

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ
GARZA
SERVICIO HEMATOLOGIA PEDIATRICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**



REGISTRO 2016-3502-139

TITULO:

**ESTADO ARTICULAR EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA TIPO
A Y B ATENDIDOS EN LA CLÍNICA DE HEMOFILIA DEL CMN LA RAZA**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

PRESENTA

**DRA. SUSANA DEL CARMEN VALERIO MUÑOZ
RESIDENTE DE 6TO AÑO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA DEL HG
CMN LA RAZA**

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. BERENICE SÁNCHEZ JARA

INVESTIGADOR ASOCIADO

DRA. MARÍA GUADALUPE ORTIZ TORRES

CIUDAD DE MEXICO, MEXICO, A 27 DE FEBRERO DEL 2017

HOJA DE FIRMAS

**DRA MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
ENCARGADA DE DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**

**DRA ELVA JIMENEZ HERNANDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**DRA BERENICE SANCHEZ JARA
PROFESORA ADJUNTA DEL CURSO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
ASESOR RESPONSABLE**

**DRA GUADALUPE ORTIZ TORRES
ASESOR ASOCIADO**

**DRA SUSANA DEL CARMEN VALERIO MUÑOZ
RESIDENTE DE 6TO AÑO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

ÍNDICE

| | |
|--------------------------------|----|
| Resumen. | 5 |
| Antecedentes. | 7 |
| Justificación. | 16 |
| Planteamiento del problema. | 17 |
| Pregunta de investigación. | 17 |
| Objetivos. | 18 |
| Hipótesis. | 18 |
| Material y Métodos. | 19 |
| Variables. | 15 |
| Criterios de seleccion | 20 |
| Análisis estadístico. | 24 |
| Aspectos éticos. | 24 |
| Resultados. | 25 |
| Analisis | 29 |
| Conclusiones. | 31 |
| Bibliografía. | 32 |
| Anexos. | |
| *Consentimiento informado | 34 |
| *Hoja de recolección de datos. | 35 |
| *Cronograma de actividades. | 37 |

AGRADECIMIENTOS

Gracias A Dios por permitirme y disfrutar a mi familia, gracias a mi familia por apoyarme en cada decisión y proyecto, gracias a la vida porque cada día me demuestra lo hermosa y justa que es, gracias a mis profesores en especial a la Dra Elva Jiménez Hernández, un maravilloso ejemplo de calidad como humano y profesionista y a la Dra Berenice Sánchez Jara quien siempre me brindó su apoyo. Agradezco a mis amigos porque siempre me apoyaron en esta difícil pero satisfactoria etapa y en especial a nuestros pacientes, los cuales son seres maravillosos que nos permiten aprender en todos los aspectos, es sin duda alguna un honor ser parte de este difícil camino que les toco andar, pero que lo hacen sin perder la fe, esperanza y amor.

Mil gracias.

RESUMEN

TITULO: Estado articular actual en pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B atendidos en la clínica de hemofilia del CMN La Raza.

INTRODUCCION La hemofilia es la segunda coagulopatía congénita mas frecuente a nivel mundial, la cual muestra un patrón de herencia ligado al cromosoma X, expresándose en su mayoría con un fenotipo severo el cual se manifiesta principalmente con hemartrosis, que pueden condicionan daño articular, encontrando que hasta el 83% de los pacientes durante su vida van a presentar algún grado de hemartrosis

JUSTIFICACION: En México hasta enero del 2016 se tenían registrados 5221 casos tanto de Hemofilia A y B, los cuales en caso de no contar con seguimiento y manejo adecuado pueden presentar secuelas importantes principalmente asociadas a artropatía hemofílica, por lo que es importante investigar el estado articular de los pacientes pediátricos con hemofilia atendidos en la clínica, con el fin de revalorar posteriormente el manejo profiláctico y terapéutico actual.

PREGUNTA DE INVESTIGACION: ¿Cuál es el estado articular actual en pacientes entre 4 años a 16 años con diagnóstico de hemofilia A y B atendidos en la clínica de Hemofilia del CMN LA RAZA?

OBJETIVO Describir las condiciones articulares actuales de la población pediátrica de entre 4 a 16 años con hemofilia A y B atendida en la clínica de hemofilia del CMN La Raza.

MATERIAL Y METODOS Es un estudio trasversal, observacional y descriptivo. Se realizara un estudio en una muestra representativa de la población de niños con edades entre 4 a 16 años con diagnóstico de Hemofilia A y B pertenecientes a la clínica de hemofilia del CMN La Raza, posteriormente se realizara un análisis descriptivo, utilizando la mediana como medida de tendencia central, para las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher y para las cuantitativas sin distribución normal U de Mann Whitney. Los datos se analizaran con el programa SPSS versión 20. Se establecerá una p significativa con valor inferior de 0.05.

RESULTADOS: La población consto de 165 pacientes, siendo la mayoría con diagnostico de Hemofilia A 83%, en comparación hemofilia B 17%. Divididos de acuerdo al porcentaje de actividad del factor, tenemos 14.5% con hemofilia leve y el mismo numero de casos de hemofilia moderada, y siendo severa 70.9%. La articulación mas afectada fue el tobillo derecho con 23 casos, seguida de la rodilla ipsilateral. La mayoría de los niños cuentan con manejo a base de profilaxis secundaria con una intensa frecuencia de aplicación 84.7%.

ANALISIS: El grupo etario predominante en nuestro universo de trabajo son pacientes adolescentes, los cuales se caracterizan por ser los de mayores afectación articular, y contando con diagnostico de hemofilia severa. El grupo etario principal fue en los adolescentes, posiblemente a que en estos últimos se inició de manera oportuna la profilaxis primaria y el menor tiempo de evolución de la enfermedad. El 67.3% tienen algun tipo de profilaxis, encontrado el resto de los casos en tratamiento a demanda. La articulación más afectada fue el tobillo derecho, seguida por la rodilla ipsilateral, esto asociado al gran arco de movilidad y el ser articulaciones de carga, lo cual favorece el sangrado. El tratamiento intenso con aplicación del liofilizado 2-3 veces por semana permite que la mayoría de los pacientes muestren limitación en los eventos de hemartrosis, con 21.2% de los casos con una sola articulación afectada y 16.84% con más de una.

PALABRAS CLAVE: Hemofilia, hemartrosis, liofilizado, articulación diana, grupo etario

MARCO TEORICO

La hemofilia es la segunda coagulopatía congénita más frecuente, solo después de la Enfermedad de Von Willebrand, caracterizada por contar con una herencia ligada al cromosoma X, causante de una deficiencia funcional o cuantitativa del factor de coagulación VIII (hemofilia A o hemofilia clásica) o Factor IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas), la manifestación clínica es la hemorragia, en el 70% de los casos se cuenta con antecedentes familiares y el 30 % ocurre mutación de novo¹⁻²

Los primeros casos de hemofilia se remontan a papiros egipcios y en el Talmud (200 años A.C.), donde se describían algunos varones que posterior a ser circuncidados, presentaban hemorragias agudas que culminaban en su muerte, observando una relación familiar en estos casos³. Sin embargo fue hasta el año 1868 cuando Volkmann describe las hemartrosis, declarando que en la hemofilia "el sangrado en las articulaciones ocurría ya fuera espontáneamente o después de un trauma mínimo". En 1892 cuando König determina que la artritis asociada con la hemofilia está directamente relacionada con las hemorragias en las articulaciones. Posteriormente fue hasta 1950 que se realizó nuevos avances en este terreno, cuando Henry Jordan trató de detener la hemorragia y corregir las contracturas con yesos y correctores con escasa respuesta a estos.³⁻⁴

En las décadas de los 50-60's se realizaron avances importantes en el manejo de los pacientes con artropatía hemofílica primero en 1952 con Fellingner y Schmid quienes describieron la técnica para la realización de sinoviortesis radioisotópica por primera vez, que Delbarre posteriormente denominaría radiosinoviortesis; y en segundo término en 1960, con el advenimiento de la terapia de reemplazo ya que permitió realizar intervenciones ortopédicas con mayor seguridad, incluyendo la terapia física, alargamiento quirúrgico del tendón, reemplazo de articulación y artroscopia.⁴

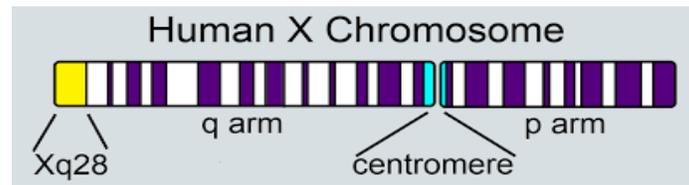
Actualmente sabemos que la prevalencia mundial es de 1 caso/10,000 varones para la hemofilia A (HA) y de 1/50,000 para la Hemofilia B (HB).⁵ De acuerdo con estas cifras, se calcula que en el mundo hay cerca de 400,000 personas con hemofilia. Bajo este supuesto, en México se estima un número aproximado de 6,300 casos.⁶⁻
⁷ Sin embargo de acuerdo al registro de la Federación Mexicana de Hemofilia en nuestro país hasta enero del 2016 se tiene un registro de 5221 casos, esta diferencia posiblemente es secundaria a un subregistro de los casos. ⁸
 En relación con el patrón de herencia, la hemofilia, al ser una mutación en el cromosoma X, en los casos hereditarios se va a caracterizar por afectar a los varones principalmente y las mujeres ser portadores, con un riesgo del 25% cada uno, lo cual se puede explicar con el siguiente cuadro de Punnett (Cuadro 1).

Cuadro 1. Cuadro de Punnett para hemofilia con madre portadora y padre sano.

| | Gametos Masculino | |
|--------------------------|--------------------------|------------------|
| Gametos femeninos | X | Y |
| X | XX | XY |
| X^H | XX ^H | X ^H Y |

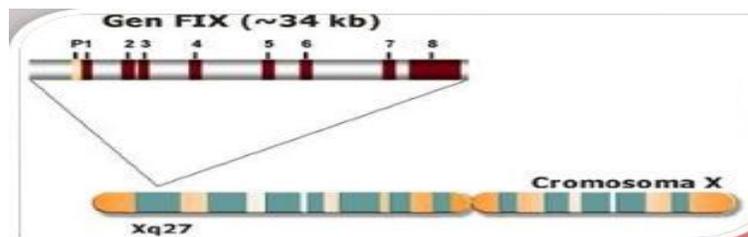
En el caso de la hemofilia A, el defecto se localiza en el gen *F8*, localizado en la sección 28 del brazo largo del cromosoma X (Xq28), que codifica al factor de coagulación VIII (Figura 1). Este factor posee una actividad coagulante (FVIII: C) y una capacidad antigénica propia (FVIII: CAg) capaz de estimular la síntesis de anticuerpos específicos que lo inactivan y que permite su valoración mediante técnicas de inmunoanálisis. La gravedad de la enfermedad se correlaciona con el nivel de FVIII: C. ^{1, 5, 9,10}

Figura 1. Esquema que representa la mutación Xq28 asociada a hemofilia A.



El gen *F9*, localizado en la sección 26-27 del brazo largo del cromosoma X (Xq26-q27), produce el factor de coagulación IX, cuya afectación es causa de la hemofilia B (Figura 2).^{9,10}

Figura 2. Esquema que representa la mutación Xq26-27 asociada a hemofilia B.



La hemofilia se clasifica de acuerdo a la actividad del factor deficiente en: a) leve cuando la actividad se encuentra entre el 5-40% (0.05-0.040 UI/ml) presentándose generalmente eventos de sangrado asociados a cirugía o trauma, b) moderada cuando la actividad es entre 1 y 5% (0.01-0.05UI/ml) y el paciente puede presentar sangrados espontáneos, los cuales son graves en caso de traumatismo o cirugías, y por ultimo c) grave cuando su actividad es menor del 1% (<0.01ul/ml) con sangrados espontáneos, principalmente en músculos y articulaciones.^{1 y 11}

De manera normal las articulaciones cuentan con un recubrimiento interno formado por una membrana sinovial la cual se encarga de producir de manera constante un ultra filtrado del plasma, llamado liquido sinovial, cuya funciones principales son: el proporcionar nutrientes y mantener la lubricación intraarticular, al evitar la fricción

entre las superficies articulares. Esta membrana se compone a su vez de 2 capas: la externa, en contacto con las superficies articulares, está formada por macrófagos y fibroblastos. La interna compuesta por grasa, cuerpos fibrosos, linfáticos y capilares. ¹¹

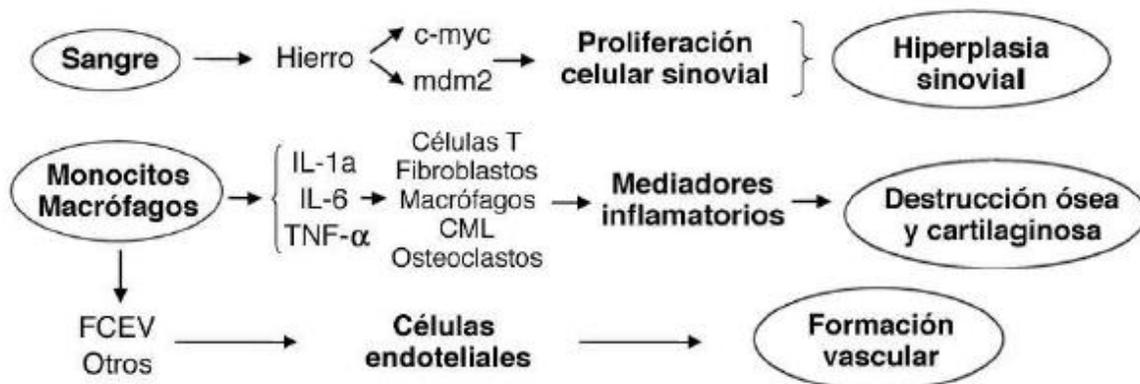
El cartílago es una estructura avascular y aneural, el cual para obtener sus nutrientes depende completamente del líquido articular, su estructura se encuentra formada por los condrocitos, células sin capacidad de reproducción en individuos adultos, los cuales son los encargados de producir y mantener la matriz, que brinda consistencia al cartílago, compuesta de una fase líquida (agua y electrolitos) y otra sólida (colágeno, proteoglicanos y otras proteínas). Los proteoglicanos son los encargados de crear una presión osmótica que es la encargada de atraer el agua al interior del cartílago, lo cual le brinda su elasticidad y resistencia, permitiéndole amortiguar las cargas que sufre la articulación. ¹²

Una de las complicaciones más frecuentes y con mayor afectación en la calidad de vida de los pacientes con hemofilia son las hemartrosis, definiéndose estas como un evento de sangrado a nivel intraarticular el cual se presenta hasta en el 80% de los pacientes con hemofilia, manifestándose hasta en el 90% de estos pacientes a una edad de entre 2.2 y 44 años ⁷⁻⁹. Siendo el tipo más habitual de hemorragia en pacientes con hemofilia, con una frecuencia entre 70-80% a nivel mundial, cabe señalar que de acuerdo al último reporte sobre Hemofilia en México publicado en el 2016, alrededor del 70% de los pacientes presentan algún grado de daño articular esto principalmente a causa de nulo o ineficiente tratamiento sustitutivo, por el momento no se cuenta con ningún estudio enfocado en la frecuencia de artropatía hemofílica en población pediátrica mexicana. ^{9 y 11}

En la fisiopatología de la artropatía hemofílica tenemos que ante una hemorragia intraarticular, la membrana sinovial tiene la capacidad de retirar y/o fagocitar los residuos celulares y proteínicos depositados en la cavidad, lo cual en el caso de pacientes hemofílicos permite retirar la sangre articular, sin embargo en caso de sangrados abundantes la capacidad de fagocitosis puede estar rebasada con lo cual se causaría un acumulación de hemosiderina en el espacio articular que, al interactuar con los sinoviocitos, estimula la expresión de los protooncogenes C-myc

y MDM2, los cuales permiten la proliferación de las células sinoviales y bloquean la cascada de señales que regulan la apoptosis, provocando finalmente la hiperplasia sinovial. De forma simultánea se produce una migración de macrófagos y monocitos a la articulación, con la secreción de factor de crecimiento endotelial vascular, interleucina 1 alfa, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa. Estos factores son los encargados de estimular a los osteoclastos, fibroblastos y células T para la producción de sustancias que favorecerán la proliferación de los vasos sanguíneos en la sinovial, sustancias proinflamatorias que inducirán daño en el cartílago y su subsecuente degeneración. La hiperplasia sinovial se caracteriza por su rica vascularización y fragilidad para rupturas ante traumas leves, lo cual se asocia a nuevas hemartrosis que perpetuarán el daño y la degeneración de la articulación.¹² Al ponerse en contacto la sangre diluida al 50% (concentración que se cree tiene la sangre intraarticular tras una hemartrosis) y la articulación durante 4 días (tiempo aproximado en el que se evacua la sangre de una articulación) conduce a una inflamación de la sinovial, a una inhibición de la síntesis de los proteoglicanos y a un incremento de la liberación de proteoglicanos desde la matriz del cartílago al interior de la cavidad, efectos que duraran aproximadamente 10 días.¹³ Se cree que tras una hemartrosis, las citocinas proinflamatorias, producidas por la activación de monocitos y macrófagos, incrementan la producción de H₂O₂ por el condrocito. Estos H₂O₂ reaccionan con el hierro y generan radicales hidroxilos en la cercanía del condrocito produciendo su apoptosis. Debido a que los condrocitos son las únicas células de cartílago y que difícilmente proliferan en edad adulta, la pérdida de estas células por apoptosis conduce a una alteración irreversible de la matriz del cartílago y a un grave deterioro articular (Figura 3).

Figura 3. Etiopatogenia de la artropatía hemofílica.



Entre las articulaciones más afectadas, con una incidencia del 80% se encuentran las rodillas, codos y tobillos, en orden de frecuencia, asociando esto a la presencia de abundante tejido articular, otras articulaciones afectadas pero en menor frecuencia son los hombros, muñecas y cadera. Se ha observado la presencia en la mayoría de los casos de una articulación diana, definiéndose como aquella articulación en la cual se han presentado 3 o más eventos de hemartrosis en los últimos 6 meses, variando con la edad la frecuencia de afectación de las diversas articulaciones: en la primera infancia la más frecuente es el tobillo, en mayores de 5 años las rodillas, aunque también se puede observar incremento en la frecuencia a nivel del codo siendo principalmente el no dominante y finalmente a partir de los 13 años la articulación diana se asocia principalmente con los tobillos.^{12,14}

Ante esto se han realizado múltiples escalas para clasificar las condiciones articulares de los pacientes con hemofilia, siendo necesario en la mayoría el uso de estudios de gabinete, lo cual dificulta su aplicación al no contar en todos los centros de atención con los insumos necesarios. Entre las escalas más utilizadas se mencionan las siguientes:

Clasificación de Arnold–Hilgartner reporta los hallazgos obtenidos por radiografías simples de las articulaciones, considerando que los primeros tres estadios se tratan de artropatías reversibles por lo que su detección y tratamiento oportuno es de vital

importancia para evitar la limitación funcional de la extremidad, y en los estadios IV-V ante el daño avanzado se deberá valorar la realización de sinoviortesis.¹⁵

Estadio I: Aumento de partes blandas secundarias al sangrado articular

Estadio II. Osteoporosis. Crecimiento epifisiario en rodillas y codos.

Estadio III: Discreta disminución del espacio articular. Quistes subcondrales. Ensanchamiento del espacio intercondileo. Cartílago preservado.

Estadio IV: Destrucción del cartílago. Cambios más importantes que el estadio III

Estadio V: Pérdida del espacio articular. Anquilosis. Ya no hay sangrado.

La segunda escala es la de Puntuación de Peterson, también radiográfica, que cuenta con respaldo de la Sociedad Mundial de Hemofilia y en la cual se valoran 8 ítems, los cuales se evalúan la presencia o ausencia, la afectación de cada uno de ellos; con valores ya establecidos se puede obtener una calificación mínima de 0 y máxima de 13 puntos, considerando que una suma de 3 o más puntos refleja un daño articular irreversible (Cuadro 2).¹⁶

Cuadro 2. Escala es la de Puntuación de Peterson.

| | | |
|---|-------------|---|
| - Osteoporosis | Ausente | 0 |
| | Presente | 1 |
| - Crecimiento epifisiario | Ausente | 0 |
| | Presente | 1 |
| - Irregularidad de la superficie subcondral - | Ausente | 0 |
| | Moderada | 1 |
| | Severa | 2 |
| - Disminución del espacio articular | Ausente | 0 |
| . | < 50 % | 1 |
| | > 50 % | 2 |
| - Formación de quistes subcondrales | Ausente | 0 |
| . | 1 quiste | 1 |
| | > 1 quiste | 2 |
| - Erosiones marginales | Ausente | 0 |
| | Presente | 1 |
| - Incongruencia de superficies articulares - | Ausente | 0 |
| . | Moderada | 1 |
| | Pronunciada | 2 |
| - Deformidad , Anquilosis | Ausente | 0 |
| | Moderada | 1 |
| | Pronunciada | 2 |

En la década de 1980 se publica la primera escala clínica para valorar la función articular en pacientes con hemofilia, conocida como World Federation of Hemophilia Orthopaedic Joint Score (WFH) la cual se desarrolló por un grupo de ortopedistas de Alemania, Israel, Venezuela, Inglaterra y los EE.UU, y consistía en la realización de un examen físico y valoración del dolor, siendo útil en casos de artropatía grave, sin embargo tenía el inconveniente de no ser útil para detectar los primeros síntomas de artropatía en niños pequeños y que no se establecieron las propiedades psicométricas de la escala.¹⁷ Por lo que en 1994, el centro de hemofilia de la Universidad de Colorado, modifica la escala de la WFH para que sea más sensible a la identificación de los cambios articulares tempranos en niños.¹⁸ Otras modificaciones de la escala incluyen las realizadas en las escalas Colorado PE-1 y PE-0, donde se sumaron las categorías de fuerza, marcha y dolor, incluyendo una categoría para valorar la necesidad del uso de férulas o aparatos ortopédicos. Posteriormente se denominó como la Escala de Colorado para Niños Pequeños donde se decidió eliminar la variable del dolor considerando que no era problema en los niños.

A finales de 1990, nuevas modificaciones de esta escala se hicieron por el Centro de Hemofilia en el Hospital Universitario Karolinska en Estocolmo. Esta modificación fue utilizado por la Red Europea de Pediatría para la Gestión de la hemofilia en un estudio que evaluó el resultado conjunto en 116 niños, comparando las puntuaciones de la escala de la FMH, donde se detectó problemas para evaluar el dolor, al ser una medida subjetiva, así como valorar de manera articular individual la marcha.¹⁹

Ante estos inconvenientes los representantes de Denver y Estocolmo se reunieron con los fisioterapeutas de Montreal y Toronto en Canadá, y Utrecht en los Países Bajos para realizar una escala de manera conjunta. Se iniciaron estudios para establecer la fiabilidad y validez de la Hemophilia Joint Health Score (HJHS). La fiabilidad de la HJHS mostro un coeficiente de 0,83 entre evaluadores y la fiabilidad test-retest de 0.89, siendo en un 97% más confiable que la escala de la WFH para diferenciar la hemofilia severa, de la hemofilia A leve y moderada, y 74% más eficiente en la diferenciación de los sujetos tratados con profilaxis de los tratados a

demanda.¹⁹ Sin embargo lo más importante es que la HJHS ha demostrado ser más sensible para evaluar la artropatía leve.²⁰

En revisiones posteriores se encontraron que algunos elementos en la escala que eran redundantes, por lo que se realizó una versión 2.0, donde las categorías de inestabilidad y de la marcha se retiraron y se evaluó la alineación axial, pero sin tener valor puntual, únicamente supervisándola, y aclarando algunos parámetros en la evaluación de la crepitación y atrofia muscular, se establecieron tablas normativas para la flexión y la pérdida de extensión. Una segunda revisión de esta escala es la versión 2.1 donde se aclara además las directrices para la revisión de la flexión y la pérdida de extensión, así como el dolor articular, siendo actualmente una de las escalas más utilizadas para la valoración de las articulaciones en pacientes con hemofilia.

Diversos estudios se han llevado a cabo con la escala HJHS 2.1; se realizó un estudio transversal realizado en el 2015 por el Dr. Oymak, et al, se revisaron 38 pacientes con hemofilia con edades comprendidas entre los 2 y 18 años de edad, a los cuales se les aplicó la escala de puntuación HJHS, con un total de 236 articulaciones revisadas donde se detectaron 46 articulaciones patológicas.²¹ Otro estudio más completo es el del Dr. Payal, et al, en el 2015 investigó un total de 56 casos, de los cuales 51 fueron diagnosticados con hemofilia A, mientras que 5 casos con hemofilia B. De acuerdo a los niveles de los factores 44% de los casos eran graves, 36% moderados y el 20% tenían enfermedad leve, encontrando que la articulación de la rodilla era la articulación diana en el 67,85% de los casos, seguido de la articulación del tobillo (51,7%), codo (35,7%), articulación de la cadera (12,5%), hombro (5,3%) y la articulación metacarpofalángica proximal (1,78%). De todos los casos el 40,47% tenían puntuación HJHS de cero. La puntuación media fue 6,78 puntos, mostrando una correlación positiva significativa con la edad del paciente ($p < 0,0001$).²² El periodo de mayor riesgo para el desarrollo del daño en las articulaciones hemofílicas se encontró a partir de 7 años de edad, concluyendo en este estudio que el tratamiento profiláctico deben adaptarse de acuerdo con el patrón de sangrado y la edad de los pacientes, en lugar de sobre la base de los niveles de actividad de factor de coagulación.

JUSTIFICACION

La hemofilia es la segunda coagulopatía congénita más frecuente a nivel mundial, con una gran variabilidad en la frecuencia de acuerdo al factor deficiente, siendo en su mayoría del tipo A con un 80%, y resto hemofilia B, expresándose en su mayoría con un fenotipo severo, siendo la principal manifestación clínica las hemartrosis, que condicionan daño articular agudo y posteriormente crónico culminando con deformidad de las articulaciones afectadas, encontrando que hasta el 83% de los pacientes durante su vida van a presentar algún grado de hemartrosis, lo cual puede condicionar de acuerdo a la gravedad limitación y secuelas que impactaran de manera importante en la calidad de vida de los pacientes.

En busca de evitar esto se han planteado múltiples esquemas de profilaxis intentando disminuir la expresión fenotípica de la enfermedad, basándose principalmente en la severidad de la enfermedad, condiciones actuales de las articulaciones y frecuencia de sangrado, sin embargo a pesar de los esfuerzos realizados a nivel mundial, es frecuente encontrar cierto grado de afectación articular en los pacientes con hemofilia por lo que es de gran importancia valorar de manera periódica las condiciones articulares en busca de valorar reajuste de la dosis de liofilizados administrada de manera profiláctica, y en caso de artropatía avanzadas (Grado 3 y 4) considerar la realización de las diversas variantes de sinovectomía en busca de limitar las secuelas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con hemofilia pueden presentar secuelas importantes de inicio en la infancia, principalmente a nivel articular y muscular las cuales se asocian a ausentismo escolar y pérdida de días laborales en niños y adultos. Se considera que el diagnóstico y tratamiento oportuno es la principal medida preventiva, por lo que se ha realizado énfasis en los programas de profilaxis primaria y secundaria en niños, lo cual limita los eventos de sangrado, limitando el daño a la membrana sinovial que favorece la tendencia a presentar hemartrosis por estos pacientes, lo cual mejora la calidad de vida, disminuye la frecuencia de limitación funcional, y limita el gasto económico al evitar el tratamiento intensivo que cada hemartrosis, por lo anterior es importante investigar el estado articular de los pacientes pediátricos con hemofilia, para valorar la efectividad de los esquemas de manejo actuales.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el estado articular actual en pacientes entre 4 años a 16 años con diagnóstico de hemofilia tratados en la clínica de Hemofilia del CMN La Raza?

OBJETIVO GENERAL

Conocer las condiciones articulares actuales del total de la población pediátrica de entre 4 a 16 años con diagnóstico confirmado de hemofilia A y B pertenecientes a la clínica de hemofilia del CMN La Raza utilizando la escala HJHS versión 2.1.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir la frecuencia de las alteraciones articulares en pacientes pediátricos con hemofilia A y B pertenecientes al programa de entrega domiciliaria de la clínica de hemofilia de la UMAE CMN La Raza.
2. Describir el grupo de edad con mayor frecuencia de artropatía en la población pediátrica del programa de entrega domiciliaria de la clínica de hemofilia de la UMAE CMN La Raza
3. Describir las características del tratamiento utilizados en los pacientes con mayor grado de artropatía hemofílica.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Este estudio es descriptivo por lo que no amerita realizar una hipótesis de trabajo.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevará a cabo un estudio transversal y descriptivo.

POBLACION EN ESTUDIO

Pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A y B con edad comprendida entre 4 años a 16 años, pertenecientes a la clínica de hemofilia de la UMAE CMN La Raza.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

La población a evaluar consta de todos los pacientes incluidos en la clínica de hemofilia con edades comprendidas entre 4 a 16 años, la cual consta de un total de 165 pacientes tanto de hemofilia A y B.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre los 4 años y los 16 años de edad con diagnóstico de certeza de hemofilia A o B pertenecientes a la clínica de hemofilia.
- Paciente que acudan de manera mensual a su cita de control de la clínica de hemofilia
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo
- Pacientes que acepten participar y firmen el consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Rechazo a participar en el estudio
- Pacientes que no acudan a la consulta mensual de manera regular

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo

DEFINICION DE LAS VARIABLES

| Variable: | Definición Conceptual: | Definición operacional: | Tipo: | Indicador: |
|---------------------------|--|--|------------------------|---|
| Edad. | Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta el diagnóstico de la enfermedad | Se verificara en el expediente clínico de cada paciente y/o en el sistema electrónico al momento de su estudio. | Cuantitativa discreta. | Años |
| Inflamación articular. | Reacción generada por el organismo en respuesta a una agresión, la cual se caracteriza por enrojecimiento, dolor, tumefacción y/o aumento del calor local. | Sin inflamación. Leve: La articulación afectada tiene una apariencia ligeramente inflamada (ligeramente llena). Todas las estructuras óseas son claramente visibles. Se nota la inflamación a la palpación. Moderada: La articulación parece inflamada y las estructuras óseas están ocultas en cierto grado. Se aprecia claramente una palpación blanda en la inflamación. Intensa: La articulación y el área adyacente parecen muy hinchadas y las estructuras óseas ya no se observan. La articulación esta tensa y es difícil sentir las estructuras óseas a la palpación. La articulación aparece muy inflamada, esta tensa o con palpación blanda, y las estructuras óseas no se pueden observar. | Cualitativa ordinal. | 0= Sin inflamación. 1= Leve. 2 = Moderada. 3= Intensa. |
| Duración (inflamación) | Periodo de tiempo transcurrido desde el inicio de la inflamación hasta el momento actual. | Se revisará en expediente el número de días que se reporta la presencia de inflamación. | Cualitativa nominal. | 0= sin inflamación 1= \geq 6 meses |
| Atrofia muscular | Reducción en tamaño o el debilitamiento de un musculo. El punto en el que el musculo es habitualmente más grande puede servir como punto de referencia. | Ninguna. Leve: El musculo ha perdido ligeramente el contorno o se nota un ligero aplanamiento del grosor del musculo. Intensa: Pérdida de masa muscular moderada/intensa y depresión o aplanamiento del vientre muscular | Cualitativa ordinal. | 0= ninguna 1= leve 2= severa |
| Crepitantes al movimiento | Sonido o sensación de crujido durante el movimiento de la articulación. Deben evaluarse de manera auditiva y por palpación. Se colocan las manos sin presión en la articulación de forma activa y en todos los rangos de movimiento. Hallazgos conjuntos como el sonido de rozamiento y el crujido se anotaran solamente como crepitantes si están | Ninguna Leve: Los crepitantes son ligeramente audibles o palpables. Severa: Los crepitantes son o bien moderadamente pronunciados o muy pronunciados. Hay un chirrido y un crujido más audibles y/o palpables durante el movimiento de la articulación. | Cualitativa ordinal. | 0= ninguna 1= leve 2= severa |

| | | | | |
|-------------------------|---|--|----------------------|--|
| | presentes de forma uniforme por lo menos 3-4 veces después de 5-10 repeticiones. | | | |
| Perdida de la flexión | Limitación para realizar el movimiento de aproximación entre los huesos o partes del cuerpo realizada por la acción de uno o más músculos. | Se evaluará la pérdida de flexión en las articulaciones del codo, rodilla y tobillo. Se anota como el número de grados que le falta a la articulación para lograr una flexión completa. La flexión plantar es la posición determinada de la flexión del tobillo. Debe medirse desde el ángulo recto (90°) de la posición de comienzo. Se anota la pérdida como el número de grados de flexión que le falta a la articulación en relación con la extremidad contralateral o las tablas normativas. | Cualitativa ordinal. | Lado contralateral 0= < 5° 1= Pérdida de 5-10° 2= Pérdida de 11-20° 3= Pérdida de >20° Tablas normativas 0=Dentro del rango 1= Pérdida de 1 a 4° 2= Pérdida de 5 a 10° 3= Pérdida de >10° |
| Perdida de la extensión | Limitación para realizar el movimiento de extensión entre los huesos o partes del cuerpo realizada por la acción de uno o más músculos | Se evaluará en las articulaciones del codo, rodilla y tobillo. Se anota en el codo y rodilla como el número de grados que le falta a la articulación para lograr una extensión completa, incluida la hiperextensión si es pertinente. La flexión dorsal es la posición determinada de la extensión del tobillo. Debe medirse desde el ángulo recto (90°) de la posición de comienzo. Se anota la pérdida como el número de grados de extensión que le falta a la articulación en relación con la extremidad contralateral o las tablas normativas. | Cualitativa ordinal. | Lado contralateral 0= < 5° 1= Pérdida de 5-10° 2= Pérdida de 11-20° 3= Pérdida de >20° Tablas normativas del rango 0=Dentro del rango 1= Pérdida de 1 a 4° 2= Pérdida de 5 a 10° 3= Pérdida de >10° |
| Dolor articular | Percepción sensorial localizada y subjetiva que puede ser más o menos intensa, molesta o desagradable y que se siente en una parte del cuerpo; es el resultado de una excitación o estimulación de terminaciones nerviosas sensitivas especializadas. | Se evaluará moviendo la articulación de forma activa en un rango con una presión suave (al final del rango) y palpando sobre la línea de la articulación. | Cualitativa nominal. | 0= Sin dolor en el rango de movimiento activo 1= Sin dolor en el rango de movimiento activo ; solamente dolor en la presión suave o en la palpación 2= Dolor en el rango de movimiento activo |
| Marcha global | Movimientos alternantes y rítmicos de las | Se pedirá al paciente camina, subir escaleras, correr y saltar | Cuantitativa nominal | 0= Todas las habilidades se |

| | | | | |
|--|---|--|--|--|
| | extremidades y del tronco, que determinan un desplazamiento hacia delante del centro de gravedad con un mínimo gasto de energía | sobre una pierna, teniendo en cuenta la edad de desarrollo del paciente cuando se examine estas actividades. Si no ha desarrollado todavía esta habilidad, no deberá darse una puntuación baja en la prueba y la calificación se basará en las habilidades de acuerdo al desarrollo que el paciente sea capaz de realizar. | | encuentran en los límites normales 1= Una habilidad no está dentro de los límites normales 2= Dos habilidades no están dentro de los límites normales 3= Tres habilidades no están dentro de los límites normales 4= Ninguna habilidad está dentro de los límites normales |
|--|---|--|--|--|

DESCRIPCIÓN GENERAL DE ESTUDIO

En la consulta externa de la clínica de hemofilia se invitará a los padres o tutores de los pacientes que asisten a su consulta médica y que cumplan con los criterios de selección a participar en este estudio.

A los pacientes seleccionados y su familiar (padre y/o tutor) se les explicará el objetivo de la investigación, en qué consiste y se solicitará la firma de la Carta de Consentimiento Informado (Anexo A).

Se registrarán sus datos generales en la hoja de recolección de datos (Anexo B) así como las variables de interés y se aplicará el cuestionario HJHS versión 2.1 incluido en la misma.

Los datos y resultados de la aplicación serán codificados en una hoja de datos en computadora para la realización del análisis estadístico.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizara análisis descriptivo, utilizando la mediana como medida de tendencia central, para las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher y para las cuantitativas sin distribución normal U de Mann Whitney. Los datos se analizaran con el programa SPSS versión 20. Se establecerá una p significativa con valor inferior de 0.05.

ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se clasifica en la categoría de investigación con riesgo mínimo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; Título Segundo: De los aspectos éticos en la investigación con seres humanos; Capítulo I: Disposiciones comunes, Artículo 17.²³

Se llevará a cabo la aplicación de pruebas psicológicas y el registro de datos personales, no se requiere manipular o modificar la conducta de las personas.

Se solicitará la firma de una carta de consentimiento informado donde se garantiza la confidencialidad y privacidad de la información que sea proporcionada por los participantes para la realización de las pruebas

FACTIBILIDAD

Recursos humanos: Tesista médico residente de hematología pediatría, tutor médico adscrito, asesor metodológico.

Recursos materiales: Hojas blancas, lápices, cinta métrica, goniómetro, hojas de registro de la escala HJHS versión 2.1, computadora, impresora, paquete estadístico SPSS.

Recursos financieros: No amerita apoyo financiero

RESULTADOS

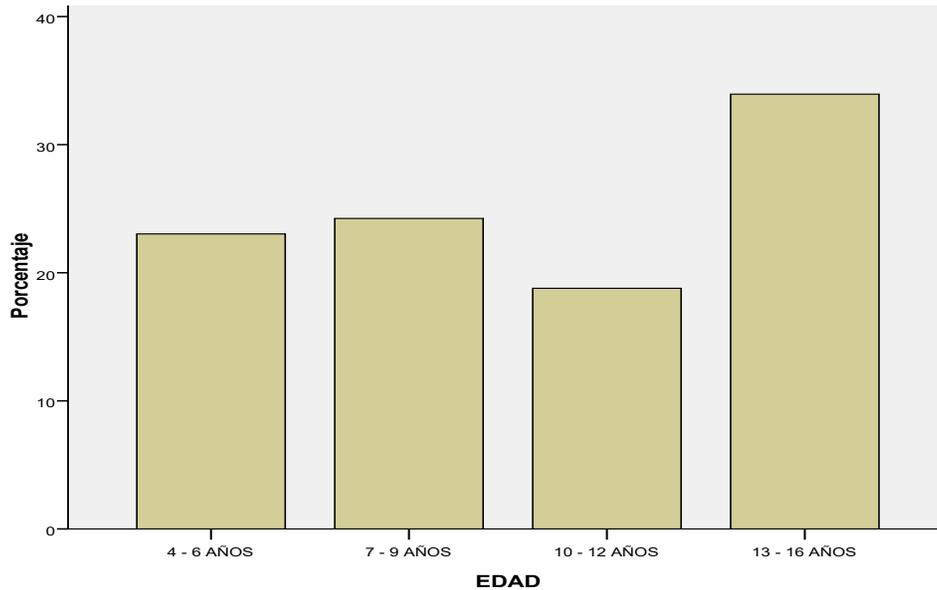
La población perteneciente a la clínica de hemofilia atendida en el HG del CMN La Raza es de 178 pacientes, todos masculinos de los cuales 165 pacientes tienen una edad comprendida entre 4 a 16 años, cumpliendo todos ellos los criterios de inclusión, por lo que se logró captar al 100% de los pacientes.

Al clasificarlos de acuerdo al factor deficiente, apreciamos un predominio de casos de hemofilia A con 137 casos (83%), en comparación con de hemofilia B con 28 pacientes (17%). De acuerdo al porcentaje de actividad del factor, encontramos que 24 pacientes (14.5%) tienen hemofilia leve, con una igual cantidad de pacientes con hemofilia moderada, y 117 niños se clasificaron como hemofilia severa (70.9%).

Al dividir la población con la presencia o ausencia del inhibidor, encontramos que 18 pacientes tienen inhibidor (10.9%), siendo de baja respuesta 4 (2.4%) y de alta respuesta 14 (8.5%)

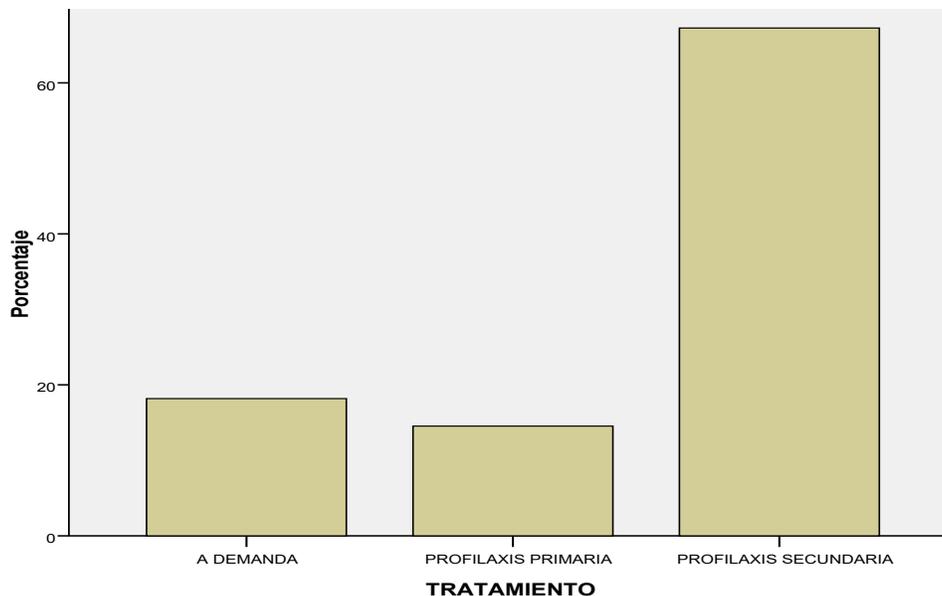
Considerando los grupos etarios tenemos que 38 pacientes tenían una edad entre 4-6 años (38%) englobando en este grupo a los pacientes preescolares, 40 niños con 7 a 9 años (24.2%) los cuales consideramos escolares, 31 con una edad entre 10-12 años (18.8%) o pubertad y 56 pacientes adolescentes con edades de 13 a 16 años (33.9%). (Grafica 1)

Grafica 1: Distribución de los pacientes con hemofilia



Las diversas modalidades de tratamiento, nos permiten dividirlos entre aquellos niños que se encuentran en esquema a demanda y los que tienen algún tipo de profilaxis, encontrando 30 pacientes a demanda (18.2%), 24 niños en profilaxis primaria (14.5%) y 111 pacientes en profilaxis secundaria (67.3%). (Grafica 2)

Grafica 2. Distribución de los pacientes de acuerdo al esquema de tratamiento



Los pacientes con mayor afectación fueron los adolescentes con 20 casos (33.8%), seguidos por los niños con edades entre 10-13 años con 17 pacientes (28.8%), 11 casos de escolares (18.6%) y en el último escalón los preescolares con el mismo número de pacientes.

Al determinar el grado de hemartrosis, se decidió dividir las articulaciones de manera individual, por lo que se valoró en cada paciente 6 articulaciones, las cuales fueron codos, rodillas y tobillos, tal como lo marca la escala HJHS 2.1, lo cual permite tener un resultado más objetivo, detectando al mismo tiempo las articulaciones diana. El total de articulaciones valoradas fueron 990 (100%), de las cuales 871 están sanas (87.9%) y 119 tienen algún grado de hemartrosis, teniendo 80 daño leve (8%), 38 con daño moderado (3.8%) y un caso grave (0.1%).

En relación con las articulaciones de los miembros superiores tenemos que en el codo izquierdo, 145 articulaciones son sanas (87.8%), mientras 20 tienen algún grado de daño articular, teniendo 12 pacientes hemartrosis leve (7.27%) y 8 con hemartrosis moderada (4.84%).

El codo derecho mostro una menor afectación que su par contralateral, ya que 150 articulaciones estan sanas (90.9%), con daño leve en 7 pacientes (4.24%) y 8 moderado (4.84%).

En las articulaciones propias de los miembros pélvicos, la rodilla izquierda 18 pacientes tienen algún grado de hemartrosis, siendo leve en la mayoría de los casos, con 11 casos (6.6%) y moderado en 7 pacientes (4.24%). La rodilla derecha está sana en 144 pacientes (87%), con 15 hemartrosis leve (9.0%) y hemartrosis moderada en 6 niños (3.6%).

El último segmento analizado fue el tobillo, mostrando el tobillo izquierdo, hemartrosis leve en 15 articulaciones (9.0%) y 7 casos moderados (4.24%). El tobillo derecho fue la articulación con mayor afectación siendo 142 articulaciones sanas (86%), 20 con hemartrosis leve (12.1%), 2 casos con hemartrosis moderada (1.21%), pero resaltando que contaba con el único caso de hemartrosis grave documentado en nuestro estudio (0.6%).

Si agrupamos a los pacientes por el número de articulaciones afectadas tenemos que 31 pacientes tienen una única articulaciones afectada (21.2%), 10 pacientes muestran 2 y 3 articulaciones dañadas a las que corresponde un 6% respectivamente, 4 niños tienen 4 articulaciones afectadas de manera simultánea (2.42%) y finalmente con 5 y 6 articulaciones dañadas, tienen 2 pacientes cada uno (1.21%).

Al correlacionar el tipo de hemofilia y la presencia de hemartrosis tenemos que 45 pacientes tienen el diagnostico de hemofilia A (83.3%) y 9 de hemofilia B (16.6%),

Algo esperado fue al establecer una relación entre la severidad de la hemofilia y la presencia de hemartrosis, donde apreciamos que la mayoría de los casos se presentan en pacientes con hemofilia severa con 46 (27.8%), moderado en 6 (3.6%) y leve en 2 (1.21%), estos últimos casos en pacientes con fenotipo grave, lo cual explicaría esta expresión clínica.

En la modalidad de tratamiento observamos que 3 pacientes en tratamiento a demanda mostraron datos de hemartrosis (5%), 6 pacientes con profilaxis primaria tenían algún grado de afectación (10.1%) y 50 niños de los afectados ya contaban con tratamiento secundario (84.7%). Al analizar a este subgrupo se demostró que los pacientes con hemartrosis, 3 se encontraban a demanda (5%), y el resto en algún tipo de profilaxis, donde la frecuencia de aplicación variaba desde una vez a la semana en 11 pacientes (18.6%), 2 veces por semana en 23 niños (38.9%) y 22 pacientes con esquema intensivo (37.2%).

ANALISIS

Durante este estudio encontramos que el 100% de los casos son pacientes masculinos, lo cual es esperado ya que los casos en mujeres son sumamente raros; con un predominio de casos de hemofilia A, lo cual es compatible con lo publicado por el Dr Jeffrey S. Stonebraker, de la Federación Mundial de Hemofilia en el 2011.

Al clasificarlo con la actividad del factor, si lo comparamos con lo publicado por el Dr Navarro Monsoliu de la Unidad de Coagulopatías Congénitas de la Comunidad Valenciana, tenemos un predominio de casos con hemofilia leve con 14.5%vs 47.4%, moderada 14.5% vs 18.1% y grave 47.4% vs 70.9% respectivamente, esta disparidad podría explicarse ya que nuestra institución cuenta con una población restringida a derechohabientes del IMSS y en los cuales la mayoría de los casos pertenecen a familias de las cuales ya se tiene diagnostico conocido de hemofilia, en cambio en la unidad de Coagulopatías del Dr Navarro Monsoliu se tiene en control el 100 % de los pacientes de Alicante, Castellón y Valencia, por lo que no es una población limitada.

Es conocido que las “Guías para el Tratamiento de la Hemofilia” de la Federación Mundial de Hemofilia recomiendan que el cuidado de estos pacientes se concentre en la prevención y tratamiento de las hemorragias mediante las terapias de reemplazo con concentrados de factor de coagulación, para lo cual definió dos protocolos de terapia de remplazo, el tratamiento por episodios o tratamiento a demanda y la profilaxis, recomendando que esta última sea la estrategia de predilección debido a que la evidencia clínica indica que los pacientes que reciben este último esquema rara vez padecen hemorragias espontáneas. Dividiendo a nuestra población de esta manera encontramos que el daño articular fue prácticamente el doble en los pacientes adolescentes en comparación con los preescolares, 33.8%vs 18.6%, lo cual podemos considerarlo secundario a que el uso de profilaxis primaria se instauro hace menos de 10 años, lo que permitió un mejor manejo y control de los eventos hemorrágicos, evitando el perpetuar el daño en las articulaciones diana.

De los pacientes en profilaxis secundaria, el 76.1% ya se mantienen en un esquema intensivo, con aplicación del liofilizado de 2-3 veces a la semana, con lo que se ha logrado disminuir la frecuencia de hemorragias, limitando los días escolares perdidos y disminuyendo el riesgo de secuelas musculo esqueléticas a largo plazo. A este respecto, una revisión sistemática de La Colaboración Cochrane usando seis ensayos clínicos aleatorizados permitieron agrupar un total de 142 participantes, permitió concluir que la profilaxis permite preservar en la mayoría de los casos la función articular en comparación al tratamiento a demanda, previniendo de manera estadísticamente significativa la frecuencia y severidad de los sangrados articulares hasta en un poco más del 70%; esto es importante ya que demuestra la importancia de continuar estableciendo este tipo de esquemas a nivel nacional, ya que el IMSS es la única institución a nivel nacional que cuenta con esta modalidad de tratamiento.

En nuestro estudio encontramos que la articulación afectada con mayor frecuencia fue el tobillo derecho, con 23 hemartrosis, de las cuales una ya tiene daño severo, esto es compatible con la literatura internacional donde esta articulación muestra una frecuencia de afectación en niños de hasta 15%, lo cual entiende al tratarse de una articulación con gran arco de movilidad y que tiene que soportar gran peso, esto cambia en los pacientes adultos donde predomina las rodillas con el 44% de los casos (OMS, 2011), siendo en este estudio la segunda articulación afectada la rodilla derecha con 21 casos (35.5%).

En la mayoría de los pacientes únicamente se encontró una articulación afectada siendo el 21.2% de los casos, y solamente el 6.7% del total de los pacientes tienen ≥ 5 articulaciones afectadas. La totalidad de estos pacientes ya se tienen en esquemas intensivos de tratamiento con lo que se espera un mejor control de los eventos de sangrado. Esto ya se había demostrado previamente en 1996 cuando el Dr Aledort, et al, publico el primer estudio en menores de 12 años, el cual demostró que con la profilaxis la artropatía evoluciona más lentamente y con menos variación ortopédica y radiológica, lo cual conlleva a largo plazo menor costo y mejor calidad de vida.

CONCLUSIONES

- El grupo etario predominante en nuestro universo de trabajo son pacientes adolescentes, los cuales se caracterizan por ser los de mayores afectación articular
- La mayoría de los pacientes afectados son pacientes con hemofilia severa
- Al considerar el número de casos de pacientes con hemofilia por edades se encontró que en los adolescentes tienen un doble de hemartrosis en comparación con los preescolares, posiblemente a que en estos últimos se inició de manera oportuna la profilaxis primaria y el menor tiempo de evolución de la enfermedad.
- La mayoría de los pacientes se encuentran en algún tipo de profilaxis, siendo el 67.3% de los casos profilaxis secundaria
- La articulación más afectada fue el tobillo derecho, seguida por la rodilla ipsilateral, lo cual es compatible con lo publicado en otros estudios
- El tratamiento intenso con aplicación del liofilizado 2-3 veces por semana permite que la mayoría de los pacientes muestren limitación en los eventos de hemartrosis, con 21.2% de los casos con una sola articulación afectada y 16.84% con más de una.

BIBLIOGRAFIA

1. Diagnóstico y tratamiento de hemofilia pediátrica. México. Secretaria de Salud, 2009. Actualización 2012.
2. Borjas L, Zabala W, Pineda L, et al. Polimorfismos intragenicos de los genes de los factores VIII y IX y su utilidad en el diagnostico indirecto de portadoras de hemofilias A y B. Invest. Clín v.51 n.3 Maracaibo sep. 2010.
3. Castillo-González D. Hemofilia: aspectos históricos y genéticos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter, Vol 28 no 1. Cuba. Ene-mar 2012.
4. Marvin S. Gilbert. Complicaciones musculoesqueleticas de la hemofilia: Las articulaciones, Federación Mundial de Hemofilia, 1997.
5. Stonebraker JS, Bolton-Maggs P, Soucie JP, et al. Estudio de las variaciones en los informes de prevalencia de la hemofilia alrededor del mundo. Haemophilia (2010), 16, 20-32.
6. García-Chávez J, Majluf-Cruz A. Hemofilia. Gaceta Médica de México. 2013; 149: 308-321.
7. Barragan-Garfias JA, Pérez- Cristóbal M, Camargo-Coronel A, et al. Evaluación clínica, radiográfica y USG de pacientes con artropatía hemofílica y su correlación con la gravedad de la enfermedad. Med Int Mex 2013; 29: 356-362.
8. Reporte sobre hemofilia en México. Secretaria de Salud. 2016.
9. Castillo RMS, Moteagudo J. Hipocoagulabilidades congénitas. Hemofilia, enfermedad de Von Willebrand y procesos afines. Hematología Clínica. [Sans Sabrafen, editor]. 2001:640-58.
10. Roberts HR, Jones MR. Hemophilia and related conditions-Congenital deficiencies of prothrombin (factor II), factor V, and factors VII to XII. Hematology 4^a edition 1990:1453-73.
11. Sandell L. Cell Biology, biochemistry, and molecular biology of articular cartilage in osteoarthritis. Osteoarthritis (Moskowitz, RD Altman, MC Hochberg, JA Buckwalter and VM Goldberg) Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia pagina 2008:73-106.

12. Buitrago AQ, Pardo CE, Cañón M. Radiosinovioartrosis: opción terapéutica actual en sinovitis crónica. *Rev.Medica.Sanitas* 17 (3): 143-149, 2014.
13. Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, Van den Berg HM, Lafeber, FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis Rheum* 1999 May; 42(5): 1025-32.
14. García Barrido AI. Valoración de la artropatía hemofílica y su evolución mediante escalas de radiología simple y resonancia magnética. Tesis doctoral. España: Universidad de Zaragoza, 2014.
15. Federación Mundial de Hemofilia. Página disponible en: <http://www.wfh.org/es>.
16. Fernández-Palazzi F, Caviglia H, Bernal R. Problemas ortopédicos del niño hemofílico. *Rev Ortop Traumatol* 2001; 2: 144-150.
17. Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol.* 1993 Jul; 30 (3 Suppl 2):3-6.
18. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, et al. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia.* 2000 Nov; 6(6):649-57.
19. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia* 2006 Sept; 12: 518 – 525.
20. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost.* 2006 Jun; 4(6):1228-36.
21. Oymak Y, Yildirim AT, Yaman Y, et al. The effectiveness of tools for monitoring hemophilic arthropathy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015 Mar; 37(2): 80-85.
22. Payal V, Sharma P, Chhangani NP, et al. Joint Health Status of Hemophilia Patients in Jodhpur Region. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2015 Sep; 31(3): 362.
23. Ley General de Salud. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx>.

ANEXO A. CARTA DE CONSENTIMIENTO.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ciudad de México a ____ de _____ del 201__.

A QUIEN CORRESPONDA:

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto que participe mi hija (o) _____ en el estudio "Estado articular actual en pacientes con diagnóstico de hemofilia tipo A y B atendidos en la clínica de hemofilia del CMN La Raza" que es realizado en esta Institución, cuyo objetivo es describir la afectación a las articulaciones en estos pacientes así como su tratamiento.

El estudio consistirá en la realización de la aplicación de un cuestionario llamado Puntuación de Salud Articular en Hemofilia 2.1. Se me explico que los riesgos a mi persona y a mi hijo/a (s) por contestarlas serán nulos. Toda la información que proporcionemos será confidencial y presentada de forma anónima.

Entiendo que del presente estudio se derivará el beneficio de mejorar la atención, diagnóstico y promover una mejor calidad de vida en niños con esta enfermedad y poder disminuir las posibles afectaciones de estas niñas y niños.

Es de mi conocimiento que somos libres de retirarnos del estudio en el momento en que yo así lo desee y que la atención a mi hijo/a en esta Institución NO se verá afectada. También podré solicitar, en cualquier momento, información adicional acerca de los riesgos y beneficios de nuestra participación en este estudio.

Nombre md/pd: _____ Firma _____

Nombre del paciente: _____

Dirección: _____

No. caso: _____

Testigo: _____ Firma _____

Dirección: _____

Testigo: _____ Firma _____

Dirección: _____

ANEXO B. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (ANVERSO)



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**ESTADO ARTICULAR EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA
TIPO A Y B ATENDIDOS EN LA CLÍNICA DE HEMOFILIA DEL CMN LA RAZA**

Nombre _____ NSS _____

Edad _____ Diagnóstico _____

Inhibidor: Si__ No__ Fenotipo _____

Tipo de tratamiento: Tx a demanda__ Profilaxis 1er__ Profilaxis 2da__

| | Codo izq | Codo der | Rodilla izq | Rodilla der | Tobillo izq | Tobillo der |
|---------------------------------|----------|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Hinchazon | | | | | | |
| Duracion (Hinchazón) | | | | | | |
| Atrofia muscular | | | | | | |
| Crepitantes en el movimiento | | | | | | |
| Perdida de flexion | | | | | | |
| Perdida de extensión | | | | | | |
| Fuerza | | | | | | |
| Total de articulaciones | | | | | | |

Suma del total de articulaciones _____

+

Puntuacion de la marcha global _____ =

Puntuacion HJHS total _____

HOJA DE DATOS (INVERSO)

INFLAMACION

Ninguna (0)
Leve (1)
Moderada (2)
Intensa (3)

DURACION (INFLAMACION)

Sin Inflamacion o menos de 6 meses (0)
≥ 6 meses (1)

ATROFIA MUSCULAR

Ninguna (0)
Leve (1)
Severa (2)

CREPITANTES EN EL MOVIMIENTO

Ninguna (0)
Leve (1)
Intenso (2)

| PERDIDA DE FLEXION | |
|--|--|
| Lado contralateral: Menor de 5° (0) | Tablas normativas Dentro de rango (0) |
| Perdida de 5-10° (1) | Perdida de 1-4° (1) |
| Perdida de 11-20° (2) | Perdida de 5-10° (2) |
| Perdida mayor de 20° (3) | Perdida mayor de 10° (3) |

| PERDIDA DE EXTENSIÓN | |
|--|--|
| Lado contralateral: Menor de 5° (0) | Tablas normativas Dentro de rango (0) |
| Perdida de 5-10° (1) | Perdida de 1-4° (1) |
| Perdida de 11-20° (2) | Perdida de 5-10° (2) |
| Perdida mayor de 20° (3) | Perdida mayor de 10° (3) |

DOLOR ARTICULAR

Sin dolor articular (0)
Sin dolor en el rango de movimiento activo, solamente dolor en la presión suave o en la palpación (1)
Dolor en el rango de movimiento activo (2)

| FUERZA |
|--|
| Contra gravedad con una resistencia máxima (0) |
| Contra gravedad con una resistencia moderada (1) |
| Contra gravedad con una resistencia minima (2) |
| Capaz de completar parcialmente el rango de movimiento contra la gravedad o capaz de moverla a través del rango de movimiento con gravedad eliminada (3) |
| Indicios o sin contracción muscular (4) |

APLICADOR: _____

ANEXO C. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| | ACTIVIDAD | 1 | | | | 2 | | | | 3 | | | | 4 | | | | 5 | | | | 6 | | | |
|---|---|---------------|---|---|---|------------|---|---|---|--------------|---|---|---|--------------|---|---|---|----------|---|---|---|------------|---|---|---|
| | | Septiembre 16 | | | | Octubre 16 | | | | Noviembre 16 | | | | Diciembre 16 | | | | Enero 17 | | | | Febrero 17 | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | Delimitación del tema. Recolección y selección bibliográfica | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Elaboración del protocolo | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Envío a Comité Local de Investigación | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Recolección de los datos y aplicación de la escala HJHS | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | |
| 5 | Análisis de resultados | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | | |
| 6 | Informe y elaboración de tesis | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | |
| 7 | Presentación de tesis | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ |