para la prevención exitosa de la artropatía hemofílica es la prevención de las hemorragias mediante un tratamiento integral eficiente de la enfermedad, además de un tratamiento intensivo de la hemartrosis inicial, y de cada uno de los eventos de hemartrosis. Por lo general, esto se logra mediante administración de factor de coagulación de reemplazo a dosis adecuadas, fisioterapia y un estrecho seguimiento clínico, incluso en casos severos considerar la extracción de la sangre mediante punción-aspiración de la articulación. Si se desarrolla la sinovitis crónica, se requiere iniciar un tratamiento intensivo mediante sustitución de factor coagulante y medidas de rehabilitación a fin de evitar nuevos sangrados y reducir el avance de la enfermedad articular y evitar el desarrollo de erosiones de la superficie articular importantes que podrían causar artropatía terminal (artritis severa y deformidad articular), en caso de que con estas medidas terapéuticas no remitan las hemorragias, está indicada la sinovectomía no quirúrgica (sinoviortesis).

En las últimas décadas ha habido avances importantes en el tratamiento de la hemofilia, y actualmente un tratamiento integral que inicie desde la primera infancia, brinda a los pacientes la oportunidad de una vida prácticamente normal, sin limitaciones físicas o mínimas. Cabe mencionar que aún con los avances mencionados, es común ver pacientes con discapacidad secundaria a sinovitis crónica y artropatía hemofílica, con más frecuencia en países en vías de desarrollo, donde el recurso terapéutico es limitado y/o no se ha establecido un programa de tratamiento profiláctico e integral efectivo.

3. Marco teórico.

3.1 Generalidades sobre hemofilia.

3.1.1 Definición y epidemiología.

La hemofilia es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, que se caracteriza por una deficiencia en el factor VIII (hemofilia A) o factor IX (hemofilia B) de la coagulación debida a mutaciones en los genes que codifican su síntesis. Tiene una frecuencia mundial de aproximadamente 1-2 por cada 10,000 varones nacidos vivos para el tipo A, y para el tipo B 1 por cada 30,000. Se estima por la Federación Mundial de Hemofilia que en mundo el número de personas afectadas por esta enfermedad es alrededor de 400,000. La hemofilia A es más frecuente que la hemofilia B y representa entre el 80 y el 85% de la población total de personas con hemofilia⁽¹⁾. El cuadro clínico en ambos casos se caracteriza por hemorragias, típicamente articulares y musculares, pero puede haber sangrado a cualquier nivel.

3.1.2 Clasificación y cuadro clínico.

La hemofilia se clasifica en 2 tipos de acuerdo al factor deficiente, el tipo A corresponde a la deficiencia de factor VIII y el tipo B al factor IX. También se clasifica de acuerdo a la severidad de la deficiencia, se describen 3 categorías en relación a la actividad coagulante del factor (Cuadro 1)⁽¹⁾. Las manifestaciones clínicas están directamente relacionadas con la severidad de la deficiencia, así, los pacientes con hemofilia leve pueden ser asintomáticos toda la vida, o sangrar sólo con lesiones severas o en cirugías, y raramente tendrán problema articular; en la hemofilia moderada pueden presentar hemorragia ante lesiones menores, pueden tener manifestaciones con frecuencia variable, se describe que aproximadamente 1 vez por mes, y pueden tener alguna articulación afectada; y los pacientes con hemofilia severa pueden tener hemorragias espontáneas, podrían sangrar con frecuencia de 1 a 2 veces por semana, y es característico el daño articular crónico (hemartrosis) (Cuadro 1)⁽¹⁾.

Cuadro 1. Clasificación de la hemofilia y correlación clínica.

Gravedad	Nivel de actividad de Factor	Manifestaciones clínicas generalmente asociadas
Severa	< 0,01 UI/mL o < 1 % del valor normal	Hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos, primeros síntomas antes del primer año de vida.
Moderada	0,01 a 0,05 UI/ml o 1 a 5% del valor normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores.
Leve	0,05 a 0,40 UI/ml o >5 a <40% del valor normal	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes o ausentes.

TOMADO DE: A SRIVASTAVA, A K BREWER, E P MAUSER-BUNSCHOTEN, ET AL. HAEMOPHILIA 2013;19:E1-E47.

De igual forma, la edad de inicio de los síntomas ocurre de acuerdo con la severidad de la enfermedad, en la hemofilia leve puede no haber síntomas durante toda la vida o presentarlos en cualquier edad cuando se presente algún trauma o cirugía, en la hemofilia moderada generalmente ocurren los primeros síntomas hemorrágicos cuando los niños empiezan a gatear o caminar, en relación a traumas moderados o severos, y en la hemofilia grave las hemorragias pueden ocurrir desde el nacimiento o en los primeros meses de vida, con o sin trauma desencadenante.

Las hemorragias pueden aparecer en cualquier sitio anatómico y en relación al sitio de sangrado y la intensidad es la gravedad clínica (Cuadro 2)⁽¹⁾, no obstante la característica distintiva de la enfermedad es el sangrado articular o hemartrosis, ésta es la manifestación es la más frecuente, corresponde a un 70-80% de los eventos hemorrágicos, seguido en frecuencia por hemorragias musculares o de tejidos blandos, y menos frecuentes otros sangrados incluyendo SNC (Cuadro 3)⁽¹⁾.

Cuadro 2. Manifestaciones hemorrágicas de la hemofilia.

Graves	Articulaciones (hemartrosis)
	Músculos, en especial en los compartimientos profundos (iliopsoas, pantorrilla y antebrazo)
	Mucosas de la boca, encías, nariz y tracto genitourinario
Que ponen en riesgo la vida	Intracraneal
	Cuello/garganta
	Gastrointestinal

TOMADO DE: A SRIVASTAVA, A K BREWER, E P MAUSER-BUNSCHOTEN, ET AL. HAEMOPHILIA 2013;19:E1-E47.

Cuadro 3. Frecuencia de las diferentes localizaciones de la hemorragia.

Hemartrosis	70% a 80%
<ul style="list-style-type: none"> • más frecuente en de las articulaciones en bisagra: tobillos, rodillas y codos. • menos frecuente en las articulaciones esféricas: hombros, muñecas, cadera 	
Músculos	10% a 20%
Otras hemorragias importantes	5% a 10%
Sistema nervioso central (SNC)	<5%

TOMADO DE: A SRIVASTAVA, A K BREWER, E P MAUSER-BUNSCHOTEN, ET AL. HAEMOPHILIA 2013;19:E1-E47.

3.1.3 Diagnóstico.

Es fundamental el diagnóstico temprano y preciso para poder llevar a cabo todas las medidas preventivas y abordaje terapéutico de manera oportuna. El diagnóstico de la enfermedad se basa en la historia familiar (aunque cerca del 30% de los pacientes no tienen antecedentes familiares, son casos aislados y en un mínimo porcentaje pueden corresponder a casos por *mutaciones de novo*). El cuadro clínico se confirma mediante la determinación de la actividad del factor deficiente⁽¹⁾. La importancia del diagnóstico oportuno radica en la prevención de las complicaciones de la enfermedad mediante el tratamiento eficiente, ya que de lo contrario el riesgo es alto para el desarrollo de complicaciones graves, como la artropatía hemofílica^(1,2,3,4).

3.1.4 Principios del tratamiento.

El tratamiento de la hemofilia ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas, con un enfoque preventivo y multidisciplinario, actualmente en pacientes que cuentan con un tratamiento eficiente se ha reducido en gran medida la presencia de complicaciones, logrando que puedan tener una buena calidad de vida y desarrollarse de forma prácticamente normal, con un bajo riesgo de discapacidad. Cabe mencionar que el tratamiento de la hemofilia es muy complejo y que implica un costo muy elevado. Se estima que en el mundo sólo un 25% de los enfermos de hemofilia cuenta con tratamiento integral eficiente.

Los principios del tratamiento moderno de la hemofilia se basan en la prevención de los eventos hemorrágicos, el tratamiento oportuno de los sangrados agudos (en menos de 2 horas), educación a la familia y al paciente sobre la enfermedad, los cuidados, el diagnóstico y el tratamiento oportuno de las complicaciones^(1,2,5). La terapia de sustitución del factor coagulante es clave tanto en la prevención como en el tratamiento de los eventos hemorrágicos agudos^(1,2,5).

Terapia de sustitución de factor deficiente.

Consiste en la administración del factor VIII o IX exógeno en dosis suficiente para lograr la actividad hemostática deseada. Existen diversos productos que contienen factores VIII o IX, desde plasma fresco congelado y crioprecipitados, hasta concentrados liofilizados derivados del plasma o factores recombinantes (sintetizados mediante técnicas de ADN recombinante). El empleo de plasma y crioprecipitados para el tratamiento no es recomendado de acuerdo a las guías internacionales de un manejo óptimo, debido a los niveles variables y reducidos en los factores de interés, además del riesgo de infecciones virales. Por lo tanto se deberá insistir en el empleo exclusivo de concentrados de factor, ya sea derivados plasmáticos o recombinantes.

Existen varios modelos de tratamiento de sustitución del factor coagulante, donde destacan principalmente 2 grupos: tratamiento a demanda oportuno, y tratamiento profiláctico. El primero consiste en la aplicación del factor deficiente inmediatamente ante evidencia o sospecha de sangrado; y el segundo consiste en la prevención de los

sangrados mediante la administración de factor de manera regular, la clave de esta modalidad de tratamiento es mantener un nivel de actividad constante del factor coagulante superior a 1%, que cambia la severidad de la presentación clínica; se clasifica en primaria, secundaria y terciaria, de acuerdo a la presencia previa de sangrado, o daño articular establecido^(1,6).

La profilaxis primaria es el tratamiento ideal, consiste en la administración regular del factor coagulante en intervalos de tiempo constantes, iniciando antes de los 2 años de edad, o antes del primer evento de sangrado. Se basa en la observación de que los pacientes con hemofilia moderada, con más del 1% de actividad del factor deficiente, tienen mucho menos manifestaciones que los pacientes con hemofilia severa. La tendencia actual es el inicio temprano de profilaxis primaria, dentro del primer año de vida, para disminuir el riesgo de complicaciones esqueléticas y se logre una mejor calidad de vida. Siempre que sea accesible, esto debe de ser parte del programa de tratamiento para la hemofilia, y ha demostrado un mejor costo-efectividad a largo plazo^(6,7,8,9) que el tratamiento de sustitución a demanda, ya que disminuye el alto costo del tratamiento de las articulaciones dañadas, y los pacientes tienen mejor integración al medio escolar y laboral, debido a menor incidencia de discapacidad.

La profilaxis secundaria consiste en el inicio de tratamiento profiláctico después de haber sucedido 1 o 2 eventos de sangrado y no hay un daño articular permanente, y la profilaxis terciaria se da a los pacientes que ya tienen daño articular, y que presentan sangrados recurrentes, en particular articulaciones diana, estos modelos de profilaxis se basan en el mismo principio de mantener una actividad coagulante mayor al 1%^(1,2).

Los regímenes de tratamiento profiláctico varían de acuerdo al programa de cada país, o de cada institución de salud, comúnmente se utilizan dosis profilácticas que varían de 15-40% de actividad coagulante administradas desde 1 hasta 3 veces por semana, el régimen de tratamiento óptimo aun no se ha definido^(1,6,7,9).

Tratamiento integral de la hemofilia.

Además del tratamiento de reposición de factor coagulante, es de igual importancia el tratamiento integral del paciente y la familia, que compete a un equipo multidisciplinario que debe de incluir en el caso de pediatría, hematólogo pediatra, ortopedista, fisioterapeuta, para el tratamiento de los problemas esqueléticos, así como otras ramas como pediatría, psicología, enfermería, trabajo social, nutrición, laboratorio clínico, y especialidades médicas como odontología, genética, infectología, inmunología, ginecología, algología⁽¹⁾ para el manejo integral, y preferentemente en un centro especializado para el tratamiento de la hemofilia.

Tratamiento de las hemorragias agudas.

Los objetivos del tratamiento de una hemorragia en los hemofílicos es detener la hemorragia, limitar el daño, prevenir complicaciones. Casi todas las hemorragias en los pacientes con hemofilia precisan de la administración de factor coagulante exógeno a

dosis suficiente para lograr hemostasia. La dosis de factor se estima de acuerdo a la gravedad y sitio de sangrado o situación clínica del paciente (Cuadro 4)^(1,5). La dosis se calcula de acuerdo al nivel de actividad coagulante que se desea llevar al paciente, 1 unidad de factor por kilo de peso eleva la actividad coagulante en un 2% para el FVIII y en 1% para el FIX, así si se desea llevar la actividad a un 40% la dosis es de 20 unidades por kilo de peso para FVIII o 40 unidades por kilo para FIX, las dosis terapéuticas varían desde 20 unidades por kilo hasta 50 unidades por kilo (100% de actividad) para el tratamiento de la hemorragia aguda. La vida media del FVIII es alrededor de 12 hrs, y la del FIX 24 hrs, por eso el FVIII se requiere administrar con intervalos de 12 hrs, y el FIX cada 24 hrs, con duración de acuerdo a la condición clínica del paciente (Cuadro 4)^(1,5).

El reemplazo del factor coagulante se debe de iniciar ante los primeros síntomas de hemorragia o incluso sospecha, los pacientes con hemofilia generalmente identifican un sangrado articular antes de que clínicamente sea evidente (aura), se recomienda iniciarlo antes de las 2 hrs del inicio de síntomas para lograr detener la hemorragia y limitar el daño^(1,2,5).

Cuadro 4. Recomendaciones de la actividad deseada y duración de la administración de factor VIII o IX según el sitio de hemorragia.

Sitio	Hemofilia A		Hemofilia B	
	% deseado	Días de Tx	% deseado	Días de Tx
Hemartrosis	40-60%	1-2 o mas en caso de que se requiera	40-60%	1-2 o mas en caso de que se requiera
Muscular (excepto psoas iliaco)	40-60%	2-3 o mas en caso de requerirlo	40-60%	2-3 o mas en caso de requerirlo
Psoas iliaco				
• Inicial	80-100%	1-2	60-80%	1-2
• Mantenimiento	30-60%	3-5 o más como profilaxis secundaria en fisioterapia	30-60%	3-5 o más como profilaxis secundaria en fisioterapia
SNC/Cabeza				
• Inicial	80-100%	1-7	60-80%	1-7
• Mantenimiento	50%	8-21	30%	8-21
Cuello y garganta				
• Inicial	80-100%	1-7	60-80%	1-7
• Mantenimiento	50%	8-14	30%	8-14
Gastrointestinal				
• Inicial	80-100%	1-6	60-80%	1-6
• Mantenimiento	50%	7-14	30%	7-14
Renal	50%	3-5	40%	3-5
Laceración profunda	50%	5-7	40%	5-7
Cirugía mayor				
• Preoperatorio	80-100%		60-80%	
• Postoperatorio	60-80%	1-3	40-60%	1-3
	40-60%	4-6	30-60%	4-6
	30-50%	7-14	20-40%	7-14

TOMADO DE: A SRIVASTAVA, A K BREWER, E P MAUSER-BUNSCHOTEN, ET AL. HAEMOPHILIA 2013;19:E1-E47.

Cuadro 5. Recomendaciones adicionales en situaciones específicas.

Situación clínica	Medidas terapéuticas
Hemartrosis	Aplicación local de hielo, compresión, manejo del dolor, movilización de la articulación en cuanto remita el dolor e iniciar rehabilitación. En caso de hemorragia severa puede requerir artrocentesis. Si no remite en 48-72 hrs se requiere estudiar presencia de inhibidores.
Muscular (excepto psoas iliaco)	Vigilancia de compromiso neurovascular.
Psoas iliaco	Hospitalización, estudio de imagen (US o TAC, antiinflamatorio esteroide, reposo, fisioterapia posterior a la recuperación.
SNC/Trauma de cráneo	Emergencia médica, Iniciar tratamiento antes de evaluar, hospitalización, TAC craneal, vigilar el estado neurológico, tratamiento de soporte para TCE.
Cuello y garganta	Administrar tratamiento antes de evaluar, hospitalización, vigilar vía respiratorio y compromiso vascular y hemodinámico, valorar tx antibiótico.
Gastrointestinal	Puede requerir hospitalización, vigilar estado hemodinámico, estudiar y tratar la causa de la hemorragia, ácido épsilon aminocaproico o ácido tranexámico.
Renal	No utilizar antifibrinolíticos, reposo, hidratación en caso de hemorragia intensa, evaluación por urología.
Laceración profunda	Limpieza de la herida, presión local, sutura. El retiro de la sutura puede requerir dosis adicional de factor.
Hemorragia o trauma ocular	Primero administrar factor y después evaluar. Valoración por oftalmología.
Hemorragia oral	En hemofilia A, puede controlarse el sangrado con ácido épsilon aminocaproico o tranexámico, solos, o en combinación con el factor. También puede ayudar la aplicación de estos agentes en formulación de enjuague bucal. Evitar tragar sangre. Puede ayudar el hielo local (paleta). Agentes tópicos como trombina/sellador de fibrina.
Epistaxis	Usualmente no se requiere factor a menos que la hemorragia sea grave. Colocar la cabeza hacia delante, no tragar sangre, presión firme sobre la parte carnosa de la nariz con una gasa humedecida en agua helada por 20 min o mas. Puede requerir valoración por otorrinolaringología. Pueden ser útiles los antifibrinolíticos. Pueden ser prevenibles manteniendo un nivel de humedad de la mucosa mediante geles o aerosoles salinos.
Hemorragia de tejidos blandos	En la mayoría de los casos la terapia de reemplazo no es necesaria. Aplicación de presión firme. Hielo local. Evaluar la gravedad de la hemorragia y descartar compromiso neurovascular. En hemorragia compartimental abierta puede haber hemorragia severa, requiere de tratamiento sustitutivo de factor.

TOMADO DE: A SRIVASTAVA, A K BREWER, E P MAUSER-BUNSCHOTEN, ET AL. HAEMOPHILIA 2013;19:E1-E47.(1)

Además del tratamiento de sustitución de factor coagulante, es importante llevar a cabo otras medidas terapéuticas de apoyo de acuerdo al sitio de hemorragia y la condición clínica (Cuadro 5)⁽¹⁾. Es muy importante que el paciente y/o la familia tengan el conocimiento sobre la enfermedad para el inicio en casa del tratamiento de manera oportuna, y acudir a un centro de atención cuando la situación lo amerite. Sería ideal

que el tratamiento se otorgue en un centro especializado para la atención de la hemofilia^(1,2).

3.1.5 Complicaciones de la hemofilia.

Cuando no se brinda el tratamiento óptimo a los pacientes con hemofilia moderada o severa, el riesgo de desarrollar complicaciones es alto, en particular la sinovitis crónica y artropatía hemofílica. Las complicaciones son numerosas, se pueden agrupar como sigue: complicaciones musculo-esqueléticas, desarrollo de inhibidores, infecciosas^(1,3,5,6,8). Nos enfocamos en esta revisión a las complicaciones músculo-esqueléticas particularmente la sinovitis y artropatía hemofílica.

Las complicaciones musculo-esqueléticas más comunes son la sinovitis crónica y artropatía hemofílica (se analizarán en apartado 2.2); con menos frecuencia pueden aparecer pseudotumores en relación a hemorragia muscular adyacente a un hueso largo, y aunque no son frecuentes también pueden presentar fracturas, los pacientes con artropatía y sinovitis, que tienen limitación funcional y algún grado de discapacidad pueden tener fracturas patológicas por la pérdida de movimiento, atrofia muscular, osteoporosis^(1,3).

El desarrollo de inhibidores se considera la complicación más grave de la hemofilia, y es consecuencia de la administración de factor coagulante exógeno que genera algún estímulo antigénico de la producción de anticuerpos anti FVIII o FIX, son anticuerpos tipo IgG que neutralizan la actividad coagulante de los factores. Se presentan con mucha mayor frecuencia en la hemofilia A que en la B, con una incidencia de 20 a 30% aproximadamente para la hemofilia A grave, y del 5 a 10% en la leve a moderada. En la Hemofilia B se presentan en menos del 5% de los pacientes^(1,10).

Clínicamente se pueden manifestar por falta de respuesta al tratamiento con dosis convencionales de factor coagulante, en caso de hemofilia B puede aparecer una reacción de tipo anafiláctica. Los inhibidores se confirman por laboratorio mediante el ensayo de Bethesda, pueden clasificarse como de alta o baja respuesta de acuerdo a su concentración, ≥ 5 UB (unidades Bethesda) ó < 5 UB respectivamente, siendo los de alta respuesta los de mayor relevancia clínica. Hay algunos factores que se han asociado al riesgo de desarrollo de inhibidores, como la edad de inicio de la exposición al factor, situación clínica de la exposición (trauma, cirugía), alteraciones genéticas específicas, entre otros. En todos los casos de desarrollo de inhibidor, el tratamiento de las hemorragias se obstaculiza por la necesidad de grandes dosis de factor en caso de inhibidor de baja respuesta o requerimiento de un agente tipo bypass en caso de inhibidores de alta respuesta, que encarecen de manera exponencial el tratamiento de la hemofilia. Se debe de realizar un monitoreo adecuado para detectar oportunamente el desarrollo de inhibidores^(1,2,10).

Las complicaciones infecciosas están relacionadas a la administración de productos derivados del plasma, y aunque todos los productos son sometidos a un proceso de inactivación viral, no se elimina totalmente el riesgo de adquirir una infección transmitida por vía hematógica, como son las infecciones por el VIH, VHB y VHC, solo

los factores recombinantes son 100% seguros en este aspecto, pero su costo es mas elevado. De igual forma se requiere de un monitoreo periódico de infecciones a todos los pacientes que sean tratados con productos derivados de plasma^(1,2,5).

3.1.6 Situación de la hemofilia en países en desarrollo y en el CMNO.

Como se ha mencionado en párrafos previos, el tratamiento de la hemofilia es muy costoso, y una realidad es que un tratamiento óptimo se lleva a cabo casi exclusivamente en países desarrollados y solo algunos países en vías de desarrollo, de acuerdo a publicaciones de la Federación Mundial de Hemofilia se calcula que aproximadamente solo el 25% de los 400,000 individuos con hemofilia en el mundo recibe una atención adecuada⁽⁵⁾.

En los países en desarrollo el tratamiento ideal no siempre es accesible, debido a su alto costo y deficiencias en la infraestructura de los sistemas de salud, y por consiguiente existe una alta incidencia de complicaciones de la enfermedad, principalmente la artropatía hemofílica. En nuestro país solo en algunos centros de alta especialidad se dispone de tratamiento profiláctico. En nuestro hospital, la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) en Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), en los últimos años ha mejorado el programa de atención de la hemofilia y contamos con programa de profilaxis primaria y secundaria para los pacientes con hemofilia desde hace aproximadamente 5 años, y se está implementando un programa de entrega domiciliaria de factor coagulante. Además de que se dispone de diversos servicios y especialidades pediátricas que nos permite brindar un manejo multidisciplinario de mejor calidad. Pese a dichos avances en la atención de la hemofilia, algunos pacientes con hemofilia severa y moderada que no han iniciado oportunamente el tratamiento profiláctico tienen discapacidad funcional por artropatía hemofílica, siendo este grupo de pacientes el que abordaremos en este protocolo.

3.2 Sinovitis crónica y artropatía hemofílica.

Como se comentó previamente, los sitios más comunes de sangrado en hemofilia son las articulaciones, y dependiendo la severidad de la enfermedad estos pueden presentarse con frecuencia variable incluso en ausencia de traumatismo. En el niño con hemofilia severa el primer episodio de hemartrosis ocurre a la edad en que empieza a gatear o caminar, generalmente antes de los 2 años de edad^(3,11).

Posterior a una hemartrosis aguda, la capsula sinovial muestra inflamación, se encuentra hiperémica y muy friable, hay liberación de citocinas proinflamatorias que perpetúan el proceso inflamatorio. Con un tratamiento efectivo la articulación puede volver a su estado normal, de lo contrario, el proceso inflamatorio persiste^(3,11,12).

Figura 2. Fisiopatogenia de la artropatía hemofílica.

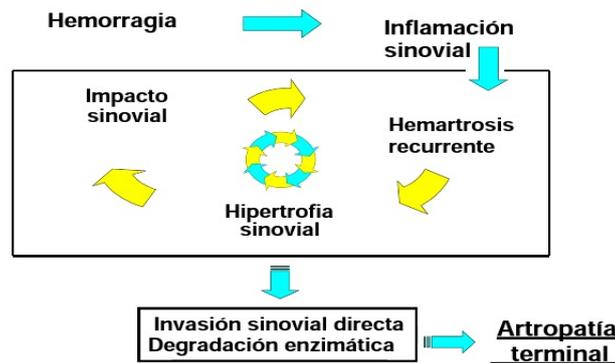


Ilustración 4: Un ciclo crónico de hemartrosis-sinovitis-hemartrosis que se perpetúa a sí mismo.

TOMADO DE: M CHANDY. TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA 2005;37:1-10.

De acuerdo con lo anterior, la clave para prevenir el desarrollo de artropatía hemofílica es en primer término la prevención de las hemorragias mediante un tratamiento de reemplazo profiláctico del factor eficiente, y no menos importante es el tratamiento intensivo de las hemorragias agudas, así como el tratamiento oportuno de la sinovitis, es de extrema importancia romper el ciclo de las hemartrosis lo más pronto posible, idealmente antes de que ocurra destrucción articular^(3,4,12,13).

Desde 1998 en Estados Unidos de América a través del proyecto Universal para Colección de Datos, se han reclutado más de 12,000 personas con trastornos de la coagulación en diferentes centros de tratamiento, en el análisis de los datos obtenidos de pacientes entre 2 a 19 años con hemofilia, para investigar los factores asociados con la limitación funcional articular el factor principal fue el número de hemorragias, y también destaca un índice de masa corporal aumentado como factor que puede acelerar la patogenia de la enfermedad, y relacionado con edad, que es potencialmente modificable⁽¹⁴⁾.

3.2.2 Características clínicas de la sinovitis y la artropatía.

Las articulaciones más afectadas son las de tipo bisagra, aunque cualquier articulación puede verse afectada, las que con más frecuencia resultan dañadas son, en orden decreciente, rodillas, codos, tobillos, caderas y hombros^(1,3,4,12,13).

La sinovitis crónica clínicamente se puede identificar en personas que han estado expuestas a hemartrosis recurrentes, como una articulación hinchada, distendida, con disminución de la movilidad, pero no tensa ni dolorosa a diferencia que en la hemartrosis aguda, ni otros signos de inflamación aguda. Otra característica de la sinovitis crónica es la susceptibilidad para presentar hemorragias recurrentes, a una articulación de un individuo que manifiesta hemorragias recurrentes se le denomina articulación diana, y se debe de iniciar un tratamiento eficaz de manera urgente, que se comentará más adelante^(3,13).

Una vez que se ha establecido el daño progresivo de la capsula sinovial, si no se detiene el proceso patológico, la articulación sufrirá daño permanente, manifestado por disminución de la movilidad, atrofia muscular, deformidad, lo que se conoce como artropatía hemofílica ^(1,3,4,13).

3.2.3 Diagnóstico de la sinovitis y artropatía hemofílica.

La valoración se debe de llevar a cabo por un experto, y es importante para la identificación temprana y tratamiento oportuno, además para el seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento. El diagnóstico es clínico y se puede apoyar mediante estudios de imagen.

Para la evaluación clínica de la sinovitis y artropatía ha sido necesario desarrollar instrumentos clínicos para estandarizar los criterios y se han propuesto diferentes escalas de valoración, actualmente los más aceptados en el mundo son el instrumento clínico para la valoración de la artropatía de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) (Cuadro 6) desarrollada en los 70's, y sus versiones extendidas, denominadas Instrumentos de Valoración Física de Colorado, y la mas reciente desarrollada, el Instrumento de Valoración Física para Niños, estas últimas se han desarrollado para una evaluación mas confiable en niños pequeños, menores de 6 años ^(15,16).

Cuadro 6. Instrumento clínico de la FMH para la evaluación de artropatía hemofílica.

Hallazgo Físico		Puntaje posible	Asignación de puntaje
Inflamación		0 ó 2	0 = ausente 2 = presente
Atrofia muscular		0 – 1	0 = < 1 cm 1 = presente
Deformidad angular	Rodilla	0 - 2	0 = 0-7° en valgo 1 = 8-15° en valgo, ó 0-5° en varo 2 = > 15° en valgo, ó > 5° en varo
	Tobillo y codo	0 - 2	0 = Sin deformidad 1 = < 10° en valgo, ó < 5° en varo 2 = > 10° en valgo, ó > 5° en varo
Crepitación al movimiento		0 - 1	0 = ausente 1 = presente
Rango de movimiento		0 - 2	0 = pérdida < 10% del rango total de movimiento (RTM) 1 = pérdida de 10-33% del RTM 2 = pérdida > 33% del RTM
Contractura en flexión		0 ó 2	0 = < 15% de contractura en flexión 2 = > 15% de contractura en flexión
Inestabilidad		0 - 2	0 = ausente 1 = presente, pero no interfiere con la función 2 = presente, interfiere con la función

TOMADO DE: M J MANCO-JOHNSON, R NUSS, S FUNK, ET AL. HAEMOPHILIA 2000;6:649-657.(15)

Tradicionalmente se han utilizado estudios de imagen por Rx simple y se han propuesto varias escalas para la evaluación de la artropatía, como son las de Arnold y Hildgartner y la de Petterson y Luck; donde se toman en cuenta características como osteoporosis, engrosamiento epifisiario, irregularidades subcondrales, disminución del espacio articular, formación de quistes subcondrales, erosiones articulares, irregularidades en el espacio articular o deformidades. Los estudios radiográficos simples solo detectan los daños articulares y óseos francamente establecidos y no sirven para el Dx de sinovitis crónica en etapas tempranas^(1,12,13,17).

En etapas iniciales de la enfermedad, la presencia de hipertrofia sinovial se puede detectar mediante ultrasonografía (US), este estudio permite observar cambios que no son visibles por radiografía simple, como la hipertrofia sinovial, la disminución del tamaño del cartílago articular, o lesiones ocupativas quísticas o sólidas, se requiere un equipo de alta resolución para el estudio de los tejidos articulares y ser realizado por un radiólogo experto. La ventaja del estudio es que no es invasivo, y no requiere de un costo elevado^(1,12,17).

Un excelente estudio para evaluar los tejidos blandos y las alteraciones osteocondrales es la imagen por resonancia magnética (IRM), se utilizan escalas como las de Denver y la Europea, que evalúan la hiperplasia sinovial, depósitos de hemosiderina (en etapas agudas del evento, 2 a 7 días), erosiones subcondrales, quistes subcondrales, y pérdida de cartílago focal. Este estudio permite establecer la extensión del daño sinovial, y un diagnóstico oportuno para iniciar con las medidas terapéuticas necesarias para detener el proceso^(1,12,16,17), no obstante, su limitante es el alto costo, sobre todo en países con recursos limitados.

3.2.4 Opciones de tratamiento para la sinovitis crónica y artropatía hemofílica.

La clave para la prevención exitosa de la artritis degenerativa es el tratamiento de la hemartrosis inicial antes del desarrollo de sinovitis crónica y erosiones de la superficie articular. Por lo tanto, el tratamiento de la hemartrosis aguda en una articulación debe ser intensivo e incluye administración de factor de coagulación de reemplazo para el control de la hemorragia, además de terapia adyuvante y un estrecho seguimiento clínico^(3,4).

Es muy importante iniciar un programa de fisioterapia tan pronto como el paciente pueda tolerarlo, tomando precauciones a fin de evitar hemorragias recurrentes. Los objetivos de la fisioterapia son fortalecimiento muscular, recuperación del rango de movimiento y mejora de la propiocepción o concientización respecto a la postura de la articulación y patrones de cojeo. Una mayor fortaleza y movilidad ayudarán a disminuir el riesgo de hemorragia articular recurrente^(1,18).

El objetivo del tratamiento es desactivar la actividad inflamatoria de la sinovial lo antes posible y preservar la función articular. Las opciones para lograrlo incluyen: 1) terapia de reemplazo de factor coagulante, a dosis efectivas y por tiempo suficiente para prevenir el sangrado recurrente; 2) rehabilitación física; 3) tratamiento con AINEs selectivos de COX-2 para disminuir el proceso inflamatorio; 4) uso a corto plazo de

esteroides orales o intra-articulares, 5) colocar un soporte funcional que permita el movimiento articular pero limitándolo dentro del rango donde la sinovial no se lesione y prevenir un nuevo sangrado; y 6) sinovectomía ^(1,11,16).

Desde hace varias décadas se reconoce que la hemartrosis hemofílica crónica surge debido a una membrana sinovial hipertrófica y altamente vascularizada, condicionante de hemorragias recurrentes y mayor daño articular, y que la escisión de dicha membrana es clave para evitar mayor daño articular. La escisión de la membrana sinovial (sinovectomía) puede realizarse mediante procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos.

3.2.5 Sinovectomía.

La sinovectomía es un procedimiento que consiste en la escisión de la membrana sinovial o sinovio, puede realizarse quirúrgicamente o mediante la infiltración intraarticular de agentes radioisotópicos o químicos (también llamada sinoviortesis no quirúrgica, radioisotópica o química) que inducirán esclerosis del tejido sinovial, disminuyendo el engrosamiento y la vascularización del tejido sinovial⁽¹⁹⁾.

Cuando se inyectan intra-articularmente, ciertas sustancias tienen la capacidad de disminuir el volumen y la actividad del tejido sinovial. Entre ellas se cuentan agentes químicos y radioactivos que han sido utilizados para el tratamiento de la sinovitis crónica⁽¹⁹⁾. Debido a la naturaleza muy poco invasora de estas intervenciones, las sinovectomías no quirúrgicas son de especial importancia para pacientes hemofílicos con inhibidores de los factores de coagulación⁽²⁰⁾.

Las sinovectomías químicas con tiotepa, ácido ósmico, D-penicilamina y el uso de otros agentes se realizaron hace mucho tiempo. Estos primeros agentes usados para las sinovectomías químicas tenían la ventaja de ser de fácil acceso y relativamente económicos. Sin embargo, su uso se relacionó con éxito clínico limitado. Los agentes químicos más utilizados actualmente para la sinoviortesis son la rifampicina y la oxitetraciclina, estos agentes han demostrado mejores resultados en términos de disminución de la hemartrosis^(1,21,22,23,24), el tratamiento se puede administrar sin necesidad de hospitalización.

Se ha informado de excelentes resultados (ausencia de sinovitis y restauración de la función previa) en hasta 83% de los pacientes, luego de un promedio de 2.4 años después de la inyección intra-articular de rifampicina⁽¹⁹⁾. Sin embargo, conforme la patología de la articulación se vuelve más grave, el número de inyecciones necesarias para lograr una mejoría se incrementa. Los pacientes más jóvenes y las articulaciones más pequeñas recibirán mayores beneficios de este procedimiento. Dado que la rifampicina es económica, de fácil acceso y no se deteriora si se almacena, parece ser una alternativa atractiva para el tratamiento de la sinovitis hemofílica crónica. No obstante, las inyecciones son dolorosas a pesar de que generalmente también se inyecta un anestésico local a la articulación. Se requieren múltiples inyecciones para obtener resultados satisfactorios. Este método se utiliza cuando no hay alternativas más eficaces y confortables disponibles^(11,24).

Debido a la disponibilidad limitada de rifampicina en algunos países en vías de desarrollo, en América del Sur recientemente se ha utilizado el clorhidrato de oxitetraciclina, un antibiótico de amplio espectro con propiedades esclerosantes, para realizar sinovectomías en pacientes hemofílicos. Si bien parece ser tan eficaz como la rifampicina para controlar la sinovitis, este antibiótico también requiere el uso de inyecciones múltiples que causan considerable dolor en la región^(22,23).

Es de primera elección la sinovectomía no quirúrgica radioisotópica con Fosforo-32 o Yttrio-90, por su alta efectividad y pocos efectos secundarios, además que se puede realizar sin necesidad de hospitalización^(25,26). Consiste en una inyección única del agente radioisotópico, se requiere administrar de manera profiláctica una dosis de factor coagulante previo al procedimiento disminuir el riesgo de hemorragia secundaria al procedimiento, a menudo es suficiente con una dosis única de factor⁽¹⁹⁾.

Cuando la sinovectomía radioisotópica no es posible, la sinovectomía química con rifampicina u oxitetraciclina es una alternativa adecuada^(1,22,24,27). El bajo costo de estos agentes esclerosantes es contrarrestado por la necesidad de múltiples dosis requeridas de factor coagulante ya que esta opción de tratamiento requiere de administrarse por dosis repetidas^(1,21,22,23,24). Otra desventaja que se describe de esta alternativa es el dolor posterior al procedimiento, por lo que se debe de administrar una analgesia adecuada, que incluya combinación de AINEs y opcionalmente opiáceo⁽¹⁾. La sinovectomía radioisotópica o química debe considerarse en los casos de sinovitis crónica persistente con sangrados recurrentes no controlados por otros medios^(1,3,4,5,16).

La escisión quirúrgica de una membrana sinovial hipertrofiada puede realizarse quirúrgicamente mediante intervenciones abiertas o artroscópicas. Con métodos quirúrgicos exhaustivos, puede extirparse la mayor parte de la membrana sinovial de una articulación. El porcentaje de éxito de la sinovectomía abierta para el control de las hemorragias recurrentes se ha reportado hasta en más del 80%. La intervención requiere de cantidades considerables de factor de coagulación de reemplazo y hospitalización prolongada. Por estos motivos, las sinovectomías abiertas han sido casi totalmente abandonadas^(3,4,11,13,16).

Con el advenimiento de la artroscopía, las intervenciones abiertas fueron reemplazadas por las sinovectomías artroscópicas. En términos de su capacidad para extirpar la membrana sinovial, las sinovectomías artroscópicas son casi equivalentes a las sinovectomías abiertas^(4,16). El porcentaje de éxito de la sinovectomía artroscópica en términos de hemartrosis recurrente es ligeramente menor al de la sinovectomía abierta. No obstante, la intervención está relacionada con una menor frecuencia en la pérdida de movimiento. Una desventaja es que los pacientes que se someten a sinovectomía artroscópica siguen requiriendo hospitalización, grandes cantidades de factor de coagulación de reemplazo y fisioterapia exhaustiva. Además, la mayoría de los pacientes con inhibidores del factor de coagulación no son candidatos para las sinovectomías quirúrgicas (abiertas o artroscópicas)⁽¹⁶⁾.

En conjunto con cualquier tratamiento de sinovectomía, es necesario incorporar al paciente en una terapia de rehabilitación física, ya que el tratamiento en sí no mejora la función articular, el trofismo muscular, la coordinación del movimiento, y es de gran importancia ya que puede mejorar los resultados en la función articular⁽¹⁸⁾.

Para todo paciente que sea tratado mediante sinoviortesis ya sea química o radioisotópica, es muy importante una terapia de reemplazo de factor coagulante, antes del procedimiento y mínimo 1 a 3 dosis después en intervalos de 12 a 24 hrs, para minimizar el riesgo de hemorragia secundaria a la punción articular^(1,18,19).

En los hemofílicos con inhibidor, la terapia de reemplazo de factor se complica sustancialmente, debido a requerimiento de altas dosis de factor requeridas en caso de inhibidores de baja respuesta, o para la terapia de inmunotolerancia, o la necesidad de terapia tipo bypass. Esto implica un costo muy elevado del tratamiento, y en países donde se tiene limitación en recursos resulta difícil tener acceso al tratamiento. Para los pacientes con inhibidor y sinovitis crónica y/o artropatía con hemorragias recurrentes es muy importante un tratamiento efectivo, se recomienda ampliamente la sinoviortesis para estos pacientes, sin embargo en esta situación se prefiere la radiosinoviortesis, por la ventaja de requerir dosis única del tratamiento^(1,20,28). Se requiere de terapia de sustitución con agente Bypass, ya sea FVIIa o FEIBA, previo al procedimiento y después del mismo, o dosis altas de factor VIII o IX en los pacientes con inhibidor de baja respuesta.

3.2.5 Sinoviortesis química, descripción de la técnica.

Se necesita una inyección intra-articular semanal de rifampicina u oxitetraciclina, administrada al paciente de manera ambulatoria, mientras dure la sinovitis, generalmente se aplican 5 inyecciones. Cada una de las inyecciones debe estar acompañada de concentrado de factor de coagulación administrado en forma profiláctica^(11,19,22,23). En caso de niños pequeños puede ser necesario anestesia general o sedación para la realización del procedimiento. El área donde se realizará la punción deberá de prepararse mediante técnica de asepsia y antisepsia y se recomienda además la administración de anestesia local con lidocaína al 1% infiltrando piel y tejidos mas profundos incluyendo cápsula sinovial. Una vez que se realiza la punción puede ser necesario la extracción de sangre cuando hay hemartrosis⁽¹⁹⁾.

Codo.

Paciente en posición supina, con el brazo sobre el abdomen con el antebrazo en rotación neutra. La aguja se inserta en el centro de un triangulo formado por el olecranon, el epicóndilo lateral y la cabeza radial, donde se forma una pequeña depresión. La aguja se dirige medialmente y se puede sentir cuando penetra la cápsula, se aspira cualquier contenido anormal presente y posteriormente se procede a infiltrar el medicamento esclerosante (Figura 3). Se recomienda dosis de 100 mg de oxitetraciclina, de acuerdo a ensayos clínicos con resultados favorables^(22,23). Se coloca un vendaje con compresión ligera por 24 hrs, se debe de iniciar el movimiento activo una vez que haya remitido el dolor⁽¹⁹⁾.

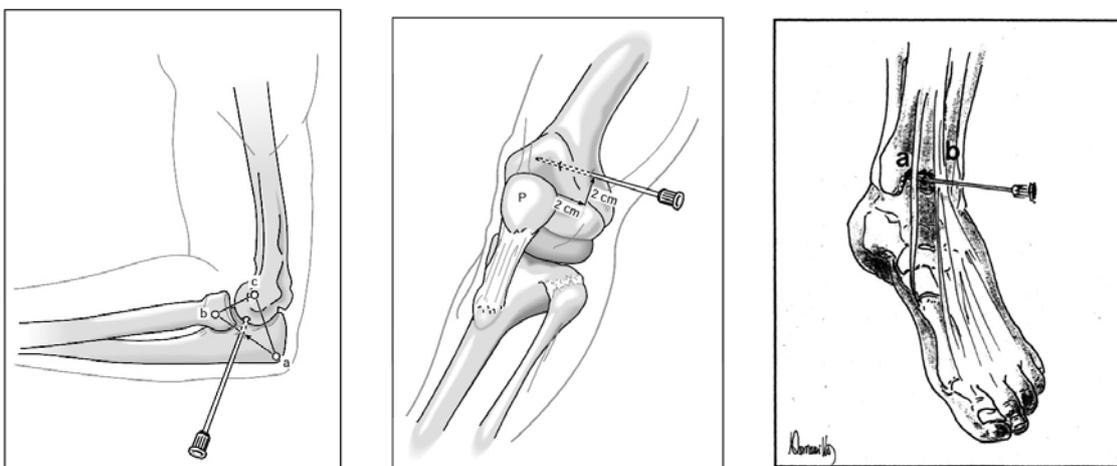
Rodilla.

La rodilla es una articulación grande subcutánea y se caracteriza por se fácilmente palpable y virtualmente se puede acceder por casi cualquier sitio. Se recomienda puncionar por vía parapatelar, con el paciente en posición supina con la rodilla extendida. Para la punción parapatelar la rótula se empuja lateralmente y la inyección se realiza en la depresión creada cerca del medio de su margen lateral (Figura 3). La dosis recomendada es de 250 a 500 mg de oxitetraciclina^(22,23). Se recomienda vendaje compresivo por 24 horas e iniciar el movimiento activo en cuanto el paciente lo tolere⁽¹⁹⁾.

Tobillo.

El sitio de punción se localiza en la cara anteromedial de la articulación, el paciente en posición supina con el tobillo en posición neutra (90 grados), se debe de identificar el tendón tibial anterior como principal referencia, la aguja se introduce en la depresión entre el tendón tibial anterior y la expansión tendinosa del extensor común, dirigiendo en sentido posterior y ligeramente superior para entrar en la articulación justo encima del astrágalo (Figura 3). Se han obtenido buenos resultados con dosis de 50 a 100 mg de oxitetraciclina^(22,23). También se recomienda vendaje compresivo por 24 hrs e inicio del movimiento y del apoyo cuando el paciente lo tolere⁽¹⁹⁾.

Figura 3. Técnica para sinoviortesis en codo, rodilla y tobillo.



TOMADO DE: E C RODRÍGUEZ-MERCHAN, N J GODDARD. HAEMOPHILIA 2001;7(SUPPL 2):11-15.(19)

En los próximos párrafos nos enfocaremos a describir de manera mas detallada a la sinoviortesis química, que es la opción terapéutica que evaluamos en este protocolo de estudio.

3.3. Sinoviortesis química y radiosinoviortesis, antecedentes.

Desde 1959 por el estudio de Margaret Swanton en perros hemofílicos, se conoce que el sitio inicial de la hemorragia articular es la membrana sinovial, y dio lugar a que posteriormente se lograra un entendimiento más profundo de la sinovitis crónica y la artropatía hemofílica, y surge la idea de eliminar el tejido sinovial para evitar la recurrencia de las hemorragias. En 1970 se describe una nueva técnica para el control de las hemorragias, la sinovectomía quirúrgica, se realizaron 19 sinovectomías, logrando excelentes resultados, la técnica fue ganando la aceptación en el mundo, pero se encuentra que el procedimiento no es del todo inocuo, reportando en estudios posteriores una alta incidencia de complicaciones postoperatorias. En un intento por mejorar la seguridad del procedimiento, se realizaron a partir de 1984 técnicas mediante artroscopía, que en los siguientes años se demostró que no hubo una reducción muy significativa de las complicaciones⁽²¹⁾.

Al mismo tiempo que se realizaban sinovectomías quirúrgicas abierta y artroscópicas, se estudiaba la posibilidad de lograr un tratamiento por medios no quirúrgicos. Se estudió la aplicación de hialuronidasa que disminuía la viscosidad del líquido sinovial, pero este tratamiento no tuvo gran aceptación, y se estudiaba también el tratamiento mediante la inyección de corticoides intraarticulares, con resultados aparentemente favorables a corto plazo, pero que en los siguientes años los resultados fueron pobres⁽²¹⁾.

Otros métodos para la eliminación de la membrana sinovial fueron investigados, en 1971 se reportan la primera experiencia con radiosinoviortesis con Oro-198, con una disminución importante de la sinovitis y la recurrencia de hemartrosis. Las primeras sinovectomías químicas se realizaron a partir de 1973 con ácido ósmico, los resultados fueron variables y el procedimiento no ganó popularidad. Posteriormente se realizan sinoviortesis químicas con rifampicina, como una alternativa de bajo costo a la radiosinoviortesis, mostrando resultados satisfactorios, con el inconveniente de que presentan dolor secundario al tratamiento⁽²⁴⁾. Se han estudiado otras sustancias tanto radiactivas como químicas, y actualmente las sustancias preferidas son el Yttrio-90 y el Fosforo-32 para la radiosinoviortesis y para la sinoviortesis química son la rifampicina y la oxitetraciclina^(1,16).

Tanto la radiosinoviortesis como la sinoviortesis química han sido ampliamente utilizadas y han mostrado gran seguridad y eficacia a lo largo de las últimas décadas para el tratamiento de las hemorragias recurrentes en pacientes con sinovitis crónica y artropatía hemofílica, en los párrafos siguientes se describen algunos de los ensayos clínicos de mayor relevancia que sustentan la eficacia del tratamiento.

En un estudio retrospectivo realizado en Francia, una de las revisiones más extensas, se realizaron 116 sinoviortesis químicas y 90 radiosinoviortesis, los productos utilizados fueron ácido ósmico en 100 casos, Yttrio-90 en 35 casos, Rhenio-186 en 48, Erblio-169 en 2, triamcinolona en 16, y Oro radioactivo en 5 casos. Los pacientes fueron evaluados a los 6 meses post tratamiento, mediante escala clínica y radiológica, se observaron resultados buenos a excelentes en 81% de las articulaciones tratadas con

isótopos, comparado con 44% de aquellas tratadas con ácido ósmico, $P < 0.001$. Y a los pacientes a quienes se dio seguimiento a largo plazo el efecto terapéutico se mantenía hasta por 9 años para las radiosinoviortesis⁽²⁹⁾.

Posteriormente se reportó la experiencia con Yttrio-90 en Madrid, donde se trataron 66 articulaciones (45 rodillas, 12 codos, 9 tobillos), en 44 pacientes hemofílicos, de edades de 9 a 39 años, con un seguimiento de 3.5 años. Las variables evaluadas fueron la disminución de las hemartrosis, la membrana sinovial mediante US, y la función articular, clasificando la respuesta como excelente, buena, regular y pobre. En rodillas se obtuvo respuesta excelente en 17.7% de los casos, buena en 22.2%, regular en 33.3% y pobre en 26.6%. En codos hubo respuesta excelente en 25%, buena en 41.6%, regular en 25% y pobre en 8.3%. En tobillos se obtuvo buena respuesta en 44.9%, regular en 33.3% y pobre en 22.2%. Los resultados fueron mejores en pacientes jóvenes que en adultos mayores y aún mejores en niños y adolescentes. En este análisis los resultados fueron significativamente favorables, aunque en menor medida que en los reportes más recientes, sin embargo debido a las ventajas que ofrece el tratamiento (menos invasivo que cirugía, menor dolor, menor riesgo de infección, menor costo, efectividad) ellos recomiendan ampliamente esta opción terapéutica⁽³⁰⁾.

En el estudio de De la Corte y cols se evaluó de manera cuantitativa la efectividad de la radiosinoviortesis, utilizando Yttrio-90 y Rhenio-186, se trataron 104 radiosinoviortesis (33 codos, 47 rodillas, 24 tobillos) en 78 hemofílicos con sinovitis crónica, de edades entre 7 a 51 años, evaluando 10 parámetros articulares, se encontró una mejoría en 9 de los 10 parámetros evaluados, incluyendo número de hemartrosis, dolor articular, arco de movimiento en flexión, y en extensión, tensión muscular en flexión, y extensión, grado de sinovitis determinado clínicamente, tamaño de la membrana sinovial medido por técnicas de imagen (en milímetros), la escala de valoración clínica de artropatía de la FMH, y la escala radiológica de la FMH. De los 10 parámetros solo la escala radiológica no mejoró con el tratamiento⁽³¹⁾.

Debido a las limitaciones de algunos países para tener el acceso a materiales radiactivos, se valoraron otros productos para las sinoviortesis. En Venezuela se realizó un ensayo con rifampicina, como una alternativa de bajo costo a la radiosinoviortesis, donde se realizaron 39 sinoviortesis en 38 pacientes, de edades entre 9 a 28 años, con artropatía grados I a III, se valoraron variables subjetivas descritas por los pacientes y objetivas obtenida por el examinador, y los resultados se clasificaron como excelente, bueno, regular y pobre. Se obtuvieron resultados similares a otros métodos de sinoviortesis, el mejor resultado se logró en los casos de enfermedad grado I y II⁽²⁴⁾.

Posteriormente por los mismos autores en Venezuela, se realizó un estudio prospectivo no controlado para evaluar los resultados de la sinoviortesis química con oxitetraciclina, donde se trataron 82 articulaciones en 77 pacientes (13% codos, 31% tobillos, 56% rodillas). Se valoraron parámetros subjetivos incluyendo dolor, rango de movilidad y utilización de la articulación involucrada, mediante técnica Likert, con puntajes de 1 a 10. Se encontró una disminución del dolor de 6.5 a 0.9 puntos, el rango de movilidad incrementó de 5.9 a 9 puntos, y la utilización de la articulación aumentó

de 5.9 a 9.2. También se midieron parámetros objetivos como el perímetro articular, arco de movilidad de flexo-extensión, encontrando mejoría significativa en el arco de movilidad para cada una de las articulaciones evaluadas. Y se encontró que el tratamiento ofrece múltiples ventajas como son un efecto terapéutico inmediato, un periodo corto de tratamiento, técnica sencilla, se puede realizar de manera ambulatoria y una reducción importante en la terapia de sustitución de factor a demanda, y una efectividad equivalente a otras sustancias usadas para la sinoviortesis, proponiendo que es una alternativa excelente para los pacientes en países en vías de desarrollo⁽²³⁾.

Más recientemente, en un ensayo clínico no controlado realizado en la ciudad de México, por Bernal-Lagunas y cols., donde se evaluó la efectividad del tratamiento con oxitetraciclina en niños con hemofilia y sinovitis crónica (edades entre 6 y 16 años) en cuanto a la frecuencia de hemartrosis y su impacto en la función articular, fueron tratadas 34 articulaciones (20 rodillas, 8 hombros, 6 tobillos), clasificadas como artropatía grado I y II (Arnold-Hilgartner), con un seguimiento de 46 meses, se observó una reducción del número promedio de hemartrosis por año de 47.3 a 3.5 ($P<0.0001$) después del tratamiento. Y el arco de movilidad articular flexo-extensión mejoró en promedio de 84.9° a 97.5°. El estudio mostró gran eficacia en las 2 variables principales evaluadas⁽²²⁾.

De acuerdo con las anteriores referencias que corresponden a las series mas grandes reportadas que evalúan los resultados con radiosinoviortesis y sinoviortesis química se ha comprobado eficacia y seguridad para ambas alternativas, y es por ello que actualmente se recomiendan ampliamente estos procedimientos a los pacientes que no presentan mejoría con tratamiento conservador en diferentes guías de tratamiento de la hemofilia, incluyendo las de la FMH^(1,2,16).

4. Justificación.

La hemofilia es uno de los trastornos genéticos hereditarios más frecuentes debidos a la deficiencia de los factores VIII y IX de la coagulación que causan hemofilia A y B respectivamente. Las personas que presentan los padecimientos tienen como la principal manifestación clínica sangrados en cualquier sitio del cuerpo, preferentemente en articulaciones, y siendo las principalmente afectadas, las articulaciones mayores como rodillas, codos y tobillos (por orden de frecuencia). Con el paso del tiempo, sin un tratamiento oportuno y eficaz, las articulaciones afectadas pueden desarrollar un proceso de sinovitis crónica, con lo que tendrán mayor riesgo de tener nuevos episodios de sangrado y mayor inflamación, y si no se detiene este ciclo aparecerá limitación funcional permanente (artropatía hemofílica).

Es muy importante prevenir y dar tratamiento adecuado y oportuno de cada una de las hemorragias articulares para evitar la progresión a sinovitis crónica y artropatía hemofílica. Las acciones incluyen el tratamiento de reemplazo del factor deficiente, las medidas locales como crioterapia, inmovilización, rehabilitación, la administración de antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos, y en casos graves la artrocentesis y aplicación de corticoides intraarticulares para limitar la inflamación.

Cuando con las medidas previamente citadas no hay mejoría, y cuando las hemartrosis son recurrentes en una articulación diana, está indicado el tratamiento mediante radiosinoviortesis o sinoviortesis química. Estas opciones terapéuticas han probado beneficio en relación a disminuir la frecuencia de hemartrosis y mejorar la función articular y están incluidas en las guías internacionales del manejo de la hemofilia propuestas por la Federación Mundial de Hemofilia. Dicho tratamiento habitualmente no es requerido en pacientes que han tenido un tratamiento integral de la hemofilia puesto que pocos desarrollan esta complicación.

Magnitud: Nuestro hospital, al igual que muchos en nuestro país tiene relativamente poco tiempo de poder brindar una atención eficiente al paciente con hemofilia, ya que desde hace aproximadamente 5 años se brinda profilaxis. Una proporción importante de nuestros pacientes ha iniciado de manera oportuna un tratamiento profiláctico e integral y se encuentran en buen estado clínico, sin embargo, otros pacientes, sobre todo quienes no han iniciado el programa de manera oportuna, padecen sinovitis crónica y/o artropatía hemofílica, con sangrados recurrentes en articulaciones diana. De acuerdo al censo de hemofilia de nuestro hospital, tenemos más de 150 pacientes con hemofilia A y B, de los cuales aproximadamente un cuarto tienen daño articular y recientemente se ha iniciado con la opción de tratamiento mediante sinoviortesis química con oxitetraciclina.

Trascendencia: A pesar de su eficacia ampliamente demostrada, esta alternativa terapéutica ha sido poco utilizada en muchos países, incluyendo a México. Este tratamiento no se ha realizado antes en nuestra población, de hecho se realiza en muy pocos centros de atención de hemofilia del país. Los pacientes con artropatía presentan un gran número de hemorragias, con altos requerimientos de factor coagulante, atenciones en urgencias, ausentismo escolar, laboral de los padres en

ocasiones, con lo que representa un costo muy alto tanto para el IMSS como para los pacientes y sus familias, y pese a que se les ha dado terapia de sustitución de factor y las medidas de tratamiento conservador, el problema persiste y evolucionará hasta una artropatía avanzada, que afectará al paciente por el resto de su vida. Mediante el tratamiento con sinovectomía química el paciente tiene la posibilidad de una reducción en la frecuencia de hemartrosis, mejoría funcional y secundariamente tendría impacto económico para el IMSS, el paciente y su familia, y posiblemente una mejor calidad de vida. Es importante dar seguimiento a los pacientes tratados en nuestra población y evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento, así como analizar las diferentes variables y los resultados identificando factores que afecten positiva o negativamente en el comportamiento clínico de los pacientes tratados, con el fin de seguir mejorando la atención en hemofilia.

Factibilidad: La UMAE Pediatría del CMNO, actualmente es considerada como un centro adecuado para el tratamiento de la hemofilia, ya que cuenta con el recurso del tratamiento profiláctico, y con los principales servicios implicados en el manejo multidisciplinario, incluyendo hematología pediátrica, ortopedia, rehabilitación, psiquiatría, trabajo social, laboratorio de coagulación, pediatría, entre otros. Existe una población de pacientes con hemofilia y daño articular susceptible de beneficiarse con el tratamiento de sinovectomía química, y además el personal requerido y la infraestructura para brindar el tratamiento, es por ello que ha ofrecido a los pacientes esta alternativa terapéutica, y se ha dado un seguimiento que nos permitirá valorar los resultados obtenidos.

5. Planteamiento del problema.

La sinovitis crónica y la artropatía hemofílica siguen siendo un problema frecuente en nuestra población de pacientes con hemofilia moderada y severa, principalmente aquellos que no iniciaron oportunamente un plan de tratamiento profiláctico eficiente. Una alternativa de tratamiento de primera línea para esta patología, como se describe en las guías de tratamiento de la hemofilia de la FMH es la sinoviortesis química, que se ha utilizado muy poco en pacientes mexicanos y sobre todo pediátricos. En la UMAE Pediatría del CMNO, recientemente se ha dado tratamiento mediante sinoviortesis química con oxitetraciclina a niños y adolescentes con artropatía y/o sinovitis crónica con hemorragias recurrentes.

5.1 Pregunta de investigación.

¿Cuál es la efectividad y seguridad de la sinoviortesis química con oxitetraciclina en artropatía hemofílica y/o sinovitis crónica en niños tratados en UMAE Pediatría del CMNO?

6. Hipótesis.

De acuerdo con los antecedentes en relación al tratamiento en cuestión, se espera una disminución significativa en la frecuencia de hemartrosis en nuestros pacientes que han recibido el tratamiento, así como una posible mejoría en la función articular debido a disminución de la inflamación crónica, y secundariamente, esperamos que sea reflejado en disminución en el consumo mensual de factor en la terapia a demanda, que implica a largo plazo una disminución en el costo del tratamiento de reemplazo.

7. Objetivos.

7.1 Objetivo general.

- Valorar la efectividad y seguridad de la sinoviortesis química con oxitetraciclina en pacientes con artropatía hemofílica y/o sinovitis crónica con hemorragias recurrentes tratados en UMAE Pediatría del CMNO.

7.2 Objetivos específicos.

- Valorar la seguridad del tratamiento.
- Valorar la efectividad del tratamiento en cuanto a frecuencia de hemartrosis.
- Valorar la efectividad de acuerdo a la función articular.
- Determinar si tiene un impacto en el requerimiento mensual de reemplazo de factor a demanda.

8. Material y Métodos

8.1 Tipo de estudio

Retrospectivo, longitudinal, analítico.

8.2 Universo de estudio.

Población pediátrica (6 a 15 años de edad) con diagnóstico de hemofilia A y B, sin inhibidor, que tienen seguimiento y tratamiento por Hematología Pediátrica en la UMAE Pediatría del CMNO, en Guadalajara, Jalisco, que han sido tratados con sinoviortesis química con oxitetraciclina, de marzo a septiembre del 2013.

Durante el periodo de estudio fueron tratados 15 pacientes, en 1 o más articulaciones afectadas por paciente para un total de 27 articulaciones, mediante sinoviortesis química con oxitetraciclina en la UMAE Pediatría del CMNO. Se incluyeron en el estudio 13 pacientes que corresponden a 23 articulaciones en total, que cumplían con los criterios de inclusión.

8.3 Sede del estudio.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Servicio de Hematología Pediátrica.

8.4 Criterios de selección.

8.4.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes de sexo masculino de edad entre 6 años 15 años, con diagnóstico de hemofilia A o B, moderada a severa.
- Que presenten daño articular manifestado por sinovitis crónica o artropatía hemofílica.
- Hemartrosis recurrentes en articulación diana.
- Sin inhibidores contra el factor VIII o IX de la coagulación.
- Que los padres o tutor responsable del paciente acepten su inclusión en el estudio mediante firma de carta de consentimiento informado.

8.4.2 Criterios de no inclusión.

- Pacientes que no tengan daño articular, ni hemartrosis recurrentes en articulación diana.
- Presencia de inhibidores contra el factor VIII o IX de la coagulación.

- Que los padres o tutor responsable del paciente no acepten su inclusión en el estudio y no hayan firmado carta de consentimiento informado.

8.4.3 Criterios de exclusión.

- Efectos adversos a la administración de la oxitetraciclina intraarticular que contraindiquen la continuidad del tratamiento.
- Pacientes que por algún motivo no concluyan el tratamiento con sinoviortesis química con oxitetraciclina.

8.5 Variables.

Edad, peso, talla, tipo de hemofilia, severidad de la hemofilia, evaluación de artropatía (medido por el instrumento clínico de la FMH), tipo de tratamiento (profilaxis o a demanda), articulación tratada (rodillas, codos, tobillos), frecuencia promedio mensual de hemartrosis, número de dosis de factor administrado a demanda al mes, número de frascos de factor administrados a demanda al mes (frascos/mes), dosis mensual de factor administrada a demanda (UI/mes), dosis ponderal total de factor administrada a demanda por mes (UI/kg/mes), efectos adversos relacionados a la aplicación de oxitetraciclina intra-articular (Cuadro 7).

Cuadro 7. Descripción de las variables.

Variable	Descripción	Tipo	Unidad de medición	Estadística descriptiva
Edad	Edad cumplida al momento del Tx	Cuantitativa continua	Unidades numéricas (años)	Promedio, media, mediana, desviación estándar
Tipo de Hemofilia	Clasificación de acuerdo al factor deficiente	Cualitativa nominal	1.- A 2.- B	Frecuencias, proporciones
Severidad de Hemofilia	Severidad de la enfermedad de acuerdo a la actividad de factor deficiente	Cualitativa nominal	1.- Severa 2.- Moderada 3.- Leve	Frecuencias, proporciones
Evaluación de artropatía	Evaluación clínica mediante el instrumento de la FMH	Cuantitativa continua	Puntaje, de 0 a 12. A mayor puntaje mayor severidad de artropatía	Promedio, media, mediana, desviación estándar, comparativa pre y post-Tx con prueba de Wilcoxon

Tipo de tratamiento	Tipo de terapia de sustitución de factor deficiente (profilaxis o demanda)	Cualitativa nominal	1.- A demanda 2.- Profilaxis	Frecuencias, proporciones
Articulación tratada	Articulación a la que fue aplicado el tratamiento	Cualitativa nominal	1.- Rodilla 2.- Codo 3.- Tobillo	Frecuencias, proporciones
Frecuencia promedio mensual de hemartrosis	Número de eventos de hemartrosis que presenta mensualmente	Cuantitativa continua	Unidades numéricas (hemorragias/mes)	Promedio, media, mediana, desviación estándar, comparativa pre y post-Tx con prueba de Wilcoxon
Número de dosis de factor administrado a demanda por mes	Número de administraciones de factor coagulante que se administran debido a hemorragia de la articulación tratada por mes	Cuantitativa continua	Unidades numéricas (número de dosis/mes)	Promedio, media, mediana, desviación estándar, comparativa pre y post-Tx con prueba de Wilcoxon
Número de frascos de factor administrados a demanda al mes	Número de frascos de factor coagulante administrados al mes debido a hemorragia de la articulación tratada	Cualitativa continua	Unidades numéricas (número de frascos de factor/mes)	Promedio, media, mediana, desviación estándar.
Dosis mensual de factor administrada a demanda	Dosis total acumulada al mes administrada debido a hemorragia de la articulación tratada	Cuantitativa continua	Unidades numéricas (unidades de factor/mes)	Promedio, media, mediana, desviación estándar
Dosis ponderal total de factor administrada a demanda por mes	Dosis ponderal acumulada administrada al mes debido a hemorragia de la articulación tratada	Cuantitativa continua	Unidades numéricas (unidades de factor/kg/mes)	Promedio, media, mediana, desviación estándar, comparativa pre y post-Tx con prueba de Wilcoxon

Efectos adversos relacionados a la aplicación de oxitetraciclina intra-articular	Presencia de síntomas o signos que se presentan posterior a la aplicación del tratamiento	Cualitativa nominal	1.- Sin dolor 2.- Dolor soportable 3.- Dolor incapacitante 4.- Dolor que requiere de atención en urgencias 5.- Hemorragia 6.- Infección 7.- Alergia 8.- Otros	Frecuencias, proporciones
---	---	---------------------	--	---------------------------

8.6 Descripción de procedimientos metodológicos

A través de la consulta externa del Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Pediatría del CMNO, se han detectado los pacientes con sinovitis crónica y artropatía hemofílica que presentan hemorragia recurrente en articulaciones diana, a quienes está indicado el tratamiento con sinoviortesis química. Ellos fueron referidos a la consulta externa del Servicio de Ortopedia Pediátrica para su evaluación por un Especialista en Traumatología y Ortopedia, con capacitación en el tratamiento de las complicaciones musculoesqueléticas de la Hemofilia.

A quienes, de acuerdo con la valoración de Ortopedia cumplían criterios para recibir tratamiento con sinoviortesis química, previa autorización por los padres o tutor (Anexo 1, Carta de consentimiento informado), fueron programados para iniciar el tratamiento, que consiste en la aplicación de 3 a 5 dosis semanales (3 para codos y tobillos, 5 para rodillas) de oxitetraciclina intra-articular, a dosis de 100mg para codos y tobillos, 250mg para rodillas, mediante punción con aguja, pueden valorarse dosis adicionales de acuerdo con la respuesta.

Las aplicaciones de tratamiento se realizaron por el médico Ortopedista, bajo medidas de asepsia y antisepsia en el área de procedimientos del Servicio de Quimioterapia Ambulatoria, y se llevó a cabo en la mayoría de los casos bajo sedación inhalada, administrada por un Anestesiólogo Pediatra del Servicio de Anestesiología Pediátrica de UMAE Pediatría. Se administró tratamiento de sustitución de factor coagulante antes del procedimiento así como 1 a 3 dosis después del mismo con intervalos de 12 a 24 hrs, o más dosis en caso de ser necesario, indicado por el Hematólogo Pediatra tratante, para disminuir el riesgo de hemorragia secundaria a la punción articular.

Antes del inicio de tratamiento fueron obtenidos datos clínicos de cada uno de los pacientes, incluyendo: edad, peso, talla, tipo de hemofilia, severidad, severidad de la artropatía (este parámetro fue valorado por el Ortopedista Pediatra de acuerdo al instrumento clínico de la FMH, Anexo 2), tipo de tratamiento de sustitución de factor (profilaxis o a demanda), articulación tratada, frecuencia promedio mensual de

hemartrosis, dosis promedio mensual de factor administrada a demanda, dosis de factor administrada en profilaxis (Anexo 3, hoja de captura de datos 1). Los datos se obtuvieron por cada articulación de manera individual.

Durante el periodo de tratamiento (3 a 5 semanas) se evaluó la presencia de eventos adversos relacionados al tratamiento, incluyendo dolor, hemorragia, infección, reacción alérgica, u otros eventos. El dolor, de manera subjetiva, agrupado en las siguientes categorías: sin dolor, dolor soportable, dolor incapacitante y dolor que requiere de atención en urgencias (Anexo 4, hoja de captura de datos 2).

Después de terminar el tratamiento se ha dado seguimiento mensualmente a los pacientes, hasta el cierre del estudio (diciembre 2013), evaluando la frecuencia mensual de hemartrosis, dosis mensual de factor administrada a demanda (Anexo 5, hoja de captura de datos 3), y han sido re-evaluados por el medico Ortopedista mediante la escala de valoración de artropatía de la FMH (Anexo 2, instrumento clínico de la FMH).

Ya que se hayan obtenido los datos del seguimiento de cada uno de los pacientes y su re-evaluación por ortopedia, se capturan en Microsoft Excel 2011 para Mac, versión 14.0.0 para realizar el análisis estadístico con el programa SPSS v. 20.0.

Recursos Humanos:

- Dr. Rey Manuel Hurtado Llamas. Médico Residente del segundo año de la subespecialidad en Hematología Pediátrica en la UMAE Pediatría del CMNO. Tesista.
- Dra. Janet Soto Padilla, Hematóloga Pediatra adscrita al servicio de Hematología Pediátrica en la UMAE Pediatría del CMNO, Profesor titular de la subespecialidad en Hematología Pediátrica, curso avalado por la UNAM. Tutor de Tesis.
- Dra. Ana Rebeca Jaloma Cruz. Dra. en Genética Humana, Investigadora adscrita a la División de Genética del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, I.M.S.S. Departamento de Trastornos de la Coagulación. Asesor Metodológico.
- Ing. Rogelio Troyo San Román. Maestro en Investigación, adscrito a la Coordinación de Investigación de Posgrado, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Asesor Estadístico.
- Dr. Ricardo Ortega. Traumatólogo y Ortopedista Pediatra, adscrito al servicio de Traumatología y Ortopedia Pediátrica de la UMAE Pediatría del CMNO, capacitación en el tratamiento de las complicaciones musculo-esqueléticas de la Hemofilia. Asesor Clínico. A cargo de la aplicación de la sinoviortesis química.
- Servicio de Anestesiología Pediátrica de la UMAE Pediatría del CMNO. A cargo de la sedación de los pacientes para la aplicación del tratamiento.
- Personal de Enfermería del Servicio de Quimioterapia Ambulatoria. Apoyo en la asistencia de los procedimientos de sinoviortesis realizados.
- Personal de Urgencias Pediátricas de la UMAE Pediatría del CMNO. En caso de presentarse necesidad de atención en urgencias de los pacientes tratados con sinoviortesis química.

Infraestructura:

Áreas físicas de la UMAE Pediatría del CMNO incluyendo consulta externa de Hematología Pediátrica, consulta externa de Ortopedia Pediátrica, consultorio y cuarto de procedimientos del servicio de Quimioterapia Ambulatoria, en caso de efectos adversos severos se envía a los pacientes a recibir atención en Urgencias Pediátricas.

Financiamiento:

El presente estudio no está financiado por ninguna empresa farmacéutica ni de otro tipo, su fin es exclusivo de investigación y no existe ningún tipo de lucro por ninguno de los participantes. No se requirió de ningún financiamiento para la realización de este estudio ya que se trata de un seguimiento de los pacientes que no implica costo alguno.

8.7 Diagrama de flujo.



8.8 Análisis estadístico.

En este estudio longitudinal descriptivo analizamos de manera retrospectiva la evolución de los pacientes menores de 16 años con artropatía y/o sinovitis crónica que han sido tratados mediante sinoviortesis química con oxitetraciclina en la UMAE Pediatría del CMNO, en el periodo de abril a septiembre del presente año.

Se describe la distribución de las variables y se calcularán medidas de tendencia central (media, mediana, desviación estándar, etc). También se realizará un análisis multivariado de las demás variables obtenidas para tratar de identificar factores que afecten de manera positiva o negativa la efectividad del tratamiento en cuanto a la disminución de la frecuencia de las hemartrosis, función articular, impacto sobre el requerimiento de terapia de reemplazo a demanda; asimismo, se evaluará la seguridad del tratamiento.

Para evaluar la efectividad del tratamiento en relación a la frecuencia de hemartrosis y la función articular se realiza un análisis de las variables comparando el número de sangrados promedio mensuales, dosis ponderal mensual de factor a demanda, y de la severidad de la artropatía antes del tratamiento vs. las mismas variables en los meses siguientes al tratamiento utilizando la prueba de Wilcoxon.

Los parámetros para evaluar la seguridad del tratamiento (eventos adversos, dolor, sangrados, infección, etc.) se describen indicando la frecuencia y porcentaje de su presentación.

8.9 Aspectos éticos.

El tratamiento con sinoviortesis química con oxitetraciclina ha mostrado eficacia y seguridad, de acuerdo con los diversos ensayos clínicos que se han realizado en las últimas décadas y es de primera elección para el tratamiento de las hemorragias recurrentes en la sinovitis y artropatía hemofílica, de acuerdo a las recomendaciones por la FMH. Los pacientes que en nuestro hospital han recibido esta terapia han tenido claramente los criterios necesarios para la indicación del tratamiento.

Se solicitó el consentimiento informado de los padres o tutores de los menores a fin de que autorizaran la participación de sus hijos en el estudio una vez que se les indicó la efectividad del tratamiento, sus beneficios y sus riesgos, así como la recomendación de su empleo en caso del daño articular. Asimismo se solicitó su autorización para que los resultados obtenidos puedan ser publicados con fines de investigación (Anexo 1).

Este protocolo cumple con los lineamientos éticos para la elaboración de proyectos de investigación y ha sido aprobado por el Comité de Ética y el Departamento de Enseñanza de la UMAE Pediatría del CMNO.

9. Resultados.

Durante el periodo de abril a septiembre de 2013, se dio tratamiento mediante sinoviortesis química con oxitetraciclina a 15 pacientes menores de 16 años con diagnóstico de Hemofilia predominantemente grave y artropatía con hemorragias recurrentes en la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO, con un total de 27 articulaciones tratadas. Se excluyeron del estudio 2 pacientes por título de inhibidor a factor VIII positivo, fueron elegibles para el análisis 13 pacientes, con un total de 23 articulaciones que recibieron el tratamiento y concluyeron el seguimiento hasta el cierre del estudio. Para el análisis estadístico se ha considerado cada articulación tratada como ente individual, sin considerar el número correspondiente por paciente.

Las características de los pacientes/articulaciones previo al tratamiento se describen a continuación mediante medidas de tendencia central, frecuencias, porcentajes, de acuerdo al tipo de variable analizada. Edad media 11.2 años, mediana 11 años, rango de 6 a 15 años. Tipo de hemofilia: 17 articulaciones de pacientes con hemofilia A (73.9%), 6 articulaciones de pacientes con hemofilia B (26.1%). Severidad de la enfermedad: 22 articulaciones correspondientes a pacientes con hemofilia severa (95.7%), 1 para hemofilia moderada (4.3%). Articulaciones tratadas: 3 rodillas (13%), 12 codos (52.2%), 8 tobillos (34.8%). Tipo de tratamiento de reemplazo de factor: 7 articulaciones con tratamiento a demanda (30.4%), 16 con tratamiento profiláctico (69.6%). Frecuencia mensual de hemartrosis: rango 1 a 9 hemorragias/mes, promedio 5.26 hemorragias/mes, mediana 5 hemorragias/mes. Número de dosis de factor a demanda mensual: rango 1-10 dosis/mes, promedio 6.04 dosis/mes, mediana 6 dosis/mes. Número de frascos de factor utilizados a demanda mensual: rango 3-32 frascos/mes, promedio 16.74 frascos/mes, mediana 16 frascos/mes. Dosis total de factor a demanda mensual: rango 1800-14400 UI/mes, promedio 5295 UI/mes, mediana 5000 UI/mes. Dosis total ponderal de factor a demanda mensual: rango 21-197 UI/K/mes, promedio 115.83 UI/K/mes, mediana 114 UI/K/mes. Grado de daño articular antes del tratamiento (puntaje medido por el instrumento de la FMH): rango 4 a 12 puntos, promedio 6.7 puntos, mediana 6 puntos. Los datos se resumen en el Cuadro 8 y en la Figura 4.

9.1 Seguridad.

En el Cuadro 9 se presentan las frecuencias y porcentajes de efectos adversos reportados por cada dosis de oxitetraciclina administrada (3 a 5 dosis por articulación).

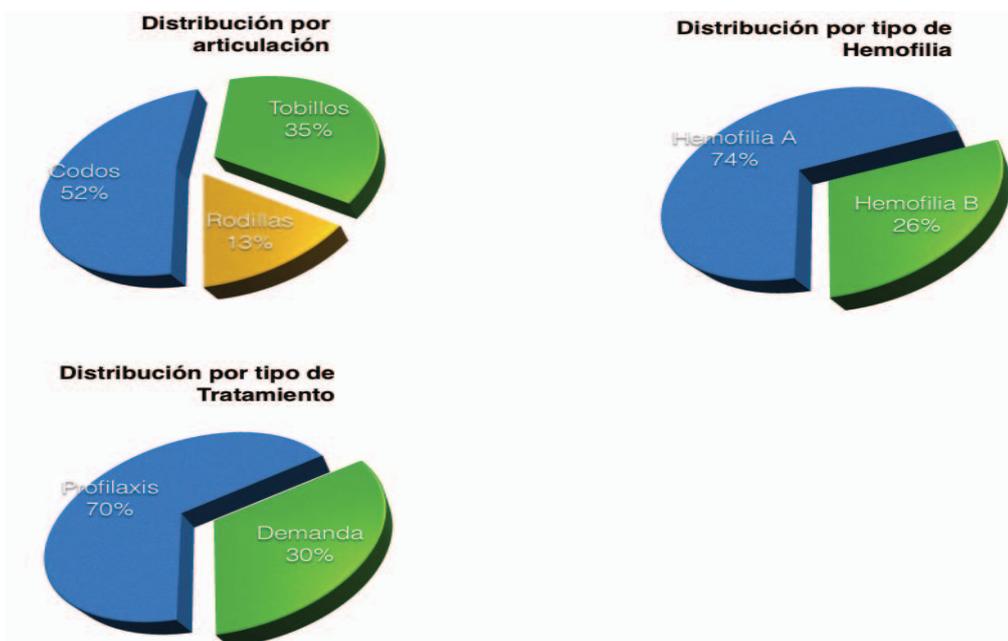
Casi en el 100% de las dosis de oxitetraciclina intra-articular administradas se registró algún grado de dolor, la duración del mismo (en días) se describe en el Cuadro 9.

	Edad	Hemofilia	Articulación (n=23)	Tipo de tx	Frec. mensual hemart	Num. de dosis de factor a demanda mensual	Num. Fcos. de factor a demanda mensual	Dosis de factor total mensual (UI)	Dosis ponderal de factor mensual a demanda (UI/kg)	Eval. de daño articular (puntaje ins clin de FMH)
	12	A-S	R	D	4	6	30	7500	170.45	5
	15	B-S	R	P	1	1	3	1800	20.68	5
	15	B-S	R	P	6	6	18	10800	124.13	7
	8	A-S	T	P	9	9	9	2250	112.5	6
	13	A-S	T	P	2	4	8	2000	37.73	6
	15	B-S	T	P	2	2	6	3600	41.37	8
	15	B-S	T	P	8	8	24	14400	165.51	7
	9	A-S	T	P	3	5	20	5000	111.11	5
	6	A-S	T	P	4	4	8	2000	80	5
	11	A-S	T	D	8	10	30	7500	197.36	7
	9	A-S	T	D	8	8	24	6000	176.47	6
	8	A-S	C	P	9	9	9	2250	112.5	7
	14	A-S	C	D	4	8	32	8000	135.59	6
	10	A-S	C	P	5	5	10	2500	65.78	5
	13	A-S	C	P	3	6	12	3000	56.6	11
	9	A-S	C	P	6	6	12	3000	136.36	6
	9	A-S	C	P	5	5	10	2500	113.63	8
	9	A-S	C	P	3	5	20	5000	111.11	7
	13	A-M	C	D	5	5	30	7500	127.11	7
	13	B-S	C	P	8	8	16	9600	171.42	6
	13	B-S	C	P	2	3	6	3600	64.28	4
	11	A-S	C	D	8	8	24	6000	157.89	12
	9	A-S	C	D	8	8	24	6000	176.47	8
Promedio	11.2				5.26	6.04	16.74	5295	115.83	6.7

*Articulación: R=rodilla, T=tobillo, C=codo. Tipo de Tx: D=demanda, P=profilaxis sec.

?

?



?

?

Cuadro 9. Frecuencia y duración de efectos adversos relacionados al tratamiento.

Efecto adverso	Dosis 1 (n=23)	Dosis 2 (n=23)	Dosis 3 (n=23)	Dosis 4 (n=4)	Dosis 5 (n=3)
Dolor leve a mod	21 (91.3%)	19 (82.6%)	19 (82.6%)	3 (75%)	2 (66.7%)
Dolor intenso	2 (8.7%)	4 (17.4%)	3 (13%)	1 (25%)	1 (33.3%)
Dolor muy intenso	0	0	0	0	0
Infección	0	0	0	0	0
Hemorragia	0	0	0	0	0
Alergia	0	0	0	0	0
Otros	0	0	0	0	0
Ninguno	0	0	1 (4.3%)	0	0
Duración (días promedio)	3.09	2.35	2.87	3	3

9.2 Efectividad.

Después de la fase de tratamiento se dio seguimiento mensual de los pacientes, por un período de 3 a 8 meses (hasta el cierre del estudio), promedio 6.87 meses, mediana 7 meses. Se registraron para un análisis comparativo con el valor basal las siguientes variables: 1) número de hemartrosis en el mes, 2) número de dosis de factor administrada a demanda en el mes, 3) dosis ponderal total de factor administrada a demanda en el mes, 4) dosis total de factor administrada a demanda en el mes, 5) número de frascos de factor administrados a demanda en el mes. Los resultados se describen mediante medidas de tendencia central, por cada uno de los meses de seguimiento. En el Cuadro 10, y Figura 5 se resumen los resultados post-tratamiento.

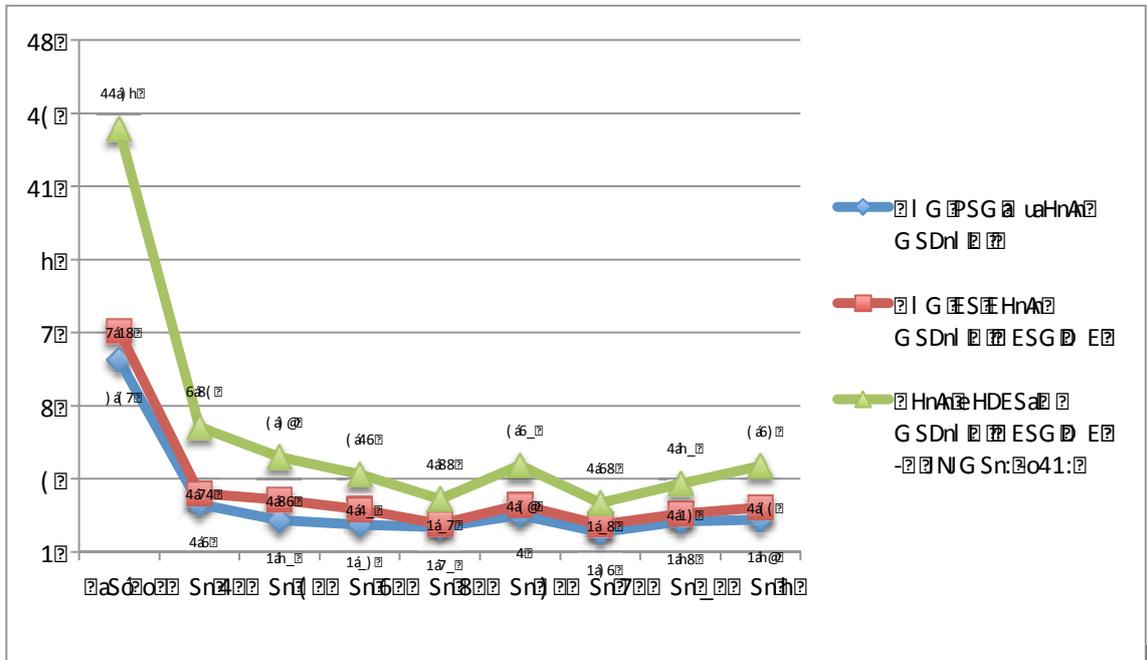
El análisis comparativo de las variables pre-tratamiento vs. post-tratamiento se estimó mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, comparando el valor basal (pre-tratamiento) con el valor obtenido en cada uno de los meses post-tratamiento, en el siguiente cuadro se describen los valores de p para cada uno de los meses respecto al valor basal, solo se realizó esta prueba a las variables siguientes: 1) número de hemartrosis mensual, 2) dosis ponderal (UI/kg peso) total de factor administrada a demanda en el mes, 3) número de dosis de factor administradas a demanda en el mes. Las otras variables no se incluyeron en esta prueba dado que existen grandes diferencias en la dosis total bruta o el número de frascos total en relación al peso de cada paciente.

	Pre-Tx (n=23)	Mes 1 (n=23)	Mes 2 (n=23)	Mes 3 (n=23)	Mes 4 (n=21)	Mes 5 (n=21)	Mes 6 (n=19)	Mes 7 (n=19)	Mes 8 (n=9)
Num hemartosis mensual	5.26	1.3 $p < 0.0001$	0.87 $p < 0.0001$	0.75 $p < 0.0001$	0.67 $p < 0.0001$	1 $p < 0.0001$	0.53 $p < 0.0001$	0.84 $p < 0.0001$	0.89 $p < 0.004$
Num de dosis de factor a demanda mensual	6.04	1.61 $p < 0.0001$	1.43 $p < 0.0001$	1.17 $p < 0.0001$	0.76 $p < 0.0001$	1.29 $p < 0.0001$	0.74 $p < 0.0001$	1.05 $p < 0.0001$	1.22 $p < 0.004$
Num de fcos de factor a demanda mensual	16.74	5.22	4.43	3.26	2.24	4.14	2.05	2.58	3.67
Dosis total de factor a demanda mensual (UI)	5295	1523	1367	982	676	1202	623	939	1072
Dosis ponderal de factor a demanda mensual (UI/kg)	115.83	34.26 $p < 0.0001$	25.91 $p < 0.0001$	21.39 $p < 0.0001$	14.43 $p < 0.0001$	23.76 $p < 0.0001$	13.42 $p < 0.0001$	18.74 $p < 0.0001$	23.56 $p < 0.004$

*Los valores representan promedios.

?

?



?

?

?

?

También fue valorado por el especialista en ortopedia el grado de daño articular después del tratamiento mediante el instrumento de la FMH, que evalúa la presencia de inflamación, atrofia muscular, deformidad angular, crepitación, rango de movimiento, contractura en flexión, inestabilidad, en el que un mayor puntaje representa más daño (Anexo 2). Los resultados fueron los siguientes: rango de puntaje post-tratamiento de 0 a 7 puntos, promedio 2.48 puntos, mediana 2 puntos. El análisis comparativo entre el daño articular basal y el daño articular post-tratamiento se realizó mediante la prueba de Wilcoxon, y resultó en un valor de $p < 0.00001$ (Cuadro 11, Figura 6).

Cuadro 11. Efectividad: función articular (Instrumento clínico FMH).

	Articulación (n=23)	Puntaje pre-Tx	Puntaje post-Tx
	R	5	2
	R	5	1
	R	7	4
	T	6	1
	T	6	1
	T	8	3
	T	7	4
	T	5	2
	T	5	1
	T	7	2
	T	6	2
	C	7	2
	C	6	3
	C	5	1
	C	11	7
	C	6	1
	C	8	2
	C	7	3
	C	7	5
	C	6	3
	C	4	0
	C	12	6
	C	8	1
Promedio		6.7	2.48 ($p < 0.00001$)

*Articulación: R=rodilla, T=tobillo, C=codo.

10. Discusión.

Si bien cuando se lleva a cabo un tratamiento óptimo de la hemofilia es bajo el riesgo de complicaciones músculo-esqueléticas, es una realidad que éstas siguen siendo un problema frecuente en nuestro medio, resultando en discapacidad, mala calidad de vida y altos costos del tratamiento. Actualmente se acepta que la sinoviortesis química es una excelente alternativa de tratamiento para las hemorragias recurrentes en la sinovitis crónica y grados leves de artropatía, cuando medidas conservadoras ya no son suficientes. Los fármacos que se utilizan para este propósito son rifampicina y oxitetraciclina, no hay estudios comparativos entre una y otra sustancia, pero en los ensayos realizados se han observado resultados similares con ambos medicamentos, así la elección del fármaco será a consideración del médico y de acuerdo a la disponibilidad a una u otra sustancia.

Son pocos los ensayos que prueban la eficiencia del tratamiento con oxitetraciclina intra-articular en niños ^(22,23), pero, dado que los resultados han sido contundentes, son la base para que actualmente sean una opción terapéutica mundialmente aceptada, como se refiere en las guías más recientes para el tratamiento de hemofilia publicadas por la FMH en el 2012⁽¹⁾, al igual que en otras importantes revisiones y guías^(2,7,16).

En el estudio prospectivo de Fernández-Palazzi, *et al* 2008 ⁽²³⁾, un total de 82 articulaciones (77 pacientes, incluyendo niños y adultos jóvenes) fueron tratadas con oxitetraciclina intra-articular, de las cuales fueron 56% rodillas, 31% tobillos, 13% codos, con dosis de 500, 100 y 50 mg respectivamente, por intervalos de una semana por 3 dosis y 1 dosis de refuerzo un mes después, no se describió como fueron preparados los pacientes para el procedimiento (sustitución de factor coagulante), fueron valorados parámetros subjetivos como dolor, utilización de la articulación y rango de movilidad, calificados mediante técnica de Likert, y también se evaluaron parámetros objetivos que consistieron en medición de arcos de movilidad y perímetro articular. Los resultados consistieron en disminución del dolor, aumento de la movilidad y mayor utilización de la articulación de acuerdo a la descripción de los mismos pacientes (parámetros subjetivos), aumento de los arcos de flexo-extensión y disminución del perímetro articular (parámetros objetivos). En ese estudio no se describieron los valores de *p* para ninguna de las variables, y no se dio un seguimiento de los pacientes, tampoco se describen efectos adversos del tratamiento, sin embargo los resultados fueron uniformes en un número considerable de pacientes y representan una de las primeras descripciones de la experiencia con oxitetraciclina.

El siguiente ensayo importante a nivel mundial publicado por Bernal-Lagunas, *et al* 2011⁽²²⁾, donde se evaluó la efectividad de la oxitetraciclina intra-articular en una población pediátrica de 28 pacientes, con 34 articulaciones tratadas (20 rodillas, 8 codos, 6 tobillos), el tratamiento consistió en administración semanal de oxitetraciclina intra-articular a dosis de 100 mg para tobillo y codo, y 250 mg para rodilla, previa administración de factor VIII al 60% de actividad para hemofilia A y a 40% en hemofilia B, y se les dio un seguimiento de 3.8 años en promedio. Se compararon el número de sangrados anual y los arcos de movilidad en flexo-extensión. Todas las articulaciones

tratadas mostraron reducción significativa en la frecuencia de hemartrosis al año, en promedio de 47.3 (pre-tx) a 3.5 (post-tx) ($p < 0.0001$). Los arcos de movilidad mostraron incremento significativo en tobillos ($p < 0.002$) y rodillas ($p < 0.03$). En este estudio se demostró la eficacia de la oxitetraciclina con dosis más bajas para rodillas que en el estudio previo, y lo hace de manera muy significativa en disminuir la frecuencia de hemartrosis, y con menor peso estadístico mostró mejoría en los arcos de movilidad para rodilla y tobillo, para codos no tuvo resultado estadísticamente significativo. La evidencia mostrada en este ensayo tiene gran valor científico por objetividad de los parámetros evaluados y el seguimiento que se les dio a los pacientes.

En el presente reporte de la evolución de 13 pacientes, con 23 articulaciones tratadas con oxitetraciclina intra-articular administrada en intervalos de 7 a 10 días por 3 dosis de 100 mg para codos y tobillos, y 5 dosis de 250 mg en rodillas, se demuestra nuevamente efectividad de la sinoviortesis con oxitetraciclina, con una disminución significativa en la frecuencia de hemorragias ($p < 0.0001$), que correlaciona con un menor requerimiento de reemplazo de factor a demanda ($p < 0.0001$), y mejoría en la función articular, reflejado en disminución del puntaje clínico de artropatía de la FMH ($p < 0.00001$), sin presentación de efectos adversos graves.

A diferencia de los estudios previos, valoramos de manera objetiva la seguridad del tratamiento en relación a la presencia de efectos adversos, ya se ha descrito que la administración intra-articular de agentes esclerosantes suele ser dolorosa^(1,11,16,24), y que es importante la estrategia para prevenir o disminuir el dolor, como agregar lidocaína a la inyección intra-articular así como la indicación para medicamentos analgésicos posterior al tratamiento^(1,11,16,22,23,24), no obstante, no se establece con mayor detalle la magnitud de este efecto adverso, y no se ha estimado la frecuencia con que ocurren otros efectos relacionados a la punción articular vía percutánea. De hecho, el 100% de nuestros pacientes refirió dolor en casi todas las aplicaciones del tratamiento (99%), referido como leve a moderado en un 79.6% de las aplicaciones, e intenso en 19.4%, a pesar de haber tomado las precauciones estándar para la administración, incluyendo adición de lidocaína a la inyección. El tratamiento analgésico posterior a cada dosis, en general fue con paracetamol (10-15 mg/k/dosis). No se registraron otros efectos adversos relacionados en los pacientes analizados, sin embargo en un paciente no incluido en el análisis por presentar inhibidor se presentó inflamación severa, posiblemente secundaria a salida extra-articular del fármaco. Consideramos que el tratamiento fue suficientemente seguro, y que se deberá de brindar un manejo analgésico más intensivo a los pacientes se sean tratados en nuestro hospital posteriormente.

En relación a la disminución en la frecuencia de hemartrosis, el resultado fue estadísticamente significativo, sin embargo, cuantitativamente nuestros resultados fueron menores que los descritos por Bernal-Lagunas⁽²²⁾, donde disminuyeron a menos de una hemartrosis por mes, existe una limitación de recursos para el tratamiento de la hemofilia en nuestro hospital, donde algunos pacientes reciben el tratamiento profiláctico a dosis sub-óptima, otros incluso tienen tratamiento a demanda oportuna, es posible que este factor influya en los resultados obtenidos en nuestro centro. Una disminución en el requerimiento de terapia de sustitución a demanda podría resultar

en un menor costo a largo plazo y ser aprovechado para optimizar los recursos, así poder brindar tratamientos profilácticos óptimos a nuestros pacientes. Es por ello que en este estudio tratamos de incluir un parámetro que evalúe indirectamente un impacto económico, el consumo mensual de factor a demanda.

La evaluación de la función articular se realizó clínicamente, con un instrumento validado por la FMH y aceptado a nivel mundial ya que correlaciona de manera confiable con el grado de daño incluso en etapas tempranas de la enfermedad articular⁽¹⁵⁾, consideramos que estudiando a través de este método los cambios en la función articular, los resultados son de validez científica y reflejan una mejoría importante en la calidad de vida de los pacientes. Sería interesante si además se evaluaran los cambios de alguna forma que reflejen con mayor precisión lo que ocurre a nivel de la articulación como sería estudio por RMN o por US de tejidos blandos de alta definición⁽¹⁷⁾.

Un dato muy particular en este reporte es que las articulaciones que tratamos con mayor frecuencia fueron a codos y en segundo lugar tobillos (solo se incluyeron 3 rodillas), a diferencia de los estudios previos en que típicamente se han tratado mas rodillas y en segundo lugar tobillos (que corresponden a las articulaciones mas frecuentemente afectadas). En el estudio de Bernal-Lagunas⁽²²⁾ se dio menor dosis de oxitetraciclina (250 mg) a rodillas comparado con el estudio de Fernández-Palazzi⁽²³⁾ (500 mg), obteniendo excelente resultado, en nuestro estudio se administraron dosis de 250 mg para esta articulación, y los resultados fueron favorables, sin embargo ya que el tamaño de la muestra para esta articulación es muy pequeña, no se puede hacer alguna comparación que sea significativa. Por otra parte, para codos y tobillos también administramos dosis de 100 mg de oxitetraciclina (similar a los estudios previos), pero redujimos el número de aplicaciones a tres, obteniendo mejoría significativa tanto en disminución de la frecuencia de hemartrosis y requerimiento de factor a demanda, como mejoría en la función articular. Las dosis y número de aplicaciones de oxitetraciclina no están establecidas de manera uniforme ya que son muy pocos los estudios reportados, pero basado en nuestros resultados, es posible que tres aplicaciones para las articulaciones de menor tamaño sean suficientes para lograr el objetivo del tratamiento.

La muestra en estudio no fue muy extensa, y el seguimiento no fue a largo plazo, sin embargo consideramos que el diseño fue adecuado y los resultados suficientemente significativos y de valor científico para demostrar el beneficio del tratamiento con oxitetraciclina intra-articular y recomendarlo como parte del manejo de la sinovitis crónica cuando el tratamiento conservador sea insuficiente para prevenir las hemorragias recurrentes en la articulación diana, que indudablemente, se deberá de acompañar de una terapia de reemplazo de factor coagulante eficiente así como un programa de rehabilitación física para garantizar mejores resultados.

11. Conclusiones.

Al término del estudio se ha cumplido con los objetivos planteados, ya que fueron evaluados de forma objetiva seguridad y efectividad del tratamiento, y se logra también determinar un impacto sobre el consumo a demanda en la terapia de reemplazo de factor coagulante.

Mediante la administración de oxitetraciclina intra-articular se observó reducción significativa en la frecuencia de hemartrosis de las articulaciones tratadas, se demostró disminución significativa en el requerimiento de reemplazo de factor a demanda y se documentó mejoría en la función articular determinada clínicamente con el instrumento de la FMH, en todos los pacientes tratados en la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO. No se encontraron complicaciones o eventos adversos graves relacionados al tratamiento, aunque todos presentaron dolor de intensidad leve a moderada con duración de 3 días en promedio, confirmando la hipótesis planteada en el proyecto inicial.

La sinoviortesis química con oxitetraciclina es un tratamiento eficiente y seguro para la sinovitis crónica y artropatía hemofílica con hemorragias recurrentes. Se deberá de indicar un manejo más intensivo del dolor posterior a las aplicaciones del fármaco intra-articular. En base a los resultados obtenidos, recomendamos este tratamiento como parte de las estrategias que se deben de llevar a cabo en pacientes con hemartrosis recurrentes, asimismo consideramos necesario optimizar la terapia de reemplazo de factor, mediante una profilaxis secundaria suficiente para evitar las hemorragias, ya que un tratamiento insuficiente puede ser causa de no lograr el objetivo del tratamiento que es detener la progresión del daño articular.

En un hospital como el nuestro, donde los recursos son limitados, es de gran utilidad contar con un tratamiento que ayude a prevenir las hemorragias eficientemente, que traduce menor consumo de factor a demanda, en consecuencia tendría impacto económico a largo plazo, con lo que se podría optimizar los recursos para mejorar el tratamiento integral de la enfermedad y la calidad de vida de nuestros pacientes y sus familias.

12. Perspectivas.

Es recomendable que el tratamiento se siga ofreciendo a nuestros pacientes cuando tengan indicación y dar seguimiento a los pacientes tratados, evaluar la evolución a largo plazo, implementar variables de estudio como valoración mediante técnicas de imagen, entre otras mejoras que se pueden hacer.

En este reporte no se analizaron los casos de hemofilia con inhibidor, sin embargo esta condición no es contraindicación para recibir el tratamiento, sino al contrario, se puede lograr un gran beneficio para estos pacientes ya que la presencia de inhibidores de los factores coagulantes dificulta en gran medida el tratamiento de las hemorragias, con una elevación exponencial de los costos. En caso de administrar el tratamiento a pacientes con inhibidor, se deberán de llevar a cabo las medidas necesarias para asegurar una buena actividad coagulante que garantice la seguridad para el paciente previo y después de las punciones articulares. Por otra parte hay otras condiciones que se pueden manifestar por hemartrosis, como algunos tipos de Enfermedad de von Willebrand, entre otras, que en caso de presentar hemartrosis recurrentes se pueden beneficiar del tratamiento. Se puede considerar incluir pacientes con otras indicaciones para recibir el tratamiento.

13. Referencias Bibliográficas

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, *et al.* Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1-e47.
2. De Moerloose P, Fischer K, Lambert T, *et al.* Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012;18: 319-325.
3. Gilbert MS. Complicaciones musculoesqueléticas de la hemofilia: las articulaciones. *Tratamiento de la Hemofilia* 1997;6:1-7.
4. Luck JV, Silva M, Rodríguez-Merchan EC, *et al.* Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12:234-245.
5. Chandy M. Opciones de tratamiento para la atención de la hemofilia en países en vías de desarrollo. *Tratamiento de la Hemofilia* 2005;37:1-10.
6. Coppola A, Tagliaferri A, Di Capua M, *et al.* Prophylaxis in children with hemophilia: Evidence-Based Achievements, Old and New Challenges. *Semin Thromb Haemost* 2012;38:79-94.
7. Colombo GL, Di Matteo S, Mancuso ME, *et al.* Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A. *Clinicoeconomics and Outcomes Research* 2011;3:55-61.
8. Gringeri A, Lundin B, Von-Mackensen S, *et al.* A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (The ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9:700-710.
9. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, *et al.* A randomized comparison of two prophylaxis regimens and paired comparison of on-demand and prophylaxis treatment in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2011;10:359-367.
10. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, *et al.* Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). *British Journal of Haematology* 2013;160:153-170.
11. Pasta G, Forsyth A, Merchan CR, *et al.* Orthopaedic management of haemophilia arthropathy of the ankle. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 3):170-176.
12. Knobe K, Berntorp E. Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management. *Journal of Comorbidity* 2011;1:51-59.
13. Mulder K, Llinás A. The target joint. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):152-156.
14. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, *et al.* Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *BLOOD* 2004;103:2467-2473.
15. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, *et al.* Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia* 2000;6:649-657.
16. Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. *British Journal of Haematology* 2007;136:777-787.
17. Barragán-Garfias JA, Pérez-Cristóbal M, Camargo-Coronel A, *et al.* Evaluación clínica, radiográfica y ultrasonográfica de pacientes con artropatía hemofílica y su correlación con la gravedad de la enfermedad". *Med Int Mex* 2013;29:356-362.
18. Querol F, Rodríguez-Merchan EC, Aznar JA, *et al.* Post-synoviorthesis rehabilitation in haemophilia. *Haemophilia* 2001;7(Suppl 2):54-58.

19. Rodríguez-Merchan EC, Goddard NJ. The technique of synoviorthesis. *Haemophilia* 2001;7(Suppl 2):11-15.
20. Pasta G, Mancuso ME, Perfetto OS, *et al.* Synoviorthesis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 6):52-55.
21. Gilbert MS, Cornwall R. The history of synoviorthesis in haemophilia. *Haemophilia* 2001;7(Suppl 2):3-5.
22. Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-García A, *et al.* Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia* 2011;17:296-299.
23. Fernández-Palazzi F, Cedeño M, Maldonado JC, *et al.* Chemical synoviorthesis with oxytetracycline clorhydrate (Emicine®) in recurrent haemarthrosis. *Haemophilia* 2008;14:21-24.
24. Fernández-Palazzi F, Rivas S, Viso R, *et al.* Synovectomy with rifampicine in haemophilic haemarthrosis. *Haemophilia* 2000;6:562-565.
25. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, *et al.* Radioactive synovectomy with Yttrium 90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia* 2011;17:e211-e216.
26. Van-Kasteren ME, Novakova IR, Boerbooms AM, *et al.* Long term follow up of radiosynovectomy with Yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Reum Dis* 1993;52:548-550.
27. Caviglia HA, Fernández-Palazzi F, Galatro G, *et al.* Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia* 2001;7(Suppl 2):26-30.
28. Kempton CL, White GC. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *BLOOD* 2009;113:11-17.
29. Molho P, Verrier P, Stieltjes N, *et al.* A retrospective study on chemical and radioactive synovectomy in severe haemophilia patients with recurrent haemarthrosis. *Haemophilia* 1999;5:115-123.
30. Rodríguez-Merchan EC, Jiménez-Yuste V, Villar A, *et al.* Yttrium-90 synoviorthesis for chronic haemophilic synovitis: Madrid experience. *Haemophilia* 2001;7(Suppl 2):34-35.
31. De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchan EC, Jiménez-Yuste V. Radiosynovectomy in hemophilia: quantification of its effectiveness through assessment of 10 articular parameters. *J Thromb Haemost* 2011;9:928-935.

14. Anexos.

14.1 Anexo 1. Carta de consentimiento informado.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Servicio Hematología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional de Occidente

CARTA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO PARA LOS PADRES DEL PACIENTE

Estudio: “Sinoviortesis química con oxitetraciclina en niños y adolescentes con artropatía hemofílica y/o sinovitis crónica con hemartrosis recurrentes, experiencia en UMAE Pediatría CMNO”.

Por medio de la presente, se le invita a usted y a su hijo, a participar en un estudio de investigación que se realiza en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, en Guadalajara, Jalisco.

Su hijo padece Hemofilia, un trastorno de la coagulación que se debe a una alteración genética, que produce una deficiencia del factor VIII o IX de la coagulación, que se manifiesta por la tendencia a presentar sangrado o hemorragia anormal, típicamente en las articulaciones. Las complicaciones comunes de la hemofilia incluyen la sinovitis crónica y la artropatía hemofílica, condición que su hijo padece actualmente y presenta hemorragias recurrentes en alguna(s) articulación(es).

De acuerdo con las recomendaciones de las guías para el tratamiento de la hemofilia publicadas por la Federación Mundial de Hemofilia, la sinoviortesis química con oxitetraciclina puede brindar a su hijo la oportunidad de disminuir la frecuencia de las hemorragias y mejorar la función articular, este tratamiento consiste en la aplicación intra-articular de oxitetraciclina, mediante punción con aguja. Este tratamiento ha mostrado efectividad y seguridad, y es utilizado en diversos países en el mundo. En nuestra población no se ha dado este tratamiento anteriormente.

Posibles beneficios del tratamiento: Disminución de la frecuencia de hemorragias en la articulación tratada, posible mejoría en la función de la articulación, posible mejoría en la calidad de vida. Los riesgos relacionados al tratamiento incluyen dolor, riesgo de hemorragia articular y de infección.

Su participación en el estudio consiste en permitir que la evolución clínica de su hijo sea evaluada y estudiada en conjunto con el resto de los pacientes tratados y que los resultados obtenidos puedan ser publicados en este protocolo de estudio. El estudio consiste en el análisis de los resultados obtenidos mediante el tratamiento con sinoviortesis química con oxitetraciclina que se ha brindado a los pacientes en la UMAE Pediatría del CMNO. Dicho análisis se realiza para fines de investigación científica, así

mismo documentar la experiencia con el tratamiento en nuestro hospital, y con el objetivo de seguir mejorando la atención de los pacientes con hemofilia.

Riesgos relacionados a su participación en nuestro estudio: ninguno (la participación en el estudio no tiene ningún riesgo adicional a los relacionados con la administración del tratamiento).

Se me ha informado y he leído la información en relación al tratamiento con sinoviortesis química para la artropatía hemofílica, y estoy de acuerdo en que mi hijo participe en el estudio "Sinoviortesis química con oxitetraciclina en niños y adolescentes con artropatía hemofílica y/o sinovitis crónica con hemartrosis recurrentes, experiencia en UMAE Pediatría CMNO".

Nombre del menor:

Nombre y firma de la madre (o representante legal)

Fecha

Nombre y firma del Investigador

Fecha

Nombre y firma del médico tratante

Fecha

14.2 Anexo 2. Instrumento clínico de la Federación Mundial de Hemofilia.

Hallazgo Físico		Puntaje posible	Asignación de puntaje	Resultado
Inflamación		0 ó 2	0 = ausente 2 = presente	
Atrofia muscular		0 - 1	0 = < 1 cm 1 = presente	
Deformidad angular	Rodilla	0 - 2	0 = 0-7° en valgo 1 = 8-15° en valgo, ó 0-5° en varo 2 = > 15° en valgo, ó > 5° en varo	
	Tobillo y codo	0 - 2	0 = Sin deformidad 1 = < 10° en valgo, ó < 5° en varo 2 = > 10° en valgo, ó > 5° en varo	
Crepitación al movimiento		0 - 1	0 = ausente 1 = presente	
Rango de movimiento		0 - 2	0 = pérdida < 10% del rango total de movimiento (RTM) 1 = pérdida de 10-33% del RTM 2 = pérdida > 33% del RTM	
Contractura en flexión		0 ó 2	0 = < 15% de contractura en flexión 2 = > 15% de contractura en flexión	
Inestabilidad		0 - 2	0 = ausente 1 = presente, pero no interfiere con la función 2 = presente, interfiere con la función	

14.3 Anexo 3. Hoja de captura de datos 1.

HOJA DE REGISTRO DE PACIENTES (LLENAR 1 HOJA POR CADA ARTICULACIÓN EN TRATAMIENTO)				
NUMERO DE REGISTRO				
NOMBRE				
NSS				
TELEFONOS	CASA:	CELULAR:		
DOMICILIO				
FECHA DE NACIMIENTO				
EDAD (AÑOS CUMPLIDOS)				
PESO (KG) / TALLA (CM)				
TIPO DE HEMOFILIA				
SEVERIDAD	1 LEVE 2 MODERADA			
% ACTIVIDAD DEL FACTOR DEFICIENTE				
DETERMINACION DE INHIBIDOR	0 = SIN INHIBIDOR 1 = ≤ 5 UB 2 = > 5 UB			
ARTICULACION AFECTADA	1 = RODILLA 2 = CODO 3 = TOBILLO	1 = IZQUIERDO 2 = DERECHO		
FRECUENCIA MENSUAL DE HEMARTROSIS (SOLO EN ARTICULACION AFECTADA)				
TIPO DE TRATAMIENTO	1 = A DEMANDA 2 = PROFILAXIS SECUNDARIA			
DOSIS DE FACTOR RECOMENDADA PARA APLICACIÓN A DEMANDA	DOSIS EN UI	NUM DE FCOS	UI/KG	
CONSUMO MENSUAL PROMEDIO DE FACTOR A DEMANDA	NUM DE FCOS	DOSIS TOTAL (UI)	DOSIS POND (UI/KG)	
PACIENTES CON TX PROFILACTICO:	NUM DOSIS SEM	DOSIS (UI)	DOSIS POND (UI/KG)	1 =OPTIMO 2 =SUBOPTIMO
PUNTAJE CLÍNICO DE LA ARTROPATIA				

14.4 Anexo 4. Hoja de captura de datos 2.

EVALUACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO		
NUM DE REGISTRO		
NOMBRE		
ARTICULACION EN TRATAMIENTO	1 = RODILLA 2 = CODO 3 = TOBILLO	1 = IZQUIERDO 2 = DERECHO
SEMANA DE TRATAMIENTO	NUM DE APLIC	FECHA
NUMERO DE HOMORRAGIAS DURANTE LA SEMANA		
SINTOMAS EN RELACION A EFECTOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO	0 = NINGUNO 1 = DOLOR LEVE A MOD (TOLERABLE) 2 = DOLOR INCAPACITANTE 3 = REQUIERE ATENCION EN URG 4 = HEMORRAGIA 5 = INFECCIÓN 6 = ALERGIA 7 = OTROS	DURACIÓN (DIAS)

14.5 Anexo 5. Hoja de captura de datos 3.

EVALUACIONES MENSUALES POST-TRATAMIENTO		
NUM DE REGISTRO		
NOMBRE		
PERIODO	NUM DE MES	FECHAS
ARTICULACION TRATADA	1 = RODILLA 2 = CODO 3 = TOBILLO	1 = IZQUIERDO 2 = DERECHO
REGISTRO DE EVENTOS DE HEMARTROSIS (LLENAR UN CUADRO POR CADA HEMARTROSIS EN LA ARTICULACION TRATADA)		
FECHA:	FECHA:	
SINTOMAS:	SINTOMAS:	
DOSIS DE FACTOR ADMINISTRADA:	DOSIS DE FACTOR ADMINISTRADA:	
NUMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS:	NUMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS:	
FECHA:	FECHA:	
SINTOMAS:	SINTOMAS:	
DOSIS DE FACTOR ADMINISTRADA:	DOSIS DE FACTOR ADMINISTRADA:	
NUMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS:	NUMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS:	
FECHA:	FECHA:	
SINTOMAS:	SINTOMAS:	
DOSIS DE FACTOR ADMINISTRADA:	DOSIS DE FACTOR ADMINISTRADA:	
NUMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS:	NUMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS:	
FECHA:	FECHA:	
SINTOMAS:	SINTOMAS:	
DOSIS DE FACTOR ADMINISTRADA:	DOSIS DE FACTOR ADMINISTRADA:	
NUMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS:	NUMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS:	
OBSERVACIONES:		

14.6 Anexo 6. Cronograma de actividades.

Actividades correspondientes al año 2013-2014	Enero 2013	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero 2014	Febrero 2014
Inicio del estudio														
Captación de pacientes y administración de Tx														
Recolección de datos														
Procesamiento y análisis de resultados														
Elaboración del informe final														
Presentación de los resultados														