



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO

“EVALUACIÓN DE ARTROPATÍA HEMOFÍLICA MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA
COMPARADA CON UNA ESCALA RADIOGRÁFICA EN EL HOSPITAL PEDIATRÍA CMN SXXI”

R-2018-3603-012

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
Hematología Pediátrica

Tesista: Dra. Ada Elizabeth Herrera del Toro
Médico Residente en Hematología pediátrica
UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tutor principal:
Dra. Karina Anastacia Solis Labastida
UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Cotutores:
Dra. Irma Martínez Muñiz
Dr. Miguel Ángel Villasís Keever
UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Ciudad de México Noviembre 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3603 con número de registro 17 CI 09 015 042 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Miércoles, 07 de marzo de 2018.**

**DRA. KARINA ANASTACIA SOLIS LABASTIDA
PRESENTE**

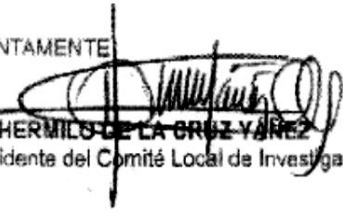
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EVALUACION DE ARTROPATIA HEMOFILICA MEDIANTE RESONANCIA MAGNETICA COMPARADA CON UNA ESCALA RADIOGRAFICA EN EL HOSPITAL PEDIATRÍA CMNSXXI

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3603-012

ATENTAMENTE


DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

“EVALUACIÓN DE ARTROPATÍA HEMOFÍLICA MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA
COMPARADA CON UNA ESCALA RADIOGRÁFICA EN LA HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SXXI”

DOCTORA

ROCÍO CÁRDENAS NAVARRETE

DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI



DOCTOR

JORGE ALFONSO MARTÍN TREJO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SXXI

DOCTORA

KARINA ANASTACIA SOLIS LABASTIDA

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI



AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su amor infinito, trabajo y sacrificio. Quienes han sabido formarme con buenos hábitos y valores, lo cual me ha ayudado a salir adelante en los momentos más difíciles. Gracias por creer siempre en mí, es un privilegio ser su hija.

A cada uno de mis asesores y maestros, quienes me aconsejaron, guiaron y corrigieron en todo este camino. Su ayuda fue fundamental para la realización de mi tesis.

ALUMNO

Dra. Ada Elizabeth Herrera del Toro

R2 Hematología Pediátrica

Matrícula: 98020734 Matrícula UNAM: 516223142

Correo: zomdoc.deltoro@hotmail.com Teléfono: 6462942117

Residente de Hematología pediátrica UMAE Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund". Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Karina Anastacia Solís Labastida

Hematóloga pediatra

Adscrita al servicio de Hematología pediátrica UMAE Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund". Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Correo: kas_anastacia@yahoo.com Teléfono: 56276900 ext.22362

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Irma Martínez Muñíz

Médico radiólogo

Adscrita al servicio de Resonancia Magnética Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund". Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Miguel Villasis Keever

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica UMAE Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund". Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Correo: miguel.villasis@imss.gob.mx

DATOS DE LA TESIS

TITULO: "EVALUACIÓN DE ARTROPATÍA HEMOFÍLICA MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA COMPARADA CON UNA ESCALA RADIOGRÁFICA EN EL HOSPITAL PEDIATRÍA CMN SXXI"

No. PAGINAS: 43

AÑO: 2018

NÚMERO DE REGISTRO: R-2018-3603-012

ÍNDICE

1. RESUMEN	7
2. ANTECEDENTES GENERALES	9
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
4. JUSTIFICACIÓN	17
5. OBJETIVOS	18
6. HIPÓTESIS	19
7. MATERIAL Y MÉTODO	20
8. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	21
9. VARIABLES	22
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
11. CONSIDERACIONES ETICAS	25
12. RESULTADOS	26
13. DISCUSIÓN	33
14. CONCLUSIONES	36
15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	37
16. ANEXOS	38
17. BIBLIOGRAFIA	46

RESUMEN

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario ligado al cromosoma X caracterizado por la disminución o ausencia de la actividad del factor VIII o IX. La principal manifestación clínica es la hemartrosis que representa hasta el 90% de todos los eventos de sangrado detectados en un paciente hemofílico durante el curso de su vida. Se presenta frecuentemente en articulaciones de carga como son rodillas en el 45% de los casos. La recurrencia de los sangrados a este nivel ocasiona daño progresivo y desarrollo de artropatía la cual es la complicación más frecuente. La artropatía genera episodios de dolor, alteraciones óseas, restricción en la movilidad y por lo tanto impacto en la calidad de vida de estos pacientes. El reconocimiento de esta complicación por estudios de imagen como es la resonancia magnética, permite la evaluación apropiada de la articulación del paciente hemofílico al ya que permite conocer a detalle la integridad de la misma y que se ser necesario puedan realizarse intervenciones de manera oportuna que limiten el progreso del daño.

Objetivos. Comparar los hallazgos por resonancia magnética con radiografía en la articulación rodilla de pacientes hemofílicos atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y método. Se trata de un estudio de serie de casos, prospectivo. Se realizó resonancia magnética y radiografía de ambas rodillas para la detección de artropatía en pacientes hemofílicos con edades comprendidas entre 7 a 16 años atendidos en el servicio de Hematología en el HP CMN Siglo XXI de Diciembre 2017 a Enero 2018. Las variables a estudiar fueron edad, diagnóstico y gravedad de hemofilia, tipo de tratamiento, presencia de inhibidor, compromiso articular por la escala de Arnold-Hilgartner y el compromiso articular por escala IPSPG para resonancia magnética.

Análisis estadístico. Para variables cualitativas se calcularon frecuencias simples y proporciones, en el caso de las cuantitativas, mediana y valores mínimo y máximo. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 20.0.

Resultados. De un total de 9 pacientes, la distribución según el tipo de hemofilia fue de hemofilia A 7 pacientes (78%) y hemofilia B 2 (22%). De acuerdo al grado de hemofilia se clasificaron como grave 5

pacientes (56%), moderados 2 pacientes (22%) y leves 2 (22%). En cuanto al tipo de tratamiento 1 paciente se manejó con profilaxis primaria (11%) y 1 (11%) profilaxis secundaria. Se encontraron 7 articulaciones normales por radiografía (39%) y 18 articulaciones anormales (100%) por resonancia magnética siendo la principal alteración detectada por este estudio la hemartrosis en 12 articulaciones (67%).

Conclusiones. La resonancia magnética detectó alteraciones en el 100% de los pacientes, por lo que es una herramienta útil para la detección de artropatía hemofílica, lo cual justifica modificar el tratamiento en estos pacientes con el objetivo de limitar el daño instaurado.

EVALUACIÓN DE ARTROPATÍA HEMOFÍLICA MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA COMPARADA CON UNA ESCALA RADIOGRÁFICA EN EL HOSPITAL PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI

ANTECEDENTES GENERALES

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario ligado al cromosoma X caracterizado por la disminución o ausencia de la actividad del factor VIII o IX. La gravedad de las manifestaciones clínicas se caracterizan fundamentalmente por los niveles plasmáticos de los factores antes mencionados. ¹ De acuerdo a los porcentajes de actividad de los factores de la coagulación se clasifica en: grave (actividad menor del 1 %), moderada (actividad entre el 1%-5%) y leve (actividad mayor del 5% y hasta el 40 %).²

La principal manifestación clínica es la hemartrosis, que representa hasta el 90% de todos los eventos de sangrado detectados en un paciente hemofílico durante el curso de su vida, se presenta frecuentemente en las articulaciones de carga, como son las rodillas en el 45%, codos 30% y tobillos 15%. La edad de presentación de la primera hemorragia articular ha sido reportada en estudios de pacientes con hemofilia bajo tratamiento episódico vs tratamiento profiláctico en un intervalo de 17 meses (Manco Johnson et al, 2007)³ y 2.2 años (Fischer et al, 2002).⁴ La recurrencia de los sangrados a este nivel ocasiona el daño progresivo y el desarrollo de la artropatía. Esta complicación es la más frecuente y genera episodios de dolor, alteraciones óseas (disminución en la densidad ósea, deformabilidad), disminución de la movilidad y por lo tanto restricción de la vida del paciente con hemofilia, con impacto en la calidad de vida. ⁵

Las articulaciones se componen por dos huesos envueltos por una cápsula cubierta en su porción interna por la membrana sinovial que es la responsable de la producción de líquido sinovial la cual tiene como función lubricar y nutrir estos huesos. La membrana sinovial contiene grasa, tejido fibroso y capilares sanguíneos que tienden a ser el origen de las hemorragias articulares.⁶

Los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la hemartrosis son diversos, incluso aún se desconocen en su totalidad. De acuerdo algunos autores como Yu W, et al. han publicado que las hemorragias recurrentes inducen el desarrollo de artropatía y este daño ocurre en tres estadios: hemartrosis, sinovitis hemofílica crónica y artritis degenerativa.⁷

Se ha propuesto que las hemorragias recurrentes producen metabolitos de la degradación de la sangre los cuales superan la capacidad de la membrana sinovial para su absorción; sin embargo, en la actualidad se ha visto que un solo evento de sangrado es capaz de producir daño articular.⁸

Los eventos de sangrado producen depósitos de hemosiderina, lo que promueve la producción de citosinas pro inflamatorias como IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa e induce la expresión de genes como el gen Mdm2 que disminuye la actividad de la proteína p53 anulando la apoptosis y favoreciendo la proliferación celular.^{9,10} Otros autores (Hoolveld M, et al 2003), mencionan a los radicales libres de oxígeno productos de la oxidación de hierro, los cuales inducen la apoptosis del condrocito.¹¹ Estos trabajos describen el papel de las citosinas y el hierro como los responsables en forma simultánea del daño articular.

La angiogénesis representa un mecanismo independiente involucrado en la artropatía hemofílica. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) puede ser inducido por hipoxia y algunas citosinas mediante la interacción de receptores. Algunos estudios (Goddard JN, et al 2007) reportaron que el incremento de esta molécula es la responsable de la formación nuevos capilares en el tejido sinovial en pacientes con enfermedad articular avanzada lo cual sugiere que este estadio se encuentra caracterizado por angiogénesis activa. ¹² Los nuevos vasos permiten la llegada de más leucocitos, que secretan citosinas y factores de crecimiento, estimulando con ello la hiperplasia sinovial, lo que induce más angiogénesis. Se crea así un círculo vicioso de angiogénesis e hiperplasia sinovial e inflamación lo cual conduce a la manifestación de artropatía hemofílica.⁸

La etapa final de la enfermedad articular se caracteriza por osteoporosis con pérdida de hueso. El principal regulador de la biología del hueso se encuentra conformado por la triada osteoprotegerina (OPG)/receptor del factor nuclear kB (RANK) y su ligando, los cuales controlan los cambios locales y representa la llave en la reabsorción del hueso inducido por inflamación. El RANK es una proteína transmembrana sintetizado por linfocitos y células sinoviales que induce osteoclastogenesis, mientras que la osteoprotegerina compite por el ligando de RANK siendo un regulador negativo de la reabsorción del hueso, por lo que cualquier cambio en el balance entre OPG/RANK producirá remodelación patológica del hueso por activación osteoclástica.¹³

Las técnicas de imagen son herramientas fundamentales en la detección del daño articular para la evaluación apropiada del paciente con artropatía hemofílica, permiten conocer a detalle la integridad de la articulación, determinar el grado de afectación y confirmación diagnóstica, los cuales son elementos que permiten la planeación de las intervenciones terapéuticas, así como el seguimiento de estas medidas, con el objetivo de limitar la progresión del daño ya instaurado.¹⁴

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Radiografía convencional

Durante décadas la radiografía simple se ha utilizado en la evaluación y clasificación de la artropatía hemofílica.¹⁵ Existen dos escalas para la evaluación de artropatía por radiografía: el sistema de puntuación de Arnold-Hilgartner (1977) y el de Pettersson (1980), la última de ellas no evalúa los cambios en tejidos blandos.¹⁶ El objetivo de ambas escalas es la descripción del curso natural de la artropatía.¹⁷

El sistema radiográfico de Arnold-Hilgartner se ha utilizado mayoritariamente en Estados Unidos, es simple, rápido de analizar; sin embargo, los cambios descritos en la artropatía en estadios tempranos como son los depósitos de hemosiderina, la hemorragia articular e hipertrofia sinovial, no son evaluados por esta escala.¹⁴ Esta escala evalúa cambios articulares una vez que se ha establecido el daño, la cual es la suma de tres o más puntos. ^{18,19} (Anexo 1).

La radiografía tiene ventajas, la principal es su disponibilidad ya que se encuentra en la mayoría de los centros de atención médica, es de bajo costo, existen sistemas de escalas para su interpretación y permite una evaluación general de la articulación en forma instantánea. Los cambios en hueso que son posibles observar por este método son erosiones, irregularidades de cartílago, quistes subcondrales; sin embargo, a pesar de que la radiografía simple es un estudio útil para la evaluación de artropatía hemofílica, algunos autores (Jelbert, et al. 2009), mencionan que su utilidad se limita a estadios avanzados, es decir, hallazgos tardíos en el curso clínico de la artropatía, los cuales son progresivos e irreversibles, por lo que se requiere de herramientas más sensibles para detección de cambios de manera temprana, que no puedan identificarse por este método.²⁰

Resonancia magnética

La resonancia magnética es una técnica de imagen no invasiva, la cual se basa en ondas de radiofrecuencia emitidas por los protones del tejido examinado luego de ser expuestos a un campo magnético. La señal emitida por cada protón es capturada y procesada por una computadora que transforma estas señales en imágenes de alta calidad.²¹

La resonancia magnética es aceptada por la Federación Mundial de la Hemofilia como una técnica de imagen segura, fiable para el diagnóstico y control de la enfermedad.¹⁸

Presenta algunas desventajas al no encontrarse disponible en todos los centros de atención, ser un estudio de alto costo, y requerir sedación en algunos pacientes menores de 6 años por falta de cooperación de los mismos; sin embargo, la resonancia magnética evalúa en forma detallada todos los aspectos de la estructura articular tales como: depósitos de hemosiderina, permite diferenciar entre derrame articular e hiperplasia sinovial, detecta erosiones, quistes subcondrales, pérdida de cartílago, todas estas ventajas sin requerir exposición a radiación ionizante lo cual ha hecho a la resonancia magnética el estándar de oro para el diagnóstico de artropatía de todas las modalidades de imagen actualmente disponibles. ^{17,22}

Con respecto a las alteraciones encontradas en la articulación de rodilla por resonancia magnética pueden clasificarse en dos grupos: alteraciones sinoviales y alteraciones del cartílago.

En estudios iniciales, se describió una apariencia “bilaminar” del cartílago rotuliano en secuencias convencionales T1 y T2, postulándose su posible correlación con las capas superficial/transicional por un lado y la capa radial del otro. Incluso en estudios posteriores, se describió una tercera capa en el cartílago rotuliano, que posteriormente se atribuyó a artefactos inherentes a la resonancia magnética. Por tanto, el inicial interés por dilucidar la estructura condral mediante estas secuencias de resonancia magnética ha quedado desplazado por el desarrollo de secuencias con mayor capacidad de resolución capaces de detectar más precozmente y clasificar las lesiones de forma más adecuada. ²³ Si bien no existe un consenso en cuanto al protocolo para la realización de resonancia magnética para la evaluación del cartílago, la mayoría de los radiólogos coinciden en que una secuencia de T2 con potenciación con gradiente Eco es útil en la evaluación de articulaciones de los pacientes hemofílicos. ²²

Los productos de degradación de la sangre incluyen hemosiderina, metahemoglobina y ferritina los cuales tienen características paramagnéticas. En alteraciones sinoviales los depósitos de hemosiderina en etapa aguda del evento se observan como lesiones hiperintensas en T1 e hipointensas en T2 (dos a siete días), la metahemoglobina en etapa subaguda se observa como lesiones hiperintensas en T1 e hipointensas en T2 (una a cuatro semanas), y en etapas tardías se observa hipointensidades en T1 y en T2, lo cual ayuda a estadificar la gravedad y cronicidad de la enfermedad. ²⁴ El uso de gradiente Eco depende de la relajación de T2* lo cual representa una disminución de la magnetización trasnversa de los protones produciendo imágenes de hemosiderina con apariencia oscura por lo que podría sobrestimar la visualización de hemosiderina con la sumación de las señales oscuras emitidas por los tejidos normales. ²²

El segundo grupo de alteraciones corresponde a las lesiones del cartílago que pueden observarse como una pérdida del espacio articular, irregularidad subcondral, erosiones y quistes óseos. En particular la secuencia T2* potenciada con gradiente Eco tiene las desventajas de sobreestimar la cantidad de hemosiderina lo cual puede obtaculizar la evaluación adecuada del cartílago por medio de producción de artefactos, además que el niño cuenta con variantes del desarrollo del cartílago articular ya que a menor edad del paciente es esperado que tenga un mayor componente cartilaginoso ²⁵, por lo que para mejorar la interpretación de la resonancia magnética de nuestro estudio se elaboró una secuencia especial por técnicos de SIEMENS que evaluara el cartílago con mayor precisión como son la pérdida de altura, la presencia y la extensión de erosiones subcondrales así número de huesos afectados.

Con respecto a las alteraciones antes comentadas, existen estudios publicados que han demostrado la superioridad de la resonancia magnética frente a la radiografía (Pergantou et al. 2006), quienes también compararon 165 articulaciones de 40 niños hemofílicos por radiografía simple y por resonancia magnética, reportando alteraciones en el 50% de las articulaciones que inicialmente se clasificaron como normales por radiografía, apoyando que las lesiones que corresponden al daño articular en etapa inicial, no son apreciados por radiografía simple, pero sí por resonancia magnética ¹⁵ y posteriormente (Yu et al, 2009), quienes evaluaron 41 articulaciones de 14 pacientes hemofílicos con edades entre 11 a 24 años,

encontrando erosiones y quistes subcondrales en 21 articulaciones que no pudieron ser detectados por radiografía ($p < 0.05$).⁷

La resonancia magnética no sólo representa una técnica de imagen sensible para la detección de artropatía. En un estudio (Oliveri, et al. 2012)²⁶ se evaluaron las articulaciones de 26 pacientes hemofílicos en profilaxis sin historia de sangrado articular; encontrando 5 pacientes con artropatía leve, por lo que también ayuda a evaluar la efectividad de los efectos terapéuticos.

Escala de evaluación del daño articular por resonancia magnética

El primer sistema de estadificación de daño articular por resonancia magnética surgió desde el año 2000 con la escala de Denver y posteriormente con la escala europea las cuales presentan una adecuada correlación entre el número de sangrados y el daño articular diferenciándose entre ellas en el uso de un sistema de puntaje progresivo y aditivo para la discriminación de cambios tempranos y avanzados en artropatía.^{27, 28}

Sin embargo, en un intento de unificar criterios, en el 2012 que fue publicado por Lundin et al. una escala de evaluación la cual cuenta con la mayor aceptación en la actualidad: escala "International Prophylaxis Study Group" (IPSG), la cual es una versión simplificada de las escalas de evaluación anteriormente utilizadas, y tiene una lectura similar la cual identifica cambios en tejidos blandos y osteoarticulares además de correlacionar con el número de hemartrosis.²⁹

Esta escala combina diez marcadores progresivos basados en la escala de Denver (puntaje máximo 10 puntos) los cuales detectan la presencia de cambios osteoarticulares y la presencia hemartrosis/derrame articular al cual se le asigna un puntaje de acuerdo a su gravedad, así como la presencia de hemosiderina, cambios subcondrales, disminución del cartílago y veinte marcadores aditivos basados en la escala europea los cuales consisten en la evaluación de tejidos blandos, detección de hemosiderina y cambios osteoarticulares con un puntaje de acuerdo a su compromiso con un máximo de 20 puntos.²⁶ Con

definiciones idénticas utilizadas en las otras escalas. Esta escala compatible es altamente reproducible; y excelente discriminando la presencia o ausencia de artropatía hemofílica. ³⁰ (Anexo 2).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artropatía es la causa más importante de morbilidad en pacientes hemofílicos, especialmente en el grupo clasificado como grave, quienes sin tratamiento pueden llegar a presentar hasta 20-30 hemartrosis/año.

Con el tiempo las técnicas de diagnóstico por imagen son útiles en la detección de los cambios desarrollados en la artropatía hemofílica, como lo es hasta la actualidad la radiografía simple; sin embargo, la resonancia magnética permite la evaluación de cambios articulares vistos por radiografía y también detecta cambios que no son posible observar por este estudio de imagen, por lo que constituye una técnica sensible en la evaluación del estado articular al lograr describir parámetros objetivos y los cambios precoces desapercibidos en estudio radiológico convencional, que en el caso de ser confirmados, permiten la toma de decisiones terapéuticas que tienen el objetivo de evitar la progresión del daño.

Hasta este momento, no se dispone de información en nuestro medio sobre los hallazgos detectados por resonancia magnética en niños con artropatía comparados con radiografía simple.

El presente trabajo de investigación permitirá la respuesta a la siguiente pregunta:

¿CUÁL ES LA DIFERENCIA ENTRE LOS HALLAZGOS DE ARTROPATÍA HEMOFÍLICA MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA EN COMPARACIÓN CON LOS HALLAZGOS POR RADIOGRAFÍA EN EL HOSPITAL PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI?

JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a la Federación de la Hemofilia de la República Mexicana, para Mayo 2017 se contaba con un registro 6, 022 ³⁰ personas afectadas y se considera que el 70% presentan algún tipo de daño articular, por lo que representa en el campo de la Hematología un problema clínico de alta incidencia que no permite el desarrollo completo y limita la posibilidad de llevar una vida plena en estos pacientes.

En nuestro país la guía vigente para el diagnóstico y tratamiento de la hemofilia hereditaria en \leq de 16 años de edad, refiere a la IRM como un estudio de imagen más sensible que la radiografía simple para la detección de cambios tempranos de tejidos blandos y osteocondrales, con una recomendación de evaluación anual a partir de los 8 años de edad o antes si la condición clínica lo requiere, y cuando se cuente con este estudio de imagen en el centro de atención del paciente hemofílico. ³¹

En las guías para el manejo de hemofilia de la Federación Mundial de hemofilia se refiere que estudios como la IRM mostrarán cambios tempranos osteocondrósicos y de tejidos blandos que pueden cambiar el tratamiento y así, evitar una mayor progreso de la artropatía. ³²

De acuerdo a estas guías, se plantea iniciar en manera rutinaria en este hospital la evaluación de la articulación mediante resonancia magnética, por lo que este estudio podría apoyar la consigna de que, al tener una mejor evaluación por imagen, podrá tomarse una decisión en cambios en el tratamiento para limitar el daño articular y de la frecuencia de eventos hemorrágicos, optimizando así el costo del tratamiento.

OBJETIVOS

Objetivo general:

-Comparar los hallazgos por resonancia magnética con los de la radiografía convencional en la articulación rodilla en paciente hemofílico en nuestro centro.

Objetivos específicos:

- Describir los hallazgos en rodilla por resonancia magnética mediante escala IPSTG.
- Describir los hallazgos en rodilla por radiografía mediante escala de Arnold-Hilgartner.

HIPÓTESIS

1. En aproximadamente el 50% de los pacientes hemofílicos, la resonancia magnética aportará más datos de artropatía de rodilla en comparación con radiografía.

*La estimación del porcentaje de alteraciones detectados por resonancia magnética fue tomado de acuerdo a los resultados de un estudio de validación de escalas clínica, radiográfica y de resonancia magnética en la evaluación y manejo de artropatía hemofílica en niños. ¹⁵

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar de estudio:

- Servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tipo de estudio:

- Estudio de serie de casos prospectivo.

Población de estudio:

- Pacientes derechohabientes del IMSS con diagnóstico de hemofilia atendidos en servicio de Hematología Pediátrica.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con hemofilia A y B
2. Edades comprendidas entre 7 a 16 años
3. Contar con estudio de resonancia magnética y radiografía de ambas rodillas.
4. Contar con carta de asentimiento y consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Imágenes de resonancia magnética con interferencia o radiografías de mala calidad no apropiadas para el estudio.

Tamaño de la muestra:

Se evaluaron 18 rodillas; actualmente se tiene en seguimiento 22 pacientes con hemofilia en el servicio de Hematología pediátrica.

Muestreo:

-No probalístico por conveniencia, de casos consecutivos.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1. El protocolo fue aprobado por el comité de investigación del Hospital previo a su inicio.
2. Se identificaron a los candidatos potenciales para el estudio a partir de la relación de los pacientes atendidos en el servicio de Hematología pediátrica.
3. Se invitó a los candidatos a participar, quienes firmaron una carta de consentimiento y asentimiento.
4. Se citaron a los pacientes con criterios de inclusión atendidos en esta unidad. El mismo día se realizó IRM de ambas rodillas y radiografía en posición antero posterior y lateral, los cuales se llevaron a cabo sin anestesia y sin medio de contraste.
5. El estudio de IRM de rodilla se realizó de la siguiente manera:
 - Plano sagital, coronal y axial con las secuencias T1 (TR de 483, TE de 12).
 - Plano coronal T1 (TR 483 y TE 12) t1_cor.
 - Plano axial T1 (TR 483 y TE 12).
 - Plano coronal T2 (TR 5280 y TE de 104) t2_tse_cor_320.
 - Plano sagital T1 (TR de 483 y TE 12).
 - Plano sagital T1 (TR de 483 y TE de 12) t1_tse_sag_512_S3_DIS2D.
 - Plano sagital con densidad de protones (TR de 3880 y TE de 27) pd_tse_fs_rst_sag_320. Plano axial flash 2D con 5 ecos (TR de 420 y TE 4) t1_fl_2d_tra_TE ecos. Plano sagital (TR 379 y TE 4) t1_fl2_sag_TE_5 ecos. 100 imágenes.
 - Para la evaluación del cartílago se utilizó la secuencia FLASH 2D con cinco ecos (TR de 240 ms y TE 4 ms) en plano sagital y coronal.
6. Los estudios realizados fueron evaluados por un médico radiólogo, quien analizó dichos estudios en momentos diferentes e interpretó de acuerdo a escalas de medición Arnold Hilgartner para radiografía (Anexo 1) e IPSG para resonancia magnética (Anexo 2).
7. Al terminar, los datos fueron vaciados en formato de captura de Excel, con lo que se procedió a la elaboración del análisis respectivo e informe final.

VARIABLES

Tabla 3. Tipos de variables y escalas de medición			
Variables demográficas	Definición operativa	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Intervalo de tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento, hasta la edad de diagnóstico, consignado en el expediente clínico	Cuantitativa discreta	1.Años
Gravedad de hemofilia	Porcentaje de actividad de factor deficiente consignado en expediente clínico	Cualitativo ordinal	1.Leve 2.Moderado 3.Grave
Diagnóstico de hemofilia	Diagnóstico por el cual fue referido al servicio de hematología pediátrica, fue confirmado y se encuentra recibiendo tratamiento, consignado en el expediente clínico	Cualitativo nominal	1.Hemofilia A 2.Hemofilia B
Tipo de tratamiento	Tratamiento administrado al momento del estudio	Cualitativo nominal	1. Demanda 2. Profilaxis
Presencia de inhibidor	Presencia de inhibidor al momento del estudio	Cualitativo nominal	1. Si 2. No
Variables dependientes	Definición operativa	Escala de medición	Unidad de medición
Compromiso articular de rodilla por escala de Arnold-Hilgartner	Severidad de afección articular según escala radiográfica Arnold-Hilgartner (Radiografía convencional)	Cualitativo ordinal	1.Grado 0 2.Grado I 3.Grado II 4.Grado III 5.Grado IV 6.Grado V
Compromiso articular de rodilla por escala IPSPG escala aditiva	Severidad de afección articular según escala IPSPG (Resonancia magnética)	Cualitativo ordinal	1.Puntaje 1 2.Puntaje 2 3.Puntaje 3 4.Puntaje 4 5.Puntaje 5

			6.Puntaje 6 7.Puntaje 7 8.Puntaje 8 9.Puntaje 9 10.Puntaje 10
Compromiso articular de rodilla por escala IPSPG escala progresiva	Severidad de afección articular según escala IPSPG (Resonancia magnética)	Cualitativo ordinal	1.Puntaje 1 2.Puntaje 2 3.Puntaje 3 4.Puntaje 4 5.Puntaje 5 6.Puntaje 6 7.Puntaje 7 8.Puntaje 8 9.Puntaje 9 10.Puntaje 10 11.Puntaje 11 12.Puntaje 12 13. Puntaje13 14. Puntaje14 15. Puntaje15 16. Puntaje16 17. Puntaje 17 18. Puntaje 18 19. Puntaje 19 20. Puntaje 20

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo. Se realizó de acuerdo a escala de medición de variables lo siguiente: para variables cualitativas se calcularon frecuencias simples y proporciones, en el caso de las cuantitativas, mediana y valores mínimo y máximo.

Se llevó a cabo una comparación descriptiva de los hallazgos de artropatía entre la radiografía de rodilla y la resonancia magnética por medio de cuadros donde se señaló de manera particular el tipo y número de hallazgos anormales por cada uno de los métodos de imagen.

El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 20.0.

RECURSOS

Recursos humanos: Médico tesista, tutores y asesor metodológico.

Recursos físicos y materiales: Equipo de cómputo, equipo de rayos x, equipo resonancia magnética, software para análisis estadístico.

Recursos financieros: El proyecto fué cubierto por el equipo de investigación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

1. De acuerdo con el Reglamento General de Salud en Materia de Investigación de la Ley General de Salud, y según el artículo 17 se considera un estudio de riesgo mínimo. En la guía sobre el manejo de hemofilia de la Federación Mundial de Hemofilia³¹, así como, en la guía vigente mexicana para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia hereditaria en \leq menores de 16 años se establece que el estudio de artropatía mediante resonancia magnética es capaz de detectar cambios en tejidos blandos y osteocondrales, los cuales no son identificados con otros métodos de imagen. Por lo que se considera un estudio de rutina para la detección de cambios articulares en estadios iniciales permitiendo decidir sobre cambios en el tratamiento para la limitación del daño y de la frecuencia de eventos hemorrágicos, optimizando así el costo del tratamiento.³⁰
2. Se solicitó carta de consentimiento (Anexo 3) y asentimiento (Anexo 4).
3. La información que se obtuvo del estudio se manejó de manera confidencial, para lo cual las hojas de recolección de datos fueron codificadas para ocultar los datos personales de los pacientes.
4. Antes del inicio del estudio, el protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del hospital

RESULTADOS

Se estudiaron 9 pacientes con hemofilia de edad pediátrica y ambas rodillas, siendo el menor de los pacientes de 7 años y el mayor de 16 años. La distribución según el tipo de hemofilia fue la siguiente: hemofilia A 78%, hemofilia B 22%. Considerando el grado de hemofilia la hemofilia grave se presentó en el 56% de los casos, moderado 22% y leve 22%. En cuanto al tratamiento durante el protocolo de investigación solamente se encontraron dos pacientes en profilaxis primaria 11% y 11% profilaxis secundaria. (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas de los 9 pacientes hemofílicos estudiados

	Dato	N	%
Edad	Escolar	2	22
	Adolescente	7	78
Diagnóstico	Hemofilia A	7	78
	Hemofilia B	2	22
Gravedad de hemofilia	Leve	2	22
	Moderado	2	22
	Grave	5	56
Presencia de inhibidor	Si	2	22
	No	7	78
Tratamiento	Demanda	7	78
	Profilaxis	2	22
Rodillas estudiadas	Derecha	9	100
	Izquierda	9	100

En la tabla 3 se describen las características clínicas correspondientes a los 9 pacientes estudiados mediante radiografía y resonancia magnética.

	Edad	Diagnóstico	Gravedad	Inhibidor	Tratamiento	Rx der	Rx izq	RM der	RM izq
Caso 1	12	Hemofilia B	Grave	Si	Demanda	Anormal	Normal	Anormal	Anormal
Caso 2	15	Hemofilia A	Grave	No	Profilaxis	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
Caso 3	16	Hemofilia A	Leve	No	Demanda	Normal	Normal	Anormal	Anormal
Caso 4	7	Hemofilia A	Grave	Si	Demanda	Anormal	Normal	Anormal	Anormal
Caso 5	13	Hemofilia A	Grave	No	Demanda	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
Caso 6	15	Hemofilia A	Grave	No	Demanda	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
Caso 7	13	Hemofilia A	Moderado	No	Demanda	Normal	Anormal	Anormal	Anormal
Caso 8	7	Hemofilia A	Grave	No	Profilaxis	Normal	Normal	Anormal	Anormal
Caso 9	16	Hemofilia B	Moderado	No	Demanda	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal

En la tabla 3 se describen los hallazgos radiográficos de rodillas con 7 articulaciones normales de las 18 estudiadas (39%), siendo más afectada la rodilla derecha (67%), siendo estas alteraciones clasificadas con un estadio II como cambios leves con osteoporosis y sin disminución del espacio articular. Destaca de los hallazgos de rodilla izquierda un paciente con hemofilia A grave e inhibidor (Caso 4) que se clasificó como estadio 0 (Normal) en el que fue posible observar en la radiografía lateral una importante disminución de la flexión de la articulación. (Imagen I).

Tabla 3. Hallazgos por radiografía de rodillas derecha e izquierda y puntuación Arnold-Hilgartner

		Rodilla derecha		Rodilla izquierda		
		Dato	N	%	N	%
Rodillas estudiadas		Normal	3	33	4	44
		Anormal	6	67	5	56
Clasificación Arnold Hilgartner	0		3	33	4	44
	I		0	0	0	0
	II		6	67	5	56
	III		0	0	0	0
	IV		0	0	0	0
	V		0	0	0	0

Los datos de resonancia magnética se describe en la tabla 4, donde se observaron 18 rodillas anormales de las 18 articulaciones estudiadas (100%). Se encontraron cambios leves-moderados (puntuación 1-5) de acuerdo a escala de puntuación IPSPG y cambios graves (39%) de 18 articulaciones evaluadas. Las lesiones que se detectaron con mayor frecuencia en rodilla derecha fueron la hemartrosis (67%), seguido de hipertrofia sinovial (22%) y la alteración de hueso subcondral (22%). Para rodilla izquierda las principales lesiones detectadas fueron hemartrosis (67%), seguido de pérdida de cartílago (56%) e hipertrofia sinovial (22%).

De las alteraciones por resonancia magnética destacó un paciente de 7 años con hemofilia A grave e inhibidor (Caso 4) clasificado con rodilla izquierda normal por escala de Arnold Hilgartner (solamente limitación de la flexión de la articulación), que tuvo las puntuaciones más altas de IPSPG para resonancia magnética, siendo estas lesiones atribuibles principalmente a hipertrofia sinovial en T2* y a la secuencia de 5to eco la disminución del grosor del cartílago y la presencia de hemosiderina (sangrado), siendo el paciente con alteraciones más graves. (Imagen II y III).

Asi mismo, se encontró un paciente de 7 años de edad con el mismo diagnóstico de hemofilia A grave pero sin inhibidor (Caso 8) con profilaxis con reporte de articulación normal por radiografía pero con alteraciones con escaso sangrado siendo esta la escala más baja de IPSPG (Imagen IV).

Tabla 4. Hallazgos por resonancia magnética de rodillas derecha e izquierda y puntuación IPSPG

	Rodilla derecha			Rodilla izquierda	
	Dato	N	%	N	%
Rodillas estudiadas	Normal	0	0	0	0
	Anormal	9	100	9	100
Clasificación aditiva IPSPG	0 Puntos	5	55	4	44
	1-5	4	45	4	44
	6-10	0	0	1	12
	11-15	0	0	0	0
	16-20	0	0	0	0
Clasificación progresiva IPSPG	0 Puntos	0	0	0	0
	1-5	6	67	5	56
	6-10	3	33	4	44

Hemartrosis	Si	6	67	6	67
	No	3	33	3	33
Hipertrofia sinovial	Si	2	22	2	22
	No	7	78	7	78
Depósitos de hemosiderina	Si	6	67	6	67
	No	3	33	3	33
Alteración hueso subcondral	Si	2	22	2	22
	No	7	78	7	78
Pérdida de cartílago	Si	2	22	4	56
	No	7	78	5	44

Imagen I. Estudios comparativos de rodilla izquierda radiografía AP (A) normal y lateral (B) limitación para la flexión de la articulación.

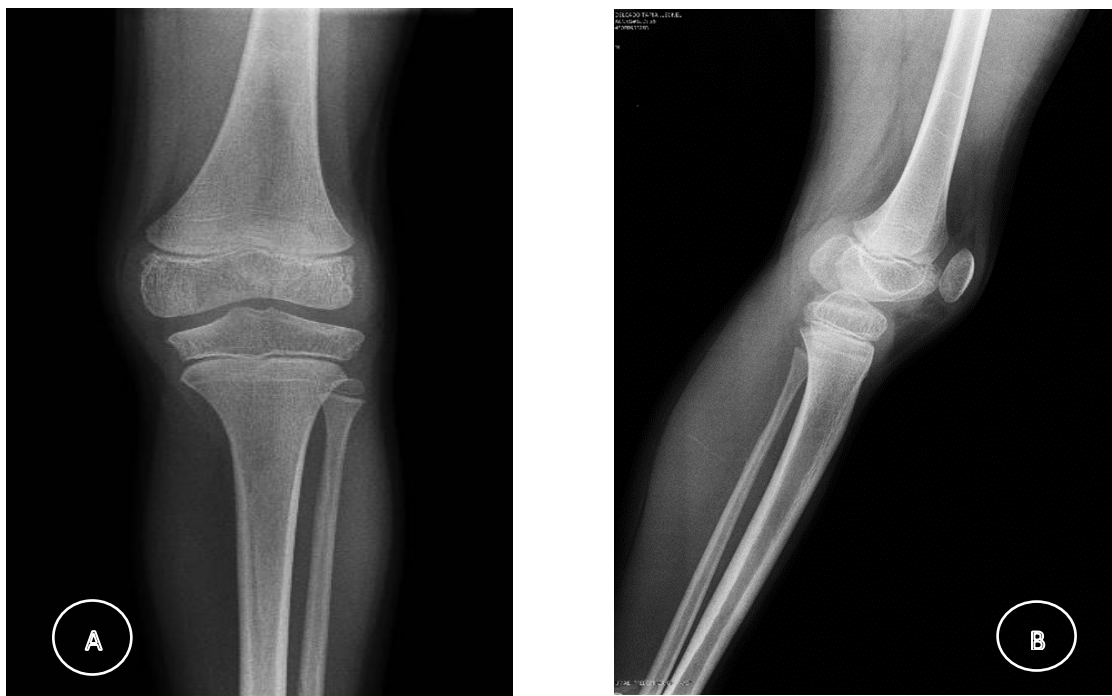


Imagen II. Resonancia magnética de rodilla izquierda en T2* corte sagital con hipertrofia sinovial y depósito de hemosiderina (flechas blancas).



Imagen III. Resonancia magnética de rodilla izquierda corte sagital 4to (A), 5to eco (B). El 5to Eco con disminución del grosor del cartílago, disminución de la intensidad de la señal (flecha blanca gruesa) e hipertrofia sinovial con depósitos de hemosiderina (flechas blancas delgadas) (C).



Imagen IV. Estudios comparativos de radiografía simple AP (A) y lateral (B) de rodilla izquierda normales, con resonancia magnética corte sagital secuencia 5to eco (C) con grosor de cartílago normal (flecha blanca gruesa) y escaso sangrado (flechas blancas delgadas).



DISCUSIÓN

El tratamiento de la Hemofilia ha mejorado significativamente desde el siglo pasado, a pesar de estos cambios, la artropatía continua siendo un problema que afecta la calidad de vida y el costo global del tratamiento de la enfermedad, por lo que las técnicas de diagnóstico por imagen juegan un papel fundamental en la evaluación de la articulación de los pacientes hemofílicos.

De los recursos diagnósticos de imagen, la prueba de referencia clásica ha sido la radiografía. El sistema de puntuación de Arnold-Hilgartner, es el recomendado por la Federación Mundial de Hemofilia y permite seguir la evolución de la enfermedad; sin embargo, especialmente en las fases iniciales de la artropatía, las radiografías simples no reportan alteración de los tejidos blandos, hipertrofia sinovial o la presencia de hemosiderina, por lo que son necesarios otros estudios de imagen capaces de detectar estas alteraciones en una fase inicial como es la resonancia magnética, mejorando la calidad de las imágenes obtenidas y por lo tanto la detección y monitorización de los cambios precoces.

La resonancia magnética, debido a su excelente resolución, es la prueba de referencia para valorar las alteraciones en las estructuras de partes blandas como la sinovial, además muestra lesiones tempranas osteocondrales, no detectadas por radiografía. No existe una escala de puntuación de resonancia magnética universal para cuantificar el daño articular. De las muchas escalas descritas hasta la actualidad, utilizan diferentes estrategias de valoración, tanto progresivas como aditivas, complementándose entre sí. La escala desarrollada por el Grupo Internacional de Estudio de Profilaxis permite aunar las ventajas de ambas estrategias y es la más recomendada para la monitorización de las articulaciones de niños en profilaxis. ²⁷

En nuestro centro hemos evaluado mediante la escala radiografía Arnold-Hilgartner y escala de resonancia magnética IPSG 18 rodillas, que corresponden a estudio de 9 pacientes realizados entre Diciembre-Enero 2018. Se reportaron un total de 7 articulaciones normales por radiografía (39%). En cuanto a la frecuencia de alteraciones descritas por radiografía se encontraron anomalías en 6 rodillas derechas (67%), 5 rodillas izquierdas (57%).

La resonancia magnética detectó principalmente lesión a nivel subcondral y pérdida de cartílago lo cual corresponde a los mayores puntajes de escala IPSTG, sin encontrarse estas anomalías en los pacientes evaluados por radiografía. Esto apoya el reporte de autores (Yu W, et al 2009)⁷ quienes en su estudio han reportaron alteraciones en el 50% de las articulaciones por resonancia magnética que inicialmente se reportaron normales por radiografía.

En nuestro estudio se detectaron 100% de articulaciones afectadas mediante resonancia magnética lo cual supera la frecuencia de presentación de nuestra hipótesis. Esta situación es grave porque en nuestro estudio una de las lesiones más frecuentemente reportadas fueron las hemartrosis en 67% de los pacientes, que no refirieron sintomatología y que constituye la base fisiopatológica del daño. Algunos autores (Olivieri M, et al. 2012)²⁵ han identificado estas lesiones en pacientes asintomáticos lo cual implica que existen pacientes que no son diagnosticados, que no reciben tratamiento y que desarrollarán artropatía.

Con respecto a lo anterior, fue posible identificar un paciente con hemofilia A grave con inhibidor con reporte de radiografía normal de rodilla izquierda pero con limitación de la flexión, siendo la resonancia magnética positivo para la presencia de hemosiderina lo cual puede explicar dicha alteración y que justifica el inicio de tratamiento del evento agudo de sangrado.

Además del inicio del tratamiento a pacientes hemofílicos con sangrado agudo no diagnosticados, existen estudios sobre seguimiento de artropatía en pacientes que reciben profilaxis como en el publicado por Pergantou H, et al 2006¹⁵ sobre 85 articulaciones de 24 pacientes pediátricos y en el que se demostró que fue posible disminuir los eventos de sangrado y degradación de cartílago ($p < 0.001$) posterior a la intensificación de la profilaxis, tomando un papel importante este estudio de imagen en evaluación del éxito de las medidas implementadas; por lo que en nuestra población al ser sometida a estos dos escenarios de identificación de artropatía y su tratamiento, definitivamente ayudaría a la detención del daño al iniciar manejo en sangrado agudo, cambios en la frecuencia y/o dosis de profilaxis cuando la radiografía y la clínica son negativas.

Con relación a las limitaciones es importante tomar en cuenta las debilidades que se presentaron al realizar este estudio como fue el tamaño de muestra debido a los pocos pacientes incluidos, esto debido principalmente a que no fue posible realizar los estudios en la totalidad de los pacientes en seguimiento por el servicio de Hematología por no residir en la Ciudad de México, así como la variabilidad de la edad de los pacientes por lo que homogeneizar la muestra de acuerdo a la severidad de la enfermedad con una evaluación clínica previa otorgaría más datos sobre el estado articular de nuestra población.

En nuestro país solo existe un registro de tesis en el 2006 del Hospital "La Raza" sobre artropatía hemofílica y resonancia magnética ³³, que consistió en una descripción de hallazgos de rodilla de 23 pacientes hemofílicos pediátricos evaluados mediante escala de Denver, con reporte del 63% de rodillas normales lo cual difiere con lo reportado en la literatura y en nuestro estudio probablemente por dos motivos: subestimación de las alteraciones articulares por el uso de secuencias convencionales como son T1 y T2 cuando se encuentra establecido el mapeo de cartílago con T2 y secuencia de gradiente Eco para detección de cambios antes que sean clínicamente evidentes, ^{22,31} ya que a diferencia de nuestro estudio las alteraciones como la disminución de la altura del cartílago, la erosión subcondral y su extensión se evaluaron mejor a la aplicación de la secuencia FLASH 2D con 4to y 5to Eco. Además, del uso de la escala de Denver la cual no es la escala de elección para el seguimiento de pacientes pediátricos en profilaxis. Por lo que estos dos puntos representan para nuestro estudio una fuente de información que hasta el momento no era conocida y que puede ayudar a investigaciones futuras.

CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en este estudio se desprenden las siguientes conclusiones:

1. La resonancia magnética detectó alteraciones 100% de los casos, comparado con 39% en los que la radiografía fue considerada como normal.
2. La resonancia magnética detectó alteraciones graves en un 39% del total de articulaciones, correspondiendo todas ellas a alteraciones de hueso subcondral y pérdida de cartílago.
3. El uso de otras estrategias en imagen como es el uso de secuencias de pulso en resonancia magnética mejorarían las imágenes obtenidas ya que en este estudio fue posible evaluar mejor las alteraciones del hueso y pérdida del cartílago por medio del 4to y 5to Eco de la secuencia FLASH 2D.
4. Estos resultados justifican el realizar un estudio de resonancia magnética en forma rutinaria en pacientes hemofílicos como prueba diagnóstica oportuna para la implementación de medidas terapéuticas en eventos de sangrado no diagnosticados, intensificación de profilaxis y la evaluación de la efectividad de estas medidas que disminuirían las secuelas a largo plazo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Elección del protocolo	Evaluación y aprobación del protocolo	Recolección de datos	Análisis de datos	Ajustes	Publicación de resultados
2016	X					
Ab-Jul						
Ag-Nov	X					
Dic	X					
2017		X				
En-Mz						
Ab-Jul		X				
Ag-Nov		X				
Dic		X				
2018		X	X			
En-Mz						
Ab-Jul			X	X	X	X
Ag-Oct						X

ANEXOS

Anexo 1. Escala de evaluación radiológica de Arnold-Hilgartner

ESTADIO	HALLAZGOS
0	Articulación normal
I	Sin anomalías óseas, inflamación de tejidos blandos
II	Ensanchamiento epifisiario, erosión pequeña de la superficie, sin disminución del espacio articular
III	Quistes óseos subcondrales, ensanchamiento epifisiario, grandes erosiones de la superficie articular
IV	Estadio III + disminución del espacio cartilaginoso
V	Contractura fibrosa articular, pérdida de espacio articular, ensanchamiento epifisiario, desorganización de la articulación

Anexo 2. Escala "International Prophylaxis Study Group" (IPSG)

Hallazgo	Escala progresiva	Escala aditiva
Derrame/hemartrosis		
Leve	1	
Moderado	2	
Grave	3	
Hipertrofia sinovial		
Leve	4	1
Moderado	5	2
Grave	6	3
Depósitos de hemosiderina		
Leve	4	1
Moderado	5	
Grave	6	
Alteraciones del hueso subcondral y márgenes articulares		
Cualquier erosión de la superficie		1
Cualquier erosión de la superficie en dos huesos		1
La mitad o más de erosión de la superficie articular en al menos un hueso	7	1
La mitad o más de erosión de la superficie articular en al menos dos huesos	8	1
Un quiste subcondral		1
Más de un quiste subcondral		1
Quistes subcondrales en al menos dos huesos		1
Múltiples quistes subcondrales en cada uno de al menos dos huesos	7	1
	8	
Pérdida del cartílago		
Cualquier pérdida de la altura del cartílago articular	9	1
Cualquier pérdida de la altura del cartílago articular en al menos dos huesos		1
Cualquier pérdida de la altura del cartílago articular afectando a más de un tercio de la superficie articular en al menos un hueso		1

<p>Cualquier pérdida de la altura del cartílago articular afectando a más de un tercio de la superficie articular en al menos dos huesos</p> <p>Pérdida del espesor completo del cartílago en algún área de al menos un hueso</p> <p>Pérdida del espesor completo del cartílago en algún área de al menos dos huesos</p> <p>Pérdida del espesor completo del cartílago afectando al menos 1/3 de la superficie articular en al menos un hueso</p> <p>Pérdida del espesor completo del cartílago afectando al menos 1/3 de la superficie articular en al menos dos huesos</p>	<p>10</p>	<p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>
<p>Puntuación</p>	<p>Valor máximo=10 puntos</p>	<p>Valor máximo= 20 puntos</p>



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (Anexo 3).

**EVALUACION DE ARTROPATIA HEMOFILICA MEDIANTE RESONANCIA MAGNETICA EN
COMPARACIÓN DE LA RADIOGRAFIA SIMPLE EN EL HOSPITAL PEDIATRIA CMN SIGLO XXI**

Fecha: _____

Nombre del paciente _____

Número de afiliación _____

Se está realizando un estudio de investigación, cuyo responsable es la Dra. Karina Solís Labastida, quien es médico de base del servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Este estudio tiene como objetivo principal conocer las alteraciones que se presentan en las rodillas de niños con hemofilia mediante resonancia magnética, y compararlas con las alteraciones que se observan en las radiografías. Las alteraciones que ocurren en las articulaciones (incluyendo la rodilla) de los pacientes con hemofilia se conoce como artropatía hemofílica. Esta complicación es de las más comunes en estos pacientes, por los problemas de coagulación que conlleva esta enfermedad.

Su hijo ha sido invitado a participar porque tiene hemofilia, y su médico tratante ha considerado necesario la realización de la radiografía y resonancia magnética de una o de las 2 rodillas. El motivo de que se tiene que hacer estos dos estudios es porque se sospecha que su hijo tiene artropatía hemofílica; o bien, porque ya se conoce que tiene esta complicación y se desea conocer cómo ha sido la evolución que ha tenido.

Si ustedes deciden que su hijo participar en el presente estudio, entonces se tomarán radiografías de ambas rodillas, además de resonancia magnética también de ambas rodillas, en una sola ocasión. Para la toma de radiografías se requiere de un tiempo mínimo, mientras que para realizar la resonancia se requiere de aproximadamente de 45 minutos. Además, les informamos que para la toma de ambos estudios no se requiere de anestesia, de colocación de suero, pero se requiere que su hijo coopere y está tranquilo durante los procedimientos.

En cuanto los riesgos de la participación en el estudio, les informamos que son mínimos. Por la realización de la resonancia su hijo puede presentar náusea, vómito en forma temporal; sin embargo, estos se presentan muy raramente.

Los beneficios de la participación consisten en que se podrá identificar con precisión las posibles alteraciones de las rodillas de su hijo, con lo cual se podrán proponer tratamientos específicos para corregir o prevenir mayores daños en el futuro.

La participación de su hijo en este estudio es totalmente voluntaria. Ustedes pueden decidir no participar, les aseguramos que no habrá alguna repercusión en el tratamiento o seguimiento de su hijo parte del servicio de Hematología.

La información que se obtenga del estudio se manejará de manera confidencial, por lo que todos los documentos y en publicaciones los datos personales de su hijo o su familia no estará disponible para otras personas.

En cualquier momento ustedes pueden preguntar los resultados obtenidos de este estudio.

No firme a menos que lea y entienda por completo este documento

Nombre y firma de la madre _____

Nombre y firma del testigo _____

Nombre y firma del padre _____

Nombre y firma del testigo _____

Declaración médica: He explicado el contenido de este documento a los padres, y he respondido todas las preguntas al grado máximo de mis conocimientos.

Nombre y firma del médico de quien solicita el consentimiento _____



CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO (Anexo 4).

EVALUACION DE ARTROPATIA HEMOFILICA MEDIANTE RESONANCIA MAGNETICA EN COMPARACIÓN DE LA RADIOGRAFIA SIMPLE EN EL HOSPITAL PEDIATRIA CMN SIGLO XXI

Como tú sabes, la hemofilia es una enfermedad que te pone en riesgo de sangrado en cualquier parte de tu cuerpo, especialmente en las articulaciones como tus rodillas. El sangrado produce daño de tus articulaciones a lo largo del tiempo, lo cual puede ser grave, por lo que es necesario darnos cuenta cómo están las articulaciones se afecte más y te ocasione molestias que no te permitan movilizar adecuadamente.

Los médicos utilizamos para darnos cuenta de los cambios en las articulaciones que se produjeron por el sangrado les solicitamos radiografías y resonancia magnética, los cuales nos brinda imágenes de las huesos y articulaciones. Actualmente el servicio de Hematología de del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI está realizando un estudio para conocer cuál de los dos es más útil. El resultado de este estudio nos dará información para saber cuándo es mejor solicitar dichos estudios para iniciar tratamientos más tempranos o para prevenir la aparición de nuevos sangrados en las rodillas.

Te invitamos a participar en este estudio. Si aceptas, entonces tu participación consistirá en que te vamos pedir que se tomen radiografías y resonancia magnética de tus rodillas.

Te comentamos que la toma de radiografías y resonancia magnética generalmente no provocan daños. No se te va a poner suero y el único inconveniente es que durante la resonancia deberás permanecer acostado en una camilla, y estarás dentro de un túnel en el que deberás permanecer quieto durante aproximadamente 45 minutos. Aunque es muy raro, pero es posible que la resonancia te cause náusea o vómito pero serán pasajeros.

Esperamos que la toma de radiografía y resonancia nos ayuden para saber si requieres algún tipo de tratamiento. Pero además los resultados de este estudio de investigación también ayudarán a niños como tú en el futuro.

Tu participación en el estudio es totalmente voluntaria, es decir, aun cuando tus papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. No habrá repercusión para la atención en el hospital para ti o tú familia en caso que no quieras participar.

También te comentamos que no diremos a nadie los resultados de tus estudios, sólo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio y a tus papás.

Si deseas participar, por favor escribe tu nombre completo: _____

Nombre y firma de quien solicita el asentimiento: _____

Lugar _____ Fecha (dd/mm/aa): _____



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS (Anexo 5).

**EVALUACION DE ARTROPATIA HEMOFILICA MEDIANTE RESONANCIA MAGNETICA
COMPARADA CON UNA ESCALA DE RADIOGRAFIA EN EL HOSPITAL PEDIATRIA CMSXXI**

INICIALES DE NOMBRE: _____ FECHA DE NACIMIENTO: _____

EDAD: _____ DIAGNOSTICO: _____

FECHA DE ESTUDIO: _____

RADIOGRAFIA RODILLA DERECHA:

CLASIFICACION ARNOLD HILGARTNER

ESTADIO 0: _____ ESTADIO I: _____ ESTADIO II: _____ ESTADIO III: _____ ESTADIO IV: _____ ESTADIO V: _____

OBSERVACIONES: _____

RADIOGRAFIA RODILLA IZQUIERDA:

CLASIFICACION ARNOLD HILGARTNER

ESTADIO 0: _____ ESTADIO I: _____ ESTADIO II: _____ ESTADIO III: _____ ESTADIO IV: _____ ESTADIO V: _____

OBSERVACIONES: _____

RESONANCIA MAGNETICA RODILLA DERECHA:

ESCALA IPSG

ESCALA PROGRESIVA PUNTAJE: _____ ESCALA ADITIVA PUNTAJE: _____

OBSERVACIONES: _____

ESCALA ADITIVA IPSG

- | | |
|-----------------|------------------|
| 1 SI ___ NO ___ | 6 SI ___ NO ___ |
| 2 SI ___ NO ___ | 7 SI ___ NO ___ |
| 3 SI ___ NO ___ | 8 SI ___ NO ___ |
| 4 SI ___ NO ___ | 9 SI ___ NO ___ |
| 5 SI ___ NO ___ | 10 SI ___ NO ___ |

ESCALA PROGRESIVA IPSG

- | | | | |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| 1 SI ___ NO ___ | 6 SI ___ NO ___ | 11 SI ___ NO ___ | 16 SI ___ NO ___ |
| 2 SI ___ NO ___ | 7 SI ___ NO ___ | 12 SI ___ NO ___ | 17 SI ___ NO ___ |
| 3 SI ___ NO ___ | 8 SI ___ NO ___ | 13 SI ___ NO ___ | 18 SI ___ NO ___ |
| 4 SI ___ NO ___ | 9 SI ___ NO ___ | 14 SI ___ NO ___ | 19 SI ___ NO ___ |
| 5 SI ___ NO ___ | 10 SI ___ NO ___ | 15 SI ___ NO ___ | 20 SI ___ NO ___ |

RESONANCIA MAGNETICA RODILLA IZQUIERDA:

ESCALA IPSG

ESCALA PROGRESIVA PUNTAJE: _____ ESCALA ADITIVA PUNTAJE: _____

OBSERVACIONES: _____

ESCALA ADITIVA IPSG

- | | |
|-----------------|------------------|
| 1 SI ___ NO ___ | 6 SI ___ NO ___ |
| 2 SI ___ NO ___ | 7 SI ___ NO ___ |
| 3 SI ___ NO ___ | 8 SI ___ NO ___ |
| 4 SI ___ NO ___ | 9 SI ___ NO ___ |
| 5 SI ___ NO ___ | 10 SI ___ NO ___ |

ESCALA PROGRESIVA IPSG

- | | | | |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| 1 SI ___ NO ___ | 6 SI ___ NO ___ | 11 SI ___ NO ___ | 16 SI ___ NO ___ |
| 2 SI ___ NO ___ | 7 SI ___ NO ___ | 12 SI ___ NO ___ | 17 SI ___ NO ___ |
| 3 SI ___ NO ___ | 8 SI ___ NO ___ | 13 SI ___ NO ___ | 18 SI ___ NO ___ |
| 4 SI ___ NO ___ | 9 SI ___ NO ___ | 14 SI ___ NO ___ | 19 SI ___ NO ___ |
| 5 SI ___ NO ___ | 10 SI ___ NO ___ | 15 SI ___ NO ___ | 20 SI ___ NO ___ |

OBSERVACIONES: _____

BIBLIOGRAFÍA

1. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7(24):2-8.
2. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: In review. *Pediatr Rev.* 2013; 34(7):289-295.
3. Manco MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007; 357(6):535-544.
4. Fischer K, van der Bom JG, Mauser Buschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood.* 2002; 99(7): 2337-2341.
5. Valentino LA. Blood induced joint disease: the pathophysiology of haemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost.* 2010; 8:1895-1902.
6. Acharya SS. Exploration of the pathogenesis of haemophilic joint arthropathy: understanding implications for optimal clinical management. *Brit J Haematol.* 2012; 156:13-23.
7. Yu W, Lin Q, Guerhazi A, Yu X, Shang W, Zhu H, et al. Comparison of radiography, CT and MR imaging in detection of arthropathies in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2009 Sep;15(5):1090-6.
8. Acharya SS, Rosandra NK, Macdonald D, Fabiyi OT, DiMichele O, Lyden D. Neoangiogenesis contributes to development of hemophilic synovitis. *Blood.* 2011; 117(8): 2484-2493.
9. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabbar KJ, Valentino LA. Pathobiology of haemophilic synovitis I: overexpression of mdm2. *Blood.* 2004; 104: 2060–2064.
10. Lafeber GJ, Miossec P, Valentino LA. Physiopathology of haemophilic arthropathy *Haemophilia* 2008; 14(4):3–9.
11. Hooiveld M, Roosendaal G, Vianen M, van den Berg M, Bijlsma J, Lafeber F. Blood induced joint damage: long term effects in vitro and in vivo. *J Rheumatol.* 2003; 30(2):339-344.
12. Goddard JN, Mann H. Diagnosis of haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2007; 13(3):14-19.
13. Melchiorre D, Milia AF, Linari S, Romano E, Benelli G, Manetti M, et al. RANK-RANKL-OPG in hemophilic arthropathy: from clinical and imaging diagnosis to histopathology. *J. Rheumatol.* 2012; 39: 1678–1686.
14. Doria AS. State of the art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. *Haemophilia* 2010; 16(5):107-114.

15. Pergantou H, Matsinos G, Papadopoulos A, Platokouki H, Aronis S. Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*. 2006; 12: 241-247.
16. Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJ, Verkooijen HM, Fischer K. Scoring haemophilic arthropathy on X-rays:improving inter and intra observer reliability and agreement using consensus atlas. *Eur Radiol*. 2016; 26:1963-1970.
17. Kilcoyne RF, Lundin B, Petersson H. Evolution of the imaging test in hemophilia with emphasis on radiography and magnetic resonance imaging. *Acta radiologica*. 2006; 47(3):287-296.
18. Kilcoyne R, Nuss R. Radiological evaluation of hemophilic arthropathy. *Semin Thromb Hemost*. 2003; 29(1):43-8.
19. Alhaosawi MM. Guidelines of management of musculoskeletal complications of hemophilia. *J Appl Hematol*. 2014; 5: 75-85.
20. Jelbert A, Vaidya S, Fotiadis N. Imaging and staging of haemophilic arthropathy. *Clinical Radiology*. 2009; 6(11): 1119-1128.
21. Crawford R, Walley G, Bridgman S, Maffullini M. Magnetic resonance imaging versus arthroscopy in the diagnosis of knee pathology, concentrating on meniscal lesions and ACL tears: A systematic review. *Br Med Bull*. 2007; 84: 5–25.
22. Shyamkumar NK, Gibikote S, Doria AS. Imaging evaluation of hemophilia: Musculoskeletal approach. *Semin Thromb Hemost*. 2015; 41 (8): 880-893.
23. Cano RA, Gómez VL, Morales PJ, Encinas TV, Domecq FB. Evaluación del cartílago articular mediante técnicas de diagnóstico por imagen. *Rev S And Traum y Ort*. 2013; 30 (2): 41-56.
24. Feldman B, Funk SM, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, van der Net J, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the international hemophilia prophylaxis study group: Validity of the hemophilia joint score. *Arthritis Care Res*. 2011; 63 (2): 223-230.
25. Padilla CC, Quezada JC, Flores NN, Melipillan YA, Ramirez TP. Lesiones y variantes normales de la rodilla pediátrica. *Rev Chil Rad*. 2016; 22(3): 121-132.
26. Olivieri M, Kurnik K, Pfluger T, Bidlingmaier C. Identification and long term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joint in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis. *Haemophilia*. 2012; 18:369-374.

27. Dobon M, Lucia JF, Aguilar C, Mayayo E, Roca M, Solano V, et al. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis and follow up of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2003; 9(1): 76-85.
28. Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, Moineddin R, Blanchette VS, Dun AL, et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia*. 2012; 18: 962-970.
29. Funk M, Schmidt H, Becker S, Escuriola C, Klarmann D, Klingebiel T, et al. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2002 Mar; 8(2):98-103.
30. Lundin B, Babyn P, Doria AS, Kilcoyne R, Ljung R, Miller S, et al. Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2005; 11:109-15.
31. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2018 [16/11/18]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-141-18/ER.pdf>
32. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19:e1-e47.
33. Hernández-Chávez CA, Reyes-Lara F, Berges-García A, Horta-Martínez A. Hallazgos sobre resonancia magnética en rodillas de pacientes con hemofilia A y B, moderada o grave en edad pediátrica. Tesis, Universidad Autónoma de México, México, 2006.