



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

FRECUENCIA DE DAÑO ARTICULAR EN PACIENTES CON
HEMOFILIA DE ACUERDO CON LA EDAD, TIPO, GRAVEDAD Y
PRESENCIA DE INHIBIDORES EN LA CLÍNICA DE HEMOFILIA
DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

DR. ALFONSO RAGNAR TORRES JIMÉNEZ

ASESOR DE TESIS

DRA ADOLFINA BERGES GARCÍA

MÉXICO, D.F. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 AUTONOMA DE MEXICO

Dr. José Luis Matamoros Tapia
Director de Educación e Investigación en salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Jorge E. Menabrito Trejo
Jefe de la División de Pediatría Medica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Mario González Vite
Profesor Titular del curso de Pediatría Medica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Adolfina Berges García
Asesor de tesis
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Alfonso Ragnar Torres Jiménez
Residente de Pediatría Médica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional “La Raza”

DEDICATORIA

A mi amada esposa, Berenice, por acompañarme y apoyarme en todo lo que hago, mi pasado, mi presente y mi futuro te pertenecen, vivo para ti mi amor.

A mi hijo, Luis, por permitirme entrar en su vida y adoptarme como padre, nunca te fallare pequeño.

A mi hija, Silvia Angélica, el día que supe que existías cambiaste mi vida completamente, siempre te voy a cuidar negrita.

A mis padres, Silvia y Angel, porque gracias a sus consejos y cuidados he logrado mis metas, han hecho un excelente trabajo, siempre les voy a estar agradecido.

A mis hermanos, Anneli y Einar, por su apoyo y consejos.

AGRADECIMIENTOS

A mis abuelos, Inés y Delfino, por el gran apoyo que me brindaron durante mis estudios.

A mi familia paterna y materna porque me han enseñado que la unión es lo más importante, y que mientras la tengamos seremos fuertes.

A mis pacientes por permitirme tratarlos y aprender de ellos, eso es un regalo invaluable.

A mis profesores por sus enseñanzas y tiempo.

A mis amigos residentes, Paola, Reyna, Edith, Eunice y Ariel. por su apoyo y compañía, gracias a ustedes se me hizo más sencillo.

A mi amigo Eloy, porque juntos empezamos el viaje por la medicina, gracias por tus consejos.

INDICE

Resumen	5
Marco teórico	6
Justificación.....	12
Objetivo General.....	13
Objetivos Específicos.....	13
Hipótesis.....	14
Material y Métodos.....	15
Diseño.....	16
Análisis Estadístico.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	19
Conclusiones.....	22
Bibliografía.....	23
Cuadros y Figuras.....	25
Anexos.....	33

RESUMEN

FRECUENCIA DE DAÑO ARTICULAR EN PACIENTES CON HEMOFILIA DE ACUERDO CON LA EDAD, TIPO, GRAVEDAD Y PRESENCIA DE INHIBIDORES EN LA CLINICA DE HEMOFILIA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Introducción: La Hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria caracterizada por la deficiencia funcional o cuantitativa del factor VIII (Hemofilia A) o del factor IX (Hemofilia B) de la coagulación. Los problemas más frecuentes de esta patología son las hemorragias en distintas zonas del cuerpo, tales como: hematomas, gingivorragias, epistaxis, hemorragias gastrointestinales, hematuria y hemorragia articular (hemartrosis), siendo esta última la manifestación más típica de la hemofilia y un motivo frecuente de consulta. Cuando la hemartrosis es frecuente y/o intensa, la sinovial no puede reabsorber el sangrado, produciéndose hipertrofia en la misma y resultando lo que se denomina artropatía hemofílica, la cual ocasiona limitación de la actividad hasta la invalidez. Existen ciertas condiciones que aumentan en riesgo de hemartrosis y artropatía hemofílica, como lo son: la hemofilia de tipo A, los grados graves de la enfermedad y la presencia de inhibidor a factor de coagulación.

Objetivo: Conocer la frecuencia de daño articular en pacientes pediátricos con Hemofilia de acuerdo a la edad, tipo, gravedad y presencia de inhibidores, en el servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza.

Material y Métodos: A todo paciente menor de 16 años, con diagnóstico de Hemofilia perteneciente a la Clínica de Hemofilia del servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza IMSS se realizará revisión del expediente para determinar la presencia de artropatía, el tipo y gravedad de la enfermedad, la presencia de inhibidores así como el tipo de tratamiento que reciben.

Análisis estadístico: Las variables cualitativas se resumirán mediante porcentajes y números absolutos, las cuantitativas mediante promedio, y desviación estándar si presentan distribución similar a la curva normal, en caso contrario mediante mediana y cuartiles. Para evaluar la correlación entre las variables cuantitativas se realizará una r de Pearson en caso de distribución normal, o Spearman en caso contrario. Los datos se presentarán en tablas y gráficos.

Resultados: Existe un incremento en la cantidad de articulaciones afectadas directamente proporcional a la edad siendo más frecuente el daño articular en los pacientes de 13 a 15 años ($p=0.000$). En pacientes con hemofilia A grave hubo mayor frecuencia de afección articular respecto a los pacientes con hemofilia moderada, presentando artropatía solo un paciente con hemofilia A leve. De los pacientes con hemofilia A se encontraron afectadas 10.2% de las articulaciones y en los pacientes con hemofilia B 4.3% del total de articulaciones estudiadas. En general la articulación más afectada fue codo seguida de rodilla y tobillo. En los pacientes con hemofilia A e inhibidores la articulación más afectada fue la rodilla seguida de codo, teniendo mayor afectación los pacientes con inhibidores de alta respuesta.

Conclusiones: La frecuencia del daño articular tiene correlación positiva con la edad, es mayor en la hemofilia A, en pacientes con menos de 1% de actividad del factor deficiente y en los que presentan inhibidores.

Palabras clave

Hemofilia, hemartrosis, presencia de inhibidores, edad, gravedad.

MARCO TEORICO

HEMOFILIA

La Hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria caracterizada por la deficiencia funcional o cuantitativa del factor VIII (Hemofilia A) o del factor IX (Hemofilia B) de la coagulación, esto debido a un defecto en los genes que se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma X, por lo que, constituye una enfermedad que se transmite ligada al sexo, clínicamente se manifiesta por la presencia de hemorragias principalmente en músculos y articulaciones, de intensidad variable y de acuerdo al nivel circulante del factor deficiente ^(1,2). Alrededor de 30% de las mutaciones se producen de novo, todos los hijos de los varones hemofílicos afectados son normales mientras que las hijas son obligatoriamente portadoras del defecto. Los hijos de las portadoras tienen 50% de posibilidad de estar afectados y las hijas 50% de posibilidad de ser portadoras ⁽³⁾. De acuerdo a la gravedad de la Hemofilia, se ha clasificado la misma como leve cuando el nivel de actividad del factor se encuentra entre 6 a 40%, moderada cuando está entre 1 a 5% y grave cuando los niveles del factor deficiente son menores de 1% ⁽²⁾. Los pacientes con hemofilia grave presentan hemorragias espontáneas. Sin tratamiento eficaz en los adultos jóvenes se producen hemartrosis recurrentes produciendo artropatía hemofílica crónica, también 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 sin hemorragia. Salvo las hemorragias intracraneales, la muerte súbita 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 infrecuentemente y la enfermedad puede no estar diagnosticada y ser solo descubierta por un excesivo sangrado postoperatorio o secundario a traumatismos ^(3,4).

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 deficiente. 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 que lo neutralizan ⁽⁴⁾, siendo esto la más seria complicación 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 con Hemofilia A moderada a leve y en 3% de los pacientes con Hemofilia B ⁽⁵⁾. La presencia de inhibidores 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 ^(6,2).

ARTROPATIA HEMOFILICA

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 puede ocurrir sangrado espontáneo en las grandes articulaciones, especialmente en rodillas, codos, tobillos, hombros, muñecas y cadera. ⁽⁷⁾ Estos sangrados aparecen generalmente cuando el niño empieza a caminar, debido a factores mecánicos ⁽³⁾. Se puede desarrollar sangrados frecuentes y recurrentes en una misma articulación, denominándose esta como articulación “diana”. Los centros para el tratamiento de la hemofilia en Norteamérica definen a la articulación diana como la que tiene 2, 3 o más hemartrosis en un periodo de 3 a 6 meses. La articulación diana puede eventualmente llevar a deformidad crónica de la articulación con inflamación y dolor severo. ⁽⁸⁾

La hemartrosis a menudo se precede de un aura que consiste en leve malestar que, durante un periodo de minutos a horas se convierte progresivamente en dolor. Habitualmente la articulación se inflama, se torna hipertérmica y presenta limitación de movimientos. Cuando la hemorragia se limita, la sangre se reabsorbe y los síntomas disminuyen en un periodo de varios días. Las hemorragias repetidas 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 atrofia muscular y contracturas de las partes blandas. Por rayos X se puede evidenciar áreas de osteoporosis y quistes óseos subcondrales con una progresiva pérdida del espacio articular. Si la hemartrosis se trata precozmente la articulación tendrá menos riesgo de daño. ⁽³⁾

Los sangrados repetidos en una articulación llevan a hipertrofia de la sinovial, la cual se engruesa y se pliega, limitando la movilidad articular y favoreciendo la tendencia a hemorragias repetidas. Debido a las hemartrosis recurrentes, ocurren cambios específicos en el cartílago y la sinovial que finalmente generan la destrucción de la articulación; a este proceso se le denomina artropatía hemofílica, la cual es la causa más común de morbilidad en pacientes hemofílicos y tiene un gran impacto en su calidad de vida y por lo general se hace evidente a edad temprana. Esto contrasta con otras enfermedades musculoesqueléticas como son la osteoartritis y la artritis reumatoide que aparecen en edades más avanzadas. ⁽⁹⁾

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 en pacientes con hemofilia sea diferente al de las personas sanas. Hay 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 cuantos episodios de sangrado son necesarios para iniciar el daño irreversible en el tejido sinovial y en el cartílago. ⁽¹⁰⁾

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. ⁽¹⁰⁾

Roy y cols. 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. ^(11,12) 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, contribuyendo esto a la inflamación en la sinovial. Esta inflamación puede llevar al daño en la articulación que se hace evidente después del

primer episodio de sangrado. ⁽¹³⁾ La hemosiderina en la sinovia 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 esto la sinovial aparece macroscópicamente café. En general la imagen morfológica de la sinovial difiere con la edad del paciente y probablemente se correlaciona con el número de hemorragias intraarticulares. ^(10,14) La acumulación de hierro, como producto de degradación de la hemoglobina, estimula directamente la proliferación de los sinoviocitos y atraer células inflamatorias, con la subsecuente producción de enzimas y citocinas que tienen la habilidad de inhibir la formación de matriz cartilaginosa debido a la producción de mediadores catabólicos, que pueden llevar a la destrucción del cartílago articular. ^(15, 16)

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 estos. A mayor plazo se manifiestan los cambios histológicos y macroscópicos. ^(17,18)

El tratamiento de la artropatía requiere de la administración temprana del factor deficiente, analgesia y reposo. El objetivo de la administración de factor es llevar a una hemostasia normal (niveles de factor de 30 a 50%) con el que la hemorragia pueda detenerse. El tratamiento en los pacientes que desarrollan sinovitis crónica y artropatía puede ser conservador para minimizar el sangrado o controlar el dolor, este debe ser considerado previo a realizar tratamiento quirúrgico. La cirugía debe de realizarse solamente en centros que tienen ortopedistas expertos en pacientes con hemofilia. Además se debe de asegurar la existencia de factor para reponer en el postoperatorio y en la rehabilitación. ^(19,20)

Wong y cols evaluaron durante 7 años las articulaciones de 29 pacientes con edad media de 17 años, demostrándose que los pacientes hemofílicos con articulaciones anormales en

la adolescencia son más propensos a desarrollar anomalías en el rango de movimiento que sinovitis, la articulación más afectada fue el tobillo y los pacientes con inhibidores tuvieron más afección articular y más cambios progresivos comparados con los que no tienen inhibidores. ⁽²¹⁾ Windyga reportó que la articulación más afectada era la rodilla y que los pacientes con altos títulos de inhibidores 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. ⁽²²⁾

En India Kar y cols. realizaron un estudio donde se revisó la prevalencia y los factores de riesgo para discapacidad en 148 pacientes con Hemofilia A grave. Los pacientes se dividieron en 3 grupos de edad 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 ($p= 0.000$). con nivel socioeconómico bajo; y esta asociación fue menor en pacientes que tenían acceso al liofilizado de factor VIII comparado con los que usaron crioprecipitados. ⁽²³⁾

En el estudio Europeo se evaluó el estado ortopédico de 128 pacientes hemofílicos 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 deambulación, así como mayor frecuencia de afección articular en rodillas, tobillos y codos en pacientes con inhibidores. Además estos pacientes tuvieron mayor proporción de dolor articular y disminución de la movilidad. ⁽²⁴⁾

Melissa Kern y cols. realizaron en Canadá un estudio de 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. Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento a demanda cuando desarrollaron la articulación diana. En los 16 niños se desarrollaron un total de 39 articulaciones diana con promedio de 2.4, el tobillo y el codo fueron las articulaciones más afectadas. La media de edad de la primera articulación diana fue 53 meses. El promedio de factor VIII utilizado fue el doble en el año posterior al desarrollo de la articulación diana de 786 a 1454 UI/kg/año. Esto

representa 116% de incremento de la dosis de factor cuando se desarrolla articulación diana. ⁽²⁵⁾

La experiencia publicada por Jiménez y cols en niños hemofílicos del servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza reporta por orden de frecuencia afección articular en rodillas, hombros, tobillos, codo y cadera, siendo la hemartrosis de tobillo más frecuente en el lactante y en el adolescente, y la de rodilla en la 2da y 3era décadas de la vida; ya que, estas articulaciones soportan más peso, tienen mayor cantidad de tejido sinovial, carecen de músculos que recubren la articulación y contrarrestan las fuerzas rotatorias y angulares a las que se someten con frecuencia. ⁽²⁶⁾

El motivo de realizar el presente estudio nace del hecho de conocer la frecuencia de artropatías en pacientes con hemofilia y los aspectos a los que se podrían relacionar directamente y así poder dirigir una intervención adecuada para evitarla.

JUSTIFICACION

La manifestación clínica más frecuente en los pacientes con hemofilia A y B son las hemorragias a nivel articular y son la causa principal de morbilidad e incapacidad. En la Clínica de Hemofilia del Servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza se tiene un total de 158 pacientes de los cuales se estudio la frecuencia del daño articular en relación a la edad, al tipo de Hemofilia, gravedad y presencia de inhibidor. Consideramos que el realizar un estudio en nuestra población pediátrica con Hemofilia aportará conocimiento sobre la cantidad de artropatías de acuerdo con la gravedad y tipo de hemofilia, cual es la articulación que se afecta con más frecuencia y la relación de la presencia o no de inhibidores.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Conocer la frecuencia de daño articular en pacientes con Hemofilia de acuerdo a la edad, tipo, gravedad y presencia de inhibidores

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.1 Conocer la frecuencia de daño articular en pacientes con Hemofilia en diferentes grupos de edad.
- 1.2 Conocer la frecuencia de daño articular en pacientes con Hemofilia A o B.
- 1.3 Conocer la frecuencia de daño articular en pacientes pediátricos con Hemofilia leve
- 1.4 Conocer la frecuencia de daño articular en pacientes pediátricos con Hemofilia moderada
- 1.5 Conocer la frecuencia de daño articular en pacientes pediátricos con Hemofilia grave
- 1.6 Conocer la frecuencia de daño articular en pacientes pediátricos con Hemofilia y presencia de inhibidor.
- 1.7 Conocer cuáles son las articulaciones más frecuentemente afectadas en pacientes pediátricos con Hemofilia

HIPOTESIS

En pacientes pediátricos hemofílicos con mayor edad, hemofilia grave, de tipo A y con presencia de inhibidores es más frecuente el daño articular que en aquellos con menor edad, hemofilia moderada y leve, de tipo B y sin inhibidores.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

Una vez que se autorizo el protocolo por el comité Local de investigación en salud de esta UMAE con el numero R-2009-3502-70, se inicio un estudio transversal descriptivo en los pacientes de la clínica de hemofilia del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza IMSS. Se incluyeron pacientes menores de 16 años con diagnostico de hemofilia, que contaran con expediente clínico.

Se revisaron expedientes de pacientes menores de 16 años con diagnostico de Hemofilia, registrándose en la hoja de recolección de datos identificación del paciente, edad actual, fecha y edad de diagnostico, antecedentes heredofamiliares, tipo y gravedad de la hemofilia, inicio y tipo de tratamiento, Artropatías, localización de las mismas, y número total de articulaciones afectadas (Anexo 1).

DISEÑO

Transversal descriptivo.

ANALISIS ESTADISTICO

Las variables cualitativas se resumen mediante porcentajes y números absolutos, las cuantitativas en medianas. Para evaluar la correlación entre las variables cuantitativas se realizó una r de Spearman. Los datos se presentan en cuadros y figuras.

RESULTADOS

De un total de 158 pacientes de la clínica de hemofilia del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza se incluyeron 132 pacientes. El resto de los pacientes se excluyeron porque no se contaba con el expediente clínico.

La mediana de edad fue de 9 años, con un mínimo de 1 año y máximo de 15 años.

De los pacientes estudiados 109 (82.6%) fueron de tipo A y 23 (17.4%) de tipo B.

De acuerdo a la gravedad en los pacientes con hemofilia A se registro al 16% con hemofilia leve, 30% con hemofilia moderada y 54% con hemofilia grave; y en los pacientes con hemofilia B 30% de grado moderado y 70% grave sin encontrarse en este tipo pacientes con grado leve. (FIG 1)

El 54% de los pacientes contaba con antecedentes heredofamiliares de hemofilia.

22 pacientes presentaron inhibidores: 7 de baja respuesta y 15 de alta respuesta correspondiendo la mayoría de ellos a hemofilia tipo A. (cuadro 1)

125 pacientes reciben liofilizado de factor deficiente a demanda y 7 de ellos en programa de profilaxis primaria.

Como se demuestra en el cuadro 2 hay un incremento en la cantidad de articulaciones afectadas directamente proporcional a la edad, siendo más frecuente el daño articular en los pacientes de 13 a 15 años (FIG 3). La r de Spearman en cuanto a la edad y el total de las articulaciones afectadas fue de 0.454 con una significancia de 0.000 ($r=0.454$, $p=0.000$). La articulación que con mayor frecuencia se encontró afectada fue codo (43%), seguido de rodilla (39%), tobillo (17%) y hombro (1%). (FIG 2 y 4)

En cuanto a edad y afección de rodilla se obtuvo una $r=0.319$ ($p=0.000$), en edad y afección de codo $r=0.427$ ($p=0.000$).

También existió correlación positiva en cuanto a la gravedad de la hemofilia y el total de articulaciones afectadas con una $r=0.344$ ($p=0.000$), siendo para codo: $r=0.240$ ($p=0.000$) y para rodilla $r=0.216$ ($p=0.013$).

Como era de esperarse en pacientes con hemofilia A grave hubo mayor frecuencia de afección articular respecto a los pacientes con hemofilia moderada, presentando artropatía solo un paciente con hemofilia A leve. La articulación más afectada en los pacientes con hemofilia A grave y moderada fue codo. La articulación menos afectada fue hombro. No se encontró afección en cadera y muñecas.

En los pacientes con hemofilia B también se encontró mayor afección de codo, seguido de rodilla, sin encontrarse comprometidas el resto de las articulaciones.

En general la rodilla más afectada fue la derecha y el codo más afectado fue el del lado izquierdo.

En los pacientes con hemofilia A e inhibidores la articulación mas afectada fue la rodilla (18) seguida de codo (16), teniendo mayor daño los pacientes con inhibidores de alta respuesta. El único paciente en que se encontró afección de hombro la cual fue bilateral presentaba hemofilia A con inhibidores de AR. Los 2 pacientes que presentaron 5 articulaciones afectadas presentaban hemofilia A con inhibidores de alta respuesta. En los pacientes con hemofilia B e inhibidores no se encontró artropatía.

En cuanto a presencia de inhibidores y total de articulaciones afectadas hubo $r=0.237$ ($p=0.006$), con presencia de inhibidores y rodilla: $r=0.324$ ($p=0.000$) y en afección de hombro con inhibidores: $r=0.207$ ($p=0.017$).

De los pacientes con hemofilia A se encontraron afectadas 10.2% de las articulaciones y en los pacientes con hemofilia B 4.3% del total de articulaciones estudiadas.

DISCUSION

En los pacientes hemofílicos que presentan hemartrosis ocurren cambios locales que provocan lesión articular, los cuales a menudo se preceden de un aura que consiste en leve malestar que, durante un periodo de minutos a horas se convierte progresivamente en dolor. Habitualmente la articulación se inflama, se torna hipertérmica y presenta limitación de movimientos. Cuando la hemorragia se limita, la sangre se reabsorbe y los síntomas disminuyen en un periodo de varios días. Las hemorragias repetidas 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 atrofia muscular y contracturas de las partes blandas. ⁽³⁾ 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. ⁽¹⁰⁾

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 ($p=0.000$) 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 3.7% 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. ^(23,28,30)

La mayoría de nuestros pacientes tienen Hemofilia A, lo cual coincide con lo reportado en la literatura, la gravedad también concuerda siendo en nuestro grupo de estudio 56% con menos de 1% de actividad y según lo reportado por Soucie y cols quienes estudiaron 8950 niños con hemofilia, de los cuales 80% eran tipo A y de estos 53% tenían la forma grave de la enfermedad. ⁽³¹⁾

De acuerdo a la gravedad de la Hemofilia, aquellos pacientes con formas graves fueron más afectados que los pacientes con 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 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, finalmente extraño para dicho organismo, se producen aloanticuerpos 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, hay mayor frecuencia de artropatía. ⁽²⁹⁾

En nuestro estudio encontramos mayor afección articular en las formas graves de la enfermedad lo cual se correlaciona con lo reportado en la literatura, en estos pacientes las articulaciones más afectadas son las rodillas, codos y tobillos, siendo poco frecuentes la afección de caderas y hombros lo cual también concuerda con nuestro estudio. ^(7, 27) Además estas articulaciones tienen mayor protección por su estructura y musculatura lo cual contribuye a su protección.

Hubo también en nuestros pacientes mayor frecuencia de artropatía en aquellos con inhibidores de alta respuesta en comparación a los que tenían inhibidores de baja respuesta, esto es debido a una ineficaz respuesta al tratamiento lo que resulta en el desarrollo de articulaciones diana, y no por aumento en los episodios de sangrado. ⁽²⁹⁾

En el grupo de pacientes de 0 a 3 años no se encontró artropatía, en este se incluyeron 14 pacientes de los cuales 6 se encontraban en profilaxis primaria y el resto en tratamiento a demanda, aunque todavía no presentaban artropatía crónica, en el estudio publicado por Dutchy y cols refiere que la mediana de edad en que ocurre el primer sangrado articular es a los 2.2 años y que el 90% de los pacientes con hemofilia ya tiene al menos una hemartrosis a los 4.4 años. Manco-Johnson y cols encontraron que la primera hemartrosis ocurría a una edad media de 17 meses en pacientes con hemofilia A grave y a los 27 meses el 90% tenía por lo menos una hemartrosis. ⁽³¹⁾

La articulación más frecuentemente afectada en el grupo general fue codo, seguido de rodilla, tobillo y hombro. No hubo en los pacientes estudiados afección de caderas ni muñeca, la preferencia por las articulaciones de codo, rodilla y tobillo resulta difícil de entender y se han considerado factores mecánicos. ^(3, 27)

En los pacientes de 4 a 6 años encontramos que la artropatía más frecuente fue de rodilla y codo con la misma frecuencia, seguida de Tobillo. En el grupo de 7 a 9 años la articulación más afectada fue Codo, seguido de rodilla y tobillo, en el de 10 a 12 años fue Codo, Rodilla, tobillo, Hombro, y en el grupo de 13 a 15 años: Codo, rodilla y tobillo.

De acuerdo a la gravedad en Hemofilia A leve solo 1 paciente con afección unilateral de codo; en grado moderado de acuerdo a frecuencia: codo, Rodilla y Tobillo; y en grave Rodilla, Codo y Tobillo, y un paciente con afección bilateral de hombro el cual tiene inhibidores de alta respuesta presentando además artropatía de ambas rodillas y un tobillo.

En Hemofilia B de acuerdo a gravedad (no hay pacientes con hemofilia B leve), en la forma moderada un paciente con afección bilateral de Rodilla, resto de articulaciones sin artropatía. En la forma grave por orden de frecuencia: Codo y rodilla.

Encontramos que la articulación más afectada fue codo, seguida de rodilla, tobillo y hombro, lo que contrasta con los resultados publicados por Jiménez y Cols quienes en 2001 reportaron en su grupo de estudio que la articulación más afectada era rodillas, hombro, tobillos, codo y cadera. ⁽²⁶⁾

La mayor y mas 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 a la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad, por lo cual es importante considerar en estos niños la profilaxis primaria para proporcionarles dosis bajas y continuas del factor deficiente disminuyendo así las hemartrosis y sus efectos a largo plazo.

CONCLUSIONES

La frecuencia del daño articular tiene correlación positiva con la edad, es mayor en la hemofilia A, en pacientes con menos de 1% de actividad del factor deficiente y en los que presentan inhibidores.

La frecuencia de daño articular en pacientes con hemofilia es mayor en pacientes del grupo de 12 a 15 años de edad.

La frecuencia de daño articular es mayor en pacientes con hemofilia A que en pacientes con hemofilia B

Los pacientes con hemofilia grave tienen mayor frecuencia de daño articular que los pacientes con hemofilia moderada y leve.

La frecuencia de daño articular es mayor en pacientes con hemofilia e inhibidores de alta respuesta.

La articulación más frecuentemente afectada en pacientes pediátricos con hemofilia es el codo.

BIBLIOGRAFIA

1. Martínez E. Abordaje medico de la hemofilia Gac Méd Méx Vol.140, Suplemento No. 3, 2004 S133-S135
2. 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
3. Harold R Roberts y Maurreane Hoffman. Hemofilias A y B; en hematologia de Williams. 2005 vol 2 capitulo 123 ed Marban : 1639-1658
4. Rodriguez N, Hoots Keith. *Advances in Hemophilia: Experimental aspects and therapy. Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 357-376
5. Michelle D. M, Hoots W.K, Pipe S.W. international workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* (2007), 13 (suppl. 1) 1-22
6. Hay CR, Baglin TP, Collins PW, Hill FG, Keeling DM. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors_ Organization (UKHCDO). *Br J Haematol* 2000; 111: 78–90.
7. Rodriguez-Merchan E. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop* 1997;343:6-11
8. Blanchette VS, McCreedy M, Achonu C, Abdoell M, Rivard G, Manco-Johnson MJ. A survey of factor prophylaxis in boys with haemophilia followed in North American haemophilia treatment centres. *Haemophilia* 2003;9(suppl 1):19-26
9. Madhok R, York J, Sturrock RD. Haemophilic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:588–591
10. Roosendaal G, Lafeber F. Blood-induced Joint damage in hemophilia. *Seminars in thrombosis and hemostasis* (2003), 29:1, 37-42
11. Roy S, Ghadially FN. Pathology of experimental haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1966;25:402–415
12. Mainardi CL, Levine PH, Werb Z, Harris ED. Proliferative synovitis in hemophilia: biochemical and morphologic observations. *Arthritis Rheum* 1978;21:137–144
13. Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Ghandur-Mnaymneh L, Howell DS, Frederick Woessner J. Role of synovial membrane inflammation in cartilage matrix breakdown in the Pond-Nuki model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28:554–561
14. 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
15. 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
16. Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJG, et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80-B:540–545
17. Roosendaal G, Van Rinsum AC, Vianen ME, et al. Haemophilic arthropathy resembles degenerative rather than inflammatory joint disease. *Histopathology* 1999;34:144–153

18. Niibayashi 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
19. Raffini L, Manno C. Modern management of Haemophilic arthropaty. *British Journal of Haematology*, 136, 777-787.
20. Rodriguez-Merchan. Articular Bleeding (Hemarthrosis) in hemophilia. World Federation of Hemophilia. 2000.
21. Y Wong. Long-term mayor joint outcomes in Young adults with haemophilia : interim data from de HGDS. *Haemophilia* (2007), 13, 387-390.
22. Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E et al.. Hemophilia in Poland. *Hemophilia* 2006; 12: 52–7.
23. A. Kar, R Mirkasemi. Disability in Indian patients with Haemophilia. *Haemophilia* (2007), 13, 398-404
24. M. Morfinni, S. Haya, G. Tagariello. European Study on Orthopaedic Status of Haemophilia patients whit inhibitors.
25. Kern M, Blanchette V, Stain AM, et al. Clinical and cost implications of target joints in Canadian boys with severe hemophilia A. *J Pediatr* 2004; 145:628-634.
26. Jimenez H.E. y cols. Manifestaciones clínicas de la hemofilia, en HEMOFILIA. Editorial Prado, 2001; 83-92.
27. Jansen WD y cols. Understanding haemophilic arthropaty: An exploration of current open issues. *British Journal of Haematology*. 2008: 143; 632-640.
28. Dunn AL. Management and prevention of recurrent hemarthrosis in patients with hemophilia. *Curr Opin Hematol* 2005; 12: 390-394.
29. Lusher JM. Inhibitor antibodies to factor VIII and factor IX: Management. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* vol 26 No 2, 2000
30. Hoots WK. Pathogenesis of haemophilic sinovitis: Clinical aspects. *Haemophilia*. 2007: 13 (suppl 3) 4-9.
31. Soucie JM. Joint range-of-motion limitations among Young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood*. 2004: 103 (7); 2467-2473.

CUADRO No 1

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

MEDIANA DE EDAD EN AÑOS		9	
	N	%	
TIPO DE HEMOFILIA			
A	109	82.6	
B	23	17.4	
GRAVEDAD DE HEMOFILIA			
Leve	18	13.3	
Moderada	40	30.6	
Grave	74	56.1	
ANTECEDENTE FAMILIAR DE HEMOFILIA			
SI	72	54.5	
NO	60	45.5	
TIPO DE TRATAMIENTO			
Profilaxis primaria	7	5.3	
A demanda	125	94.7	
PRESENCIA DE INHIBIDORES			
Sin inhibidores	110	83.3	
De baja respuesta	7	5.3	
De alta respuesta	15	11.4	

CUADRO 2

DAÑO ARTICULAR EN PACIENTES PEDIATRICOS CON HEMOFILIA DE ACUERDO A GRUPO DE EDAD

ARTICULACION AFECTADA	EDAD EN AÑOS				
	0-3	4-6	7-9	10-12	13-15
RODILLA					
Sin afección	14	17	21	18	17
Izquierda	0	1	7	2	5
Derecha	0	4	4	4	9
Ambas	0	0	0	2	7
TOBILLO					
Sin afección	14	20	26	22	31
Izquierda	0	1	4	1	3
Derecha	0	1	0	1	2
Ambos	0	0	2	2	2
CODO					
Sin afección	14	18	20	15	15
Izquierdo	0	0	5	4	7
Derecho	0	3	5	4	7
Ambos	0	1	2	3	9
HOMBRO					
Sin afección	14	22	32	25	38
Izquierdo	0	0	0	0	0
Derecho	0	0	0	0	0
Ambos	0	0	0	1	0

CUADRO No 3

DAÑO ARTICULAR DE ACUERDO A GRAVEDAD EN PACIENTES CON HEMOFILIA A

GRAVEDAD DE HEMOFILIA	LEVE	MODERADA	GRAVE
RODILLA			
Sin afección	18	19	31
Izquierdo	0	7	8
Derecho	0	7	11
Ambas	0	0	8
TOBILLO			
Sin afección	18	27	45
Izquierda	0	4	5
Derecha	0	2	2
Ambas	0	0	6
CODO			
Sin afección	16	19	30
Izquierdo	0	6	7
Derecho	1	5	9
Ambos	0	3	12
HOMBRO			
Sin afección	18	33	57
Izquierdo	0	0	0
Derecho	0	0	0
Ambos	0	0	1

CUADRO No 4

DAÑO ARTICULAR DE ACUERDO A GRAVEDAD EN PACIENTES CON HEMOFILIA B

GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA	LEVE	MODERADA	GRAVE
RODILLA			
Sin afección	0	6	13
Izquierdo	0	0	0
Derecho	0	0	3
Ambas	0	1	0
TOBILLO			
Sin afección	0	7	16
Izquierda	0	0	0
Derecha	0	0	0
Ambas	0	0	0
CODO			
Sin afección	0	6	10
Izquierdo	0	1	2
Derecho	0	0	4
Ambos	0	0	0
HOMBRO			
Sin afección	0	7	16
Izquierdo	0	0	0
Derecho	0	0	0
Ambos	0	0	0

CUADRO No 5

DAÑO ARTICULAR EN PACIENTES PEDIATRICOS CON HEMOFILIA A Y PRESENCIA DE INHIBIDORES

	SIN INHIBIDOR	INHIBIDOR BR	INHIBIDOR AR
RODILLA			
Sin afección	62	2	4
Izquierdo	9	3	3
Derecho	12	2	4
Ambas	5	0	3
TOBILLO			
Sin afección	75	5	10
Izquierda	5	1	3
Derecha	4	0	0
Ambas	4	1	1
CODO			
Sin afección	55	2	9
Izquierdo	10	2	1
Derecho	14	0	1
Ambos	9	3	3
HOMBRO			
Sin afección	88	7	13
Izquierdo	0	0	0
Derecho	0	0	0
Ambos	0	0	1

CUADRO No 6

DAÑO ARTICULAR EN PACIENTES PEDIATRICOS CON HEMOFILIA B Y PRESENCIA DE INHIBIDORES

	SIN INHIBIDOR	INHIBIDOR BR	INHIBIDOR AR
RODILLA			
Sin afección	18	0	1
Izquierdo	0	0	0
Derecho	3	0	0
Ambas	1	0	0
TOBILLO			
Sin afección	22	0	1
Izquierda	0	0	0
Derecha	0	0	0
Ambas	0	0	0
CODO			
Sin afección	15	0	1
Izquierdo	3	0	0
Derecho	4	0	0
Ambos	0	0	0
HOMBRO			
Sin afección	22	0	1
Izquierdo	0	0	0
Derecho	0	0	0
Ambos	0	0	0

FIGURA 1

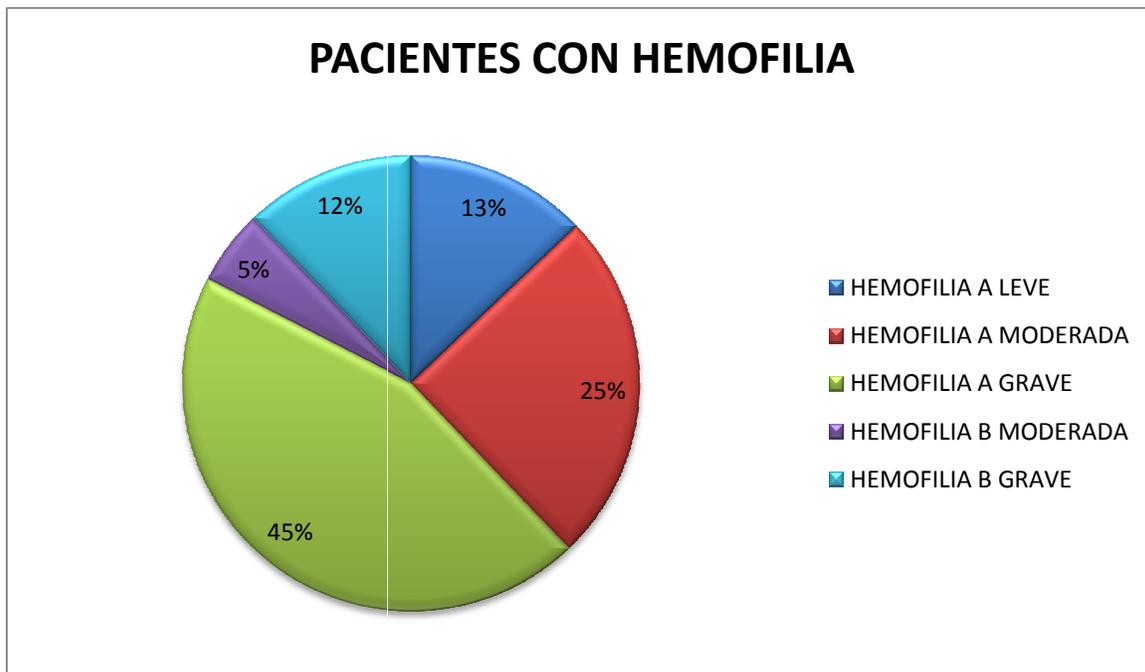


FIGURA 2

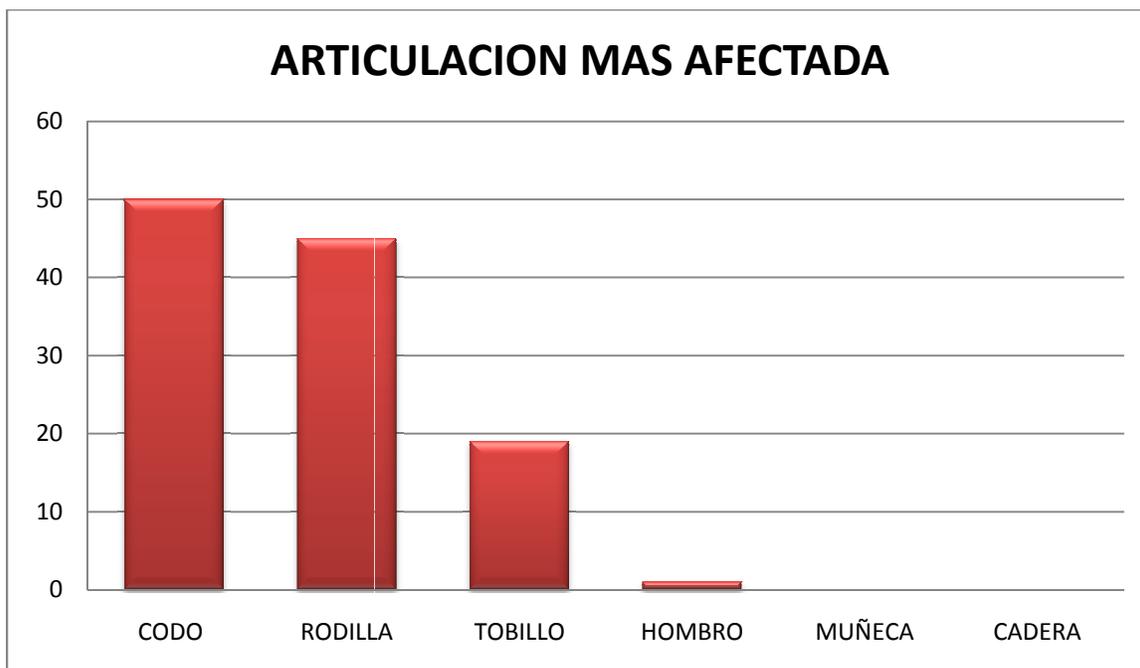


FIGURA 3

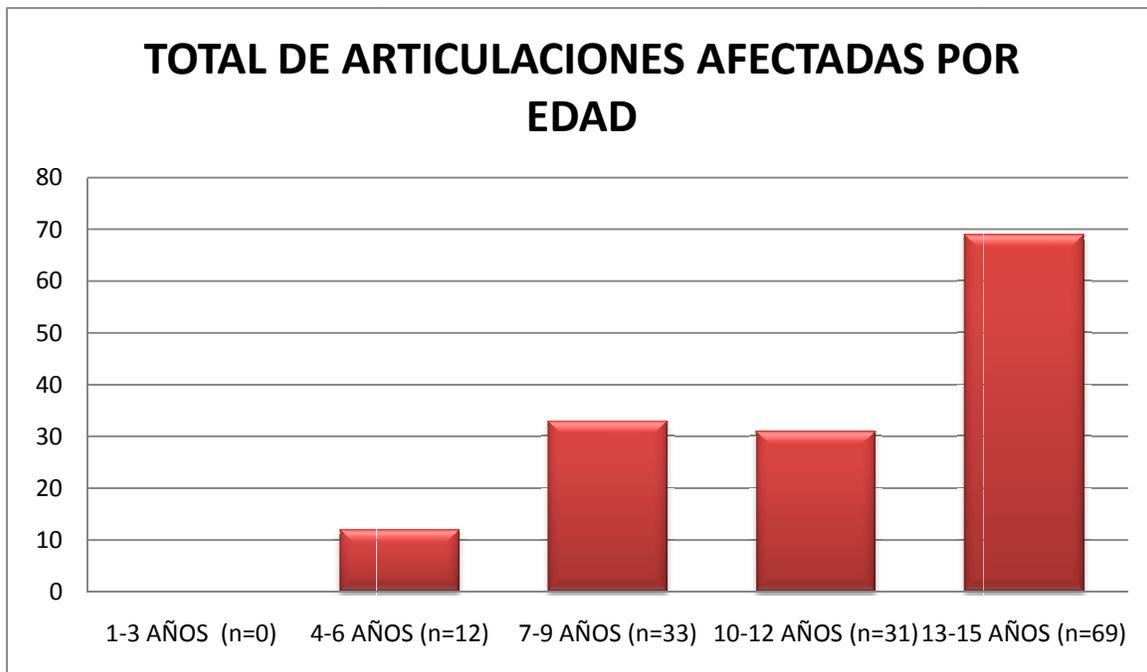
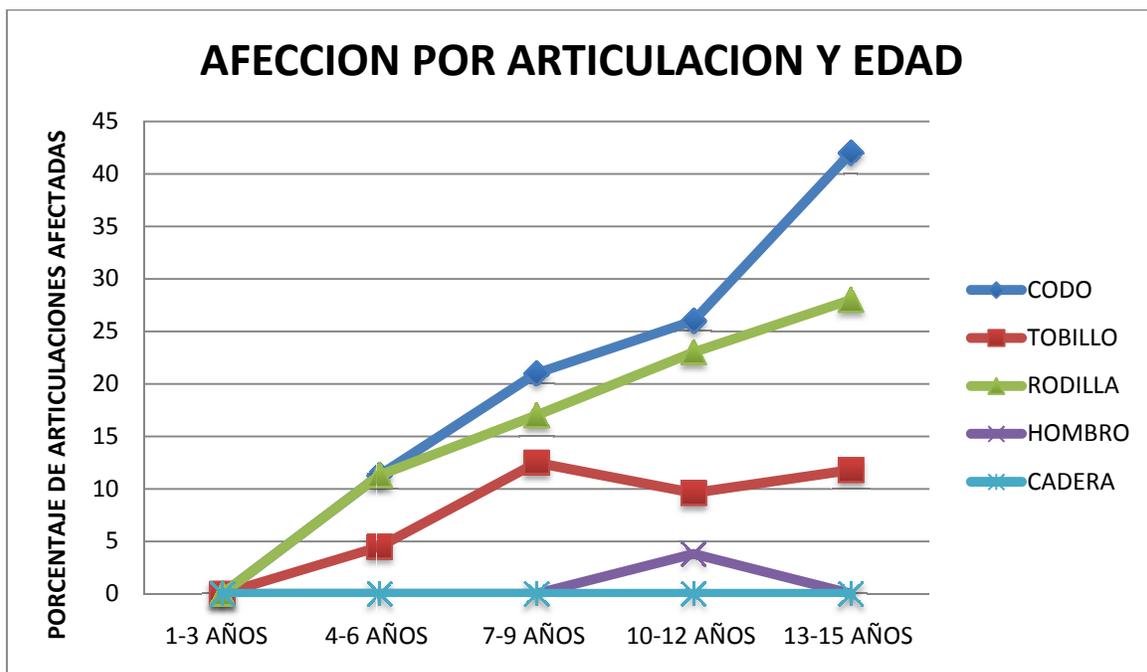


FIGURA 4



ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre			
NSS		Edad	

ANTECEDENTES FAMILIARES DE HEMOFILIA

SI		NO	
-----------	--	-----------	--

TIPO DE HEMOFILIA

Hemofilia A		Hemofilia B	
--------------------	--	--------------------	--

Leve		Moderada		Grave	
-------------	--	-----------------	--	--------------	--

Tipo de tratamiento

Profilaxis primaria por edad		Profilaxis primaria por primer evento	
Profilaxis secundaria		Tratamiento a demanda	

ARTROPATIAS

RODILLA	I	D	CODO	I	D
TOBILLO	I	D	HOMBRO	I	D
MUÑECA	I	D	CADERA	I	D
OTRAS	I	D	ESPECIFICAR	I	D

TOTAL DE ARTICULACIONES AFECTADAS	
PRESENCIA DE INHIBIDORES	

NECESIDAD DE AYUDA PARA CAMINAR

BASTON		SILLA DE RUEDAS	
---------------	--	------------------------	--