



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FRECUENCIA DE ARTROPATÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA ATENDIDOS EN EL SERVICIO  
DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

QUE PRESENTA

DRA. YANIRIS BERENICE FERNÁNDEZ PEÑA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA DE:  
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS

Dr. Santos Abel Bello González  
Jefe del Servicio de Hematología

ASESORA METODOLÓGICA

M en C. Claudia Gutiérrez Camacho  
Médica adscrita a la Dirección de Enseñanza y Desarrollo Académico



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FRECUENCIA DE ARTROPATÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE  
LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA ATENDIDOS EN  
EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

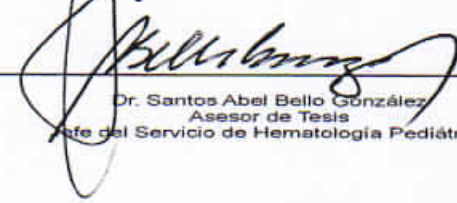
T E S I S  
QUE PRESENTA

DRA. YANIRIS BERENICE FERNÁNDEZ PEÑA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

  
Dr. Jaime Nieto Zermeño  
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico  
Hospital Infantil de México

  
Dr. Santos Abel Bello González  
Asesor de Tesis  
Jefe del Servicio de Hematología Pediátrica

Msc Claudia Gutiérrez Camacho  
Asesora Metodológica  
Adscrita a la Dirección de Enseñanza y Desarrollo Académico



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012

A TODOS AQUELLOS (AUTORIDADES DEL SECTOR SALUD, MÉDICOS, ENFERMERAS, TRABAJADORA SOCIAL Y ESTUDIANTES DE MEDICINA), QUE DÍA CON DÍA INTERVIENEN EN ESTUDIO, MANEJO Y PROCEDIMIENTOS RELACIONADOS CON LOS PACIENTES HEMOFÍLICOS, PARA QUE SU ESPÍRITU DE LUCHA Y APRENDIZAJE NO CESE EN PRO DE MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DE ESTOS PACIENTES QUE TANTO LO NECESITAN.

FILIPENSES 4,13

A DIOS nuestro Señor, por todas las bendiciones que día a día derrama en mi vida y me permite alcanzar las metas anheladas.

A MIS PADRES, por su entrega y apoyo incondicional permanente, quienes aunados a sus enseñanzas siempre han alentado mis sueños, gracias por contribuir a materializarlos. Sin ustedes no hubiese sido posible lograrlo.

A MI COMPAÑERO, por su comprensión, cuidados y cariño; por ser ese estímulo constante para poder continuar, a pesar de las adversidades del medio. Eres mi gran bendición, Te amo.

A MI HIJO, por su amor y paciencia con la cual ha aceptado el sacrificio de estar separados durante todo este tiempo. Ya estaremos juntos para siempre.

A MI HIJA, ese ser maravilloso que Dios ha sembrado en mi ser y que trajo a mi vida, mayor alegría y amor. Mi motor justo en la recta final.

A MI COMPAÑERA DE RESIDENCIA, quien más que amiga ha sido una hermana para mí, porque con su ejemplo de dedicación y esfuerzo me ha demostrado que querer es poder.

A TODOS mis maestros, compañeros y amigos que con sus enseñanzas han contribuido en mi formación profesional.

## ÍNDICE

Dedicatorias	3
Agradecimientos	4
Antecedentes	6
Marco teórico	8
Planteamiento del problema	15
Justificación	16
Objetivos	16
Materiales y métodos	17
Análisis estadístico	18
Resultados	19
Discusión	26
Conclusiones	28
Anexos	29
Referencias bibliográficas	31

La hemofilia ha sido un tema de estudio y análisis desde hace varios siglos. Como una enfermedad que afecta la sangre, los científicos le han puesto especial atención, sobre todo, a partir del siglo XVIII. En estudios recientes, podemos mencionar los hechos por *Wong y colaboradores*<sup>1</sup>, quienes durante 7 años evaluaron las articulaciones de 29 pacientes con edad media de 17 años. Sus investigaciones demostraron que los pacientes hemofílicos con articulaciones anormales en la adolescencia, son más propensos a desarrollar anomalías en el rango de movimiento en lugar de sinovitis. Resultó también que la articulación más afectada fue el tobillo, y que los pacientes con inhibidores, tuvieron más afección articular y más cambios progresivos, comparados en los pacientes que no han desarrollado inhibidores contra el factor VIII.

Por su parte, *Windyga*<sup>2</sup> reportó que la articulación más afectada era la rodilla y que los pacientes con altos títulos de inhibidores contra el factor VIII tenían valores altos en las escalas articulares clínicas y radiológicas; sin embargo, dichos valores en pacientes con títulos bajos de inhibidores y los que no tenían, eran similares.

En India *Kar y colaboradores*<sup>3</sup> realizaron un estudio donde se revisó la prevalencia y los factores de riesgos para discapacidad en 148 pacientes con hemofilia A grave. Los pacientes se dividieron en tres grupos de edades: de 5 a 12, 13 a 24 y mayores de 25 años, encontrándose sin discapacidad a 14%, 4% y 0%, respectivamente. La incapacidad se encontró significativamente asociada con la edad ( $p=0.000$ ) y con el nivel socioeconómico bajo. Dicha asociación fue menor en pacientes que tenían acceso a tratamiento basado en infusión del factor VIII, comparado con los que usaron crioprecipitados.

---

<sup>1</sup> Wong, W.-Y. et al. (2007). Long-term major joint outcomes in young adults with haemophilia: interim data from HGDS. *Haemophilia* (13), 387-390.

<sup>2</sup> Wyndiga, J. (2006). Haemophilia in Poland. *Haemophilia* (12), 52-57.

<sup>3</sup> Kar, A., et al. (2007). Disability in Indian patients with haemophilia. *Haemophilia* (13), 398-404.

Un estudio más es el europeo, hecho por *Morfini y colaboradores*<sup>4</sup>, en cual se evaluó el estado ortopédico hemofílico en relación entre la presencia o ausencia de inhibidores. Los resultados evidenciaron mayor necesidad de procedimientos ortopédicos, hospitalizaciones por hemorragias musculares, artropatía, uso de silla de ruedas y otros aparatos de apoyo, para lograr la deambulaci3n; así como mayor frecuencia de afectaci3n articular en rodillas, tobillos y codos, en pacientes con inhibidores. Adem3s, estos pacientes tuvieron mayor proporci3n de dolor articular y disminuci3n de la movilidad.

A prop3sito del daño en articulaciones, *Melissa Kern y colaboradores*<sup>5</sup>, realizaron en Canadá un estudio sobre las implicaciones clínicas y los costos de las articulaciones diana en niños con hemofilia grave. Se incluyeron en este estudio 16 niños, de los cuales 15 desarrollaron una o más articulaciones diana y todos estaban recibiendo tratamiento a demanda cuando la desarrollaron. En los 16 niños se desarrollaron un total de 39 articulaciones diana con promedio de 2.4, de las cuales el tobillo y el codo fueron las articulaciones más afectadas. Respecto a la edad, el estudio arrojó que la media de la primera articulaci3n diana fue de 53 meses. El promedio de factor VIII utilizado fue el doble en el año posterior al desarrollo de la articulaci3n diana, de 786 a 1454 UI/kg/año. Esta situaci3n representa 116% de incremento de la dosis de factor cuando se desarrolla dicho tipo de articulaci3n.

La experiencia publicada por *Jiménez y colaboradores*<sup>6</sup> en niños hemofílicos del servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza, reportó en orden de frecuencia la afecci3n articular de rodillas, hombros, tobillos, codo y cadera, siendo la hemartrosis de tobillo la más frecuente en el lactante y en el adolescente, y la de rodilla en la 2da y 3ra décadas de la vida, ya que estas articulaciones soportan mayor peso y tiene mayor cantidad de tejido sinovial, carecen de músculos que recubran la articulaci3n y contrarresten las fuerzas rotatorias y angulares a las que se someten con frecuencia.

---

<sup>4</sup> Morfini, M. et al. (2007). European Study on Orthopedic Status oh haemophillia patients with inhibitors. *Haemophilia* (13), 606-612.

<sup>5</sup> Kern, M., et al. (2004). Clinical and cost implications of targer joints in Canadian boys with severe haemophilia A. *Journal Pediatric of hemophilia* (145), 628-634.

<sup>6</sup> Jiménez, H.E., et al. (2001). Manifestaciones clínicas de la hemofilia. En *Hemofilia* (83-92). México: Prado.



La hemofilia es un trastorno de la coagulación cuya herencia está ligada al cromosoma sexual X, Las mujeres transmiten la enfermedad y el hombre la presenta clínicamente. Alrededor del 30% de los pacientes no tienen antecedentes de hemofilia en la familia, la cual es causada por una mutación *de novo* (*hemofilia de novo*), por lo tanto, el hecho de que no existan antecedentes heredo familiares positivos de hemofilia no excluye la aparición de esta enfermedad.

De acuerdo a la Federación Mundial de la Hemofilia (*WFH- World Federation of Hemophilia*), la incidencia de la hemofilia es de 1 caso por 10,000 nacidos vivos varones y se calcula que en el mundo existen aproximadamente 400,000 pacientes con hemofilia. En México, según datos proporcionados por el INEGI, existe una población total de 103 millones de habitantes, de los cuales; 50, 249, 955 que equivale al 48% son hombres. En base a ello, se calcula que en México deben existir entre 5000 y 5500 pacientes con hemofilia, distribuidos en todo el país. No obstante, la mayoría de los pacientes se pueden encontrar en grandes ciudades donde cuentan con mejor infraestructura para su atención. Los datos actuales del censo nacional de la Federación Mexicana de Hemofilia (FMH) registran entre 3,800 y 4000 pacientes en el país.

Este trastorno genético provoca que exista una deficiencia de un factor de la coagulación. Según el tipo de factor deficiente se clasifica en: hemofilia A (Factor VIII) o hemofilia B (Factor IX). De acuerdo a la gravedad del porcentaje de factor deficiente a nivel plasmático, las hemofilias se clasifican en tres grupos: grave, con un nivel del factor de coagulación menor al 1%; moderada, con niveles de 1% a 5%, y leve, con niveles superiores al 5%. La manifestación clínica más frecuentemente observada en los pacientes con hemofilia son los sangrados articulares espontáneos recurrentes (hemartrosis). Por lo regular, estos episodios de hemartrosis aguda empiezan cuando el niño aprende a caminar y que al presentarse de forma repetitiva podrían causar daño articular permanente (artropatía hemofílica), traduciéndose en una mala calidad de vida en estos pacientes.

Con los logros de la medicina en este campo, la esperanza de vida en los pacientes con hemofilia ha cambiado progresivamente en los últimos años. En el año 1855 se informó el 80% de muertes de pacientes con esta enfermedad, en cuya época la esperanza de vida era de 14 años para los casos de hemofilia grave y moderada. Entre los años 1900 y 1942, la esperanza de vida en hemofilia grave en Suecia fue de 16.5 años y de 29 años para aquellos con hemofilia leve. El uso de plasma en 1923 ayudó a incrementar la esperanza de vida. Entre los años 1943 y 1957, los pacientes con hemofilia grave vivieron hasta los 23.2 años y con hemofilia leve a los 50 años. Actualmente, con un tratamiento adecuado a base de concentrados de factores liofilizados (recombinantes y plasmáticos), los pacientes con hemofilia pueden tener una esperanza de vida de 71 años. Los niños con hemofilia, especialmente, pueden tener una esperanza de vida normal y una excelente calidad de vida respecto a la salud.

Los pacientes con hemofilia grave presentan hemorragias espontáneas. Sin tratamiento eficaz en los adultos jóvenes se producen hemartrosis recurrentes produciendo artropatía hemofílica crónica, también se presentan hemorragias graves que pueden disecar a través de los planos tisulares, conduciendo finalmente a compromiso de órganos vitales. Los episodios de sangrado son intermitentes y algunas personas con hemofilia pasan semanas o meses con hemorragia.

Dentro de los factores de riesgos asociados a mayor incidencia para presentar daño articular se citan: la edad del paciente, el número de eventos hemorrágicos articulares, el tipo de hemofilia, la gravedad de la misma, la presencia de inhibidores y el tipo de tratamiento utilizado.

Con excepción de las hemorragias intracraneales, la muerte súbita en estos pacientes, debida a sangrado, es infrecuente. Los pacientes con hemofilia moderada pueden presentar ocasionalmente hematomas y hemartrosis; pero no siempre asociados a un traumatismo conocido, en ellos la artropatía es menos frecuente. Los individuos levemente afectados presentan episodios hemorrágicos de forma poco frecuente y la enfermedad puede no estar

diagnosticada y ser sólo descubierta por un excesivo sangrado postoperatorio o secundario a traumatismos.

Los episodios hemorrágicos en los pacientes hemofílicos pueden ser tratados reemplazando el factor deficiente. Dependiendo del tipo y sitio de sangrado será la dosis del factor empleado. Las hemorragias menores como heridas superficiales o abrasiones, se tratan con medidas locales como aplicar presión y frío. En el tratamiento con el factor deficiente se pueden desarrollar anticuerpos inhibidores específicos contra el factor implicado que lo neutralizan, convirtiéndose en una complicación grave relacionada con el tratamiento de la hemofilia. El desarrollo de inhibidores ocurre en más de 30 % de los pacientes con hemofilia A grave, 0.9 a 7% en los pacientes de hemofilia A moderada a leve y en 3% de los pacientes con hemofilia B (independientemente de la gravedad). La presencia de inhibidores contra el factor VIII no incrementa la mortalidad, pero complica el tratamiento e incrementa la morbilidad, debido a que los episodios de sangrado no responden a la terapia convencional.

### **Artropatía hemofílica**

Se refiere a la enfermedad articular degenerativa invalidante resultado de los episodios hemorrágicos repetitivos de la hemofilia, sin embargo, en su desarrollo intervienen otros mecanismos que conducen a una lesión grave de las estructuras articulares, con fibrosis de la membrana sinovial, desorganización del cartílago articular y trastorno de las estructuras óseas involucradas.

Las formas clínicas de afección articular asociadas a hemofilia A y B son similares. En la hemofilia grave que afecta a 45% de los pacientes, pueden ocurrir sangrados espontáneos en las grandes articulaciones, especialmente, en las rodillas, codos, hombros, muñecas y cadera. Estos sangrados aparecen generalmente, cuando el niño empieza a caminar, debido a factores mecánicos. Se pueden desarrollar sangrados frecuentes y recurrentes en la misma articulación, denominándose ésta como articulación “diana”. Los centros para el tratamiento de la hemofilia en Norteamérica definen la articulación diana como aquella en la cual se

presentan 2, 3 o más eventos de hemartrosis en un periodo de 3 a 6 meses. La articulación diana puede eventualmente producir una deformidad crónica de la articulación, presentando inflamación y dolor severos.

La hemartrosis, a menudo, va precedida de un pródromo o aura, consistente en sensación de hormigueo y malestar leve que evoluciona progresivamente en un lapso de tiempo de minutos a horas, hasta convertirse en dolor, edema e impotencia funcional severa de la articulación afectada.

Cuando la hemorragia se limita, la sangre se reabsorbe y los síntomas disminuyen en un periodo de varios días. Las hemorragias repetitivas en las articulaciones producen una destrucción extensa del cartílago articular, hiperplasia sinovial y otros cambios óseos y de tejidos adyacentes con la consecuente deformidad articular, complicada con la atrofia muscular y contracturas de las partes blandas. Si el evento hemorrágico articular es manejado oportunamente se disminuye significativamente el riesgo de afección articular.

La artropatía hemofílica se divide en estadios clínicos: a-) Hemartrosis aguda, caracterizada por dolor y rigidez, sin episodio de trauma previo, luego aparición de la hemorragia articular, clínicamente identificada por tumefacción, tensión, hiperemia e hipertermia localizada, por lo cual el paciente adopta posición antiálgica en flexión y limitación de la movilidad condicionados por el grado de hemartrosis y dolor, tiene la peculiaridad de responder inmediatamente a la administración del factor deficiente; b-) Hemartrosis subaguda, es la que se presenta tras dos o más episodios de hemartrosis aguda, se caracteriza por la persistencia del cuadro clínico a pesar de la administración del factor, anatómicamente hay un engrosamiento de la sinovial y moderada limitación de la movilidad, sin que el dolor sea un hallazgo frecuente en esta etapa; c-) Hemartrosis crónica o artropatía, se presenta seis meses o más de una afección subaguda articular, aparecen cambios progresivos de naturaleza destructiva hasta alcanzar su estadio final pudiendo progresar a fibrosis articular, contractura o destrucción total de la misma.

En los pacientes pediátricos suele ocurrir sangrado intraarticular severo con incremento de la presión local, lo cual condiciona a compresión de los vasos que irrigan el tejido óseo epifisario subcondral y por lo tanto, isquemia y necrosis del mismo, con hundimiento del cartílago, por falta de una sustentación adecuada, resultando ésta la explicación del porqué la artropatía hemofílica se condiciona a tempranas edades ya que la mayoría de los pacientes hemofílicos graves presentan al menos una artropatía antes de completar el cierre de los cartílagos de crecimiento.

El cartílago contribuye a las extraordinarias propiedades en las articulaciones de distribución en la carga compresiva y estabilidad en el movimiento con un nivel muy bajo de fricción. No existen reportes que indiquen que el cartílago de los pacientes con hemofilia sea diferente al de las personas sanas. Hay una relación entre el sangrado articular recurrente y el desarrollo a largo plazo de daño en la articulación, se conoce poco sobre la cantidad y el número de hemorragias para iniciar el daño, así como de cuántos episodios de sangrado son necesarios para que el daño en el tejido sinovial y en el cartílago sea irreversible.

En la artropatía hemofílica existen cambios en el cartílago y en el tejido sinovial. Varios mediadores están relacionados en estos cambios como son enzimas, citocinas y metabolitos del oxígeno. Los conceptos actuales se basan en estudios experimentales in vitro y en la experiencia clínica, los cuales muestran que la sinovial se vuelve catabólicamente activa, debido a la exposición a los componentes de la sangre, que como resultado inducen destrucción del cartílago. Los depósitos de hierro en la sinovial son fácilmente detectables en la resonancia magnética y son sugestivas de severidad de la artropatía hemofílica. Sin embargo, esos conceptos están basados en un limitado número de estudios.

*Roy y colaboradores*<sup>7</sup> encontraron que la extravasación repetida de sangre en la cavidad articular es el factor responsable de los cambios en la sinovial y en el cartílago. Los cambios sinoviales preceden a las alteraciones en el cartílago. La acumulación de hierro procedente de los eritrocitos que es removida por los macrófagos de la cavidad sinovial durante las sucesivas hemorragias intraarticulares, lo cual contribuye a la inflamación en la

---

<sup>7</sup> Roy, S. et al. (1966). Pathology of experimental haemarthrosis. Ann Rheum Dis (25), 402-415.

sinovia. Esta inflamación puede llevar al daño en la articulación que se hace evidente después del primer episodio de sangrado. La hemosiderina en la sinovial aparece como pequeños gránulos dispersos en el citoplasma de las células y en la capa basal, como agregados densos en el espacio intracelular y extracelular. La hemosiderina induce hipertrofia de los sinoviocitos y neovascularización, así como infiltración de la membrana sinovial por linfocitos.

Debido a esta situación, la sinovia aparece macroscópicamente color café. En general, la imagen morfológica de la sinovial difiere con la edad del paciente y probablemente con la cantidad de hierro depositado, como producto de degradación de las hemorragias intraarticulares. La acumulación de hierro, como producto de degradación de la hemoglobina, estimula directamente la proliferación de los sinoviocitos y atrae células inflamatorias, con la subsecuente producción de enzimas y citocinas que tiene la habilidad de inhibir la formación de la matriz cartilaginosa debido a la producción de mediadores catabólicos, que pueden llevar a la destrucción del cartílago articular.

Existe la clasificación de *Arnold - Hilgaltherner* que agrupa las artropatías hemofílicas en estadios, de acuerdo a los hallazgos radiológicos encontrados en cada paciente: estadio I, no hay alteraciones óseas visibles en la radiografía, pero hay un aumento de volumen en las partes blandas, secundario a la hemartrosis; estadio II, existe evidencia de osteoporosis en las epífisis, hipercrecimiento de las mismas, sin embargo, se mantiene la integridad de la articulación, sin pérdida del espacio intraarticular; estadio III, evidente desorganización del cartílago articular, sin disminución significativa del espacio articular, con quistes subcondrales visibles que pueden comunicarse con el espacio articular o con la cuadratura de la patela con ensanchamiento del espacio intercondilar, el hallazgo característico es la conservación del cartílago articular, constituyendo el último estadio en el cual la artropatía es reversible por manejo conservador; estadio IV, hay disminución del espacio articular y destrucción del cartílago y los cambios existente en el estadio III son muy marcados, y estadio V, es la etapa final, en la cual la articulación se encuentra fibrosada, contracturada, con pérdida del espacio articular, ensanchamiento de las epífisis y desorganización de todas las estructuras articulares.

En hemartrosis inducidas de manera experimental uno de los efectos más tempranamente observados es la proliferación e inflamación del tejido sinovial. Estos cambios preceden a los que ocurren en el cartílago. En tiempo relativamente corto (4 días) la exposición del cartílago a la sangre produce un efecto de daño largo y duradero, con una marcada disminución en la formación de matriz cartilaginosa y un aumento de su degradación, inhibición en la síntesis de proteoglicanos y disminución progresiva en la cantidad de éstos. A mayor plazo se manifiestan los cambios histológicos y macroscópicos.

El punto medular del tratamiento de los pacientes con hemofilia es educarlos junto con la familia, de tal modo que puedan comprender la enfermedad, reconozcan los signos y síntomas tempranos de la hemartrosis, las alternativas de tratamientos existentes y sus riesgos. Por estas razones, se prefiere que el manejo de estos pacientes hemofílicos se lleve a cabo en centros que cuenten con un equipo multidisciplinario para el manejo del paciente y de la familia (clínica de hemofilia).

El tratamiento de la artropatía requiere de la administración temprana del factor deficiente, analgesia y reposo. El objetivo de la administración del factor es llevar a una hemostasia normal (niveles de factor 30 al 50%) con el que la hemorragia puede detenerse. El tratamiento en los pacientes que desarrollan sinovitis crónica y artropatía puede ser conservador para minimizar el sangrado o controlar el dolor y debe ser considerado previo a realizar tratamiento quirúrgico. Dentro del anejo conservador se citan: fisioterapia, esteroides, inmovilización, ultrasonido, hidroterapia y la aplicación de frío local, el cual se debe administrar por un periodo mínimo de seis meses antes de indicar otra opción terapéutica. El procedimiento quirúrgico se conoce como sinovectomía, el cual debe realizarse solamente en centros que tienen ortopedistas expertos en pacientes con hemofilia. La sinovectomía puede efectuarse por un procedimiento abierto o cerrado (sinoviortesis), el cual consiste en administrar localmente material químico o radioactivo. Además, se debe asegurar la existencia de factor para reponer en el postoperatorio y en la rehabilitación.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los pacientes hemofílicos presentan hemorragias recurrentes después de los primeros 8 a 12 meses de nacimiento. Sin embargo, la característica principal consiste en la presencia de hemorragias en músculos y articulaciones y estos episodios hemorrágicos articulares de forma repetitiva conllevan a su vez hacia algún grado de discapacidad que limita al paciente para sus actividades cotidianas, con un impacto en su potencial laboral y profesional, traduciendo a una mala calidad de vida en esta población de pacientes.

La esperanza y la calidad de vida en los pacientes con hemofilia ha mejorado considerablemente en los últimos años, gracias al manejo sustitutivo del factor deficiente y la implementación oportuna de la profilaxis (primaria o secundaria), desafortunadamente, un alto porcentaje de los pacientes con hemofilia no tienen acceso al tratamiento profiláctico, debido a los elevados costos que este desprende, por lo tanto, la incidencia de artropatías a nivel mundial continúa en aumento.

Derivado de lo anterior, resulta necesario conocer la frecuencia de artropatías en los pacientes con hemofilia y plantear el beneficio resultante de la aplicación de la profilaxis en estos pacientes con alto riesgo para presentar artropatías.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de artropatía y las características clínicas de los pacientes pediátricos con hemofilia, atendidos en el servicio de hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez?



## JUSTIFICACIÓN

La manifestación clínica más frecuente en los pacientes con hemofilia son las hemorragias a nivel articular y son la causa principal de morbilidad e incapacidad. En el Servicio de Hematología Pediátrica de la institución objeto de estudio, se cuenta con una alta población e incidencia de pacientes hemofílicos, desconociéndose la frecuencia de secuelas invalidantes de tipo articular que estos presentan, así como su relación en base a la edad, tipo de hemofilia, gravedad de la misma, presencia o no de inhibidores y articulación más frecuentemente afectada.

El presente estudio proporciona información valiosa acerca de la frecuencia con que se presentan las artropatías en la población estudiada y a su vez, permite describir las características clínicas de los pacientes hemofílicos atendidos en el servicio de la institución objeto de estudio. Sirve, a su vez, como base para estudios posteriores encaminados a la búsqueda de la mejor opción terapéutica en beneficio de los pacientes hemofílicos.

## OBJETIVOS

### Objetivo General

- Identificar la frecuencia de artropatía en pacientes pediátricos con hemofilia atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### Objetivos Específicos

- Describir las características demográficas, como: edad, tipo y gravedad de hemofilia y nivel socio – económico.
- Señalar las articulaciones más frecuentemente afectadas.
- Especificar la presencia y tipo de inhibidor y el tratamiento actualmente empleado.

### **Diseño del estudio**

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

### **Población**

Pacientes iguales o mayores de un año y menores de 18 años de edad, con diagnóstico de hemofilia, diagnosticados y tratados en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, desde enero del 2005 hasta diciembre del 2010.

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión:**

- 1.- Pacientes pediátricos con hemofilia A y B entre los 1 y 18 años de edad.

#### **Criterios de exclusión:**

- 1.- Pacientes sin información disponible en su expediente médico.
- 2.- Pacientes con alteraciones de la coagulación de origen distinto a la hemofilia.

### **Plan de análisis**

Se incluyó toda la población de pacientes pediátricos (mayores de 1 año y menores de 18 años) con hemofilia atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo comprendido desde enero del 2005 a diciembre del 2010.

## **Análisis estadístico**

Se realizaron pruebas de normalidad para identificar la distribución de los datos obtenidos y de acuerdo a la distribución de los mismos se emplearon pruebas paramétricas y no paramétricas. Se emplearon pruebas de  $\text{Chi}^2$  para descripción de proporciones.

Todos los datos se almacenaron en una base de datos construida para tal fin en Excel® y fueron procesados usando el programa estadístico SPSS® 16.0.

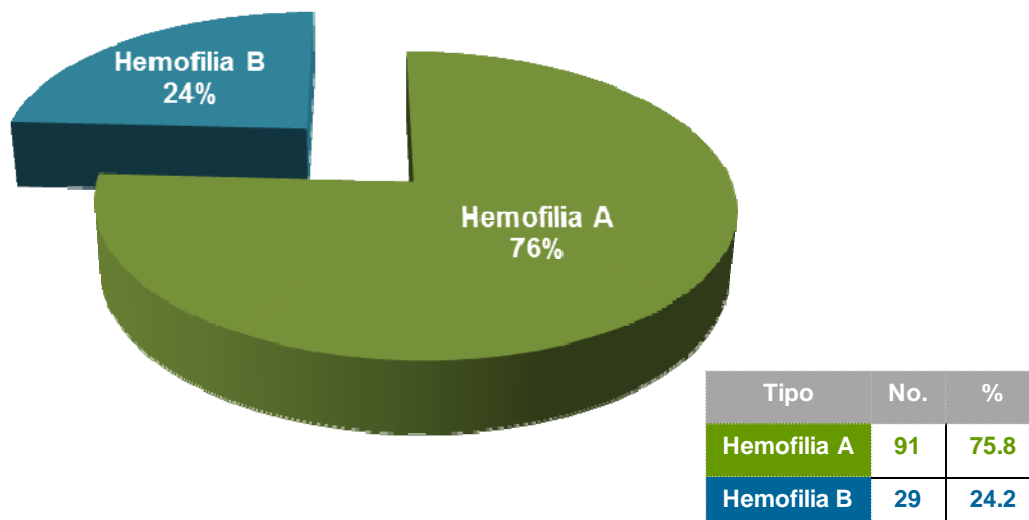
Los resultados obtenidos los presentamos con tablas de salida y gráficos, según el caso.

## RESULTADOS

El presente estudio se realizó en un total de 120 pacientes hemofílicos atendidos en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de los cuales 88, que representan al 73.3%, pertenecen a la clínica de dicha institución.

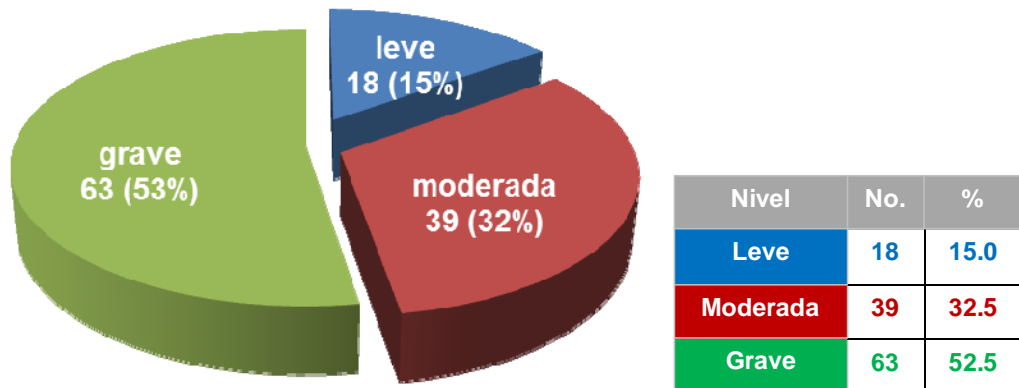
La media de edad fue de 12 años, obtenida del rango de edad de los pacientes estudiados, la cual oscila entre 1 y 18 años. De los 120 pacientes estudiados, 91 corresponden a hemofilia tipo A, y representan el 75.8%, mientras que 29 corresponden a hemofilia tipo B, representando así el 24.2% de las unidades bajo estudio.

### Tipo de Hemofilia dominante de los pacientes atendidos en el servicio.



De acuerdo a la gravedad de la hemofilia tipo A y B, se registraron 18 pacientes con hemofilia leve, que representan el 15%, 39 pacientes con hemofilia moderada, que representan el 32.5% y 63 con hemofilia grave, que representan el 52.5%.

**Gravedad de hemofilia presente en los pacientes atendidos en el servicio.**



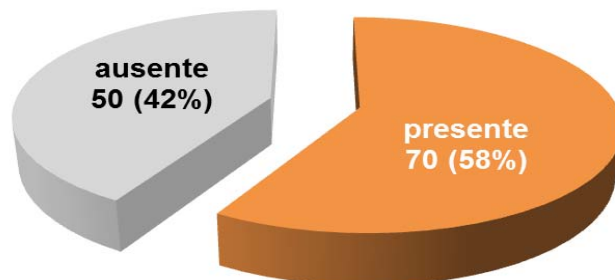
En cuanto al nivel socio-económico, se registraron 88 pacientes de nivel social muy pobre, que representan el 73.3%, 31 pacientes de nivel pobre, que representan el 25.8% y 1 paciente de nivel medio, que representa el 0.9%.

**Nivel socioeconómico dominante de los pacientes atendidos en el servicio.**

Nivel	No.	%
I	88	73.3
II	31	25.8
III	1	.9

La frecuencia de artropatía en la población estudiada fue de 70 casos de los 120, de los cuales 55 pertenecen a la clínica de hemofilia de esta institución y representan el 78.6%, cuya edad promedio es de 13 años.

**Frecuencia de Artropatía en pacientes hemofílicos atendidos en el servicio.**



Pacientes	Presencia de Artropatía	%
<b>120</b>	<b>70</b>	<b>58</b>

De estos 70 casos, 52 corresponden a pacientes hemofilia tipo A, que representan el 74.28%, y 18 corresponden a pacientes hemofilia tipo B, que representan el 25.71%, con lo cual es evidente la presencia de artropatía es mayor en la hemofilia tipo A que en la hemofilia tipo B. De este número de casos con artropatía, 54 tienen un nivel socio-económico muy pobre y representan el 77.14%, 15 tienen un nivel pobre y representan el 21.42%, y sólo 1 tiene un nivel medio, que representa el 1.42%.

Con relación a la gravedad de la hemofilia y presencia de artropatía, de estos 70 casos se registraron 39 con hemofilia grave, que representan al 55.7%, 25 con hemofilia moderada, que representan al 35.7% y 6 con hemofilia leve, que representan el 8.6%. 69 de los casos reciben tratamiento a demanda, los cuales representan el 98.6%. De éstos, 17 pacientes presentan desarrollo de inhibidores contra el factor involucrado, y representan el 24.6%, a su vez, 9 corresponden a inhibidores de alta respuesta, que representan el 52.9%, y 8 a inhibidores de baja respuesta, que representan el 47.1% (ver tabla 1)

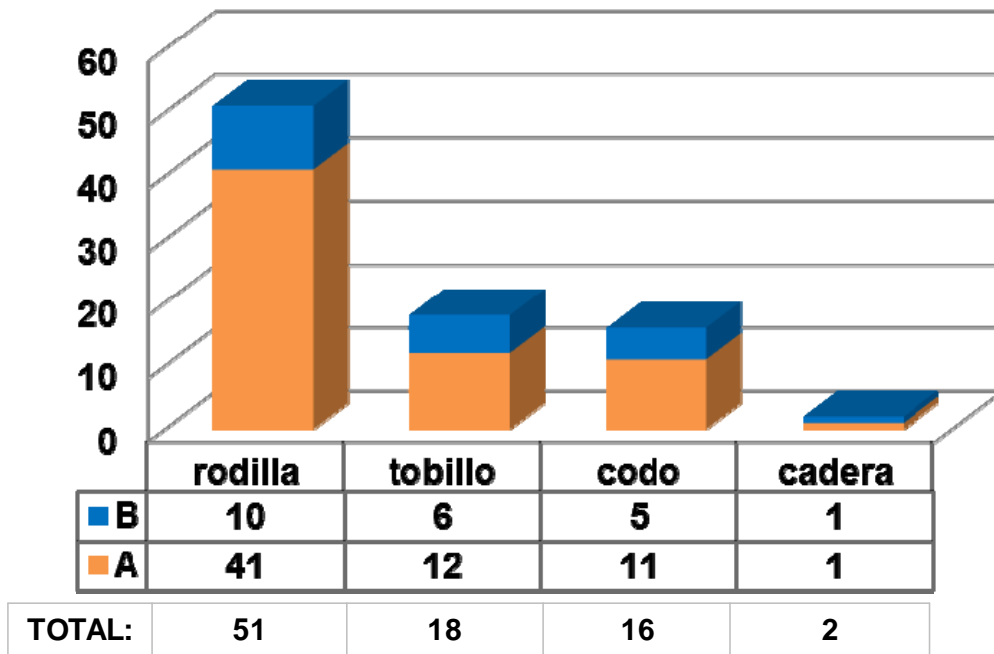
**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA Vs PACIENTES CON ARTROPATIAS, ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

Característica	Pacientes sin artropatía No. (%) 50 (31.7)	Pacientes con artropatía No. (%) 70 (58.3)
Edad - Promedio ( $\pm$ DE)	9.7 ( $\pm$ 5.2)	12 ( $\pm$ 4.8)
Nivel socioeconómico (Valor p = 0.32)		
Uno	34 (68.0)	54 (77.2)
Dos	16 (32.0)	15 (21.4)
Tres	0 (0)	1 (1.4)
Tipo de hemofilia (Valor p = 0.64)		
A	39 (78.0)	52 (74.3)
B	11 (22.0)	18 (25.7)
Severidad (Valor p = 0.06)		
Leve	12 (24.0)	6 (8.6)
Moderada	14 (28.0)	25 (35.7)
Grave	24 (48.0)	39 (55.7)
Manejo (Valor p = 0.02)		
A demanda	44 (88.0)	69 (98.6)
Crioprecipitados/plasma	6 (12.0)	1 (1.4)
Inhibidor* - No. (%)	13 (26.0)	17/69 (24.6)
Tipo de inhibidor (Valor p = 0.47)		
AR	9 (18.0)	9/17 (52.9)
BR	4 (8.0)	8/17 (47.1)
Clinica de hemofilia (Valor p = 0.13)	33 (66.0)	55 (78.6)
Articulación diana - (Valor p = <0.01)	6 (12.0)	40 (57.1)

\*En algunos pacientes no se disponia del dato

Conviene señalar que en los 70 pacientes con artropatía se registraron 87 articulaciones afectadas. Según el tipo de hemofilia, tal como se muestra a continuación.

**TABLA 2. Articulaciones afectadas por la artropatía según el tipo de hemofilia.**



Resulta evidente que la articulación más frecuentemente afectada fue la rodilla, esto en 51 casos y corresponde al 58.62%. Resultó, además, que la rodilla derecha es la más frecuentemente afectada con 24 casos registrados, y 10 casos de afección en rodilla izquierda. El tobillo es la siguiente articulación más afectada, con 18 casos registrados, que representan el 20.68%. El codo es la siguiente articulación más afectada, con 16 casos registrados, que representan el 18.39% y, finalmente, la cadera, con 2 casos registrados, que representan el 2.29%.



**Articulaciones más frecuentemente comprometidas.**

Articulación comprometida	Número casos (%)*
RODILLA	51 (58.62)
Derecha	24 (27.58)
Izquierda	10 (11.49)
Ambas	17 (19.54)
TOBILLO	18 (20.68)
Derecho	11 (12.63)
Izquierdo	3 (3.44)
Ambos	4 (4.59)
CODO	16 (18.39)
Derecho	8 (9.19)
Izquierdo	6 (6.89)
Ambos	2 (2.29)
CADERA	2 (2.29)
Derecha	1 (1.14)
Izquierda	1 (1.14)
Ambas	0 (0)

\* N>70 porque un paciente puede tener más de una articulación comprometida

De la relación entre tipo de hemofilia y articulaciones afectadas, obtenemos lo siguiente:

<b>Asociación entre tipo de hemofilia y articulación afectada</b>			
<b>Articulación afectada</b>	<b>Tipo de hemofilia</b>		<b>Valor p</b>
	<b>Tipo A (n=52)</b>	<b>Tipo B (n=18)</b>	
<b>Rodilla - n (%)</b>	18 (34.6)	8 (44.4)	0.64
<b>Codo - n (%)</b>	5 (9.6)	5 (27.8)	0.11
<b>Tobillo - n (%)</b>	10 (19.2)	2 (11.1)	0.72

Del total de la población estudiada, 113 pacientes reciben tratamiento a demanda y 7 de ellos recibieron crioprecipitados o plasma según el tipo de hemofilia. No se registró ningún paciente en profilaxis, ni primaria ni secundaria, en esta institución.

**Tipo de tratamiento que se brinda a los pacientes en el servicio.**

<b>Tipo</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
<b>Profilaxis</b>	0	0
<b>A demanda</b>	113	94.2
<b>Crioprecipitados / Plasma</b>	7	5.8

En el presente estudio se demuestra una correlación positiva entre la edad y la frecuencia de daño articular, lo cual concuerda con lo publicado por Kar y cols., y por los Centers For Disease Control and Prevention Data, que reportaron mayor afección articular en pacientes con hemofilia grave relacionado, con mayor edad con presencia de articulación diana en 30.7% de los pacientes de 2 a 5 años, 12.7% de 6 a 12 años, 21.2% de 13 a 18 años y 30.4% en mayores de 19 años. Manco-Johnson y cols., estudiaron a 90 niños con hemofilia A encontrando con artropatía el 23% de 1 a 8 años, 73% de 9 a 12 años y 93% de 13 a 16 años.

La mayoría de nuestros pacientes tiene hemofilia A, lo cual coincide con lo reportado en la literatura, la cual, además, señala un mayor número de casos con nivel grave en este tipo de hemofilia. Según lo reportado por Soucie y cols., quienes estudiaron 8950 niños con hemofilia, 80% era tipo A y de éstos en 53% era grave.

De lo anterior se concluye que aquellos pacientes con formas graves de hemofilia fueron más afectados que los pacientes con grados de hemofilia moderada y leve. El porcentaje de factor circulante en los pacientes con hemofilia, aunque bajo, participa activamente en la hemostasia, de tal manera que a mayor porcentaje mejor control del sangrado y menor daño articular, excepto, pues, en los pacientes con hemofilia grave, quienes tienen menos de 1% de actividad. Asimismo, estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar inhibidores contra el factor administrado debido al porcentaje tan bajo o nulo del mismo en el organismo y al estar en contacto con el liofilizado. Esto produce anticuerpos que inhiben la actividad del factor administrado, incrementándose la gravedad de sangrado y disminuyendo la efectividad al tratamiento, por lo que las hemorragias son más frecuentes y, por lo tanto, se da una mayor frecuencia de artropatía.

En este estudio se encontró, mayor afección articular en las formas graves de la enfermedad, lo cual igualmente se correlaciona con lo reportado en la literatura. En estos

pacientes las articulaciones más afectadas son las rodillas, tobillos, codos y cadera. Por otro lado, es importante mencionar que en la población estudiada se registró mayor presencia de artropatía en aquellos con inhibidores de alta respuesta, debido a una ineficaz respuesta al tratamiento.

La mayor y más importante morbilidad del paciente hemofílico es la artropatía, la cual, a pesar de tener un tratamiento oportuno a demanda, está presente e incrementa su frecuencia conforme mayor es la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad. Por ello, es importante considerar en estos niños la profilaxis, a fin de convertirlos de pacientes con hemofilia grave a pacientes con hemofilia moderada, mediante la administración continua para disminuir los episodios de sangrado articular y, por ende, las artropatías.

## CONCLUSIONES

El presente estudio realizado con la finalidad de documentar la frecuencia de artropatía y las características clínicas de los pacientes pediátricos con hemofilia atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se constató lo siguiente:

Primero. Que la frecuencia del daño articular tiene correlación positiva con la edad, es decir, que a mayor edad, mayor es el daño articular. Esto debido a la actividad de las personas, propia a su edad y desarrollo. En la población estudiada se constata en los pacientes de 13 a 18 años, en los cuales es mayor que en los que tienen menos edad.

Segundo. Que la frecuencia de daño articular es mayor en pacientes con hemofilia A, que en pacientes con Hemofilia B. Resultado que concuerda con los aportes de otros estudios al respecto.

Tercero. Que los pacientes con hemofilia grave tienen mayor frecuencia de daño articular que los pacientes con hemofilia moderada y leve. Evidentemente, debido a la gravedad de la hemofilia; pero igualmente aunado al tipo inhibidores que desarrolla el paciente y al pronto diagnóstico y tratamiento. De donde se concluye lo siguiente.

Cuarto. Que la frecuencia de daño articular es mayor en pacientes con hemofilia e inhibidores de alta respuesta. Mientras que en presencia de inhibidores de baja respuesta el tratamiento tiene mayor eficacia, en presencia de inhibidores de alta respuesta la eficacia del tratamiento se reduce.

Quinto. Que la articulación más frecuentemente afectada en pacientes pediátricos con hemofilia es la rodilla. Esto porque es una articulación que ejerce fuerza y soporta el peso del cuerpo.

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

<b>TABLA RESUMEN</b>		
<b>Características clínicas</b>	<b>Hemofilia</b>	
	<b>NÚM.</b>	<b>%</b>
<b>NIVEL SOCIOECONÓMICO</b>		
Pobreza	88	73
Bajo	31	26
Medio	1	1
<b>TIPO DE HEMOFILIA</b>		
A	91	76
B	29	24
<b>GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA</b>		
Leve	18	15
Moderada	39	33
Grave	63	52
<b>TIPO DE TRATAMIENTO</b>		
Profilaxis	0	0
A demanda	113	94
Crioprecipitados / plasma	7	6
<b>INHIBIDORES</b>		
Presentes	30	25
Ausentes	90	75
<b>TIPO DE INHIBIDOR</b>		
Alta respuesta	18	15
Baja respuesta	12	10
<b>CLINICA DE HEMOFILIA</b>		
Derechohabientes	88	73
Consulta externa	32	27
<b>ARTROPATÍAS</b>		
Presentes	70	58
Articulación Diana	40	33
Sin articulación Diana	30	25
<b>TOTALES</b>	<b>120</b>	<b>100</b>

**INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS****FRECUENCIA DE ARTROPATÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_

Número de Expediente: \_\_\_\_\_

- 1.- Edad: \_\_\_\_\_ años
- 2.- Nivel socioeconómico I \_\_\_\_\_ II \_\_\_\_\_ III \_\_\_\_\_ Otro, especificar \_\_\_\_\_
- 3.- Tipo de Hemofilia: A \_\_\_\_\_ B \_\_\_\_\_
- 4.- Gravedad de hemofilia: Leve \_\_\_\_\_ Moderada \_\_\_\_\_ Grave: \_\_\_\_\_
- 5.- Tipo de Tratamiento emplea Profilaxis \_\_\_\_\_ A demanda \_\_\_\_\_ Crioprecipitados/Plasma \_\_\_\_\_
- 6.- Presencia de inhibidor: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- 7.- Tipo de Inhibidor: Alta respuesta \_\_\_\_\_ Baja respuesta \_\_\_\_\_
- 8.- Presencia de articulación diana: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  
- 8.- Localización de la artropatía hemofílica:
  - a. Rodilla Izquierda \_\_\_\_\_ Derecha \_\_\_\_\_ Ambas \_\_\_\_\_
  - b. Tobillo Izquierdo \_\_\_\_\_ Derecho \_\_\_\_\_ Ambos \_\_\_\_\_
  - c. Codo Izquierdo \_\_\_\_\_ Derecho \_\_\_\_\_ Ambos \_\_\_\_\_
  - d. Hombro Izquierdo \_\_\_\_\_ Derecho \_\_\_\_\_ Ambos \_\_\_\_\_
  - e. Otro \_\_\_\_\_ Especificar \_\_\_\_\_

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abrahams TG, Pavlov H, Bansal M, Bullough P. Concentric joint space narrowing of the hip associated with hemosiderotic synovitis (HS) including pigmented villonodular synovitis (PVNS). *Skeletal Radiol* 1988;17:37-45
2. Blanchette, V.S., Mc Cready, M., Achonu, C., Abdoell, M., Rivard, G., Manco-Johnson, M.J. Survey of factor prophylaxis in boys with haemophilia followed in North American haemophilia treatment centres. *Haemophilia* (2003). 9 (suppl 1):19-26.
3. Harold, R., Roberts y Maurreane, Hoffman. Hemofilias A y B. En *Hematología de Williams* (2005). Vol. 2, Capítulo 123. Ed Marban: 1639-1658.
4. Hay, C.R., Baglin T.P., Collins P.W., Hill, F.G., Keling D.M. The diagnosis and management a factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctor Organization (UKHCDO). *Br J Haematol* 2000; 111:78-90.
5. Jiménez H.E. y cols. Manifestaciones clínicas de la hemofilia, en *HEMOFILIA*. Editorial "Prado, 2001; 83- 92.
6. Kar, A., R Mirkasemi. Disability in Indian patients with Haemophilia (2007), 13 398-404.
7. Kern M, Blannchette V Stain AM, et a al. Clinical and cost implications of targer joints in Canadian boys with severe hemophilia *A.J Pediatr* 2004; 145:628-634.
8. Klinge J, Ananyeva N, Hauser C, Saenko E. Hemophilia A- From basic science to clinical practice. *Seminars in thrombosis and hemostasis* (2002), 29.3:309-321.
9. Mainardi, C.L., Levine, P.H., Werb, Z., Harris, E.D. Proliferative synovitis in hemophilia: biochemical and morphologic observations. *Arthritis Rheum* (1978), 21:137-144.



10. Michelle, D. M., Hoots W.R, Pipe S.W. international workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations Haemophilia (2007), 13 (suppl. 1):1-22.
11. Morfini, M., S. Haya G. Tagariello. European Study on Orthopaedic Status of Haemophilia patients with inhibitors.
12. Morris, CJ Blake DR, Wainwright AC, Steven MM. Relationship between iron deposits and tissue damage in the synovium: an ultra structural study. Ann Rheum Dis (1986); 45:21-26.
13. Niiibayashi, H., Shimizu, K., Suzuki, K. et al. Proteoglycan degradation in hemarthrosis Intraarticular, autologous blood injection in rat knees. Acta Orthop Scand (1995); 66:73-79.
14. Pelletier, J-P., Martel-Pelletier, J., Ghandur-mnaymeh, L., Howell, D.S., Frederick Woessner, J. Role of Synovial membrane inflammation in cartilage matrix breakdown in the Pond-Nuki model of osteoarthritis. Rheum (1985); 28:554-561.
15. Raffini L. Manno C. Modern Management of Haemophilic arthropathy. British Journal of Haematology, 136:777-787.
16. Rodríguez, N., Hoots Keith. Advances in Hemophilia: Experimental aspects and therapy Pediatr clin N am 55 (2008) 357-376
17. Rodríguez-Merchan, E. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. Clin Orthop 1997; 343:6-11.
18. Rodríguez-Merchan. Articular Bleeding (Hemarthrosis) in Hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2000.
19. Roosendaal, G., Lefeber, F. Blood-induced Joint Damage in hemophilia. Seminars in thrombosis and hemostasis (2003), 29:1, 37-42.
20. Roosendaal, G., Vianen, M.E., Wenting, M.J.G., et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. J Bone Joint Surg Br (1998); 80-B:540-545.

21. Roosendaal, G., Van Rinsum, A.C., Vianen, M.E., et al. Haemophilic arthropathy resembles degenerative rather than inflammatory joint disease. *Histopathology* (1999); 34:144-153.
22. Roy, S., Ghadially, F.N. Pathology of experimental haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1966; 25:402-415.
23. Windyga, J., Lopaciuk, S., Stefanska, E. et al. Hemophilia in Poland. *Hemophilia* (2006); 12: 52-57.
24. Wong. Y., et al. Long-term major joint outcomes in young adults with haemophilia. *Integrim data from de HGDS. Haemophilia* (2007), 13:387-390.
25. <http://www.wfh.org>