



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

**CORRELACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO (HEAD US) Y
RESONANCIA MAGNÉTICA DE TOBILLO, EN PACIENTES CON HEMOFILIA
TIPO A Y B ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL “LA RAZA”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN IMAGENOLOGÍA
DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

TESISTA
DR. HUGO SILVA PINEDA

INVESTIGADORES:
DR. ALVARO AUGUSTO VARGAS CARO.
Radiología e Imagen

DR. DANIEL FLORES SORCIA.
Radiología e Imagen

No. DE REGISTRO: R-2024-3502-003

CIUDAD DE MÉXICO 2024.



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.

**CORRELACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO (HEAD US) Y
RESONANCIA MAGNÉTICA DE TOBILLO, EN PACIENTES CON HEMOFILIA TIPO A Y
B ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA
RAZA"**

AUTORIZADA POR:



DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES

DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD.

HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA", CENTRO MÉDICO
NACIONAL "LA RAZA"

DR. ÁLVARO AUGUSTO VARGAS CARO

INVESTIGADOR PRINCIPAL

MÉDICO RADIÓLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN.
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA", CENTRO MÉDICO
NACIONAL "LA RAZA"

DR. DANIEL FLORES SORCIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y
TERAPÉUTICA. HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

DR. HUGO SILVA PINEDA

TESISTA

MÉDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y
TERAPÉUTICA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: R-2024-3502-003

Comité: 3502

Folio: F-2023-3502-099



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Miércoles, 24 de enero de 2024**

Doctor (a) ALVARO AUGUSTO VARGAS CARO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CORRELACION EN EL DIAGNOSTICO POR ULTRASONIDO (HEAD US) Y RESONANCIA MAGNÉTICA DE TOBILLO, EN PACIENTES CON HEMOFILIA TIPO A Y B ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2024-3502-003

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Ricardo Avilés Hernández
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Evaluación de informe técnico de seguimiento de un protocolo

Título del protocolo

CORRELACION EN EL DIAGNOSTICO POR ULTRASONIDO (HEAD US) Y RESONANCIA MAGNÉTICA DE TOBILLO, EN PACIENTES CON HEMOFILIA TIPO A Y B ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

Investigador responsable

VARAS CARD ALVARO AUGUSTO

Afiliación

DIVISION DE AUXILIARES DE DIAGNOSTICO Y HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Estatus: Dictaminado

Contenido: 1002

Folleto: F-2023-1502-009

Número de registro: R-2024-1502-003

Tema prioritario asignado (Secretaría): Traumatología, ortopedia y padecimientos músculo esqueléticos, Traumatología, ortopedia y padecimientos músculo esqueléticos

Nivel de prevención asignado (Secretaría): Prevención Secundaria

Informe técnico de seguimiento

Estado del informe: Dictaminado

Fecha de reunión: Sin fecha de reunión

Semestre: Primer Semestre

Octavario: Agosto

Resumen del protocolo

Marco teórico

La coagulopatía hemorrágica condiciona insuficiencia en el número y función de los factores de coagulación VIII y IX, cuya manifestación clínica más frecuente es la hemartrosis hasta en un 35% de los casos. La imagen por resonancia magnética se considera el estándar de oro para el diagnóstico por su sensibilidad para detectar cambios leculares tempranos y crónicos, sin embargo, en costosa, toma tiempo, es poco accesible en la mayoría de los centros médicos y requiere sedación en niños pequeños. El ultrasonido articular con el protocolo El ultrasonido articular con el protocolo Hemofilia (Early Arthropaty Detection with Ultrasono (HEAD-US)) ha demostrado ser efectivo para la identificación de prosvia crónica aguda, daño condal y del hueso subcondral, no requiere radiación ionizante ni sedación, tiene menor costo, mayor accesibilidad y con la estandarización de su método se tiene una adecuada reproducibilidad de la técnica y reduce los tiempos del estudio.

Conclusiones

DEDICATORIA

A mis padres, a mi hermana y al los pacientes de la clínica de hemofilia del IMSS.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Vargas por su empeño en esta tesis.

A los pacientes, siempre están dispuestos a enseñar.

A la UNAM por todo lo que me ha ofrecido.

Al Hospital General Gaudencio González Garza CMN "La Raza", por cuatro años de enseñanzas.

RESUMEN:

CORRELACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO (HEAD US) Y RESONANCIA MAGNÉTICA DE TOBILLO EN PACIENTES CON HEMOFILIA TIPO A Y B ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

Antecedentes: La coagulopatía hemorrágica condiciona insuficiencia en el número y función de los factores de coagulación VIII y IX, cuya manifestación clínica más frecuente es la hemartrosis hasta en un 95% de los casos. La imagen por resonancia magnética se considera el estándar de oro para el diagnóstico por su sensibilidad para detectar cambios tisulares tempranos y crónicos, sin embargo, es costosa, toma tiempo, es poco accesible en la mayoría de los centros médicos y requiere sedación en niños pequeños. El ultrasonido articular con el protocolo Hemophilia Early Arthropaty Detection with Ultrasound (HEAD-US) ha demostrado ser efectivo para la identificación de sinovitis crónica o aguda, daño condral y del hueso subcondral; no requiere radiación ionizante ni sedación, tiene menor costo, mayor accesibilidad y con la estandarización de su método se tiene una adecuada reproducibilidad de la técnica y reduce los tiempos del estudio.

Objetivo general: Determinar la concordancia entre los datos obtenidos por la valoración articular mediante resonancia magnética de tobillos y el método HEAD US en pacientes con hemofilia tipo A y B atendidos en la clínica de hemofilia y en el servicio de radiología e imagen del Hospital General del CMN La Raza.

Material y métodos: Diseño de investigación. Analítico, retrospectivo, transversal. **Metodología.** Se valoraron las evaluaciones articulares de tobillo que fueron obtenidas mediante HEAD-US y las resonancias magnéticas de tobillos en los pacientes que conforman la población del estudio, (muestra de 45 pacientes) , se registrarón en formatos correspondientes los resultados. Las imágenes ultrasonográficas y de resonancia magnética estarán disponibles en el sistema de digitalización de imagen IMSS “HIS WEB”. Se recabaron la información obtenida de ambas escalas de exploración tanto en expediente electrónico como en sistema de digitalización de imágenes, para así realizar un análisis de resultados y posterior descripción de estos. Con evaluación ultrasonográfica mediante el método HEAD-US y resonancia magnética de tobillo de pacientes con hemofilia del Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional “La Raza”, con periodo de tiempo de enero 2022 a diciembre 2022. Se les aplicó la fórmula de Kolmogorov Smirnov y después acorde a su tipo de curva, se le aplicó la prueba U de Mann-Whitney o la prueba T de Student y se obtendrán las medianas y rangos intercuartiles según sea el caso acorde a cada variable. Para analizar la correlación entre el ultrasonido con la escala HEAD-US y la resonancia magnética se utilizarón la prueba kappa de Cohen, utilizando el paquete estadístico SPSS versión 25.

Resultados: Se incluyeron 31 pacientes en el estudio, todos hombres. La media de la edad de los pacientes fue de 11 años. Dado que por resonancia magnética la única articulación evaluada fue la del tobillo, se realizaron correlaciones lineales de Pearson entre los puntajes obtenidos por ultrasonido (HEAD-US) y por resonancia magnética (Score de Denver). Todas las puntuaciones obtenidas mostraron una correlación positiva y estadísticamente significativa. Al analizar los puntajes de cada articulación respecto a la gravedad de la enfermedad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Debido a que la escala de Denver contempla el derrame articular dentro de su puntuación, pero no así la escala HEAD-US, se realizó un subanálisis de concordancia, excluyendo del mismo a los pacientes con puntaje de 1 en el score de Denver.

Conclusiones: Con base en un análisis de los datos obtenidos en las imágenes del ultrasonido HEAD-US y la resonancia magnética se determinó que existe una concordancia perfecta entre ambos métodos, ya que los resultados indicaron que los cambios observados por artropatía hemofílica en tobillos de los pacientes con hemofilia en resonancia magnética son igualmente observados en el ultrasonido. Esta investigación da apertura a la posibilidad de complementación diagnóstica en el resto de las articulaciones que presentan mayor morbilidad en el paciente con hemofilia.

Recursos e infraestructura: Se cuenta con los recursos materiales y médicos adecuados para la investigación.

Experiencia de grupo: El grupo investigador está integrado por dos médicos radiólogos pediatras certificados, con experiencia de más de 10 años en la interpretación de ultrasonido y resonancia magnética

Tiempo para desarrollarse: El tiempo estimado para el desarrollo del protocolo, recolección de datos y análisis de resultados es de 12 meses.

Palabras clave: Ultrasonido, Hemofilia, Artropatía hemofílica, HEAD US, Hemartrosis, Resonancia magnética.

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	37
MATERIAL Y MÉTODOS.....	38
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	44
CONCLUSIÓN.....	48
BIBLIOGRAFÍA.....	51
ANEXOS	57

ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

La palabra hemofilia proviene del griego “haima -αἷμα: sangre” y “philia -φιλία: amor o tendencia”. Las primeras descripciones escritas de la hemofilia se remontan al Talmud babilónico durante el siglo II. En el Talmud se registra que si una mujer circuncidaba a su primer hijo y moría, así como también el segundo, no debía circuncidar a un tercer hijo. Esto indica el reconocimiento de un origen familiar de la enfermedad. En el siglo XII, Maimónides extendió esta regla a los hijos de las mujeres que se habían casado por segunda vez, indicando un entendimiento de la transmisión materna de la enfermedad. ¹

En 1803, Otto describió a una familia en la cual los varones tenían sangrados prolongados después de un traumatismo; así mismo notó que las mujeres asintomáticas transmitían este desorden a una proporción de sus hijos. La palabra hemofilia se documenta por primera vez en 1828 por los médicos Schönlein y Hopff, quienes la describieron en la tesis “Acerca de la hemofilia o la hereditaria predisposición a la hemorragia mortal”. ²

HEMOFILIA: CONCEPTOS GENERALES

La hemofilia es una enfermedad genética recesiva ligada al cromosoma X que causa un déficit en el número o función de factores de coagulación. En la hemofilia A o “clásica”, el factor VIII (FVIII) es deficiente y en la hemofilia B o “enfermedad de Christmas”, el factor IX (FIX) es deficiente. Ambas variedades son clínicamente indistinguibles. ³

Hemofilia A.

Se debe a una anomalía del FVIII, el cual se localiza en la banda distal del cromosoma X, en la porción Xq28, tiene una longitud de 186 kilobases, (kb) y consta de 26 exones, el cual codifica un ARN mensajero de 9 kb que sintetiza al factor VIII. El factor VIII maduro está integrado por 2332 aminoácidos. Su estructura se compone de una cadena pesada y una cadena ligera. En el centro del factor VIII hay un dominio B de función desconocida. Los principales sitios de síntesis del factor VIII son el hígado, el riñón, el bazo y el endotelio de los vasos sanguíneos. ⁴

El factor VIII es una proteína lábil, susceptible de degradación proteolítica, por lo que siempre va unido al factor de Von Willebrand, el cual ofrece resistencia a la degradación proteolítica durante su forma inactiva; cuando el factor VIII se activa, se separa del factor Von Willebrand y se convierte en blanco de otros factores de coagulación tales como los factores Xa y IXa, proteína C activada y trombina. Es indispensable para la activación del complejo tenasa por parte de la vía intrínseca de la cascada de coagulación, así como también en el modelo celular de la coagulación, esto explica por qué un paciente con hemofilia A es incapaz de producir cantidades suficientes del factor Xa que puedan sobrepasar la vía del inhibidor del factor tisular y la hemorragia es inevitable. ⁵

Hemofilia B.

Se genera secundario a una anomalía del gen que codifica al factor IX de la coagulación y que se encuentra localizado en la banda distal del cromosoma X, específicamente en la porción Xq27.4 ,tiene una longitud de 38 kb y consta de ocho exones , codifica un ARN mensajero de 3 kb que sintetiza al factor IX en forma de una proteína de 415 aminoácidos. El producto final contiene al menos dos regiones importantes dentro de su estructura, una región catalítica, la cual está diseñada para su sitio de unión al factor VIII, y una región Gla, que necesita un proceso de gammacarboxilación para activar al factor IX antes de su unión al factor VIII.⁶

La unión y activación bioquímica del factor VIII con el factor IX se lleva a cabo en la superficie de las membranas celulares. A su vez, el factor IX es activado durante la fase de iniciación del modelo celular por el complejo factor tisular-factor VIIa y por el factor XIa en la fase de propagación. Al igual que en la hemofilia A, en la hemofilia B no se pueden producir cantidades suficientes del factor Xa, por la deficiencia del factor IX, y el paciente tiene tendencia a la hemorragia. ⁵

Las mutaciones severas solo son detectadas en 3% de los casos de hemofilia severa secundarias a mutaciones contrasentido. ⁵

Características	Hemofilia A	Hemofilia B
Prevalencia	1:5 000 niños.	1: 30 000 niños.
Síntomas clínicos comunes	Hemartrosis, hematoma muscular.	Hemartrosis, hematoma muscular.
Frecuencia de sangrado (episodios/año)	12-30 en pacientes con severidad.	12-30 en pacientes con severidad.
Edad en primer sangrado articular	1-2 en pacientes con severidad.	1-2 en pacientes con severidad.
Incidencia de inhibidores	25-30% en pacientes con severidad.	3-5% en pacientes con severidad.
Anafilaxia	Rara y no se asocia con el desarrollo de inhibidores.	Frecuentemente observada en pacientes con inhibidores.
Éxito en el tratamiento de inducción a la tolerancia inmune	60-80% de los casos.	<50% de los casos.
Síndrome nefrótico	No reportado.	Puede complicar el curso de la terapia inmune.
Genes frecuentemente afectados	Inversión de intrones 22.	Mutaciones sin sentido.

Tabla 1.- Características de la hemofilia A y B. ⁶

Herencia de la hemofilia.

En aproximadamente 70% de los casos la enfermedad será heredada, y en el 30% restante será debido a mutaciones de novo, la cual también será heredada con un patrón recesivo ligado al X. Esto determina que la enfermedad se manifiesta clínicamente solo en varones.⁷

El patrón de transmisión recesiva ligada al sexo consiste en que, si un varón con hemofilia (con un cromosoma X afectado) y una mujer sana (con dos cromosomas X conservados) tienen descendencia, todos los hijos varones estarán sanos, mientras que todas sus hijas serán portadoras. Por otro lado, si una mujer portadora (con un cromosoma X afectado) y un varón sano (su cromosoma X conservado) tienen descendencia, los hijos varones tendrán 50% de probabilidad de presentar la enfermedad y las hijas serán portadoras en un 50%. ⁸

Hemofilia en México y el mundo.

Se estima que en el mundo la prevalencia de la hemofilia A es de 1/10 000 varones y la hemofilia B de 1/50 000. Si se toman en cuenta estas cifras, se puede estimar que aproximadamente hay 400 000 personas con hemofilia en todo el mundo.⁹

Cada año, la Federación Mundial de Hemofilia lleva a cabo encuestas a nivel mundial para estimar la cantidad de personas que tienen hemofilia. De acuerdo con estas encuestas, se estima que hay alrededor de 400,000 individuos en todo el mundo, incluyendo nacimientos y defunciones. La hemofilia A es más común que la hemofilia B y representa entre el 80% y el 85% de la población total de personas con hemofilia.¹⁰

Es importante señalar el impacto económico de la hemofilia en México. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se estimó que el costo promedio anual por paciente era de alrededor de \$116,278, aunque este rango puede variar desde un mínimo de \$4,332 a un máximo de \$757,700.¹⁰

Se ha reportado que los pacientes con hemofilia leve y moderada tienen una esperanza de vida de aproximadamente 75 años. Por otro lado, en el caso de los pacientes con hemofilia grave, se ha observado una mortalidad que supera en 2.68 veces la de la población general. Es importante destacar que estos datos son estadísticos y pueden variar según las características específicas de cada paciente y su tratamiento.¹¹

CLASIFICACIÓN CLÍNICA.

La manifestación clínica principal de la hemofilia es la hemorragia, cuya gravedad está relacionada con el nivel de factor VIII y IX presentes en el plasma, aunque también puede estar influenciada por variables genéticas y moleculares. Cabe destacar que, aunque las hemorragias suelen presentarse desde el inicio de la vida, algunos niños con hemofilia severa pueden no experimentar síntomas hemorrágicos hasta que empiezan a caminar o correr.¹²

La clasificación de la hemofilia en grave, moderada o leve se basa en el nivel funcional del factor deficiente en el plasma, y se determina mediante los siguientes parámetros: ¹²

Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios hemorrágicos
Severa	< 1 UI/dl (<0.01UI/ml) o <1 % del valor normal	Hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos, en especial ante la ausencia de alteración hemostática identificable
Moderada	1 a 5 UI/dl (0.01 a 0.05 UI/ml) o 1 a 5% del valor normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores
Leve	5 a 40 UI/dl (0.05 a 0.40 UI/ml) o 5 a <40% del valor normal	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes.

Tabla 2: Clasificación clínica de hemofilia.¹³

La hemofilia leve puede ser asintomática hasta que el paciente se enfrenta a situaciones como accidentes, procedimientos dentales y cirugías. En algunos casos, el diagnóstico puede retrasarse hasta la edad adulta. En la hemofilia moderada, los sangrados pueden ocurrir después de lesiones relativamente menores. Por otro lado, en la hemofilia grave, las hemorragias espontáneas suelen aparecer desde el primer año de vida o después de traumas incluso leves, y pueden presentarse entre 1 y 6 episodios al mes. Además, los pacientes con hemofilia grave están en mayor riesgo de sufrir eventos hemorrágicos que ponen en peligro su vida.

13

La proporción de pacientes con cada tipo de hemofilia puede variar en función de las series revisadas, aunque en general se estima que el 50% de los pacientes tienen hemofilia leve, el 15% tienen hemofilia moderada y el 35% tienen hemofilia grave.¹⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS GENERALES

El tipo más común de hemorragias en personas con hemofilia, constituyendo el 95% de los casos, son las hemartrosis, hematomas musculares profundos y hemorragias cerebrales. En un porcentaje muy pequeño de casos, también pueden ocurrir hemorragias en mucosas, tejido celular subcutáneo y serosas.¹⁵

Manifestaciones en el sistema nervioso central

El episodio hemorrágico es una emergencia común en la hemofilia. Se estima que ocurre en un 2 al 2.5% de los eventos de sangrado, y se manifiesta a través de diversos síntomas como cefalea, vómito, parestesias, somnolencia, cambios de conducta, convulsiones, diplopía y coma. Anteriormente, las hemorragias eran letales en el 75% de los casos, pero gracias a los tratamientos actuales, la tasa de mortalidad se ha reducido al 30%. El diagnóstico temprano mediante métodos de imagen como la tomografía computada y la resonancia magnética, así como la administración oportuna del tratamiento, son clave para reducir la mortalidad y prevenir secuelas neurológicas.¹⁵

La hemorragia espontánea es poco frecuente, a menos que exista un antecedente reciente de hemorragia en el sistema nervioso central o una lesión anatómica predisponente, como un aneurisma o malformación arteriovenosa. En el caso de hemorragias intracraneales neonatales, la enfermedad representa el 3.5% de los casos. También es importante considerar factores de riesgo como la presencia de VIH, inhibidores y la edad, con un mayor riesgo en pacientes menores de 5 años o mayores de 51 años.¹⁶

El sangrado en el sistema nervioso central puede ocurrir de forma subdural, epidural o intraparenquimatosa. Este tipo de sangrado puede llevar a complicaciones graves, como edema cerebral, herniaciones y muerte. En el caso de los hematomas espinales, si no se reduce la presión mediante terapia de reemplazo en las primeras horas, es probable que se requiera una intervención quirúrgica.¹⁶

MANIFESTACIONES CLÍNICAS MUSCULOESQUELÉTICAS

Hematoma muscular.

Son comunes en pacientes con hemofilia, especialmente en aquellos que se clasifican como graves, y representan hasta el 25% de todos los episodios de sangrado.¹⁷

Aunque se pueden manifestar en cualquier sitio con musculo liso o estriado, el sitio más común de aparición es el músculo iliopsoas seguido de grupos musculares del muslo, pantorrilla y antebrazo.

Las manifestaciones clínicas incluyen hematoma palpable, inflamación, induración muscular, dolor, parestesias, disminución de pulsos distales, disfunción muscular o disminución de los arcos de movimiento.¹⁷

La regeneración muscular es un proceso reparativo y no regenerativo, lo cual significa que durante el proceso de reabsorción del hematoma, tejido cicatricial no contráctil reemplaza a las fibras musculares dañadas. Esto puede ocasionar pérdida de flexibilidad y un riesgo aumentado de desarrollar contracturas. En algunos casos, si no se maneja adecuadamente, se pueden presentar complicaciones graves, como el síndrome compartimental en la pantorrilla, que puede llevar a deformidades como el varo equino.¹⁸

El hematoma muscular es una lesión que puede ser grave si no se trata adecuadamente. La falta de tratamiento oportuno puede llevar a serias complicaciones como síndrome compartimental o miositis osificante. La resolución es de larga evolución siendo de semanas hasta meses y es esencial el reemplazo adecuado del factor necesario hasta que el hematoma desaparezca definitivamente. Este proceso debe ser confirmado mediante exploración clínica y técnicas de imagen (US, TC o RM). En caso de que el tratamiento sea retirado prematuramente, es común la presencia de sangrados de repetición que eventualmente evolucionarán hasta pseudotumores hemofílicos.¹⁸

Pseudotumor hemofílico

El pseudotumor hemofílico es una complicación poco común que ocurre en aproximadamente el 1-2% de los pacientes con hemofilia severa. Se trata de un crecimiento quístico encapsulado, crónico y de crecimiento lento que se produce debido a sangrado recurrente en el sistema musculoesquelético fuera de las articulaciones. Los huesos más afectados suelen ser el fémur, seguido de la pelvis, la tibia y los huesecillos de la mano. Estos crecimientos pueden encontrarse dentro del hueso, cerca del periostio o en tejidos blandos. Las opciones de tratamiento incluyen la cirugía de remoción, el manejo percutáneo, la exéresis con relleno de la cavidad, la irradiación y la embolización. Idealmente, el tratamiento debe realizarse en centros especializados con equipos multidisciplinarios y consiste en la extirpación del pseudotumor. Sin embargo, esta intervención conlleva un alto riesgo de complicaciones, como infecciones, fracturas secundarias y, en casos graves, la posibilidad de amputación. En el caso de los pseudotumores abdominales, pueden formarse fístulas que se conectan con el intestino grueso y pueden provocar obstrucción del uréter. Si no se trata adecuadamente, los pseudotumores pueden provocar la destrucción de tejidos, la erosión ósea y complicaciones neurovasculares.¹⁹

Hemartrosis

Se define como la presencia de la sangre intraarticular y es la manifestación clásica de la hemofilia. La causa más común es el traumatismo, sin embargo, puede ocasionarse por acciones tan simples como caminar o posiciones durante el sueño; el síntoma predominante es la hinchazón de la articulación. Las articulaciones con mayor tejido sinovial son las mayormente afectadas, como los codos, tobillos y rodillas. A menor edad de presentación, el pronóstico de una futura artropatía hemofílica es más grave.¹⁹

La hemartrosis se clasifica según sus causas, ya sean espontáneas o provocadas, y según su temporalidad, distinguiendo entre eventos agudos y subagudos. En general, la hemartrosis aguda ocurre en una articulación previamente sana y responde al tratamiento adecuado con la administración de factor de coagulación.

Por otro lado, la hemartrosis subaguda se asocia con una sinovitis previa o una artropatía que se desarrolla después de dos o tres episodios de sangrado y persiste a pesar del tratamiento farmacológico. En cuanto a los síntomas, se observan los signos de Celso, que incluyen calor, enrojecimiento, hinchazón e incapacidad funcional, los cuales se desarrollan en pocas horas. Además, los pacientes pueden experimentar sensaciones de "aura" similares a un cosquilleo antes del sangrado en la articulación.²⁰

En pacientes con hemofilia grave, las hemartrosis suelen comenzar durante los primeros dos años de vida debido al aumento de la movilidad y el estrés en las articulaciones. Aunque el patrón de hemorragias varía entre los pacientes, la mayoría experimenta entre 10 y 15 episodios de hemartrosis al año. La gravedad de la artropatía y la disfunción subsiguiente están relacionadas con la frecuencia de las hemorragias y el número total de hemartrosis. Clínicamente y radiológicamente, alrededor del 50% de los casos graves presentan degeneración articular en los seis años siguientes al primer episodio de hemartrosis. Sin embargo, este pronóstico sombrío característico se puede evitar hoy en día mediante la profilaxis primaria. En los casos leves y moderados, las hemorragias suelen ocurrir después de un traumatismo. Las formas leves de hemofilia a menudo pasan desapercibidas clínicamente hasta que un evento traumático las pone de manifiesto.²¹

La hemorragia recurrente desde los vasos sinoviales hacia el espacio intraarticular conduce al depósito de hierro, lo que desencadena una reacción inflamatoria y oxidativa que resulta en la proliferación de vasos sanguíneos. Este ciclo vicioso promueve la hipertrofia sinovial y predispone a episodios repetitivos de hemartrosis en la misma articulación (conocida como articulación "blanco" o "diana"). Durante la primera infancia, el tobillo es la articulación diana más común, pero a partir de los 5 años, la rodilla se convierte en la más afectada. Si los episodios de sangrado subagudos persisten durante meses o años, se desarrollará un estado de artropatía hemofílica.²¹

ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

Fisiología

La membrana sinovial tapiza la cara interna de estas articulaciones y participa activamente regulando numerosas funciones biológicas (elaboración del líquido articular, nutrición, defensa inmunitaria, circulación, temperatura, presión, inervación, etc.).²²

La membrana sinovial es una delgada membrana especializada que se encuentra entre la cavidad articular y la cápsula articular. También reviste la superficie interna de las vainas tendinosas y las bolsas sinoviales. Se inserta en la interfaz entre el hueso y el cartílago, y se extiende hacia el periostio fuera de la articulación. En su cara interna, la membrana sinovial forma pliegues o franjas, especialmente en áreas menos expuestas a fuerzas mecánicas. En las regiones más solicitadas, tiene una apariencia más lisa y brillante.²²

La membrana sinovial está compuesta por dos capas principales: la capa íntima, también conocida como capa sinovial, y la sub íntima, que es un tejido conjuntivo laxo subyacente. En condiciones normales, hay un número reducido de sinoviocitos macrofágicos (10-20% de las células) presentes en la membrana sinovial. Sin embargo, durante la inflamación, estos sinoviocitos macrofágicos pueden aumentar significativamente (hasta un 80% de las células). Esto puede deberse al reclutamiento de monocitos sanguíneos y macrófagos presentes en la capa subíntima.²³

La membrana sinovial está altamente vascularizada. Las arterias y venas de los miembros ingresan a la cápsula articular y salen de ella por áreas protegidas de la presión mecánica generada durante los movimientos articulares. Además, la membrana sinovial cuenta con un sistema linfático que, al igual que en otros sistemas del cuerpo, drena el exceso de líquido sinovial, los solutos de alto peso molecular, las proteínas y ciertas células fuera de la articulación.

La considerable expresión de moléculas de adhesión célula-célula y célula-matriz en la membrana sinovial posibilita no sólo su organización armoniosa, sino también

el reclutamiento rápido de los leucocitos y monocitos/macrófagos en caso de agresión microbiana o inflamatoria.²⁴

El cartílago articular está compuesto por una matriz extracelular que es sintetizada por los condrocitos, los cuales son el único tipo de células presentes en el cartílago. En las articulaciones sinoviales, el cartílago hialino delgado se encuentra en un lado de la cavidad articular y está unido al hueso subcondral a través de una capa delgada de cartílago calcificado en el otro lado. El grosor promedio del cartílago articular en la articulación femoral es de 2-3 mm.

La organización de la matriz extracelular y su distribución varían ligeramente entre el cartílago articular maduro e inmaduro. En personas jóvenes, la capa de cartílago generalmente es más gruesa y no estratificada, con los condrocitos distribuidos de manera aleatoria en un patrón isotrópico. En los tejidos maduros, existe un mayor grado de anisotropía, con las células y la matriz distribuidas en zonas bien definidas. Esto se debe a la necesidad de una mayor resistencia a las fuerzas compresivas en tejidos cartilaginosos maduros.²⁵

Etiopatogenia

El hierro, las citocinas y los factores de crecimiento angiogénicos desempeñan un papel crucial en el inicio del proceso inflamatorio que afecta al tejido sinovial, el cartílago articular y el hueso subcondral. Este proceso conlleva daños tempranos y cambios moleculares que contribuyen a la perpetuación de una condición inflamatoria crónica. La sinovitis, que es la inflamación de la membrana sinovial, es una de las primeras complicaciones que se presenta como resultado de la hemartrosis. Se caracteriza por la hipertrofia de la membrana sinovial, la migración de células inflamatorias y una alta formación de nuevos vasos sanguíneos (neoangiogénesis), que a menudo va acompañada de hemorragias¹⁸. Este círculo vicioso promueve la hipertrofia sinovial y predispone a las hemartrosis repetitivas en la misma articulación (articulación «blanco»), después de una primera hemorragia, el engrosamiento sinovial y la formación de vasos sanguíneos nuevos y quebradizos aumentan el riesgo de hemorragia recurrente, que finalmente lleva a la incapacidad locomotora del paciente conocida como artropatía hemofílica.²⁶

El daño al cartílago en la hemofilia es el resultado de una combinación de efectos directos de la exposición a la sangre y efectos secundarios causados por los cambios en la membrana sinovial. La producción de citocinas y proteasas proinflamatorias por parte de la membrana sinovial descompone los componentes de la matriz del cartílago al regular positivamente las enzimas que degradan el cartílago. Este efecto puede ser temporal después de una sola hemorragia, ya que el cartílago tiene capacidad de regeneración siempre que los condrocitos se mantengan saludables. Sin embargo, los efectos independientes de la exposición de la sangre sobre el cartílago, a través de la membrana sinovial, resultan en la degradación de la matriz extracelular y la apoptosis de los condrocitos, lo que ocasiona un daño irreversible. Las citocinas proinflamatorias producidas por los monocitos/macrófagos activados no solo causan la degradación del cartílago, sino que también estimulan a los condrocitos para producir peróxido de hidrógeno. En conjunto con el hierro derivado del grupo hemo, se generan radicales hidroxilo que conducen a la apoptosis de los condrocitos y, por lo tanto, inhiben su capacidad para mantener y renovar la matriz extracelular.²⁶

La exposición a la sangre en la artropatía hemofílica también provoca cambios óseos que se caracterizan por la formación de quistes, esclerosis subcondral, desarrollo de osteofitos, aumento del tamaño de las epífisis y osteoporosis. Aunque se sabe poco sobre los mecanismos exactos que causan estos cambios, algunas características pueden ser secundarias a la degeneración del cartílago y se asemejan a los cambios observados en enfermedades degenerativas como la osteoartritis. Sin embargo, también se ha sugerido que los cambios óseos subcondrales pueden inducir daño en el cartílago en la osteoartritis.²⁶

La pérdida ósea puede ser inducida por una sola hemorragia, pero se ve agravada por la inactividad, la debilidad muscular y las hemorragias recurrentes. En la membrana sinovial de los pacientes con artropatía hemofílica, se ha observado un cambio local en la vía del receptor activador del factor nuclear κ B (RANK)/ligando de RANK/osteoprotegerina, que desempeña un papel importante en la reabsorción ósea inducida por la inflamación. Los quistes óseos subcondrales son una

característica distintiva de la artropatía hemofílica, aunque se sabe poco sobre su fisiopatología y cómo se desarrollan.²⁷

Diagnóstico clínico

Las mediciones para el control evolutivo de la artritis hemofílica deben hacerse lejos de un proceso articular agudo. Sin embargo, este instrumento de examen físico puede resultar poco sensible en niños y en fases precoces de la enfermedad articular ya que algunos parámetros que contiene, debido a la inmadurez en el desarrollo físico del niño, no pueden valorarse correctamente²⁸

Existen varios puntajes específicos en hemofilia que se utilizan para medir el deterioro y la función articular, así como la participación del paciente en actividades diarias. Estos puntajes tienen diferentes aplicaciones y se pueden utilizar de las siguientes maneras:²⁹

- a) Evaluar la salud articular: Los puntajes pueden ser utilizados como una medida de referencia para evaluar el estado inicial de las articulaciones de un paciente con hemofilia. Esto ayuda a los médicos a determinar el grado de afectación articular y a establecer un punto de partida para el tratamiento adecuado.
- b) Evaluación regular: Los puntajes también se utilizan en las evaluaciones periódicas para seguir la progresión de la enfermedad y la función articular a lo largo del tiempo. Esto permite realizar un seguimiento longitudinal de pacientes individuales y ayuda a identificar tempranamente cualquier cambio o problema nuevo que pueda surgir. Esta evaluación regular es importante para ajustar el plan de tratamiento y abordar cualquier problema de manera oportuna.
- c) Evaluación de los avances del tratamiento: Los puntajes se utilizan para evaluar los resultados del tratamiento y determinar si el plan terapéutico está siendo efectivo. Esto implica comparar los puntajes antes y después del tratamiento para determinar si ha habido una mejoría en la función articular y en la calidad de vida del paciente.²⁹

Las escalas recomendadas para evaluar clínicamente al paciente con hemofilia son:³⁰

- Clasificación internacional de la funcionalidad, discapacidad y la salud (CIF),
- Federación mundial de Hemofilia (FMH) o llamada de Gilbert en adultos.
- Hemophilia Joint Health Score 2.1 (HJHS) en pacientes pediátricos.
- Escalas de funcionalidad “hemophilia activities list (HAL)” en adultos y en su versión pediátrica para niños.³⁰

El puntaje del examen físico de la FMH mide la salud de las articulaciones, en el dominio de la estructura y función del cuerpo (es decir, deterioro), de las articulaciones más comúnmente afectadas por hemorragias en la hemofilia: rodillas, tobillos, codos. Aunque es algo menos sensible que la Hemophilia Joint Health Score (HJHS), distingue entre diferentes grupos de pacientes (p. Ej., Enfermedad leve, moderada o grave; profilaxis frente a bajo demanda). Este instrumento de examen físico puede resultar poco sensible en niños y en fases precoces de la enfermedad articular ya que algunos parámetros que contiene, debido a la inmadurez en el desarrollo físico del niño, no pueden valorarse correctamente.³⁰

La puntuación de la FMH es una puntuación aditiva que varía de 0 a 12 para las rodillas y tobillos y de 0 a 10 para los codos, siendo 0 una articulación no afectada y 10 o 12 la más afectada. Para cada articulación, se evalúan los siguientes elementos: hinchazón de la articulación (0-2), atrofia muscular (0-1), deformidad axial de la rodilla y el tobillo (0-2), crepitación en el movimiento (0-1), rango de movimiento (0-2), contractura en flexión (0-2) e inestabilidad (0-2)^{23,24} (Tabla 3)

El HJHS incorpora elementos del puntaje de articulaciones ortopédicas de la FMH, el Colorado Physical Examination Scale (CPE) y el Petrini Joint Score (PJS). Originalmente fue diseñado para detectar daño articular leve en niños con hemofilia de 4 a 18 años.³¹

La versión actual del HJHS 2.1 consiste en la evaluación de la hinchazón (0 - 3), la duración de la hinchazón (0 - 1), la atrofia muscular (0 - 2), la crepitación en el movimiento (0 - 2), la pérdida de flexión (0 - 3), pérdida de extensión (0 - 3), dolor

articular (0 - 2) y fuerza (0 - 4) de las rodillas, tobillos y codos y una puntuación global de la marcha (0 - 4). La puntuación máxima es 124, y una puntuación más alta indica una peor salud de las articulaciones.³¹

Escala de evaluación clínica osteomuscular de Gilbert			
Parámetro	Valor	Descripción	
Inflamación	0	No	
	2	Presente	
	S	añadir en caso de sinovitis crónica	
Atrofia muscular	0	No o mínima <1cm	
	1	Presente	
Deformidad axial (rodilla y tobillo)		Rodilla	Tobillo
	0	0 a 7° de valgo	No deformidad
	1	8 a 15° de valgo ó 0 a 5° de varo	≤ 10° valgo 0 ≤5° varo
	2	>15° de valgo o >5 de varo	>10° valgo o >5° varo
Crepitación	0	No	
	1	Presente	
Movilidad articular	0	Pérdida <10% del total del rango completo del recorrido articular	
	1	Pérdida del 10-33% del total del rango completo del recorrido articular	
	2	Pérdida >33% del total del rango completo del recorrido articular	
Contractura en flexión (sólo en cadera, rodilla o tobillo)	0	<15% contractura fija en flexión	
	1	>15% contractura fija en flexión	
Inestabilidad	0	No	
	1	Presente. No interfiere con la función o precisa férula.	
	2	Inestabilidad que crea un déficit funcional o requiere férula	

Tabla 3.- Evaluación clínica de Gilbert ³²

La versión 1.0 incluía además inestabilidad, marcha por articulación y alineación axial, con una puntuación máxima de 148. La versión 2.1 se adaptó para incluir tablas normativas actualizadas para el rango de movimiento y evaluación de la marcha a nivel de paciente en lugar de a nivel de articulación. En las poblaciones adultas, hubo una clara discriminación por las puntuaciones del HJHS entre los

grupos según la edad al inicio de la profilaxis, la presencia de sinovitis y la continuación de la profilaxis.³²

Figura 2.- Puntuación de salud articular en hemofilia (HJHS 2.1) hoja resumen de puntuación.³³

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DE LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

Radiografía Convencional

Durante muchos años, la radiografía convencional ha sido utilizada como método para evaluar, clasificar, tratar y rehabilitar la artropatía hemofílica (AH). Esta técnica es capaz de detectar lesiones óseas en etapas avanzadas de la enfermedad. Sin embargo, tiene limitaciones en la detección de cambios tempranos en los tejidos afectados, como la sinovial y el cartílago, lo que puede resultar en una subestimación del daño articular. Además, la radiografía convencional no puede diferenciar entre un derrame articular y una sinovitis crónica.³⁴

El sistema de clasificación de Arnold-Hilgartner es una herramienta más simple y rápida para analizar radiografías en el contexto de la artropatía hemofílica. Este sistema asigna una puntuación final basada en el cambio radiológico más avanzado observado, siguiendo la evolución teórica fisiopatológica de la enfermedad. Utiliza una escala progresiva del 0 al 5 para categorizar el grado de afectación. Además de los datos radiológicos, también se considera un dato clínico, como el aumento de partes blandas, en la evaluación. Este enfoque permite una rápida valoración de las radiografías y proporciona información sobre el grado de avance de la enfermedad.³⁴

CLASIFICACIÓN DE ARNOLD HILGARTNER	
ESTADIO I	Aumento de partes blandas secundaria al sangrado articular o periarticular
ESTADIO II	Osteoporosis. Crecimiento epifisiario en rodillas y codos. Articulación indemne.
ESTADIO III	Discreta disminución del espacio articular. Quistes subcondrales. Ensanchamiento del espacio intercondíleo. Cartílago preservado.
ESTADIO IV	Destrucción del cartílago. Cambios más importantes que en el Estadio III
ESTADIO V	Contractura fibrosa articular; pérdida del espacio articular. Marcado ensanchamiento epifisiario y desorganización marcada de la articulación.

Tabla 4.- Clasificación de Arnold Hilgartner.³⁴

El sistema de puntuación de Pettersson es un método aditivo utilizado para evaluar los cambios radiológicos en la artropatía hemofílica. Consiste en asignar una puntuación a cada cambio radiológico observado en función de su gravedad. Este sistema tiene en cuenta 8 parámetros radiológicos y permite obtener una puntuación máxima de 13 puntos. A diferencia del sistema de Arnold-Hilgartner, el sistema de puntuación de Pettersson se basa exclusivamente en datos radiológicos y no incluye información clínica adicional. Es una herramienta útil para cuantificar y comparar el grado de afectación articular en pacientes con artropatía hemofílica a través de la evaluación de las radiografías.³⁵

ESCALA DE PETERSSON		
Cambios	Hallazgos	Puntuación
Osteoporosis	Ausente	0
	Presente	1
Ensanchamiento epifisiario	Ausente	0
	Presente	1
Superficie subcondral irregular	Ausente	0
	Presente	1
	Total	2
Estrechamiento del espacio articular	Ausente	0
	Espacio articular >1 mm	1
	Espacio articular <1 mm	2
Formación de quistes subcondrales	Ausente	0
	1 quiste	1
	> 1 quiste	2
Erosión de los márgenes articulares	Ausente	0
	Presente	1
Incongruencia de los extremos óseos que articulan	Ausente	0
	Poca	1
	Pronunciada	2
Deformidad articular (angulación y/o desplazamiento entre huesos que articulan)	Ausente	0
	Poca	1
	Pronunciada	2

Tabla 5.- Escala de Petterson³⁶

Ultrasonido

En años recientes, el ultrasonido musculoesquelético ha demostrado una utilidad excepcional como herramienta básica de diagnóstico en lesiones de partes blandas y ha sido consistentemente utilizado en las áreas de reumatología y lesiones deportivas. Con respecto a la problemática específica de la hemofilia, este confirma la presencia de hemartrosis y su evolución, así como el seguimiento hacia la mejoría o el resangrado.³⁶

El uso del ultrasonido presenta varias ventajas en la evaluación de la hemofilia. Una de ellas es la rapidez con la que se pueden adquirir imágenes, lo que permite una evaluación inmediata de la articulación afectada. Además, el ultrasonido es capaz de detectar cambios tempranos en la articulación durante episodios de sangrado, lo que facilita un diagnóstico precoz y un manejo oportuno.³⁶

Otra ventaja significativa es que el ultrasonido no utiliza radiación ionizante, lo que lo convierte en una opción segura para su uso repetido en pacientes con hemofilia, especialmente en niños. Esto evita la exposición innecesaria a la radiación y los posibles efectos adversos asociados.³⁷

Además, el ultrasonido musculoesquelético no requiere sedación, lo que resulta beneficioso tanto para el paciente como para el médico. No es necesario administrar medicamentos sedantes, lo que reduce los riesgos y las molestias asociadas a dichos procedimientos.³⁷

Es de importante relevancia su sensibilidad para reconocer los cambios de tejidos blandos como: hemartrosis, sinovitis, lesiones condrales y daño subcondral. Además, es capaz de reconocer cambios articulares que no se muestran en radiografías o como anomalías clínicas y también permite retroalimentación en tiempo real. En comparación con la resonancia magnética que se ha considerado el gold estándar tiene menor costo, así como menor tiempo de realización y es más accesible. Las desventajas que muestra es que se requiere experiencia del operador y que no se puede valorar la afectación ósea debido a la ventana acústica limitada.³⁸

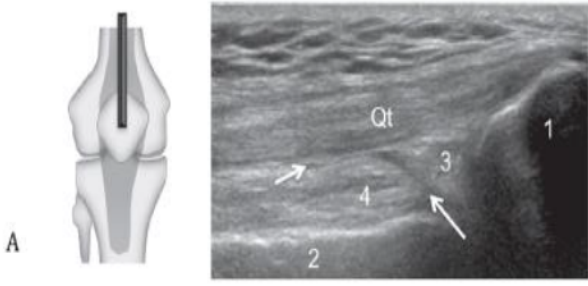
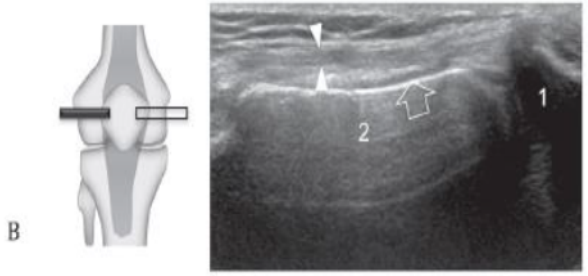
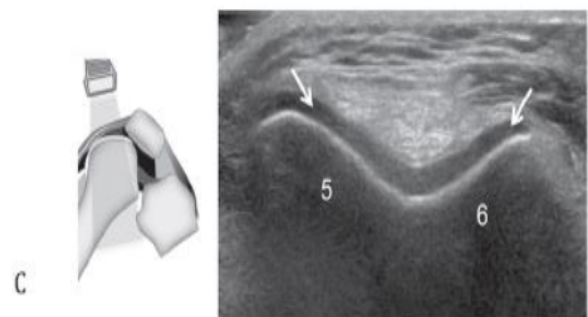
Mediante el empleo de la modalidad Doppler es posible demostrar aumento de la vascularización, que se observa como presencia de flujo Doppler color observada entre la cápsula y la superficie ósea, sin embargo, estos datos se presentan con bastante poca frecuencia a menos que la enfermedad se encuentre activa al momento de la exploración.

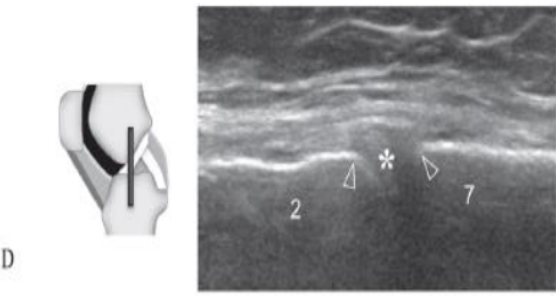
El método HEAD-US es un protocolo point-of-care, lo cual quiere decir que es una forma de hacer ecografía clínica rápida con un fin: responder a una cuestión clínica de forma inmediata. Es capaz de acortar el tiempo de examen e interpretación con una buena confiabilidad intra e interlector. Consiste en la exploración de 5 cortes para el codo, 4 para la rodilla y 4 para el tobillo en pacientes con HA de la siguiente manera:²⁹

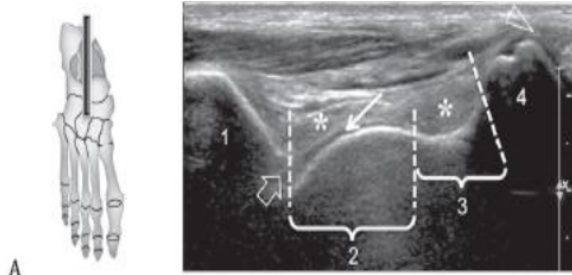
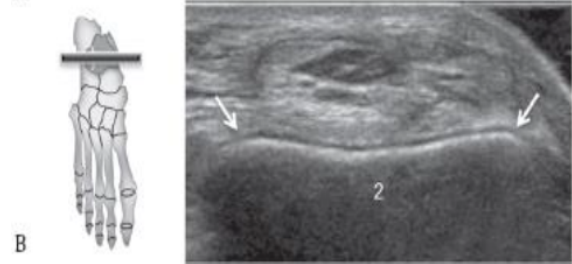
Exploración de codo	
	<p>A) Paciente con el brazo extendido, se realiza un barrido transversal desde 10 cm del antebrazo hasta el pliegue articular. Se observan dos surcos: radial y coronoides</p>
	<p>B) Deslizando el transductor a nivel de los surcos en transversal se observa la epífisis humeral distal, se observa el capitellum convexo (lateral) y la tróclea cóncava (medial). Se identifica como una bicapa ondulada con una superficie anecoica superficial y una ecogénica en relación con el hueso subcondral.</p>

	<p>C) Después de cambiar el transductor ligeramente lateral a la línea media, barra hacia abajo en planos transversales para alcanzar el perfil redondeado de la cabeza radial. La pronación y supinación del antebrazo pueden ayudar para verificar el estado de la cabeza radial a medida que gira posteriormente observar cabeza humeral y capitellum en sentido sagital.</p>
	<p>D) Se observa el proceso coronoide de manera puntiaguda en la cabeza radial. Craneal al coronoide se observa la tróclea que se observa convexa distalmente y cóncava en sentido proximal. El hueso coronoide se localiza en el piso de la fosa coronoidea.</p>
	<p>E) El codo posterior se examina manteniendo la articulación con flexión a 90°, con la palma apoyada sobre una mesa se coloca el transductor craneal al olecranon en un plano medio sagital sobre la unión miotendinosa del tríceps. El receso del olecranon está ubicado entre el piso de la fosa y la almohadilla grasa posterior.</p>

Exploración de rodilla

	<p>A) El paciente se coloca en decúbito supino, con la rodilla en flexión de 30 a 40°, el transductor en un plano sagital con su borde inferior en el polo superior del rótula. El receso suprapatelar se puede encontrar craneal a la rótula y debajo del tendón del cuádriceps</p>
	<p>B) Se debe explorar en sentido transversal, con flexión de 30-40°, lateral y medial a la rótula, para examinar los huecos parapatelares los cuales se encuentran entre los cóndilos femorales y la retináculo rotuliana, una vez identificados se desplaza el transductor de anterior a posterior para cubrir extensión completa.</p>
	<p>C) Se explora la tróclea en transversal con la rodilla en hiperflexión, la cual emerge por debajo de la rótula. En pacientes con AH avanzada, incapaces de flexionar, el explorador puede empujar la pierna hacia el muslo para obtener el mayor grado de flexión posible con el transductor transversal y haciendo barrido de caudal a craneal. Las facetas articulares deben evaluarse cuidadosamente en busca de aumento del espesor y osteofitos</p>

	<p>D) El paciente debe girar la pierna con flexión a 20-30°, transductor en plano coronal en la articulación medial, en plano longitudinal al ligamento coronal medio se deben observar los límites del fémur y tibia lisos y regulares, podemos observar osteofitos</p>
---	--

Exploración de tobillo	
	<p>A) Paciente con el talón sobre una mesa y el antepié elevado, con el transductor en sagital sobre la cara dorsal de la articulación tibioastragalina, ejerciendo ligera presión se observa la cúpula del astrágalo y la cubierta tibial. Hacer barrido de lateral a medial para cubrir la extensión completa de la superficie osteocondral de la cúpula astragalina</p>
	<p>B) Con el transductor en planos transversales perpendicular a la superficie osteocondral, sobre la cara anterior de la tibia distal de craneal a caudal para ver la cúpula</p>

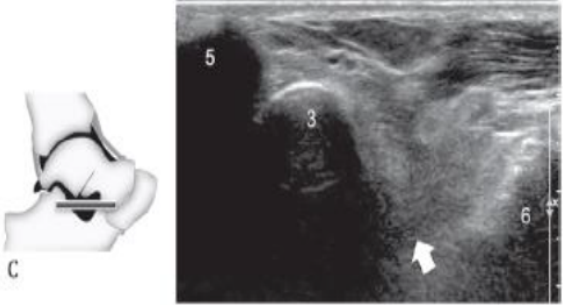
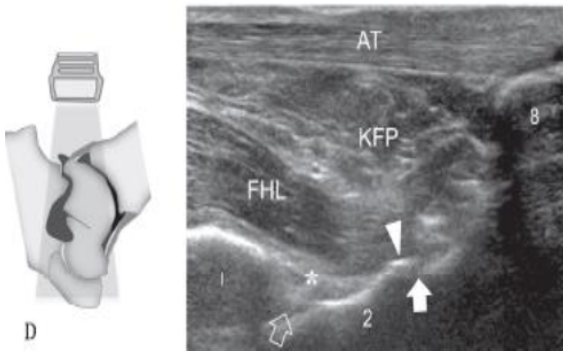
	<p>C) El pie se coloca al ras sobre la mesa en una posición invertida para examinar el receso anterior de la articulación subtalar en plano lateral, La sonda se coloca horizontalmente sobre seno tarsal. Cualquier área focal hipoecóica que llene este espacio debe considerarse como un receso anterior distendido de la articulación subtalar.</p>
	<p>D) Paciente acostado con los pies en dorsiflexión para estirar el tendón de Aquiles, transductor en sagital en posición supracalcanea para ver los huecos posteriores de la articulación tibiotalar. Es difícil explorar estos huecos, como alternativa se coloca el transductor junto a la cara medial del talón de Aquiles convergente hacia la línea media para lograr mejor calidad de imagen.</p>

Tabla 6.- Protocolo de exploración por el método HEAD-US²⁹

Basados en que la sinovial aparece hipovascular en la mayoría de los casos, la aplicación de Doppler se excluyó en esta escala. El método de puntuación se basa en una escala aditiva e incluye indicadores de actividad de la enfermedad (hipertrofia sinovial) y daño osteocondral estructural (cartílago articular y hueso subcondral, los cuales son las características histopatológicas más destacadas en artropatía hemofílica, además se informa independientemente si existe o no derrame articular³². A continuación, se explican los ítems a evaluar:

HEAD-US: Hemophilia early arthropathy detection with ultrasound	
Actividad de la enfermedad (hipertrofia sinovial)	
Ausente o mínima	0
Moderada	1
Severa	2
Daño a la superficie articular (cartilago)	
Normal	0
Anomalías en la ecotextura. Pérdida parcial o total del espesor del cartílago articular que afecta <25% de la superficie articular	1
Pérdida parcial o total del espesor del cartílago articular de al menos ≤ al 50% de la superficie articular	2
Pérdida parcial o total del espesor del cartílago > al 50% de la superficie articular	3
Destrucción completa del cartílago articular o no visualización de la superficie articular	4
Hueso	
Normal	0
Irregularidades leves del hueso subcondral con/sin osteofitos iniciales alrededor de la articulación	1
Hueso subcondral dañado con/sin erosiones. Presencia de osteofitos prominentes alrededor de la articulación	2

Tabla 7.- Escala de evaluación mediante HEAD-US. ²⁹

Resonancia magnética

La resonancia magnética articular es ampliamente reconocida como el estándar de oro para la evaluación de la artropatía hemofílica. Proporciona una evaluación detallada de los tejidos afectados, incluyendo la sinovial, el cartílago, los huesos y los tejidos blandos circundantes. Es especialmente útil en la detección temprana de la enfermedad y en el seguimiento de los cambios a lo largo del tiempo. Sin embargo, la resonancia magnética articular tiene algunas limitaciones. Requiere un tiempo considerable para la adquisición de imágenes, lo que puede resultar incómodo para el paciente. Además, es un procedimiento costoso, lo que puede limitar su accesibilidad en algunos entornos de atención médica. En el caso de niños pequeños, puede ser necesario administrar sedación para garantizar una evaluación precisa, lo que agrega un factor adicional de complejidad y riesgo. Debido a estas limitaciones, los cambios artropáticos tempranos a menudo no se detectan en niños o adultos con articulaciones clínicamente asintomáticas o casi asintomáticas. En tales casos, obtener resonancias magnéticas iniciales de múltiples articulaciones puede ser considerado innecesario o poco rentable desde el punto de vista clínico. Es importante tener en cuenta que la decisión de realizar resonancias magnéticas articulares debe basarse en la evaluación individual de cada paciente, considerando factores como la gravedad de la enfermedad, los síntomas presentes y las necesidades específicas de cada caso. En algunos casos, la resonancia magnética puede ser una herramienta invaluable para el diagnóstico y la planificación del tratamiento, mientras que en otros casos, otros métodos de evaluación, como el ultrasonido o los datos clínicos, pueden ser suficientes y más apropiados.³⁸

Se requiere una estandarización de las secuencias por RM, las cuales preferentemente deben poder detectar pequeñas mínimas cantidades de depósitos de hemosiderina, ser poco susceptibles a inhomogeneidad del campo para la evaluación de hipertrofia sinovial, así como defectos de cartílago y huesos.³⁵

La resonancia magnética permite la visualización de cambios artropáticos tempranos como hemartrosis, derrame, hipertrofia sinovial, depósito de

hemosiderina, pequeños defectos focales del cartílago sin estrechamiento del espacio articular, erosiones, quistes subcondrales y destrucción del cartílago con estrechamiento del espacio articular.³⁹

Las alteraciones de la artropatía hemofílica por RM se pueden dividir en dos grupos evolutivos:

a) alteraciones sinoviales:

Los hemoderivados tienen una señal de RM variable según el tiempo del episodio hemorrágico. En etapas tempranas, se identifica una señal alta en T1 y T2, para posteriormente depositarse en el revestimiento sinovial como hemosiderina con una señal baja en T1 y T2. El artefacto de susceptibilidad magnética de las imágenes de eco de gradiente es especialmente útil para evaluar los productos de degradación de la sangre ya que, en estas, los depósitos de hemosiderina son intensamente negros, a la inversa de los tejidos blandos adyacentes que aparecen como gris claro.³⁶ Es de especial importancia detectar la hiperplasia sinovial, pues es un elemento clave para el tratamiento temprano de la artropatía hemofílica, la sinovial normal no es visible en RM y cuando se produce la sinovitis se engruesa y muestra señal baja en T1 e intermedia en T2, de morfología lisa, irregular o con vellosidades, según el grado de inflamación. Este engrosamiento puede quedar oculto por la hipointensidad de los depósitos de hemosiderina y diferenciarse mal respecto de la mayor señal en T2 que produce el fluido articular.¹⁵ El contraste con gadolinio es útil para ver los efectos de la sinovitis, tanto en términos de hipertrofia sinovial como de producción de líquido articular.³⁹

El derrame articular se comportará como agua, con señal baja en T1 y alta en T2, así mismo, en las imágenes de eco de gradiente se puede distinguir de la sangre porque esta última tiene señal más baja.

b) alteraciones del cartílago y del hueso subcondral:

Las erosiones y quistes subcondrales son el resultado del daño causado por la sinovitis activa, que tiene un efecto catabólico, o por la acción directa tóxica de los productos de degradación de la sangre en la articulación. Estas alteraciones pueden

aparecer antes o al mismo tiempo que la destrucción del cartílago articular.¹⁵ Algunos de estos quistes contienen solo líquido, mientras que otros presentan áreas de baja señal irregular en comparación con la sinovial, aunque generalmente se observa una señal baja en T1 y alta en T2 debido a la presencia de contenido fluido. La visualización temprana de la pérdida de cartílago articular y la enfermedad degenerativa de la articulación puede ser difícil. Sin embargo, las secuencias en eco de gradiente son mejores para visualizar el cartílago, ya que son más rápidas, tienen una resolución espacial adecuada y se pueden obtener en la mayoría de los equipos de resonancia magnética. Estas secuencias también permiten demostrar la presencia de hemosiderina y evaluar el cartílago articular.³⁹

Existen varios métodos para evaluar hemartrosis mediante resonancia magnética (RM), pero los más ampliamente aceptados son la escala de Denver con su enfoque progresivo y la escala Europea con su enfoque aditivo.³⁸ Se han intentado unificar los criterios de estos dos sistemas, lo que ha llevado al desarrollo de la escala compatible de RM del Grupo Internacional de Estudio de Profilaxis (IPSG).⁴⁰

Esta escala tiene como objetivo establecer criterios evaluables para la presencia de derrame o hemartrosis, hipertrofia sinovial con depósitos de hemosiderina, presencia de quistes, erosiones óseas y destrucción del cartílago con pinzamiento articular. La puntuación se determina en función de la alteración más significativa observada. Por ejemplo, si se detecta una pérdida de cartílago mayor al 50%, esa articulación obtiene la puntuación máxima de 10 puntos, independientemente de la presencia o ausencia de otros hallazgos.³⁸

Escala de Denver	
Hallazgo	Score
Articulación normal	0
Hemartrosis/ derrame	1- pequeño 2- moderado 3- grande
Hiperplasia sinovial/hemosiderina	4- pequeño 5- moderado 6- grande

Quistes/erosiones	7- un quiste o erosión parcial de superficie 8- más de un quiste o erosión completa
Pérdida de cartílago	9- menor al 50% 10- mayor al 50%

Tabla 8.- Escala de Denver.³⁹

JUSTIFICACIÓN

En el 95% de los casos, la manifestación clínica de hemofilia es en forma de hemartrosis, predominantemente en articulaciones de codos, rodillas y tobillos. Los cambios generados a nivel óseo, sinovial y en cartílago articular son progresivos e irreversibles y llevan a la incapacidad motora conocida como artropatía hemofílica que se asocia a dolor crónico, incapacidad funcional y ausentismo escolar o laboral que impactan de manera importante en la calidad de vida de los pacientes.

Los tratamientos actuales como son la profilaxis primaria y secundaria se enfocan en evitar y detener el progreso del daño articular ayudándose de herramientas de evaluación clínica, de laboratorio y de imagen. Es importante la búsqueda de cambios tempranos y la identificación oportuna de las complicaciones para realizar un ajuste y personalización del tratamiento.

La resonancia magnética se considera el estándar de oro para el diagnóstico por su sensibilidad para detectar cambios tempranos y crónicos, sin embargo, es costosa, no todos los centros hospitalarios tienen accesibilidad a su uso, hay poca estandarización en cuanto a las secuencias utilizadas, requiere de un largo tiempo para la adquisición de imágenes, así como sedación en niños pequeños. Si bien la resonancia magnética está considerada como el estándar de oro, consume un gran tiempo y retrasa la detección oportuna, así como el tratamiento precoz, además por el protocolo de resonancia magnética se requieren apoyo de anestesiólogos para la sedación del paciente lo que aumenta el tiempo y condiciona un impacto económico para el IMSS.

El ultrasonido articular ha demostrado ser efectivo para la identificación de sinovitis crónica o aguda, daño subcondral y detección de artropatía crónica; no requiere radiación ionizante ni sedación, tiene menor costo, mayor accesibilidad, demuestra los cambios articulares en tiempo real incluso en pacientes que clínicamente no

muestran afectación. Además, la estandarización de protocolos como el Hemophilia Early Arthropaty Detection with Ultrasound (HEAD-US) se reducen los tiempos de estudio y se tiene una adecuada reproductibilidad de la técnica; todo esto contribuye a ajustes oportunos en el tratamiento y disminución de costos para las instituciones.

Los altos tiempos en la adquisición de imágenes por resonancia magnética, fuerza a valorar por articulación la relación que presentan entre métodos de estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La detección temprana de los cambios articulares secundarios a artropatía hemofílica es posible mediante la resonancia magnética y el ultrasonido. En nuestro centro hospitalario CMNR, se cuenta con una clínica de hemofilia, por lo cual se requiere un método de estudio rápido y confiable para la toma de decisiones terapéuticas que minimicen el daño articular y mejoren la calidad de vida futura.

Si bien la resonancia magnética está considerada como el estándar de oro y contamos con un resonador de 1.5 teslas, la adquisición de imágenes de las 6 articulaciones principales (codos, rodillas y tobillos) consume un gran tiempo que se debe compartir con el resto de los pacientes de nuestro hospital, así mismo, se cuenta con población pediátrica que por su grupo etario requeriría sedación lo cual aumentaría el tiempo y los recursos hospitalarios. En el área de imagenología se cuenta con 2 equipos con transductor lineal aptos para la exploración musculoesquelética, así mismo existe personal entrenado para la exploración mediante el protocolo HEAD-US. Esto abre la posibilidad de correlacionar los resultados obtenidos por resonancia magnética con los encontrados en el ultrasonido HEAD-US y en caso de ser similares, utilizar el ultrasonido articular para la futura toma de decisiones para mejoras terapéuticas, detección temprana, seguimiento de la artropatía hemofílica de manera individualizada y envío a rehabilitación.

Los altos tiempos en la adquisición de imágenes por resonancia magnética, fuerza a valorar por articulación la relación que presentan entre métodos de estudio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación en el diagnóstico por ultrasonido (HEAD US) y resonancia magnética de tobillo, en pacientes con hemofilia tipo A y B atendidos en el Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza”?

OBJETIVOS

- **Objetivo general:**

Determinar la correlación entre el diagnóstico por ultrasonido (HEAD US) y resonancia magnética de tobillo en pacientes con hemofilia tipo A y B atendidos en el Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza”.

- **Objetivos específicos:**

Identificar datos de artropatía hemofílica por medio de ultrasonido de tobillos en pacientes con hemofilia tipo A y B atendidos en la clínica de hemofilia y en el servicio de radiología e imagen del Hospital General del CMN La Raza, evaluados con el método HEAD US.

Identificar datos de artropatía hemofílica por medio de resonancia magnética de tobillos en pacientes con hemofilia tipo A y B atendidos en la clínica de hemofilia y en el servicio de radiología e imagen del Hospital General del CMN La Raza, evaluados con el método HEAD US.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de la investigación.

1. Por el manejo de la información: Analítico
2. Por la captación de la información: Retrospectivo.
3. Por el control de la maniobra experimental: Transversal.

-Tamaño de la muestra: Para el cálculo de muestra se utilizó la fórmula para estimar una proporción en una población finita.

Basandonos en datos epidemiológicos arrojadas por la Federación de Hemofilia de la República Mexicana A.C², tomando como población finita un total de 5221

pacientes diagnosticados con Hemofilia en México obtenidos del último reporte epidemiológico por secretaria de Salud. ³

Para la ecuación del tamaño de muestra se utilizó la siguiente fórmula.

$$n = [EDFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2(1-\alpha/2)^2 * (N-1) + p*(1-p)]$$

Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población.

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(N): 5,221.

frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p): n3% +/-5

Límites de confianza como % de 100(absoluto +/- %)(d): 5%

Efecto de diseño (para encuestas en grupo-EDFF): 1

Tamaño muestral (n) para Varios.

Niveles de Confianza

Intervalo	Confianza (%)	Tamaño de la muestra
	95%	45

Se utilizó como referencia la *calculadora digital OpenEpi Version 3*.

-Universo de trabajo: Expedientes electrónicos de pacientes del Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional “La Raza”.

-Periodo de Estudio: Se analizaron expedientes electrónicos de pacientes con ultrasonido de tobillo por método HEAD-US y resonancia magnética de tobillos realizada del 1 enero de 2022 al 31 de diciembre de 2022.

-Población de Estudio: Se analizaron expediente de pacientes que tengan ultrasonido de tobillos por método HEAD-US y resonancia magnética de tobillos realizadas a pacientes masculinos con diagnóstico de Hemofilia A y B, en edad pediátrica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

-Criterios de inclusión:

- Imágenes de pacientes masculinos con diagnóstico de hemofilia A y B, grave, modera y leve.
- Imágenes de pacientes con edad entre 6 y 16 años.

-Criterios de exclusión:

- Imágenes de pacientes femeninos con diagnóstico de hemofilia A o B.
- Cambios posquirúrgicos.

-Criterios de eliminación:

- Imágenes de pacientes con hemofilia A y B que perdieron seguimiento por la clínica de Hemofilia.
- Expedientes con antecedentes incompletos.

ANÁLISIS DE DATOS.

Los resultados obtenidos fueron recopilados en una hoja de cálculo de Excel, para una vez agrupados realizar sus medidas de tendencia central y de dispersión acorde a su tipo de distribución (libre distribución o distribución normal), se les aplicó la fórmula de Kolmogorov Smirnov y después acorde a su tipo de curva, se le aplicó la prueba U de Mann-Whitney o la prueba T de Student y se obtuvieron las medianas y rangos intercuartilares según sea el caso acorde a cada variable. Para la variable de edad se aplicó estadística descriptiva. Para analizar la correlación entre el ultrasonido con la escala HEAD-US y la resonancia magnética se utilizaron la prueba kappa de Cohen, y se considerará una buena correlación si esta alcanza los valores de 0.6 a 0.79 y muy buena correlación si supera el 0.8. utilizando el paquete estadístico SPSS versión 25.

ESTRATEGIAS DE TRABAJO.

Se valoraron las evaluaciones articulares de tobillo que fueron obtenidas mediante HEAD-US y las resonancias magnéticas de tobillos en los pacientes que conforman la población del estudio, las valoraciones de los estudios realizados (HEAD-US y RM) se realizarán por dos médicos radiólogos certificados y residente de Radiología e imagen y se registrarán en formatos correspondientes los resultados. Las imágenes ultrasonográficas y de resonancia magnética estarán disponibles en el sistema de digitalización de imagen IMSS "HIS WEB". Se recabó la información obtenida de ambas escalas de exploración tanto en expediente electrónico como en sistema de digitalización de imágenes, para así realizar un análisis de resultados y posterior descripción de estos.

VARIABLES.

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Indicador	Unidad de medida
Edad.	Tiempo transcurrido del nacimiento, hasta el diagnóstico.	Verificación en el expediente clínico y electrónico de cada paciente al momento de su estudio.	Cuantitativa discreta	Años
Hipertrofia sinovial de tobillos	Tejido de granulación vascular compuesto por células sinoviales proliferadas, pequeños vasos sanguíneos, proteínas estructurales, proteoglicanos y células inflamatorias.	Mediante imágenes de ultrasonido se obtendrá la Puntuación escala HEAD-US. 0: Ausente o mínima. 1: Moderada 2: Severa (Referenciado en HEAD US tobillo. ³⁰).	Cuantitativa discreta	Puntuación 0. (Ausente o mínima). Puntuación 1. (Moderada) Puntuación 2. (Severa)
Perdida del cartilago articular de tobillos	Desgaste del cartilago hasta su desaparición. Empieza con una lesión articular que a menudo sólo afecta a una zona pequeña. A continuación, se produce un engrosamiento óseo y una destrucción de la superficie articular, lo que provoca dolor	Mediante imágenes de ultrasonido de tobillos se obtendrá la Puntuación escala HEAD-US. 0: Normal. 1: Anomalías en la ecotextura. Pérdida parcial o total del espesor del cartilago	Cuantitativa discreta	Puntuación 0. (Normal) Puntuación 1 (Anomalías en la eco textura. Pérdida parcial o total del espesor del cartilago articular que afecta <25% de la superficie articular). Puntuación 2 (Pérdida parcial o total del espesor del cartilago articular de al menos ≤ al 50% de la superficie articular).

	y rigidez articular, además de una deformación progresiva.	<p>articular que afecta <25% de la superficie articular.</p> <p>2: Pérdida parcial o total del espesor del cartílago articular de al menos ≤ al 50% de la superficie articular.</p> <p>3: Pérdida parcial o total del espesor del cartílago > al 50% de la superficie articular.</p> <p>4: Destrucción completa del cartílago articular o no visualización de la superficie articular.</p> <p>(Referenciado en HEAD US tobillo.³⁰)</p>		<p>Puntuación 3 (Pérdida parcial o total del espesor del cartílago > al 50% de la superficie articular).</p> <p>Puntuación 4 (Destrucción completa del cartílago articular o no visualización de la superficie articular)</p>
Hueso subcondral de tobillos	Material bifásico, que incluye un componente inorgánico compuesto de cristales de hidroxiapatita para la rigidez, y un componente orgánico compuesto predominantemente de colágeno tipo I, proteoglicanos, glicosaminoglicanos y agua que proporciona elasticidad y flexibilidad.	<p>Mediante imágenes de ultrasonido de tobillos se obtendrá la Puntuación escala HEAD-US.</p> <p>0: Normal: 0</p> <p>1: Irregularidades leves del hueso subcondral con/sin osteofitos iniciales alrededor de la articulación.</p> <p>2: Hueso subcondral dañado con/sin erosiones. Presencia de osteofitos prominentes</p> <p>(Referenciado en HEAD US tobillo.³⁰)</p>	Cuantitativa discreta	<p>Puntuación 0.: Normal:</p> <p>Puntuación 1: Irregularidades leves del hueso subcondral con/sin osteofitos iniciales alrededor de la articulación.</p> <p>Puntuación 2: Hueso subcondral dañado con/sin erosiones. Presencia de osteofitos prominentes alrededor de la articulación.</p>
Puntuación total HEAD-US.	Suma total de puntaje de puntuación de tabla HEAD US.	<p>Se suman los puntajes obtenidos de las escala HEAD US para tobillo:</p> <p>Puntajes a sumar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipertrofia sinovial de tobillos - Perdida del cartílago articular de tobillos. - Hueso subcondral de tobillos 	Cuantitativa discreta	<p>Por cada articulación de tobillo .</p> <p>Minimo 0</p> <p>Maximo 8</p>
Hemartrosis/ derrame de tobillos	Acumulación de líquido en la articulación, puede ser líquido sinovial o sangre, y suele provocar la inflamación de la articulación y, en muchos casos, dolor agudo/hemorragia en una cavidad articular.	<p>Mediante imágenes de resonancia magnética de tobillos se obtendrá la puntuación mediante escala Denver.</p> <p>0: Normal.</p> <p>1: Leve.</p> <p>2: Moderado.</p> <p>3: Grande.</p> <p>(Referenciado en DENVER tobillo.³⁰).</p>	Cuantitativa discreta	<p>Puntuación 0: Normal.</p> <p>Puntuación 1: Leve.</p> <p>Puntuación 2: Moderado.</p> <p>Puntuación 3: Grande.</p>

<p>Hiperplasia sinovial/ hemosiderina de tobillos</p>	<p>Tejido de granulación vascular compuesto por células sinoviales proliferadas, pequeños vasos sanguíneos, proteínas estructurales, proteoglicanos y células inflamatorias/ pigmento que deriva de la hemoglobina. Consiste en agregados micelares de ferritina, cuya función es servir de reservorio de hierro.</p>	<p>Mediante imágenes de resonancia magnética magnética de tobillos se obtendrá la puntuación mediante escala Denver. 4: Leve. 5: Moderado. 6: Grande. (Referenciado en DENVER tobillo.³⁷).</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Puntuación 4: Leve. Puntuación 5: Moderada. Puntuación 6: Grande.</p>
<p>Quistes/ erosiones de tobillos</p>	<p>Lesiones quísticas que se desarrollan en el hueso esponjoso subcondral, generalmente de grandes articulaciones.</p>	<p>Mediante imágenes de resonancia magnética magnética de tobillos se obtendrá la puntuación mediante escala Denver. 7: Un quiste o erosión parcial de la superficie. 8: Más de un quiste o erosión completa. (Referenciado en DENVER tobillo.³⁷).</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Puntuación 7: Un quiste o erosión parcial de la superficie. Puntuación 8: Más de un quiste o erosión completa.</p>
<p>Pérdida del cartílago de tobillos</p>	<p>Desgaste del cartílago hasta su desaparición. Empieza con una lesión articular que a menudo sólo afecta a una zona pequeña. A continuación, se produce un engrosamiento óseo y una destrucción de la superficie articular, lo que provoca dolor y rigidez articular, además de una deformación progresiva.</p>	<p>Mediante imágenes de resonancia magnética de tobillos se obtendrá la puntuación mediante escala Denver. 9: Pérdida menor al 50%. 10: Pérdida mayor al 50%. (Referenciado en DENVER tobillo.³⁷). Dicha puntuación será evaluada por resonancia magnética (Referenciado en DENVER tobillo.³⁷).</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Puntuación 9: Pérdida menor al 50%. Puntuación 10: Pérdida mayor al 50%.</p>
<p>Puntuación total escala de Denver</p>	<p>Suma total de puntaje de puntuación de escala de Denver.</p>	<p>Se suman los puntajes obtenidos de las escala Denver para tobillo: Puntajes a sumar: -Hemartrosis/ derrame de tobillos. - Hiperplasia sinovial/ hemosiderina de tobillos. - Quistes/ erosiones de tobillos. -Pérdida del cartílago de tobillos</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Por cada articulación de tobillo Minimo 0. Maximo 10.</p>

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

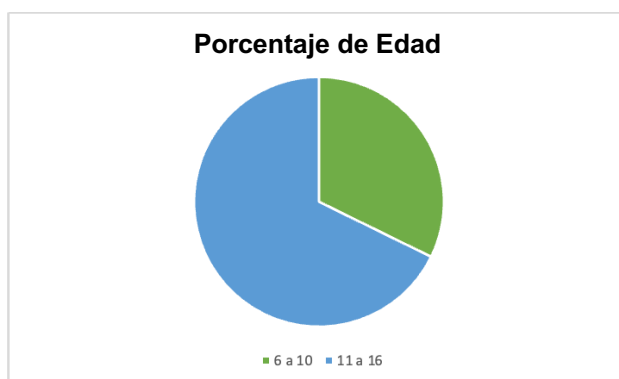
Se incluyeron 31 pacientes en el estudio, todos hombres. La media de la edad de los pacientes fue de 11 años. La edad mínima fue de 6 años y la máxima de 16 años. Se observa la distribución en la tabla 1 de frecuencias y porcentajes.

Tabla 1 Distribución de edad por frecuencias y porcentajes

Edad	Frecuencia	Porcentaje %
6 a 10	10	32.2
11 a 16	21	67.7
Total	31	100

Así también mediante el gráfico 1 se observa la representación por porcentajes.

Gráfico 1 Distribución de edad por frecuencias y porcentajes



Posterior a ello se realizó las evaluaciones de puntajes por ultrasonido, sin identificar diferencias estadísticamente significativas a comparar los puntajes obtenidos de cada parámetro (sinovitis, cartílago, hueso subcondral) de cada tobillo. Tabla 2

Tabla 2 Medias de los puntajes individuales de tobillo derecho e izquierdo

HEAD US	Sinovitis	Cartilago Articular	Hueso Subcondral
Tobillo derecho	0.43	0.16	0.1
Tobillo izquierdo	0.66	0.4	0.1
Total	0.282	0.66	0.99

Dado que por resonancia magnética la única articulación evaluada fue la del tobillo, se realizarón correlaciones lineales de Pearson entre los puntajes obtenidos por ultrasonido (HEAD-US) y por resonancia magnética (Score de Denver). Todas las

puntuaciones obtenidas mostraron una correlación positiva y estadísticamente significativa. Tabla 3.

Tabla 3. Valores de correlación entre ultrasonido (HEAD-US) y resonancia magnética (Denver) de tobillo.

	Sinovitis		Cartilago Articular		Hueso Subcondral	
	r*	P	r*	P	r*	P
Tobillo derecho	0.945	<0.001	0.971	<0.001	0.915	<0.001
Tobillo izquierdo	0.919	<0.001	0.881	<0.001	0.898	<0.001

Se ejemplifica con un histograma de frecuencia del puntaje HEAD-US obtenido mediante ultrasonido de las articulaciones de codo, rodilla y tobillo derechos. E izquierdos para la comparativa. Gráfico 2 y gráfico 3.

Gráfico 2. Histograma de frecuencia del puntaje HEAD-US de lado derecho

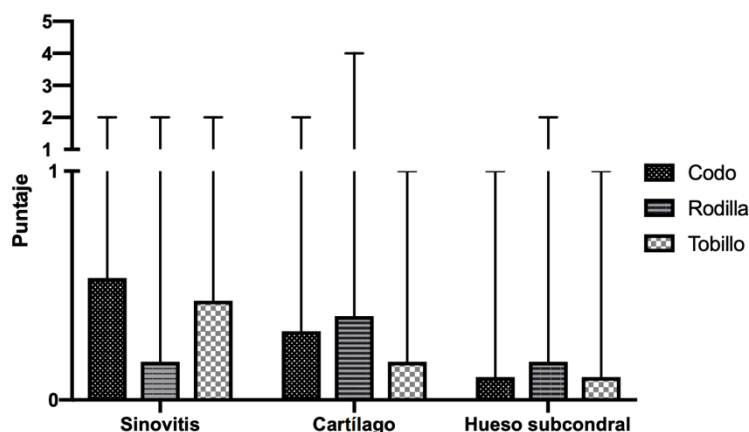
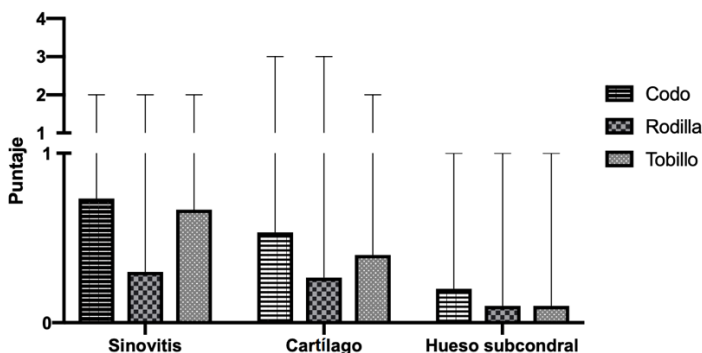


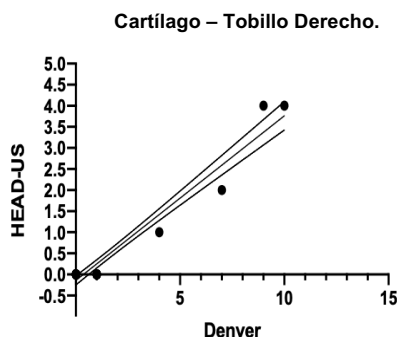
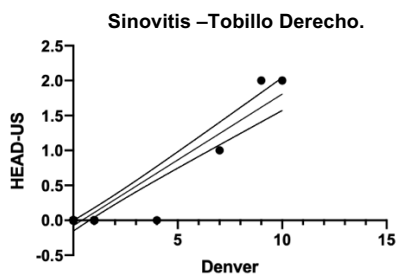
Gráfico 3. Histograma de frecuencia del puntaje HEAD-US de lado izquierdo.



Al analizar los puntajes de cada articulación respecto a la gravedad de la enfermedad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas

Debido a que la escala de Denver contempla el derrame articular dentro de su puntuación, pero no así la escala HEAD-US, se realizó un sub-análisis de concordancia, excluyendo del mismo a los pacientes con puntaje de 1 en el score de Denver. En dicho análisis, se obtuvo un valor de Kappa de 1.000 (0.000).

Gráfico 4, 5 y 6. Diagrama de dispersión con línea de tendencia entre el cartílago evaluado por HEAD-US (ultrasonido) y Score de Denver (Resonancia Magnética) del tobillo derecho.



Hueso Subcondral – Tobillo Derecho.

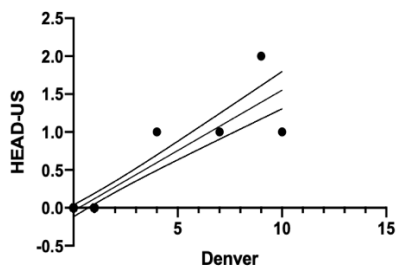
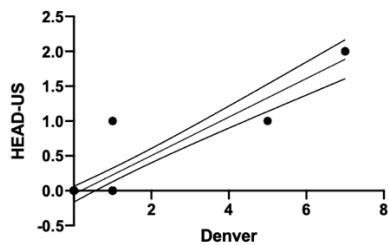
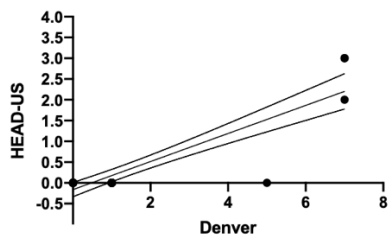


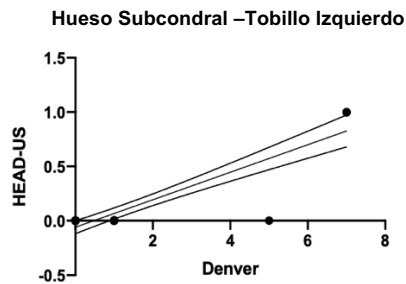
Gráfico 7, 8 y 9. Diagrama de dispersión con línea de tendencia entre el cartílago evaluado por HEAD-US (ultrasonido) y Score de Denver (Resonancia Magnética) del tobillo izquierdo.

Sinovitis –Tobillo Izquierdo



Cartilago –Tobillo Izquierdo





CONCLUSIONES

Con base en un análisis de los datos obtenidos en las imágenes del ultrasonido HEAD-US y la resonancia magnética se determinó que existe una concordancia perfecta entre ambos métodos, ya que los resultados indicaron que los cambios observados por artropatía hemofílica en tobillos de los pacientes con hemofilia en resonancia magnética son igualmente observados en el ultrasonido. Debido a que el ultrasonido es un método más rápido, barato y con mayor disponibilidad y accesibilidad monetaria en comparación con la resonancia magnética, además de que el método HEAD-US al ser un protocolo de tipo pointof-care cuenta con la ventaja que el adiestramiento es de corto tiempo y se evalúa de forma inmediata el estado articular, se puede estandarizar con la prueba diagnóstica inicial para la evaluación y detección temprana de la artropatía hemofílica. Esta investigación da apertura a la posibilidad de complementación diagnóstica en el resto de las articulaciones que presentan mayor morbilidad en el paciente con hemofilia.

LOGÍSTICA

Recursos humanos.

- Médicos Radiólogos: Dr. Álvaro Augusto Vargas Caro y Dr. Daniel Flores Sorcia.
- Médicos Hematólogos Pediatras: Dra. María Guadalupe Ortiz Torres,
- Residente de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica: Dr. Hugo Silva Pineda.

Recursos Materiales.

Para dicha investigación se utiliza lo siguiente:

- Archivo electrónico ECE IMSS/físico de los pacientes seleccionados
- Material bibliográfico
- 500 hojas blancas
- Hoja de recolección de datos
- Impresora
- Fotocopias
- Bolígrafos
- Equipo de cómputo con Windows 10 que cuente con Excel, así como el programa SPSS versión 20.0

Recursos financieros.

- Los propios del investigador

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

El presente proyecto se presentará como tesis en la especialidad de radiología e imagen y posteriormente su redacción para publicación.

ASPECTOS ÉTICOS.

Este trabajo de investigación se realizará a través de la revisión de imágenes de archivo electrónico PACS y expediente clínico, de pacientes pediátricos con ultrasonido articular y exploración por resonancia magnética realizados en este hospital, la información e identidad de pacientes será conservada bajo confidencialidad.

La ejecución de este estudio permitirá la detección temprana de los cambios articulares secundarios a la hemartrosis, abriendo una ventana de oportunidad en cuanto a prevención del desarrollo de artropatía hemofílica o hacia mejorías terapéuticas con un método basado en ultrasonido, el cual es más rápido, accesible y con menor costo con respecto al Gold estándar que es la resonancia magnética. El desarrollo de este trabajo traera beneficios de forma directa al IMSS para mejorar los protocolo de vigilancia a los pacientes, que se representara como disminución de impacto economico por diagnósticos oportunos. A los pacientes se les

beneficiara de forma indirecta con la identificación de sus imágenes y en caso de ser necesario la reestadificación y revaloración de los pacientes. El estudio no representa ningún riesgo.

Conflicto de interés: no existe conflicto de interés para la realización de este estudio.

Confidencialidad

A cada paciente se le asignará un número de identificación y con éste será capturado en una base de datos, importante recalcar que los datos serán anonimizados por completo al momento del análisis de las imágenes. La base de datos sólo estará a disposición de los investigadores o de las instancias legalmente autorizadas en caso de así requerirlo. El archivo electrónico del hospital encripta los datos personales a los que se puede acceder solo con usuario y contraseña del personal médico del hospital. Los investigadores se comprometen a mantener de manera confidencial la identidad y datos de los pacientes participantes y a hacer un buen uso de las bases de datos que resulten de la investigación omitiendo los datos como nombre y número de seguridad social de cada uno de los pacientes.

Consentimiento informado

De acuerdo con lo estipulado en el Artículo 17.I, del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, el presente trabajo de investigación se clasifica como categoría I sin riesgo, tratándose de investigación documental retrospectiva, descriptiva, donde no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participen en el estudio.

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con Seres Humanos; en México, cumple con lo establecido por la Ley

General de Salud y el INAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales.

Para la realización de ese protocolo de tesis se solicitará una carta de excepción de consentimiento informado, la cual se describe en anexos, previa autorización por el comité de ética.

REFERENCIAS

1. E. Carlos Rodríguez-Merchán, Valentino LA. Current and Future Issues in Hemophilia Care. 2011.
2. Sobre R. HEMOFILIA EN MÉXICO 2014. Available from: <http://www.hemofilia.org.mx/files/reporte-sobre-hemofilia-mexico.pdf>
3. López-Arroyo JL, Pérez-Zúñiga JM, Merino-Pasaye LE, Saavedra-González A, Alcivar-Cedeño LM, Álvarez-Vera JL, et al. Consenso de hemofilia en México. Gaceta de Mexico .2021 Apr 9;157(91). Available from: <http://scielo.org.mx/pdf/gmm/v157s1/0016-3813-gmm-157-Supl1-S1.pdf>.
4. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Hamosh A, Thompson JS, Thompson MW. Thompson & Thompson genetics in medicine. 8th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier/Saunders; 2016.
5. Amador L, Vargas A. Temas de actualidad Hemofilia. Rev Med Inst Mex SeguroSoc [Internet]. 2013;51(6):638–81.
6. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013;19(1).
7. Pedi H. Guía de Referencia Rápida Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica Evidencias y recomendaciones. 2012;1–8.
8. Instituto Mexicano S social. Guía de práctica clínica GPC paciente con hemofilia. 2015;1–16. Available from: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
9. Sørensen B, Benson GM, Bladen M, Classey S, Keeling DM, Mclaughlin P, et al. Management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia in an evidence-poor world. Haemophilia. 2012;18(4):598–606.
10. Beeton K, Rodriguez-Merchan EC, Alltree J, Cornwall J. Rehabilitation of Muscle Dysfunction. Treat Hemoph. 2012;(24).
11. Park JS, Ryu KN. Hemophilic pseudotumor involving the musculoskeletal

- system: Spectrum of radiologic findings. *Am J Roentgenol.* 2004;183(1):55–61.
12. Pérez JG. Patologías musculosqueléticas en la hemofilia y tratamiento fisioterápico. *Biociencias.* 2004;2(2):204.
 13. Rodríguez-Merchán EC. Las hemorragias articulares (hemartrosis) en la hemofilia, el punto de vista de un cirujano ortopedista Segunda edición. *Fed Mund Hemofilia.* 2008;(23):1–6.
 14. García Barrado, Ana I. Valoración de la Artropatía hemofílica y su evolución mediante escalas de radiología simple y resonancia magnética. 2014.
 15. Simkin PA. Physiology of normal and abnormal synovium. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21(3):179–83.
 16. Ea H-K, Bazille C, Lioté F. Histología y fisiología de la membrana sinovial. *EMC - Apar Locomot.* 2008;41(4):1–6.
 17. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. *J Clin Med.* 2017;6(7):63.
 18. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia.* 2018;24(February):44–9.
 19. Peña Hernández S. Evidencia sobre tratamiento profiláctico versus a demanda en pacientes pediátricos con hemofilia. 2014.
 20. Hemophilia world federation of. WHF NETWORK [Internet]. compendio de herramientas de valoración. 2014. Available from: https://elearning.wfh.org/resource/compendio-de-herramientas-de-valoracion/#herramientas_examenes_fisicos_funcionales
 21. Intriери M, Margaglione M. Genetic Risk Factors and Inhibitor Development in Hemophilia: What Is Known and Searching for the Unknown. *Seminars in Hematology.* 2012 Jul;47(3):201–11. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2012 Jul

6;19(1):e1–47.10.

22. Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, de Kleijn P, Hilliard P, Peters M, et al. Measurement of joint health in persons with haemophilia: A systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia*. 2019;25(1):e1–10.
23. Gilbert M. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin hematol*. 1993;30(suppl 2):3–6.
24. Ribeiro T, Abad A, Feldman BM. Developing a new scoring scheme for the Hemophilia Joint Health Score 2.1. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(3):405–11.
25. Arnold W, Hilgartner M. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *Bone Jt Surg Am*. 1977;59(3):287–305.
26. Pettersson H, Nilsson I, Hedner U, Norehn K, Alberg A. Radiologic evaluation of prophylaxis in severe haemophilia. *Acta Paediatr*. 1981;70(4):565–70.
27. Sierra Aisa C, Lucía Cuesta JF, Rubio Martínez A, Fernández Mosteirín N, Iborra Muñoz A, Abío Calvete M, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging for diagnosis and follow-up of joint lesions in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(1).
28. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino-Canizares J, Stain AM, et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: A systematic protocol. *Haemophilia*. 2007;13(3):293–304.
29. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Martinoli C, Jimenez-Yuste V. The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients with hemophilia. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2018;11(3):253–61. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1435269>
30. Kandagaddala M, Sundaramoorthy M, Keshava SN, Gibikote S, Mahata KM, Kavitha ML, et al. A new and simplified comprehensive ultrasound protocol of

haemophilic joints: the Universal Simplified Ultrasound (US-US) protocol. *Clin Radiol.* 2019;74(11):897.e9-897.e16.

31. Martinoli C, Casa Alberighi O Della, Di Minno G, Graziano E, Claudio Molinari A, Pasta G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost.* 2013;109(6):1170–9.
32. Plut D, Kotnik BF, Zupan IP, Kljucsevsek D, Vidmar G, Snoj Z, et al. Diagnostic accuracy of haemophilia early arthropathy detection with ultrasound (HEAD-US): a comparative magnetic resonance imaging (MRI) study. *Radiol Oncol.* 2019;53(2):178–86.
33. Bakeer N. A new wave in the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2017;23(4):491–3.
34. Foppen W, Fischer K, van der Schaaf IC. Imaging of haemophilic arthropathy: Awareness of pitfalls and need for standardization. *Haemophilia.* 2017;23(5):645–7.
35. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: Present and future. *Haemophilia.* 2010;16(SUPPL. 5):107–14.
36. Kilcoyne RF, Nuss R. Radiological assessment of haemophilic arthropathy with emphasis on MRI findings. *Haemophilia.* 2003;9:57–64.
37. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Shroyer ALW, Rosky JW, Mawhinney S, et al. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia.* 2000;6(3):162–9.
38. Lundin B, Petterson H, Ljung R. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2004;10(4):383–9.
39. 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(2):109–15.

ANEXOS

ANEXO A. HOJA DE PUNTUACIÓN: EXPLORACIÓN ARTICULAR DE TOBILLO POR ULTRASONIDO MEDIANTE MÉTODO HEAD-US (ANVERSO).

Edad _____ Diagnóstico _____ Folio _____

HEAD-US: HEMOPHILIA EARLY ARTHROPATHY DETECTION WITH ULTRASOUND	
SINOVITIS (ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD)	
HIPERTROFIA SINOVIAL	
Ausente o mínima	0
Moderada	1
Severa	2
DAÑO A LA SUPERFICIE ARTICULAR	
PÉRDIDA DEL CARTILAGO ARTICULAR	
Normal	0
Anomalías en la ecotextura. Perdida parcial o total del espesor del cartílago articular que afecta <25% de la superficie articular	1
Pérdida parcial o total del espesor del cartílago articular de al menos \leq al 50% de la superficie articular	2
Pérdida parcial o total del espesor del cartílago > al 50% de la superficie articular	3
Destrucción completa del cartílago articular o no visualización de la superficie articular	4
HUESO SUBCONDRALE	
Normal	0
Irregularidades leves del hueso subcondral con/sin osteofitos iniciales alrededor de la articulación	1
Hueso subcondral dañado con/sin erosiones. Presencia de osteofitos prominentes alrededor de la articulación	2

	Codo derecho	Codo izquierdo	Rodilla derecha	Rodilla izquierda	Tobillo derecho	Tobillo izquierdo
SINOVITIS	NA	NA	NA	NA		
CARTÍLAGO	NA	NA	NA	NA		
HUESO	NA	NA	NA	NA		
TOTAL	NA	NA	NA	NA		

**ANEXO B. HOJA DE PUNTUACIÓN: EXPLORACIÓN ARTICULAR DE TOBILLO POR RESONANCIA
MAGNÉTICA POR ESCALA DE DENVER (REVERSO)**

	SCORE	
	Tobillo derecho	Tobillo izquierdo
Puntuación		

Hallazgo	Score
Articulación de tobillo normal	0
Hemartrosis/ derrame	1- pequeño 2- moderado 3- grande
Hiperplasia sinovial/ hemosiderina	4- pequeño 5- moderado 6- grande
Quistes/ erosiones	7- un quiste o erosión parcial de superficie 8- más de un quiste o erosión completa
Pérdida de cartílago	9- menor al 50% 10- mayor al 50%

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	ENE- ABR	MAY-JUL	AGO-NOV	DIC	ENE 2024	FEB 2024
Delimitación de tema a estudiar	R					
Investigación bibliográfica	R					
Elaboración del protocolo hasta presentación al CLIS		R				
Revisión del protocolo por el comité local de investigación			R			
Registro del número de protocolo				R		
Recolección de la información					R	
Análisis de resultados						R
Presentación del trabajo final						R
P=PROYECTADO R=REALIZADO						

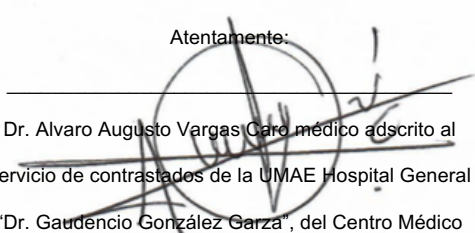
SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Local de Ética en Investigación de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", del Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **CORRELACION EN EL DIAGNOSTICO POR ULTRASONIDO (HEAD US) Y RESONANCIA MAGNÉTICA DE TOBILLO, EN PACIENTES CON HEMOFILIA TIPO A Y B ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos y archivos de imágenes por ultrasonido y resonancia magnetica.

- **Edad**
- **Escala numérica de HEAD-US analizado por imágenes de ultrasonido de tobillo.**
- **Escala numérica de Denver por imágenes de resonancia magnetica de tobillo.**

•
MANIFESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS en apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo. La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **Correlación en el diagnóstico por ultrasonido (HEAD US) y resonancia magnética de tobillo, en pacientes con hemofilia tipo A y B atendidos en el Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza"** cuyo propósito es la elaboración de tesis para la obtención del título de especialidad. Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente:



Dr. Alvaro Augusto Vargas Caro, médico adscrito al
servicio de contrastados de la UMAE Hospital General
"Dr. Gaudencio González Garza", del Centro Médico
Nacional "La Raza", IMSS. Investigador Responsable.