

Cristina Sierra Aísa

Diagnóstico y seguimiento de las lesiones musculoesqueléticas en el paciente hemofílico mediante ecografía: Comparación con los resultados de resonancia magnética

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es

Lucía Cuesta, José Félix
Rubio Martínez, Araceli

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LAS
LESIONES MUSCULOESQUELÉTICAS EN EL
PACIENTE HEMOFÍLICO MEDIANTE ECOGRAFÍA:
COMPARACIÓN CON LOS RESULTADOS DE
RESONANCIA MAGNÉTICA

Autor

Cristina Sierra Aísa

Director/es

Lucia Cuesta, José Félix
Rubio Martínez, Araceli

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2013

TESIS DOCTORAL

Diagnóstico y seguimiento de las
lesiones musculoesqueléticas en el
paciente hemofílico mediante
ecografía: comparación con los
resultados de resonancia magnética

Cristina Sierra Aisa

Zaragoza, 2012

Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina

**Diagnóstico y seguimiento de las
lesiones musculoesqueléticas en el
paciente hemofílico mediante
ecografía: comparación con los
resultados de resonancia magnética**

Memoria para optar al grado de Doctora en
Medicina presentada por Cristina Sierra Aisa.

Tesis realizada bajo la dirección del profesor Dr.
José Félix Lucía Cuesta y de la Dra. Araceli Rubio
Martínez

Zaragoza, 2012

D. José Félix Lucía Cuesta, Doctor en Medicina y Cirugía y Jefe de Sección de Banco de Sangre y Hemostasia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza,

CERTIFICA: Que el trabajo titulado “DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LAS LESIONES MUSCULOESQUELÉTICAS EN EL PACIENTE HEMOFÍLICO MEDIANTE ECOGRAFÍA: COMPARACIÓN CON LOS RESULTADOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA”, realizado por D^a Cristina Sierra Aisa para optar al Grado de Doctora en Medicina y Cirugía, ha sido llevado a cabo en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza bajo mi dirección, por lo que avalo y autorizo su presentación como Tesis Doctoral.

Fdo. José Félix Lucía Cuesta

Zaragoza, 23 de Octubre de 2012

D^a. Araceli Rubio Martínez, Doctora en Medicina y Cirugía y Facultativo Especialista Adjunto del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza,

CERTIFICA: Que el trabajo titulado “DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LAS LESIONES MUSCULOESQUELÉTICAS EN EL PACIENTE HEMOFÍLICO MEDIANTE ECOGRAFÍA: COMPARACIÓN CON LOS RESULTADOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA”, realizado por D^a Cristina Sierra Aisa para optar al Grado de Doctora en Medicina y Cirugía, ha sido llevado a cabo en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza bajo mi dirección, por lo que avalo y autorizo su presentación como Tesis Doctoral.

Fdo. Araceli Rubio Martínez

Zaragoza, 23 de Octubre de 2012

A toda mi familia, por su paciencia infinita
y su apoyo constante...

Mi más sincero agradecimiento:

- Al **Doctor José Félix Lucía Cuesta**, Jefe de Sección de Banco de Sangre y Hemostasia del Hospital Universitario Miguel Servet, por haber confiado en mí la realización de esta Tesis Doctoral, por sus consejos y por su paciencia cada mañana y por el apoyo que ha hecho posible la finalización de este proyecto.
- A la **Doctora Araceli Rubio Martínez**, Facultativo Especialista Adjunto del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por estar siempre dispuesta a solucionar problemas a cualquier hora del día.
- Al **Doctor Felipe Querol**, Catedrático del Hospital Universitario La Fe de Valencia, por ser el primero en enseñarme, el primero en animarme y estimularme para la realización de esta tesis.
- Al **Doctor Daniel Rubio Félix**, Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por animarme a continuar en los momentos difíciles.
- Al **Doctor Francisco Gómez Casals**, Catedrático de Hematología y Hemoterapia de la Universidad de Zaragoza, porque él me abrió las puertas al mundo de la Hematología.
- A la **Asociación de Hemofilia de Aragón-La Rioja**, por su inestimable colaboración en la recogida de datos y su interés constante por facilitarme el trabajo.

- Al **Servicio de Radiología** del Hospital Universitario Miguel Servet.
- A todos los **compañeros y amigos** que me han animado a finalizar este trabajo, Mariola, Ana, Nuria, Carlos, María, Bea, Noelia...
- A **mi familia**, por el apoyo, ilusión y la ayuda que han mostrado a lo largo de los años para poder concluir esta Tesis Doctoral.
- A los **pacientes y a sus familias**, esperando que el avance científico continúe.

ÍNDICE GENERAL

INDICE

LISTADO DE TABLAS

LISTADO DE FIGURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

I. INTRODUCCIÓN	1
1. GENERALIDADES	1
1.1. Resumen histórico de la coagulación y de la hemofilia	1
1.2. Hemofilia A y B. Prevalencia y bases moleculares	15
1.2.1. Prevalencia	15
1.2.2. Hemofilia A	17
• Genética del FVIII	17
• Estructura y función del FVIII	17
• Defectos del gen del FVIII	18
1.2.3. Hemofilia B	20
• Genética del FIX	20
• Estructura y función del FIX	20
• Detección de mutaciones en el FIX	21
1.3. Hemofilia A y B. Diagnóstico	22
1.3.1. Introducción	22
1.3.2. Pruebas genéricas	24
1.3.3. Pruebas específicas del FVIII	24
• Métodos coagulativos	24
• Método cromogénico	26

1.3.4. Comparación de métodos en hemofilia A	26
1.3.5. Dosificación del FIX	27
1.3.6. Estandarización de los tests	27
• Estandarización de los tests del FVIII	29
1.3.7. Tromboelastograma	29
1.3.8. Determinación de antígenos del FVIII y FIX	30
1.3.9. Determinación de inhibidores del FVIII y FIX	30
• Tests cualitativos	30
• Tests cuantitativos	31
1.4. Clínica y terapéutica de la hemofilia	32
1.4.1. Introducción	32
1.4.2. Epidemiología	33
1.4.3. Manifestaciones clínicas y supervivencia	33
1.4.4. Tratamiento	39
• Historia	39
• Principios generales	41
• Control de la hemorragia	41
1.4.5. Profilaxis	44
1.4.6. Terapia génica	44
2. ALTERACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS	47
2.1. Desarrollo histórico y formación de la artropatía hemofílica ..	47
2.1.1. Hemartrosis aguda	48
2.1.2. Hemorragias recurrentes y sinovitis. Sinoviortesis	52
• Sinoviortesis (sinovectomía médica)	53

• Edad de realización de sinoviortesis	56
• Seguridad de la sinoviortesis	57
• Sinovectomía artroscópica (quirúrgica)	57
2.1.3. Artropatía hemofílica	58
2.2. Clasificación clínica de la artropatía hemofílica	60
2.3. Clasificación radiológica de la artropatía hemofílica	63
2.4. Exploración clínica de la artropatía hemofílica	65
2.4.1. Volúmenes articulares	65
2.4.2. Volúmenes musculares	67
2.4.3. Movilidad articular	67
2.4.4. Alineación articular	68
2.4.5. Estabilidad funcional articular	69
2.4.6. Crepitantes articulares	69
2.4.7. Dolor	70
2.4.8. Balance muscular	71
2.4.9. Ortesis	72
2.4.10. Marcha	73
2.5. Diagnóstico: ecografía frente a resonancia magnética	74
2.5.1. Ecografía	
• Generalidades sobre ecografía	76
• La ecografía en las lesiones más comunes	80
• Sinovitis: gradación	82
• Nuestro ecógrafo	86
2.5.2. Resonancia magnética	86
• Preparación del paciente para el estudio	87
• Dificultades ante la realización de una RM	88
• Ventajas	88
• Inconvenientes	89

•	Contraindicaciones	89
II.	JUSTIFICACIÓN PARA LA ELECCIÓN DEL TEMA. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	91
1.	JUSTIFICACIÓN PARA LA ELECCIÓN DEL TEMA	93
2.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	95
III.	MATERIAL Y MÉTODOS	97
1.	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	99
2.	DESARROLLO DEL ESTUDIO	100
2.1.	Recogida de datos	100
2.2.	Datos referentes a la población hemofílica de Aragón	100
2.3.	Datos referentes a regímenes de tratamiento administrado	104
2.3.1.	Tratamiento sustitutivo a demanda	104
2.3.2.	Programa de profilaxis	104
•	Profilaxis primaria	105
•	Profilaxis secundaria	105
•	Aspectos relacionados con la administración	105
2.4.	Seguimiento periódico de pacientes hemofílicos	106
3.	TÉCNICAS UTILIZADAS PARA LA EVALUACIÓN ORTOPÉDICA Y RADIOLÓGICA ARTICULAR	108
3.1.	Examen físico del sistema musculoesquelético	108
3.2.	Técnicas de imagen	109
3.2.1.	Radiología simple	109
3.2.2.	Resonancia magnética	111
3.2.3.	Imagen ultrasonográfica	113
4.	TÉCNICAS UTILIZADAS PARA DETERMINACIÓN DE PRUEBAS ANALÍTICAS	120
4.1.	Dosificación de FVIII o FIX coagulante	120
4.2.	Detección de inhibidores	125

4.3. Serología viral: VHA, VHB, VHC, VIH	128
5. TÉCNICAS ESTADÍSTICAS UTILIZADAS EN EL ANÁLISIS DE LOS DATOS	129
IV. RESULTADOS	133
1. DESCRIPTIVO GENERAL DE PACIENTES HEMOFÍLICOS EN ARAGÓN	135
1.1. Descriptivo de datos demográficos	135
1.1.1. Prevalencia de la hemofilia en Aragón	135
1.1.2. Distribución global por edades	135
• Distribución por edades: hemofilia A	136
• Distribución por edades: hemofilia B	137
1.1.3. Distribución global por provincias	137
• Distribución por provincia: hemofilia A	138
• Distribución por provincia: hemofilia B	139
1.2. Descriptivo de datos médicos	140
1.2.1. Distribución global por tipo de hemofilia	140
1.2.2. Distribución global por grado de hemofilia	140
• Distribución por grado de hemofilia: HA	141
• Distribución por grado de hemofilia: HB	142
1.2.3. Distribución global por edad y grado	144
• Distribución por edad y grado de hemofilia A	145
• Distribución por edad y grado de hemofilia B	145
1.2.4. Análisis serológico	146
• Análisis serológico global por edad	146
• Análisis serológico por edad y tipo hemofilia A ..	147
• Análisis serológico por edad y tipo hemofilia B ..	148

• Análisis serológico según grado de hemofilia	149
1.2.5. Carácter de la hemofilia	154
1.3. Descriptiva según régimen tratamiento administrado	155
1.3.1. Distribución según el régimen de tratamiento	155
• Distribución según régimen de tratamiento: HA .	155
• Distribución según régimen de tratamiento: HB .	156
1.3.2. Distribución por régimen de tratamiento y grado .	157
• Distribución por régimen de tratamiento y grado de hemofilia A	158
• Distribución por régimen de tratamiento y grado de hemofilia B	159
2. HALLAZGOS CLÍNICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE “GILBERT”	163
2.1. Descriptiva general según hallazgos clínicos	163
2.2. Descriptiva general dados los hallazgos clínicos según el grado de hemofilia	164
2.2.1. Hallazgos clínicos en pacientes leves	164
2.2.2. Hallazgos clínicos en pacientes moderados	165
2.2.3. Hallazgos clínicos en pacientes graves	166
3. HALLAZGOS RADIOLÓGICOS: ESQUEMA “PETTERSSON AND COLS”	168
3.1. Hallazgos radiológicos en hemofilia grave	168
3.1.1. Hallazgos radiológicos: hemofilia grave tipo A ...	169
3.1.2. Hallazgos radiológicos: hemofilia grave tipo B ...	170
4. HALLAZGOS MEDIANTE TÉCNICA DE RESONANCIA MAGNÉTICA: ESQUEMA “DENVER”	172
4.1. Hallazgos de RM en hemofilia grave	172

4.1.1. Hallazgos de RM: hemofilia grave tipo A	173
4.1.2. Hallazgos de RM: hemofilia grave tipo B	174
4.2. Clasificación de Denver en hemofilia grave	175
4.2.1. Clasificación de Denver: hemofilia grave tipo A .	176
4.2.2. Clasificación de Denver: hemofilia grave tipo B .	177
5. HALLAZGOS MEDIANTE ECOGRAFÍA	178
5.1. Hallazgos ecográficos en hemofilia grave	178
5.1.1. Hallazgos ecográficos: hemofilia grave A	179
5.1.2. Hallazgos ecográficos: hemofilia grave B	180
6. ALTERACIONES HEMORRÁGICAS Y / O HEMARTROSIS EN EL PERIODO DE TIEMPO ANALIZADO	206
V. DISCUSIÓN	207
1. DATOS DEMOGRÁFICOS	209
2. DATOS MÉDICOS	210
2.1. Hemofilia	210
2.2. Análisis serológico	212
2.3. Carácter de la hemofilia	213
3. RÉGIMEN DE TRATAMIENTO ADMINISTRADO	214
4. VALORACIÓN DEL SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO	216
4.1. Exploración ortopédica articular	216
4.2. Exploración radiológica articular	217
4.3. Correlación de resultados en la exploración de artropatía hemofílica: ecografía vs resonancia magnética	218
VI. CONCLUSIONES	223
VII. BIBLIOGRAFÍA	227

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Esquema de actuación: parámetros alterados de la coagulación ..	23
Tabla 2. Efectos producidos ante hemartrosis de repetición	59
Tabla 3. Clasificación de Gilbert	60
Tabla 4. Score radiológico de Pettersson and cols	63
Tabla 5. Escala de Denver para resonancia magnética	90
Tabla 6. Examen físico del sistema musculoesquelético	108
Tabla 7. Score radiológico de Pettersson and cols	110
Tabla 8. Escala de Denver para resonancia magnética	112
Tabla 9. Índice de Kappa	131
Tabla 10. Prevalencia de la hemofilia en Aragón	135
Tabla 11. Distribución de la hemofilia por grupos de edad	135
Tabla 12. Distribución de la hemofilia A por grupos de edad	136
Tabla 13. Distribución de la hemofilia B por grupos de edad	137
Tabla 14. Distribución global de la hemofilia por provincias	137
Tabla 15. Distribución específica por provincia: hemofilia A	138
Tabla 16. Distribución específica por provincia: hemofilia B	139
Tabla 17. Distribución global por tipo de hemofilia	140
Tabla 18. Distribución global por grado de hemofilia	140
Tabla 19. Distribución por grado de hemofilia: hemofilia A	141
Tabla 20. Distribución por grado de hemofilia: hemofilia B	142
Tabla 21. Distribución global por edad y grado de hemofilia	144

Tabla 22. Distribución por edad y grado de hemofilia A	145
Tabla 23. Distribución por edad y grado de hemofilia B	145
Tabla 24. Análisis serológico global por edad	146
Tabla 25. Análisis serológico por edad y tipo de hemofilia A	147
Tabla 26. Análisis serológico por edad y tipo de hemofilia B	148
Tabla 27. Análisis serológico global según el grado de hemofilia	149
Tabla 28. Carácter de la hemofilia	154
Tabla 29. Distribución global por régimen de tratamiento administrado..	155
Tabla 30. Distribución por tratamiento administrado: hemofilia A	155
Tabla 31. Distribución por tratamiento administrado: hemofilia B	156
Tabla 32. Distribución por régimen de tratamiento y grado de hemofilia.	157
Tabla 33. Distribución por tratamiento y grado de hemofilia A.....	158
Tabla 34. Distribución por tratamiento y grado de hemofilia B.....	159
Tabla 35. Hallazgos clínicos según la clasificación Gilbert	163
Tabla 36. Hallazgos clínicos en pacientes con grado de hemofilia leve ...	165
Tabla 37. Hallazgos clínicos en pacientes con hemofilia moderada	166
Tabla 38. Hallazgos clínicos en pacientes con hemofilia grave	167
Tabla 39. Hallazgos radiológicos según esquema Pettersson and cols	168
Tabla 40. Hallazgos radiológicos en pacientes graves tipo A	169
Tabla 41. Hallazgos radiológicos en pacientes graves tipo B	170
Tabla 42. Hallazgos de resonancia magnética según esquema Denver	172
Tabla 43. Hallazgos de resonancia magnética en hemofilia A	173
Tabla 44. Hallazgos de resonancia magnética en hemofilia B	174

Tabla 45. Clasificación de Denver en los pacientes con hemofilia grave.	175
Tabla 46. Clasificación de Denver en hemofilia grave tipo A	176
Tabla 47. Clasificación de Denver en hemofilia grave tipo B	177
Tabla 48. Hallazgos ecográficos en hemofilia grave	178
Tabla 49. Hallazgos ecográficos en hemofilia grave tipo A	179
Tabla 50. Hallazgos ecográficos en hemofilia grave tipo B	180
Tabla 51. Alteraciones hemorrágicas y / o hemartrosis	206

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Cascada de la coagulación	14
Figura 2. Hemartrosis aguda	51
Figura 3. Formación de sinovitis	52
Figura 4. Sinoviortesis a nivel de rodilla	54
Figura 5. Sinoviortesis a nivel del codo	54
Figura 6. Fotografía de sinoviortesis en rodilla	55
Figura 7. Fotografía de sinoviortesis en tobillo	55
Figuras 8 y 9. Imágenes de sinovitis en rodilla derecha en distintos estadios evolutivos	58
Figura 10. Imágenes radiológicas de distintos grados de daño articular	64
Figura 11. Aumento del volumen articular en rodilla derecha	65
Figura 12. Aumento de volumen articular en hemartrosis aguda	66
Figura 13. Diferencia de volumen muscular a nivel del cuádriceps	67
Figura 14. Goniómetro articular	68
Figura 15. Escala EVA del dolor	70
Figura 16. Hematoma a nivel del cuádriceps izquierdo	75
Figura 17. Hematoma próximo a tibia	75
Figura 18. Imagen anecoica (hematoma)	77
Figura 19. Imagen hiperecoica (rótula)	77
Figura 20. Imagen en “pluma de ave” muscular	78
Figura 21. Imagen de bifurcación arterial	79
Figura 22. Imagen de tendón de características normales	79

Figura 23. Hematoma superficial a nivel del masetero izquierdo	80
Figura 24. Gran hematoma localizado a nivel del cuádriceps	81
Figura 25. Control de un hematoma de 14 días de evolución	82
Figura 26. Gradación de sinovitis acorde a la imagen ecográfica	83
Figura 27. Ecógrafo digital portátil DP-6.600	86
Figura 28. Exploración ecográfica del receso suprapatelar	115
Figura 29. Exploración ecográfica del receso suprapatelar. Sonda transversal	116
Figura 30. Exploración ecográfica del receso anteromedial	116
Figura 31. Exploración ecográfica del receso anterolateral	117
Figura 32. Articulación del tobillo	117
Figura 33. Exploración ecográfica de la articulación tibioastragalina	118
Figura 34. Exploración ecográfica de la articulación tibioastragalina con sonda localizada a nivel transversal	118
Figura 35. Exploración ecográfica de la articulación subastragalina	119
Figura 36. Unidades Bethesda	127
Figura 37. Distribución por edades de la hemofilia en Aragón	136
Figura 38. Distribución por edades de la hemofilia A en Aragón	136
Figura 39. Distribución por edades de la hemofilia B en Aragón	137
Figura 40. Distribución global de la hemofilia por provincias	138
Figura 41. Distribución específica por provincia: hemofilia A	138
Figura 42. Distribución específica por provincia: hemofilia B	139
Figura 43. Distribución global por tipo de hemofilia	140
Figura 44. Distribución global por grado de hemofilia	141

Figura 45. Distribución por grado de hemofilia: hemofilia A	141
Figura 46. Distribución por grado de hemofilia: hemofilia B	142
Figura 47. Distribución global por edad y grado de hemofilia	144
Figura 48. Distribución por edad y grado de hemofilia A	145
Figura 49. Distribución por edad y grado de hemofilia B	146
Figura 50. Análisis serológico global por edad	147
Figura 51. Análisis serológico por edad y tipo de hemofilia A	148
Figura 52. Análisis serológico por edad y tipo de hemofilia B	148
Figura 53. Análisis serológico global según el grado de hemofilia	149
Figura 54. Carácter de la hemofilia	154
Figura 55. Distribución global por régimen de tratamiento administrado.	155
Figura 56. Distribución por tratamiento administrado: hemofilia A	156
Figura 57. Distribución por tratamiento administrado: hemofilia B	157
Figura 58. Distribución por tratamiento y grado de hemofilia.....	158
Figura 59. Distribución por tratamiento y grado de hemofilia A.....	158
Figura 60. Distribución por tratamiento y grado de hemofilia B.....	159
Figura 61. Hallazgos clínicos según la clasificación Gilbert	163
Figura 62. Hallazgos clínicos en pacientes con grado de hemofilia leve .	164
Figura 63. Hallazgos clínicos en pacientes con hemofilia moderada	165
Figura 64. Hallazgos clínicos en pacientes con hemofilia grave	166
Figura 65. Hallazgos radiológicos según esquema Pettersson and cols ...	168
Figura 66. Hallazgos radiológicos en pacientes graves tipo A	169
Figura 67. Hallazgos radiológicos en pacientes graves tipo B	170

Figura 68. Hallazgos de resonancia magnética según esquema Denver ...	172
Figura 69. Hallazgos de resonancia magnética en hemofilia A	173
Figura 70. Hallazgos de resonancia magnética en hemofilia B	174
Figura 71. Clasificación de Denver en los pacientes con hemofilia grave.	175
Figura 72. Clasificación de Denver en hemofilia grave tipo A	176
Figura 73. Clasificación de Denver en hemofilia grave tipo B	177
Figura 74. Hallazgos ecográficos en hemofilia grave	178
Figura 75. Hallazgos ecográficos en hemofilia grave tipo A	179
Figura 76. Hallazgos ecográficos en hemofilia grave tipo B	180

LISTADO DE ABREVIATURAS

- AAV: vectores asociados a adenovirus
- a.C.: antes de Cristo
- AD: autosómica dominante
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- ARN: ácido ribonucleico
- AVD: actividades de la vida diaria
- CCP: complejo protrombínico
- cis206ser: cisteína 206 serina
- d.C.: después de Cristo
- DDAVP: desmopresina o desamino-8-arginina vasopresina
- ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
- EvW: enfermedad de von Willebrand
- Fe⁺⁺: hierro ferroso
- Fe⁺⁺⁺: hierro férrico
- FIII: factor III de la coagulación
- FIV: factor IV de la coagulación
- FPA: fibrinopéptido A
- FPB: fibrinopéptido B
- FII: factor II de la coagulación
- FIIa: factor II activado
- FV: factor V de la coagulación
- FVa: factor V activado
- FVII: factor VII de la coagulación
- FVIIa: factor VII activado
- FVIII: factor VIII de la coagulación
- FVIIIa: factor VIII activado

- FVIII:Ag: niveles plasmáticos de factor VIII antigénico
- FVIII:C: niveles plasmáticos de factor VIII coagulante
- FIX: factor IX de la coagulación
- FIXa: factor IX activado
- FIX:C: niveles plasmáticos de factor IX coagulante
- FX: factor X de la coagulación
- FXI: factor XI de la coagulación
- FXIa: factor XI activado
- FXIII: factor XIII de la coagulación
- FPA: fibrinopéptido A
- FPB: fibrinopéptido B
- FT: factor tisular
- FvW: factor von Willebrand
- GAH: globulina antihemofílica
- mRNA: ácido ribonucleico mensajero
- PC: proteína C
- PL: fosfolípido
- PCR: reacción en cadena de la polimerasa
- RM: resonancia magnética
- RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
- SAF: síndrome antifosfolípido
- TP: tiempo de protrombina
- TTP: tiempo de tromboplastina parcial
- TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada
- U/mL: unidades por mililitro
- UB/mL: unidad Bethesda por mililitro de plasma
- VHA: virus hepatitis A
- VHB: virus hepatitis B

- VHC: virus hepatitis C
- VIH: virus de inmunodeficiencia humana

I

INTRODUCCIÓN

1. GENERALIDADES

1.1 RESUMEN HISTÓRICO DE LA COAGULACIÓN Y DE LA HEMOFILIA

Los trastornos de la hemostasia, llamados coagulopatías congénitas, constituyen cuadros clínicos infrecuentes, con una escasa incidencia en la población. De todas las coagulopatías congénitas, las más frecuentes son las que tradicionalmente se han conocido como hemofilias, A y B, así como la enfermedad de von Willebrand (EvW)¹. A diferencia de las coagulopatías adquiridas que generalmente afectan a varios factores de la coagulación, las alteraciones congénitas suelen ser debidas únicamente a la alteración de un solo factor.

La hemofilia consiste en el déficit congénito de la actividad coagulante de los factores VIII (hemofilia A o hemofilia clásica o deficiencia de FVIII) o del factor IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas o deficiencia de FIX) en el plasma.

Los primeros escritos conocidos que existen sobre la coagulación, datan de la época griega. Éstos observaron que cuando se forma un coágulo sanguíneo ante una hemorragia, cuando éste se encogía, gradualmente segregaba un líquido amarillento que hoy denominamos suero. Asimismo vieron que la blanca y densa fibrina que queda tras un coágulo, se puede lavar con agua. Hipócrates, que vivió entre el año 460 y 370 antes de Cristo (a.C.), avanzó la idea de que la coagulación podría deberse al enfriamiento de la sangre al abandonar el calor del cuerpo².

El carácter hereditario de la hemofilia es conocido desde la antigüedad. Ya en el Talmud babilonio judío, en el siglo V después de Cristo (d.C.), viene recogida la no obligación de realizar circuncisión al tercer hijo de una mujer de la que hubieran fallecido sus dos primeros hijos

varones tras la realización de dicho procedimiento. Posteriormente existen otras referencias a la enfermedad realizadas, en el siglo X d.C., en la codificación de las leyes del Talmud por Maimónides. Éste dijo que si un primer hijo fallecía tras realizar la circuncisión, y lo mismo sucedía con un segundo hijo de padre distinto, el tercero no debía ser circuncidado^{2,3,4}. Así reconocía que la madre era la responsable de la transmisión de la enfermedad con independencia de la figura paterna. Este hecho fue apoyado en el siglo XVI por Rabbi Joseph Karo.

Hasta el siglo XIX apenas se avanzó en el conocimiento del fenómeno de la coagulación, pero dos series anteriores de experimentos son de algún interés, por cuanto anticipan los descubrimientos modernos. La primera, citada por Samuel Pepys en su diario, tuvo lugar el 14 de Noviembre de 1666 en Inglaterra y nos ofrece uno de los primeros relatos de una transfusión sanguínea. En el curso del experimento, un perro recibió una transfusión de sangre de otro perro. Pepys escribía: “ Esto dio pie a muchos curiosos deseos, tales como introducir la sangre de un cuáquero en las venas de un arzobispo, pero, en cualquier caso, podría ser de gran utilidad para la salud humana si se pudiera curar la sangre enferma de una persona introduciendo en sus venas sangre tomada de un cuerpo mejor”².

La segunda serie data del siglo XVIII, cuando los experimentos animales realizados en la escuela de anatomía del Dr. William Hunter demostraron que era el plasma, y no los glóbulos rojos, el que intervenía en la coagulación sanguínea, que el enfriamiento retardaba más que ayudaba a la misma y que las paredes de los vasos sanguíneos eran de algún modo responsables de mantener la sangre circulante en estado líquido².

A pesar de que la mayoría de los médicos del siglo XIX estaban más interesados en quitar la sangre a sus pacientes, pinchando sus venas o aplicando sanguijuelas, que en llegar a comprender el proceso de la

coagulación, se realizaron algunos progresos. Un ginecólogo inglés, James Blundell, del Guy's Hospital de Londres, llevó a cabo con éxito un gran número de transfusiones, y más tarde el Dr. Alfred Higginson, de Liverpool, obtuvo grandes éxitos utilizando una jeringa valvular de su propia invención. Sus pacientes eran mujeres que habían sufrido hemorragias después del parto.

A lo largo del siglo XIX se descubrió que el “líquido del tejido”, lo que hoy se denomina factor tisular, es el causante del inicio de la coagulación sanguínea, que las proteínas del plasma intervienen en el proceso y que una de éstas, el fibrinógeno, se convierte en fibrina por la acción de otra proteína, la trombina. Se demostró que la sangre no coagula si se le inyectan productos químicos que eliminan el calcio y que, si se repone de nuevo el calcio, vuelve a coagular rápidamente. Este fue un descubrimiento fundamental, ya que de él depende la mayoría de los análisis de coagulación que se utilizan hoy en día².

El descubrimiento de las diversas proteínas y de su funcionamiento conjunto fue posible gracias a la introducción de los análisis de laboratorio, que permitieron a los científicos medir las reacciones de la coagulación aislando los anticoagulantes y estudiando a pacientes con trastornos hemorrágicos. Los primeros análisis, que todavía se realizan en la actualidad, fueron el resultado del trabajo de los investigadores americanos A. J. Quick, Warner, Brinkhous y Smith. Se utilizaron muy pronto para descubrir la causa de la muerte del ganado de Alberta y Dakota del Norte por trastornos hemorrágicos. Se descubrió que dicha causa era una sustancia que se hallaba en un trébol, el “melilotus alba”, ingerido por el ganado. Esta sustancia (coumarin), fue aislada por Link y sus colegas de Wisconsin. De ella se derivaron los primeros anticoagulantes para uso oral. Uno de éstos (Warfarin), que en un principio se empleó como veneno para

las ratas, se convirtió muy pronto en uno de los medicamentos más corrientes para evitar el peligro de trombosis. Su nombre es un anagrama del lugar en que se descubrió: W de Wisconsin, A de Alumni, R de Investigación (Research), F de Fundación y *arin* de “coumarin”².

Los “coumarins” no fueron los primeros anticoagulantes para uso humano. El estudio sobre la coagulación de Howell, impulsó a uno de sus discípulos, Jay MacLean, a intentar aislar una de las sustancias que iniciaban el proceso. Se sabía ya que esa sustancia estaba presente en los tejidos, y MacLean trató de encontrarla en el hígado. En su lugar, descubrió en 1916 el anticoagulante “heparina” (hepar en griego hígado)².

En los primeros ensayos, se utilizaron extractos o triturados de cerebros de conejos para suministrar tromboquinasa a la mezcla analizada en el laboratorio. En realidad, cualquier otro tejido hubiera podido desempeñar la misma función, pero este hecho no se conocía cuando, en 1943, una paciente de Oslo de 29 años de edad, fue llevada al hospital con un trastorno hemorrágico, ya presente desde los 3 años. El médico arriesgó su vida desafiando las leyes de la ocupación nazi en Noruega y salió en bicicleta al campo en busca de cerebro de conejos. En una serie de brillantes experimentos, el Dr. Owren demostró que su paciente tenía una enfermedad no conocida hasta entonces. La paciente no tenía déficit de ninguno de los cuatro factores entonces conocidos (protrombina, fibrinógeno, calcio y “líquido de tejido”) y, por lo tanto, la causa de su trastorno se debía a un quinto factor, llamado después Factor V (FV). Por fortuna, el Dr. Owren pudo sobrevivir a la ocupación e hizo avanzar nuestros conocimientos sobre la coagulación de la sangre, introduciendo uno de los métodos para medir la respuesta del paciente a los anticoagulantes y permitiendo así un tratamiento seguro (similar al “factor lábil de Quick”).

El mecanismo de la coagulación que se conocía durante la II Guerra Mundial era, obviamente incompleto. Se habían descubierto cinco factores, pero ninguno de ellos se ajustaba a la enfermedad de la hemofilia ni explicaba la discrepancia entre los análisis de sangre que había sido anticoagulada con Warfarin. El factor que causaba estas discrepancias se descubrió en la década de 1940 y fue llamado factor VII (al suprimirse de la lista el Factor VI por no ser considerado como proteasa, sino como intermediario del proceso de la cascada de la coagulación). Alrededor de 1947, Jesse L. Bollman se encontraba envuelto en el desarrollo de aspectos teóricos y prácticos del tratamiento con “dicumarol”. En sus experimentos, pronto se hizo evidente que la administración de dicumarol, hidrocumarol o compuestos similares en perros, producía un alargamiento del tiempo de protrombina (TP) sin que se hubiera deprimido la protrombina, por lo que debía existir un factor sensible a las cumarinas y que convertía la protrombina en trombina (factor IIa)².

Según nuestros conocimientos, el primer paciente con un déficit de factor VII (FVII) fue descrito en 1951 por Alexander. Se trataba de una niña con diátesis hemorrágica congénita con un TP prolongado. Un poco antes de la guerra, se supo que la hemofilia se debía al déficit de un factor coagulante presente en el plasma.

Al parecer, el americano John Conrad Otto, en 1803, describió por primera vez la enfermedad. Publicó información más detallada sobre “la existencia de una predisposición hemorrágica en algunas familias que aunque sólo la padecían los varones, la alteración la transmitían las mujeres, no afectas, a una proporción de sus hijos”. El término “hemofilia”, fue acuñado por Friedrich Hopff en 1828; “Hemofilia”, del griego “hemo” (sangre) y “philia” (afición). Durante el siglo XIX, varios autores apuntaron el patrón de herencia ligado al sexo, atribuyendo los

procesos hemorrágicos a un retraso en el proceso de coagulación. En 1840, resultó eficaz la transfusión de sangre total, como tratamiento de un episodio hemorrágico en un paciente con hemofilia A. En 1872, Legg, diferenció la hemofilia de otros procesos hemorrágicos en función de la sintomatología clínica de la enfermedad, describiéndola como una enfermedad congénita que, a lo largo de toda la vida del paciente, producía sangrado a nivel de articulaciones y músculos. Dicho científico, refirió la existencia de tres grados diferentes de enfermedad, cuya base fisiológica se descubriría 70 años después.

La afectación de las rodillas como el signo clínico más característico de la enfermedad, fue descrito con detalle por König en 1890, hasta entonces había sido confundida con tuberculosis o distintos tipos de artritis.

La rara aparición de la hemofilia en mujeres fue descrita por primera vez por Sir Frederick Treves en 1886, en una prima carnal suya.

A finales de ese siglo la hemofilia fue conocida como la “Enfermedad Real” porque afectó a miembros de Casas Reales de Inglaterra, Prusia, España y Rusia. Esto hizo que el conocimiento de esta enfermedad se difundiera más rápidamente. Fue Victoria, nieta de Jorge III de Inglaterra, la primera portadora “real” conocida. Sucedió en el trono a su tío Guillermo en 1837 y tras casarse con el príncipe Alberto, tuvieron 9 hijos. El pequeño, Leopoldo, era hemofílico, y por las características clínicas que se han conocido posteriormente, grave. Tras casarse éste tuvo una hija (Alice Albany), portadora, que tuvo un hijo hemofílico (Rupert, vizconde Tremarton que murió joven y sin hijos). Una hermana de Leopoldo, Alicia, entre los siete hijos que tuvo uno era hemofílico y por lo menos dos hijas portadoras, ambas madres de hemofílicos. Una de estas hijas portadoras (Alix) llegó a ser zarina de Rusia tras casarse con Nicolás II en 1894 y tuvieron un hijo, Alexei, hemofílico.

Otra de las hijas portadoras de Victoria, Beatriz, transmitió la hemofilia a la familia real española, al casarse con el príncipe de Battenberg en 1885. Tuvieron 4 hijos, dos de ellos hemofílicos, y una de las hijas, Victoria, se casó con Alfonso XIII. El matrimonio tuvo dos hijos hemofílicos, Alfonso y Gonzalo, que fallecieron sin descendencia. Existe todavía alguna posibilidad de que reaparezca la enfermedad en los descendientes de Leopoldo o de las princesas españolas (descendientes de dos hijas de Alfonso XIII). Hasta el año 2010 existió la duda sobre el tipo de hemofilia que afectaba a la casa real. Tras un reciente artículo publicado en la revista *Haemophilia*, parece que se puede establecer que el tipo de hemofilia real sería la tipo B o enfermedad de Christmas⁵.

En 1911, Bullock y Fildes publicaron la primera gran monografía sobre la hemofilia en la que recogían más de 1000 referencias y casos con 200 árboles genealógicos. Pero como entonces la mayoría de los pacientes hemofílicos morían antes de tener descendencia, creían que solo transmitían la enfermedad las mujeres y no conocían la existencia del estado de portadora obligada⁶.

Durante el siglo XIX algunos escritores creían que la hemofilia era debida a una alteración de los vasos sanguíneos. Sin embargo, en 1830 se definió como un defecto de la coagulación de la sangre y en los primeros años del siglo XX se establecieron las características clínicas de la enfermedad.

Se comenzó entonces a investigar en la coagulación. Dos décadas antes de la Primera Guerra Mundial, Sahli en 1905 descubrió que el fibrinógeno era suficiente para formar un coágulo. Asimismo, también en 1905, un alemán, Paul Morawitz, publicó un estudio sobre coagulación que constituyó el punto de partida de la teoría y práctica actuales. Así, a comienzos del siglo pasado, se llegó a saber que la proteína de la sangre

llamada protrombina, se convierte en trombina por la acción del calcio y de una sustancia de la sangre llamada tromboquinasa. Luego, la trombina convertía el fibrinógeno en fibrina. Estas reacciones constituyen las fases finales de la coagulación⁷.

En 1910 Addis creyó poder explicar el defecto hemostático de la hemofilia. Así, junto a las características clínicas, la incidencia según el sexo y la historia familiar, había que añadir un criterio de laboratorio para poder definir la enfermedad, el de un tiempo de coagulación alargado^{2,3,7}.

Addis en 1910 y 1911 y Howel en 1914, demostraron que en la hemofilia no estaba prolongada la formación del coágulo a partir del fibrinógeno, por lo que este paso era normal. Addis demostró un retraso en la conversión de protrombina en trombina, y Howell pensó que la protrombina estaba disminuida. Estas conclusiones se habían sacado del estudio de plasma fraccionado obtenido por dilución y moderadamente acidificado, posteriormente llamado euglobulina, que en aquel tiempo era el método estándar para preparar protrombina.

Veinte años después, en 1935, Quick AJ, estudiando la ictericia, midió la protrombina por un camino diferente, de acuerdo con la teoría actual en la que la sangre coagula porque la tromboplastina libera trombina de la protrombina en presencia de calcio iónico. La tromboplastina podía extraerse de los tejidos y si, como decía Quick, ésta estaba en exceso y con una óptima concentración de calcio iónico, se podría medir el tiempo que tardaba en coagular una muestra de sangre, midiendo, por lo tanto, la concentración de protrombina. Así se llegó a lo que hoy conocemos como “Tiempo de Quick o Tiempo de Protrombina o Índice de Protrombina”. Al utilizar muestras de hemofílicos vio que la concentración de protrombina era normal, sin embargo, demostró que el tiempo de coagulación del plasma de un paciente hemofílico era mucho más largo por centrifugación

al disminuir el número de plaquetas. Por lo que su laboratorio incluyó los conceptos de tiempo de coagulación alargado, un TP normal pero una evidente prolongación del tiempo de coagulación plasmática después de la centrifugación por disminución de la cifra de plaquetas. Aunque hoy sabemos que el tiempo de Quick no es una medida directa de la protrombina, este test marca el inicio de la historia moderna de la coagulación^{2,3,7}.

En 1936 Patek y Stetson vieron que añadiendo plaquetas normales al plasma de un hemofílico, no se acortaba el tiempo de coagulación, y que las plaquetas de un hemofílico no producían alteraciones al unirlos a un plasma normal.

En 1973 Walsh y col. demostraron que las diferencias en la reactividad de las plaquetas de los hemofílicos podrían correlacionarse con la incidencia de hemorragias en los pacientes graves. Ya en 1911 Addis había demostrado en Edimburgo que la adición de pequeñas cantidades de su “protrombina” al plasma de hemofílicos acortaba el tiempo de coagulación. Veinte años más tarde, en Bélgica, Govaerts y Gratia en 1931, matizaron esta afirmación al ver que la fracción del plasma que corregía el defecto no se filtraba a través de un filtro Berkefeld o con fosfato tricálcico, por lo que no era protrombina. Cinco años más tarde, en 1937, Patek y Taylor, trabajaron con esta fracción de plasma normal que Addis había llamado “globulina”, y demostraron que una fracción de plasma normal, administrada a pacientes hemofílicos, corregía los tiempos de coagulación prolongados de éstos. Posteriormente, Taylor junto a otros colegas denominaron a esta fracción “globulina antihemofílica” (GAH), más tarde conocida como FVIII^{2,3,7}.

En la década de 1950 se descubrieron otros factores. En 1961 una Comisión Internacional asignó a todos los factores números romanos con el

fin de evitar la confusión de los nombres que los diversos científicos iban poniéndoles en los distintos países. A la GAH se le denominó FVIII y al que produce la hemofilia B, FIX.

Hasta aquí un paciente hemofílico era aquél con evidencia clara de tendencia al sangrado y con una reducción demostrada de FVIII. No se tenía en cuenta ni la historia familiar ni, incluso, que el tiempo de coagulación fuera siempre largo. Esto se debía a un trabajo que publicó Merskey en 1950 en el cual existían casos de hemofilia moderada en los que el tiempo de coagulación era normal pero existía un sangrado anormalmente importante tras traumatismos⁸.

En 1953, Langdell et al propusieron una nueva prueba de coagulación del plasma en la cual de una sola vez se añadían un activador de la coagulación y cloruro cálcico. Lo llamaron tiempo de tromboplastina parcial (TTP) y es “parcial” porque escogen un activador de la coagulación, la “cefalina”, que no es capaz de originar un tiempo de coagulación igual al de control cuando se añade a un plasma hemofílico, ya que éste se alarga más. Al contrario que otras tromboplastinas definidas como “completas”, que sí lo hacen. A pesar de sus obvias ventajas respecto a las pruebas previas (elimina la influencia de la presencia de plaquetas en el plasma, motivo de mucha de la variabilidad observada anteriormente), el TTP tiene problemas: dependiendo del laboratorio, se observaban variaciones en la potencia de la cefalina utilizada (un extracto de cerebro) y también en la activación del sistema de contacto de la coagulación originada por el cristal. No obstante su introducción revolucionó el diagnóstico y el tratamiento de la hemofilia y otras coagulopatías. Este tiempo o test era sensible para las hemofilias, por eso todos los alargamientos del mismo en pacientes con tendencia hemorrágica familiar serían sospechosos de padecer hemofilia A, B, C, etc⁷.

El siguiente paso fue dado en 1971 por Zimmerman y col. En sus experimentos inmunológicos observaron que poniendo antisuero de ratones contra FVIII humano de persona sana, desaparecía la actividad del factor y obtenían una línea de precipitación. Pero además, observaron que si utilizaban plasma de un hemofílico, sin actividad, la línea de precipitación también aparecía^{2,3,7,9,10}.

El estudio inmunológico de la hemofilia está íntimamente ligado con la EvW. En 1926, von Willebrand describió una enfermedad hemorrágica hereditaria que afectaba a ambos sexos entre los habitantes de las Islas Aäland en el Golfo de Botnia, en los que el tiempo de sangría estaba alargado. Investigaciones posteriores hicieron suponer que la causa era una anomalía de las plaquetas, aunque más tarde, en 1961, Blackburn, describió la existencia de anomalías en los capilares. Alteraciones similares había encontrado Minot en América en 1928¹¹.

La EvW parecía bastante distinta a la hemofilia porque la herencia era autosómica dominante (AD), afectando por igual a los dos sexos, la transmisión era sobre todo a través de personas afectadas y la gran prolongación del tiempo de sangrado raramente se encontraba en la hemofilia clásica. Para sorpresa de todos, varios investigadores encontraron entre los años 1950 y 1957 que en la EvW existía una disminución del FVIII. Más interesantes fueron los trabajos de Zimmerman y col. de 1971 que encontraron que el FVIII antigénico (FVIII-Ag), era normalmente sintetizado por el endotelio vascular, pero no en al menos algunos casos graves de EvW. Por lo tanto la EvW era debida a una anomalía vascular^{7,11}.

Posteriormente, se observó que dos muestras de sangre, ambas con un tiempo de coagulación prolongado y que son mezcladas una con otra observándose luego un acortamiento notable en el tiempo de coagulación de ambas muestras. Debemos inferir entonces que presentan defectos

distintos, puesto que cada una corrigió a la otra o aportó algo que la otra había perdido. Por otro lado, si ambas muestras no corrigen entre sí pero sí lo hacen cuando se agrega sangre normal, entonces podemos pensar que ambas tienen el mismo defecto.

En 1944, el Dr. Alfredo Pavlovsky, hematólogo argentino de gran renombre internacional describió este fenómeno de mutua corrección a partir de la mezcla de sangre de dos personas con hemofilia¹².

La enfermedad de Christmas (hemofilia B) fue descubierta en 1952 por Aggeler y sus colegas de San Francisco, Biggs y sus colegas de Oxford y Shulman y Smith en New York. Christmas fue el nombre del primer paciente en que se demostró la falta de un nuevo factor, el FIX. Esta demostración sirvió para explicar el hasta entonces espinoso problema de por qué la deficiente coagulación sanguínea de algunos hemofílicos se corregía al mezclar su sangre con la de otros hemofílicos^{7,13}.

Con excepción de los factores III (FIII) y IV (FIV), el resto de factores son proteínas producidas mayoritariamente en el hígado. El FVIII se sabe que se produce también en el bazo y riñones. El FIX es uno de los factores vitamina K dependientes, necesitando de esta vitamina para poder ser madurado en el hígado. En condiciones normales se están produciendo continuamente para equilibrarse con las pérdidas naturales. En casos de necesidad esta producción aumenta, ante una herida o en el embarazo. Una vez en el torrente sanguíneo, la actividad del factor disminuye gradualmente, variando de un factor a otro. El índice de disminución se conoce como vida media, es decir, el tiempo necesario para que la mitad de la actividad coagulante desaparezca de la sangre. La vida media del FVIII es de 8-12 horas y del FIX de 18-24 horas. Ambos factores forman parte de la vía intrínseca de la cascada de la coagulación⁷.

Aunque clásicamente se ha dividido a la cascada de la coagulación en dos vías o sistemas: extrínseca e intrínseca, esto no es exacto ya que “in vivo” el complejo Factor tisular (FT) / Factor VIIa (FVIIa) es un potente activador tanto del FIX como del factor X (FX). El principal agente que desencadena la cascada es el FT, el cual en condiciones fisiológicas no está expuesto a la sangre. Cuando existe un daño celular o tisular, el FT junto al FVIIa y los fosfolípidos (PL) actúan sobre el FIX activándolo, FIXa. La “vía intrínseca” incluye una activación por “contacto” del factor XI (FXI) por el complejo factor XIIa/cinínogeno de alto peso molecular activado. El FXIa también interviene en la activación del FIX, y el FIXa en la activación del FX junto al FVIIIa y PL (“complejo Tenase”). Una vez activado el FX, éste junto al “complejo de la protrombinasa”, complejo que incluye factor V activado (FVa) y PL, convierten la protrombina en trombina. La trombina libera los fibrinopéptidos A y B (FPA, FPB) del fibrinógeno, dando lugar a los monómeros de fibrina, y además activa al factor XIII (FXIII), el cual dará lugar a la estabilización del coágulo de fibrina. La trombina acelera la cascada por su poder de activación de los factores FV y FVIII, pero existe a la vez una continua actividad proteolítica mediada por el sistema de la proteína C (PC) activada la cual degrada a los factores FVa y FVIIIa.

CASCADA DE LA COAGULACIÓN

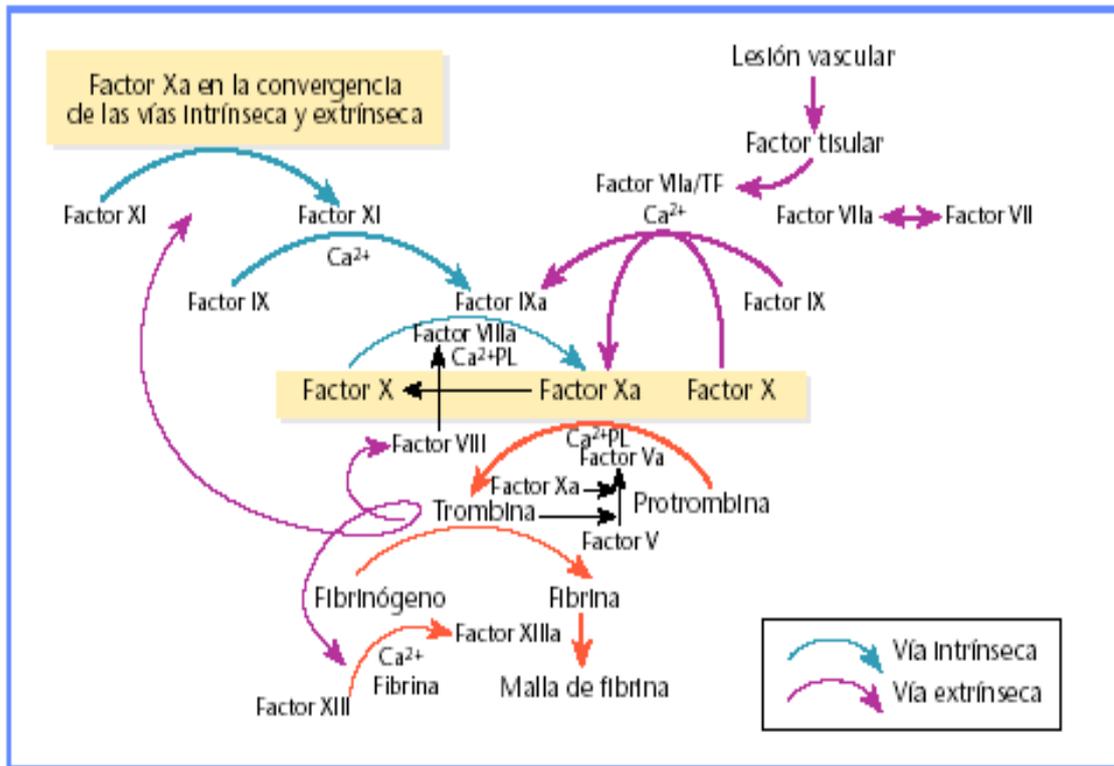


Figura 1. Cascada de la coagulación

1.2 HEMOFILIA A Y B. PREVALENCIA Y BASES MOLECULARES

1.2.1. PREVALENCIA

A lo largo de la historia, se han utilizado distintos términos para denominar a esta enfermedad, como por ejemplo hemorrea, hemorragia idiosincrásica, hematomía, enfermedad hemorrágica, diátesis hemorrágica hereditaria, hasta llegar al nombre con el que hoy la conocemos: “hemofilia”, que significa “amor a la sangre”. Dicho término lo creó un estudiante de Schölein, Friedrich Hopff, denominando así a esta enfermedad en 1828 en el tratado que publicó¹⁴.

La hemofilia A o déficit de FVIII es la coagulopatía hereditaria más frecuente abarcando, aunque varía según la población estudiada, en Norteamérica y en el Norte de Europa, el 68-80 % de todas las coagulopatías estudiadas. La hemofilia A se presenta con una frecuencia de cuatro a ocho veces mayor que la hemofilia B o enfermedad de Christmas.

La prevalencia de la hemofilia en los países industrializados es de 13-18 / 100.000 varones. La hemofilia A es 5-6 veces más frecuente que la hemofilia B. Aparece en individuos de diferentes razas y grupos étnicos aunque es rara en chinos e infrecuente en negros. La incidencia es de 1-2/5000-10.000 varones nacidos en la hemofilia A y de 1/23.000-30.000 en la hemofilia B. Actualmente en un reciente estudio llevado a cabo en Valencia y publicado en la revista “Haemophilia”, en España hay descritos 2.534 pacientes afectos de hemofilia. Las conclusiones de este estudio pionero, elaborado con la colaboración de las compañías farmacéuticas (Wyeth), muestran que, de los 2.534 enfermos de Hemofilia, la mayoría, el 87% (2.192 personas) padece hemofilia A; el 13% (335) padece hemofilia B. Además, según los datos epidemiológicos registrados, el 23% de los enfermos hemofílicos en España (579 enfermos) tiene menos de 14 años¹⁵.

La enfermedad se ha observado también en algunos animales como perros y caballos.

Aunque el diagnóstico prenatal y la posibilidad de aborto pueden afectar a la prevalencia al nacimiento, este efecto será mínimo, según los datos de un estudio sobre 549 mujeres¹³⁷, parientes de hemofílicos, de los cuales sólo una minoría eligió esa opción, observándose resultados similares en un trabajo británico. Se ha visto que, aunque los pacientes jóvenes se casan más frecuentemente, los pacientes hemofílicos generalmente tienen menos hijos que la población general, probablemente por características particulares tanto genéticas como psicológicas.

1.2.2. HEMOFILIA A

- Genética del FVIII

El gen del FVIII fue clonado entre 1982 y 1984 por Gitschier et al. Es uno de los genes más grandes y complejos. Se encuentra situado en el brazo largo del cromosoma X (Xq28). Consta de 26 exones, que dan lugar a un mRNA de 9 kb, incluyendo 7053 nucleótidos codificantes. La mayor parte del exón 26 corresponde a una secuencia transcrita y no traducida. De los 25 intrones, seis tienen más de 14 kb; uno de éstos es el intrón 22, que, a su vez, contiene dos genes denominados F8A y F8B que no parecen tener ninguna vinculación fisiológica con el gen huésped¹⁶.

- Estructura y función del FVIII

El FVIII es una proteína constituida en su forma madura por una secuencia de 2332 aminoácidos con un peso molecular de 265 kDa. El FVIII circula en el plasma unido de forma no covalente al Factor von Willebrand (FvW), el cual actúa como molécula transportadora, asegurando su protección frente a la degradación proteolítica y rápida depuración.

La estructura primaria del FVIII es muy similar a la del FV de la coagulación. Asimismo, comparte homología con la ceruloplasmina y hefaestina, siendo esta última una proteína de membrana que convierte el hierro ferroso (Fe^{++}) a hierro férrico (Fe^{+++})¹⁷⁻¹⁸.

El análisis de esta estructura revela su organización en dominios (tres dominios homólogos A, dos homólogos C y un único dominio B). Estos dominios tienen diferentes funciones. Entre los dominios A1 y A2, se encuentra la región a1, que al parecer está implicada en la actividad procoagulante del FVIII, y entre los dominios B y A3, la región a2, que contiene la zona de unión al FvW. Son regiones acídicas con funciones

precisas. Durante el proceso de secreción éste precursor sufre una proteólisis en la unión B-a3, generando un heterodímero de dos cadenas, una pesada (A1-a1-A2-a2-B) y otra ligera (a3-A3-C1-C2), que están unidas de manera no covalente a través de los dominios A1 y A3. Sólo una pequeña fracción del FVIII circula en forma de cadena ligera (A3-C1-C2) y la mayoría en forma de cadena pesada (A1-A2-B). El heterodímero del FVIII circulante no posee actividad como cofactor¹⁸.

El papel del FVIII en la coagulación es la activación del FX, esto lo hace como cofactor del FIX aumentando en 20.000 veces la actividad proteolítica del mismo. Previamente el FVIII precisa ser activado. Los principales activadores del FVIII son el FIIa y el FXa, que efectúan diversas escisiones tanto en las cadenas pesadas como en las ligeras¹⁸.

Se ha demostrado la presencia de mRNA del FVIII en diversos órganos tales como bazo, páncreas y riñón. Sin embargo, las células sinusoidales y, en menor proporción, los hepatocitos del hígado son las productoras del FVIII. A pesar de que otros órganos como el bazo y el riñón expresan cantidades similares de mRNA por gramo de tejido, el gran tamaño del hígado lo convierte en la principal fuente del FVIII. Una clara demostración se encuentra en el hecho de que pacientes hemofílicos sometidos a trasplante hepático recuperan los niveles de FVIII hasta valores normales¹⁹.

- Defectos del gen del FVIII

En la base de datos on-line de mutaciones (<http://hadb.org.uk/>) presentes en la hemofilia se identifican 1800 variantes del FVIII en todo el mundo. Todos los casos de mutaciones pueden dar como resultado enfermedad grave. Sin embargo, el defecto clínico más importante es la inversión del intrón 22, que se presenta en el 45% de casos graves²⁰.

Al inicio de los 90, Higuchi et al. caracterizaron el defecto genético en la mayoría de los hemofílicos moderados y leves²¹. Sin embargo, en los pacientes con hemofilia A grave, esto no fue posible. En 1992, Naylor et al. obtuvieron con la técnica RT-PCR, a partir de sangre periférica de algunos enfermos no caracterizados, diversos amplímeros (primers) que incluían los exones 1-22 y 23-26, pero no pudieron obtener amplímeros que incluyeran los exones 22 y 23 en un mismo producto²². Esto es debido a que aproximadamente el 45% de los pacientes con hemofilia grave presenta inversión del intrón 22, que puede ser distal o proximal. En un estudio que incluía a 22 laboratorios de 14 países, en el que se evaluaron a 2093 pacientes con HA grave, el 35% de los pacientes presentó la inversión distal o tipo 1 y el 7%, la inversión proximal o tipo 2. En 25 casos, en el análisis molecular se evidenciaron otros patrones polimórficos y anormales. Debido a que es la mutación recurrente más importante, el estudio molecular de los hemofílicos graves se inicia en la mayoría de laboratorios, sino en todos, analizando la presencia de la inversión del intrón 22. La técnica clásica para su estudio ha sido la de Southern Blot, la misma que usó Gitschier para confirmar su hipótesis. Más tarde, Liuet et al. describieron una técnica basada en la amplificación por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de múltiples fragmentos genómicos de gran tamaño que supuso una notable mejora en la práctica diagnóstica, debido a que es más rápida, específica, sensible y económica²³.

Aunque la presencia de inversiones del FVIII no es un factor predisponente para el desarrollo de inhibidores del FVIII, se ha visto que existe mayor probabilidad de desarrollo del mismo en pacientes con hemofilia A e inversión del intrón 22 (20%) comparado con pacientes que no presentan inversión (16%)²⁴.

1.2.3. HEMOFILIA B

La hemofilia B, está causada por ausencia o defecto FIX de la coagulación²⁵.

- ***Genética del FIX***

El gen que codifica la síntesis del FIX se halla, al igual que el gen del FVIII, en el extremo del brazo largo del cromosoma X, en la posición q27. Su longitud es de 34 kb y está compuesto de 8 exones y 7 intrones de longitudes variables. El FIX es una glucoproteína de 415 aminoácidos y de un peso molecular aproximado de 55 kDa, de los cuales un 20% corresponde a carbohidratos. Es sintetizado en el hígado en forma de una única cadena polipeptídica (pre-pro-factor IX), requiriendo varias modificaciones postranscritas (proteólisis del péptido señal y del propéptido, glucosilación y carboxilación vitamina-k dependiente), que tienen lugar, seguramente, en el retículo endoplásmico. La proteína madura se excreta a la circulación como un polipéptido monocatenario, con una vida media de 18 a 24 horas. Su concentración plasmática es de 4 a 5 ng/mL en su forma de zimógeno²⁵.

Cuando éste es activado, libera un péptido de activación de 35 aminoácidos y 10 kDa de peso molecular y se convierte en una proteína bicatenaria, formada por una cadena ligera y otra pesada unidas por puentes disulfuro²⁵.

- ***Estructura y función del FIX***

El FIX es una quimotripsina que pertenece a la superfamilia de las serinoproteasas que se activa después de sufrir proteólisis específica por el FXIa o por el complejo FVIIa-FT. Tiene dominios que se correlacionan con dominios del FVII, FX y PC, por lo que podrían compartir el mismo origen²⁶.

- ***Detección de mutaciones en el FIX***

La primera mutación detectada en el gen del FIX fue realizada antes de su clonación. La mutación Chapel Hill fue identificada por primera vez en 1983, al detectar un cambio entre Arg145 por histidina a través de la secuenciación de proteínas. Sin embargo, siguiendo la caracterización del gen, varias mutaciones fueron identificadas mediante Southern Blot. Desde finales de los 80, gracias a la comercialización de la PCR, es posible realizar el *screening* de todas las mutaciones.

La hemofilia B es un trastorno mutacional heterogéneo, con un amplio rango de niveles de FIX en plasma y una variedad de defectos específicos en los genes. El déficit original de FIX fue descrito en un paciente, Mr. Christmas, que era un déficit grave, identificándose una mutación a nivel de cis206ser (cisteína 206 serina). La mayoría de familias afectadas presentan una única mutación. Por ejemplo, en un estudio de 70 pacientes no relacionados con hemofilia B²⁷, en Rhône-Alpes en Francia, se evidenciaron dos delecciones completas en pacientes con HB e inhibidor, seis inserciones/delecciones pequeñas y 62 mutaciones en una base. Dos de estas sustituciones de nucleótidos fueron detectadas en 21 pacientes (30%).

De las mutaciones encontradas, 13 no habían sido descritas previamente^{26,27}.

- ***Mutaciones en la región promotora***

La hemofilia B, fenotipo Leyden, se caracteriza por niveles bajos de FIX en la infancia y la normalización progresiva del mismo durante la edad adulta. El aumento de los niveles del FIX se asocia al incremento de la testosterona durante la pubertad. La mutación se localiza en la región promotora del FIX, mutaciones en la región -20 (mejoran después de la pubertad) y en la región -26 (no mejoran)²⁸.

1.3. HEMOFILIA A Y B. DIAGNÓSTICO

1.3.1. INTRODUCCIÓN

Dentro de la cascada de la coagulación, los FVIII y FIX proveen el soporte natural para la conversión de FX a FXa. El déficit de estos factores disminuye de forma dramática la capacidad de esta reacción, provocando así una formación retardada e insuficiente de frágiles cadenas de fibrina.

El diagnóstico de hemofilia comienza con una extensa revisión de la historia familiar, especialmente en la familia materna. Posteriormente, se realizarán tests de coagulación específicos que confirmarán el diagnóstico.

En la mayoría de los casos, el paciente tiene antecedentes familiares de diátesis hemorrágica, pero aproximadamente un tercio de los pacientes con hemofilia no tiene historia familiar de sangrado. Esto podría explicarse, como comentábamos anteriormente, por la aparición de una mutación espontánea, que ocurre en alrededor del 25% de los casos de hemofilia A y del 12% en la hemofilia B, por muertes neonatales o por la transmisión de la enfermedad entre generaciones femeninas asintomáticas sin clínica pero portadoras de la enfermedad. Es importante remarcar que la hemofilia sintomática ha sido bien documentada en mujeres. Esta curiosidad podría relacionarse ya sea con la inactivación del cromosoma X, que puede ocurrir en una etapa temprana de la embriogénesis, disminuyendo los niveles de FVIII, ya, en el caso de un cariotipo anormal, con pérdida de todo o parte del cromosoma X, así como los casos de unión entre un hombre enfermo y una mujer portadora, que pueden generar enfermedad en el 50% de la descendencia femenina²⁹⁻³¹.

En un paciente que presenta tendencia al sangrado de origen desconocido deben realizarse inicialmente tres tests diagnósticos: recuento de plaquetas, TP y TTPa. Estas pruebas se usan como herramientas de

cribado para determinar si la cascada está funcionando correctamente. El TP está relacionado con la vía extrínseca y el TTPa con la vía intrínseca. Si uno de los dos o ambos están alterados, el déficit del supuesto factor de la coagulación debe estudiarse entonces individualmente. En un paciente hemofílico A o B encontraremos una cifra de plaquetas normal, un TP normal y una prolongación del TTPa. El test anormal aparece en pacientes que tienen menos del 30% de concentración de FVIII. Asimismo, los pacientes con HB pueden tener un test de TTPa normal o cercano a la normalidad, por lo que, en sangrados leves sin diagnóstico claro, se debe realizar la determinación de FIX³².

Otras situaciones, como el uso de heparina, la presencia de inhibidores adquiridos del FVIII y FIX, el déficit de FXII, el síndrome antifosfolípido (SAF), pueden dar un patrón analítico semejante.

En ausencia de un inhibidor, lo cual no ocurre en pacientes hemofílicos no tratados previamente, el TTPa se debe corregir con plasma normal, lo cual se comprueba realizando una mezcla 1 a 1 de plasma del paciente con plasma normal.

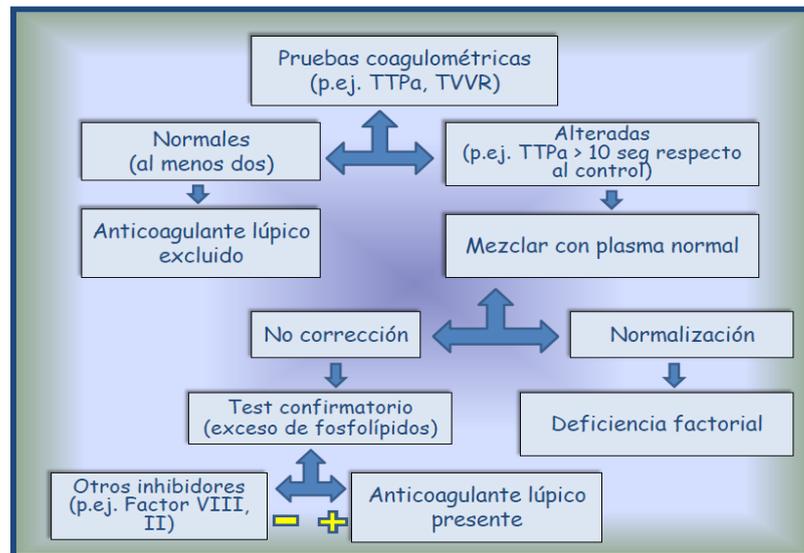


Tabla 1. Esquema de actuación ante parámetros alterados de la coagulación.

1.3.2. PRUEBAS GENÉRICAS

Para la realización del TTPa existen varios reactivos disponibles en el mercado. Cuando se selecciona un reactivo para su uso diario en el laboratorio de hemostasia, cabe tener en cuenta la utilidad del reactivo para descubrir el déficit de un factor aislado, así como su sensibilidad para detectar la gravedad de la hemofilia (leve, moderada, grave). Es importante remarcar que el TTPa es un mal vaticinador de la gravedad de la hemofilia y tiene una pobre correlación con la dosificación de niveles plasmáticos de FVIII coagulante (FVIII:C)³².

1.3.3. PRUEBAS ESPECÍFICAS DEL FACTOR VIII

Las pruebas específicas para identificar el déficit de factores en el contexto de un TTPa prolongado se realizan habitualmente comenzando por el FVIII, luego el FIX y, por último, el FXI (por orden de frecuencia).

Los métodos empleados para determinar los niveles de FVIII son los métodos coagulativos (método en un tiempo o en dos tiempos) y los métodos cromogénicos.

- ***Métodos coagulativos***

- A. Método coagulativo en una etapa *one-stage assay*

Fue descrito por primera vez por Langdell en 1953³³. Mide la capacidad del FVIII contenido en la muestra que queremos analizar capaz de acortar el tiempo de formación del coágulo en el plasma de un paciente con hemofilia A grave. La cantidad de FVIII existente en la muestra a analizar influye de manera tasa dependiente en el resultado final cuando los demás componentes de la reacción se hallan en exceso. El método en un tiempo ha sido durante años el método de referencia preferido en la mayoría de los laboratorios gracias a su simplicidad y fácil

automatización. Pero este método se ve influenciado por muchas variables (plasma carente de FVIII, activador, PL, búfer, estándar...), lo que hace que exista una importante variabilidad intra e interlaboratorio. El plasma deficiente en FVIII puede obtenerse tanto de pacientes con diagnóstico de hemofilia A grave bien caracterizados (nivel residual de FVIII:C \leq 0.01 UI/mL) que no hayan recibido tratamiento sustitutivo al menos en las últimas dos semanas o a partir de plasmas comerciales procesados mediante técnicas de inmunodepleción, los cuales han surgido por la dificultad que existe en la actualidad para obtener plasma de pacientes no tratados debido a la frecuente administración de factores en estos pacientes, ya sean para uso terapéutico o profiláctico. Este punto es de suma importancia, porque pequeñas cantidades de FVIII:C o factor VIII antigénico (FVIII:Ag) en el plasma utilizado pueden alterar la clasificación de gravedad en un paciente recién diagnosticado, e, incluso, dificultar la identificación de inhibidores. Dada la gran variabilidad en la determinación del FVIII:C, los procedimientos de calibración son fundamentales para la técnica de medición del FVIII:C en un tiempo, siendo necesaria la realización de curvas de diluciones seriadas cada vez que se realice una nueva determinación.

B. Método coagulativo en dos tiempos

Consta de dos reacciones: en la primera se genera protrombinasa, cantidad que se mide en una segunda etapa gracias a la capacidad de activar la protrombina a trombina. El método cromogénico es una variante de esta prueba que emplea un sustrato cromogénico. Debido a la dificultad de su realización,

hoy en día este método ha sido desplazado por los basados en sustratos cromogénicos³⁴.

- ***Método cromogénico***

Consta de dos reacciones consecutivas: en la primera, se produce la activación del FX dependiente del FVIII; en la segunda, se mide la cantidad de FXa producido en la primera reacción, unido al sustrato cromogénico (p-nitroanilina, p-NA). La hidrólisis de este sustrato cromogénico permite la formación de p-NA (generación de color), que puede ser medido por un espectrofotómetro a 405 nm.

El test cromogénico, comparado con el test coagulativo de una etapa es más preciso, teniendo la mitad del coeficiente de variación.

1.3.4. COMPARACIÓN DE MÉTODOS EN HEMOFILIA A

El método de referencia para los concentrados en la Farmacopea Europea era el de dos tiempos, pero en 1995 éste fue reemplazado por el método cromogénico, que es también el método recomendado por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia³². Cabe destacar que existe una discrepancia nada despreciable entre los distintos tests mencionados, más marcada para la hemofilia A leve. Definimos discrepancia cuando existe una diferencia de dos veces entre los resultados de ambos tests³⁵.

En algunos pacientes se obtienen discrepancias al utilizar los diferentes métodos nombrados antes³⁴, probablemente debidas a la distinta forma de activación del FVIII al realizar los dos métodos. En el test coagulativo en un tiempo la activación del FVIII depende, sobre todo, de la formación de trombina. El test cromogénico contiene trombina endógena

que activa directamente al FVIII. La discrepancia más comúnmente hallada es conseguir un resultado del test en un solo tiempo mayor al obtenido con el test en dos tiempos el test cromogénico.

La discrepancia en los pacientes con hemofilia A sometidos a tratamiento con FVIII también ha sido descrita, llegando a ser del 30%³⁴. Estas variaciones se observan especialmente para ciertos factores recombinantes con ausencia del dominio B (B domain depleted [BDD])³⁶. Es recomendable que cuando se mide la respuesta después de la administración de un FVIII BDD se emplee un método de calibración especial en el que el mismo concentrado comercial sea usado para la calibración.

Se están desarrollando sistemas más precisos de determinación de factores que no se vean afectados por la concentración de los mismos ni por las características del medio.

1.3.5. DOSIFICACIÓN DEL FIX

La dosificación del FIX se realiza por el método coagulativo, siguiendo los mismos principios que la del FVIII: calibración del test con un plasma de estandarización internacional, se necesita un buen control del plasma deficiente de FIX y uso de controles³². Es importante recordar que el FIX es un factor vitamina K dependiente, por lo que su determinación en el periodo de recién nacido puede no ser el valor real y se debe confirmar el diagnóstico después de los tres meses de vida o tras la administración de vitamina K.

1.3.6. ESTANDARIZACIÓN DE LOS TESTS

El objetivo de la estandarización es asegurar que los resultados de las pruebas de laboratorio sean similares, al ser realizadas en distintos momentos, en el mismo laboratorio o en un laboratorio diferente³⁷.

Las pruebas de los factores de la coagulación se basan en el principio de la comparación de una prueba biológica, en la que el resultado de un test se compara con el de una prueba estándar de potencia conocida. Si hacemos diluciones diferentes del estándar para lograr una curva dosis respuesta, obtenemos la potencia de una muestra “x” por interpolación. La asunción básica implícita en este método es que la muestra “x” se comporta exactamente igual a una dilución de la muestra estándar. Para asegurar esta aseveración, los resultados de la muestra “x” se deben obtener a diluciones diferentes. Idealmente, se deben determinar al menos tres diluciones de la muestra, tanto de la estándar como de la “x”. Cuando las concentraciones se expresan en una escala bilogarítmica, las líneas de la muestra “x” y la estándar deben ser paralelas y la potencia se determina como la distancia entre las dos líneas. Para minimizar errores, ambas diluciones deben ser repetidas, y los resultados serán sujetos a análisis estadístico.

Los tests de concentrados realizados por empresas y laboratorios de control generalmente siguen los principios expuestos con anterioridad. Sin embargo, muchos laboratorios sólo realizan muestras de pacientes en una única dilución. Esto sólo puede dar una estimación imprecisa de la potencia y debe ser evitado. Todas las muestras clínicas deben realizarse con al menos dos diluciones diferentes, y cada dilución debe ser repetida, dando un mínimo de cuatro observaciones para cada muestra. La unidad de actividad para la mayoría de los factores de coagulación fue originalmente definida como 1 mL de plasma “normal promedio”. Esto tiene la gran ventaja de la rápida aplicación clínica, pero está claro que el plasma “normal promedio” utilizado en los distintos laboratorios y en distintos momentos es poco probable que sea igual. La única manera en que las mediciones de distintos laboratorios puedan ser estandarizadas es que los numerosos estándares locales o comerciales usados en las pruebas sean

calibrados con referencias estándares con un valor fijo. En el presente, es la Organización Mundial de la Salud la encargada del establecimiento de estándares internacionales.

- ***Estandarización de los tests de FVIII***

Aunque el método de un tiempo ha sido siempre el preferido en los laboratorios clínicos por su simplicidad y automatización, el método de dos tiempos ha sido usado extensamente en el pasado por los fabricantes debido a su alta precisión e independencia de suministro de plasma deficiente. Sin embargo, en la actualidad, el método coagulativo en dos tiempos raramente se emplea en los laboratorios clínicos y sólo lo utilizan algunas empresas, siendo el método cromogénico el que está siendo cada vez más usado para las pruebas de concentrados.

El método coagulativo en un tiempo sufre de una extrema diversidad en los reactivos y en las condiciones que se realiza el test. El método cromogénico tiene menos variabilidad, con tan sólo cinco kits distintos para poder realizar el test³⁸. Actualmente, la mayoría de las empresas europeas de concentrados usan el método cromogénico para etiquetar sus productos, mientras que la mayoría de los concentrados de US, incluyendo los productos recombinantes, utilizan el método coagulativo de un tiempo³².

1.3.7. ESTUDIO DEL PROCESO DE COAGULACIÓN: TROMBOELASTOGRAMA

Históricamente se ha estudiado la posibilidad de que la evaluación del proceso completo de la coagulación podría dar más información acerca de la coagulopatía. La tromboelastografía mide los cambios de elasticidad durante la polimerización de la fibrina, evalúa la elasticidad del coágulo en cuanto a su formación, maduración, retracción y lisis, ya que examina la coagulación en sangre total, pudiendo entonces evaluar la interacción entre

todos los componentes de la coagulación. A diferencia de las pruebas cuantitativas, el tromboelastograma valora el proceso completo de la coagulación, teniendo en cuenta los efectos de los diferentes factores celulares y humorales que intervienen, como la temperatura, el pH del medio, los niveles de iones, etc. Aunque no es empleada de rutina, distintos ensayos clínicos han demostrado su utilidad³⁷.

1.3.8. DETERMINACIÓN DE ANTÍGENO DEL FVIII Y FIX

La determinación de la concentración de antígeno tiene su utilidad, especialmente, para el fenotipo de la enfermedad. Cuando el antígeno es muy bajo o no detectable, el riesgo de sangrado es más elevado, así como la posibilidad de desarrollar un inhibidor. Asimismo, los casos de antígeno alto en relación a la actividad medida raramente se relacionan con hemofilia grave y suelen ser leves. La determinación se hace mediante test de ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas).

1.3.9. DETERMINACIÓN DE INHIBIDORES DEL FVIII Y FIX

Las técnicas más comúnmente utilizadas para la detección de inhibidores son³⁹:

- **Tests cualitativos**
 - Test de Kasper: detecta inhibidores que interfieren con la vía intrínseca de la coagulación. La técnica más utilizada es el TTPa sobre mezclas (4/1) de paciente/plasma normal, realizado de forma inmediata y tras dos horas de activación.
 - Test de Keeling: detecta inhibidores dirigidos específicamente contra el FVIII.

- ELISA anti-FVIII: esta última es una técnica muy sensible que detecta todo tipo de anticuerpos, incluso aquellos sin actividad funcional neutralizante.

- ***Tests cuantitativos***

- Test de Bethesda: test clásico descrito inicialmente en 1975. Este test está basado en el principio de inactivación por inhibición de moléculas del FVIII y FIX del plasma normal. Consiste en comparar la actividad residual del FVIII en dos mezclas: una de plasma del paciente con plasma normal (mezcla problema) y otra de plasma normal con tampón imidazol (mezcla control). El resultado es positivo cuando después de incubar el plasma del paciente con un plasma normal durante dos horas o quince minutos (según queramos analizar el FVIII o FIX respectivamente) a 37 °C se produce una reducción del 50% de la mezcla problema respecto al plasma normal. Mediante diluciones del factor residual se obtiene el título del inhibidor por medio de una curva de regresión lineal.
- Test de Nijmegen: una modificación realizada al test inicial de Bethesda que ha conseguido disminuir el número de falsos positivos, cambiando el búfer utilizado por albúmina al 4%. El control consiste en plasma normal incubado con plasma inmunoabsorbido de FVIII.

1.4. CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE LA HEMOFILIA

1.4.1. INTRODUCCIÓN

La hemofilia clásica se caracteriza por clínica hemorrágica. Los hematomas y los hemartros son muy característicos de esta enfermedad. La gravedad del sangrado varía entre familias pero es similar entre miembros de una misma familia, aunque existe alguna excepción.

Se puede clasificar la hemofilia según el porcentaje o las unidades/mililitro de FVIII o FIX. La frecuencia e intensidad de las manifestaciones hemorrágicas generalmente guarda correlación con los niveles de FVIII-C o FIX-C circulantes⁴⁰.

- Hemofilia grave: < 2 %. Tendencia a las hemorragias espontáneas durante la infancia y frecuentes hemartros espontáneos.
- Hemofilia moderada: 2–5 %. Hemorragias generalmente secundarias a traumatismos o cirugía y, ocasionalmente, hemartros.
- Hemofilia leve: 6–30 %. Hemorragias secundarias a traumatismos o cirugía.

En general, aunque se admite que la hemorragia verdaderamente espontánea, es decir, la hemorragia no relacionada con un traumatismo, no ocurre en la hemofilia, el traumatismo puede ser tan ligero que pase inadvertido al enfermo y, por tanto, la hemorragia puede parecer espontánea. Estas son las características que definen a la *hemorragia espontánea* en hemofilia. Distinguiéndola de la *hemorragia postraumática* en la que el paciente es consciente, por mayor intensidad, del traumatismo⁴⁰.

Los niveles normales de actividad de FVIII y FIX varían entre un 50 y un 200 %, siendo el nivel medio de la población sana de un 100 %. Esta

relación no es tan simple como parece a simple vista. Algunos niños sin actividad aparente de factor nunca tienen hemorragias graves, mientras otros, que por su nivel de factor deberían ser leves, tienen problemas hemorrágicos frecuentemente.

La fisiopatología de esta enfermedad se basa en la generación insuficiente de trombina por el complejo IXa/VIIIa en la vía intrínseca de la coagulación, impidiendo así una correcta hemostasia.

Las manifestaciones clínicas, que consisten en un patrón hemorrágico, son indistinguibles entre pacientes afectados de hemofilia A y hemofilia B, y la gravedad de éstas se relaciona estrechamente con el nivel del factor circulante.

El tratamiento del paciente hemofílico es complejo y requiere cuidados provistos por un equipo multidisciplinar. Su base fundamental es la terapia sustitutiva, y desde su introducción a principios de los años 60 con la infusión de factores derivados del plasma, la calidad de vida y pronóstico del paciente hemofílico ha mejorado de forma notable.

1.4.2. EPIDEMIOLOGÍA

La hemofilia A es de cuatro a seis veces más común que la hemofilia B. Se estima que la hemofilia A tiene una incidencia anual de uno por cada 5000 recién nacidos varones (60% de ellos con afección grave), mientras que la HB tiene una incidencia estimada de un varón afecto por cada 30 000 nacimientos (del 20 al 45% de casos graves)⁴¹.

1.4.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y SUPERVIVENCIA

Las personas con hemofilia con niveles de factor inferiores a un 2 % pueden tener manifestaciones hemorrágicas sin traumatismos previos asociadas a las actividades de la vida diaria. Los hemartros son frecuentes desde que comienza a andar. No existe tratamiento efectivo y la artropatía

crónica aparece en la juventud. Pueden tener hemorragias que disecionen planos tisulares hasta provocar la muerte por compromiso de órganos vitales. A pesar de la importante tendencia a sangrar, estas manifestaciones suelen ser intermitentes. Excepto por la hemorragia intracraneal, la muerte debida a causas hemorrágicas es muy infrecuente como veremos a continuación.

Las personas hemofílicas con afectación moderada, suelen tener tendencia a desarrollar hematomas y hemartros ocasionales y el traumatismo previo no siempre es conocido, la artropatía es más infrecuente.

En los afectados por hemofilia leve, los episodios hemorrágicos son poco frecuentes y pueden pasar varios años hasta que se diagnostican por un sangrado excesivo en cirugía o tras traumatismos importantes.

Aproximadamente el 80 % de las personas afectas de hemofilia grave, durante el primer año de vida, presentan equimosis y/o hematomas tras punciones venosas y procedimientos o manipulaciones quirúrgicas. Durante el periodo de la dentición las hemorragias gingivales son frecuentes, estando también asociadas a pequeñas lesiones traumáticas en la cavidad oral. Las equimosis y hematomas se incrementan durante los meses en los que el niño comienza a andar, desde el primer al tercer año de vida. En esta fase aparecen las primeras hemartrosis y hemorragias musculares. Las hemorragias mucosas son frecuentes en hemofílicos adultos, especialmente epistaxis o hemoptisis, estas últimas acompañando a procesos infecciosos respiratorios. La población hemofílica adulta también muestra un riesgo incrementado de presentar úlcera péptica sintomática^{40,41}.

Existe una disociación marcada entre la lesión y sus consecuencias. Así, pequeños traumatismos que incluso pasan desapercibidos para el paciente

dan lugar a hematomas superficiales. Los hematomas pueden localizarse en planos profundos, cuyo tamaño y localización puede ocasionar complicaciones relevantes y problemas de diagnóstico diferencial clínico. Las hemorragias musculares pueden producir contracturas, atrofia muscular e incluso parálisis nerviosa.

Las hemorragias de mayor frecuencia e importancia, por las secuelas que deja, son las articulares, que constituyen aproximadamente el 75 % de las complicaciones hemorrágicas en la hemofilia⁴². Las hemartrosis de rodillas, tobillos, codos, hombros, caderas y muñecas son las más frecuentes. Éstas van acompañadas de los signos clásicos de la inflamación, siendo generalmente el dolor el síntoma inicial. El tratamiento adecuado y precoz de la hemorragia articular y el inicio de profilaxis en las primeras etapas de la vida es fundamental para evitar lesiones degenerativas residuales a largo plazo. La deformación articular puede verse agravada con la atrofia muscular y con la contractura de partes blandas que presentan estos enfermos. En menos del 2 % de los pacientes hemofílicos se detectan quistes óseos y pseudotumores hemofílicos⁴².

Dentro de las hemorragias viscerales, las más frecuentes eran antiguamente las hematurias, que podían durar días o incluso semanas. La obstrucción ureteral por coágulos sanguíneos puede ocasionar auténticos cólicos nefríticos. Estas hemorragias, prácticamente han ido desapareciendo en los últimos años, gracias a la realización de una profilaxis precoz. A continuación, encontramos en frecuencia el sangrado digestivo, el cual en muchas ocasiones no reconoce un origen preciso, ni siquiera después de una laparotomía exploradora, aunque podrían estar en relación con el uso de antiinflamatorios y con el abuso de alcohol; este tipo de sangrado prácticamente también ha desaparecido. La hemorragia localizada en el sistema nervioso es relativamente rara, y por lo general,

está precedida de un traumatismo, en ocasiones insignificante. Su incidencia entre los hemofílicos graves oscila entre 2.5% y el 8%. La mayoría de hemorragias en el sistema nervioso central se produce antes de los 20 años de edad. La mortalidad de los episodios hemorrágicos a nivel cerebral en los pacientes con hemofilia grave se aproxima al 30%, siendo una hemorragia parenquimatosa cerebral la causa de muerte en la mitad de los casos⁴².

En la historia natural de los pacientes hemofílicos no es raro registrar cambios en el ritmo y gravedad de las hemorragias dependiendo de las estaciones del año, o incluso de cambios en el emplazamiento geográfico. Del mismo modo, y sin que se sepa la razón, la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas de algunos hemofílicos tiende a disminuir cuando se alcanza la edad adulta.

Antes del año 1960, fecha en la que aparecieron los concentrados de factores empleados como tratamiento sustitutivo, la esperanza de vida en los pacientes hemofílicos era de menos de 30 años^{42,43}. Entonces, la causa de muerte en todos los hemofílicos era la hemorragia, siendo ahora esta causa la responsable de la mitad de los fallecimientos. El incremento de la esperanza de vida y a la vez el incremento de la media de edad de los pacientes hemofílicos ha hecho posible estudiar otras causas de muerte entre estos pacientes y compararlas con las de la población general. En un estudio sobre mortalidad y causa de muerte entre 717 pacientes hemofílicos alemanes durante los años 1973-1986, se halló que la mortalidad en los hemofílicos, sin tener en cuenta el VIH (virus de inmunodeficiencia humana), era de 2 veces la de la población general, siendo la esperanza de vida de 66 años, y siendo las proporciones entre hemofílicos graves, moderados y leves parecidas. Los pacientes con inhibidores tenían peor pronóstico. Se observó una baja incidencia de enfermedad isquémica

coronaria (una reducción de hasta un 80 %) y un aumento de enfermedades neoplásicas (2,5 % veces más), sobre todo de cáncer de pulmón⁴⁴.

En otro estudio realizado por Jones PK, se llegó a la conclusión de que después de la mejora de la supervivencia de 1971-1980, coincidiendo con el tratamiento con concentrados de factores, estaba aumentando la mortalidad, especialmente entre los hemofílicos graves, en gran medida secundaria al VIH y hepatopatías⁴⁵.

En el momento actual todavía persisten las secuelas de las etapas anteriores. Un buen número de pacientes se encuentran en una fase avanzada de VIH, encontrándose en este momento, a los 30 años de evolución, con un importante deterioro del sistema inmunitario. Una tercera parte de los pacientes infectados por este virus ya han fallecido.

En resumen, podríamos decir que la hemofilia se ha clasificado según la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas que presenta, y se relaciona directamente con el nivel de factor circulante en plasma.

El diagnóstico de hemofilia se sospecha ante un paciente con sangrado inusual a edades tempranas de la vida que frecuentemente tiene antecedentes familiares de diátesis hemorrágica. La edad a la que se produce el primer episodio hemorrágico varía según la gravedad.

El sangrado puede presentarse tan temprano como en el periodo neonatal, aunque no es lo más frecuente. Se estima que el riesgo de hemorragia grave durante el nacimiento por parto vaginal es menor a un 4% en pacientes hemofílicos, aunque un parto prolongado o instrumental aumenta el riesgo de debut hemorrágico al nacimiento.

En la hemofilia grave, con niveles de factor circulante inferiores al 1%, se produce el primer sangrado alrededor de los 12 y 18 meses, coincidiendo con el inicio de la deambulación en la mayoría de pacientes,

mientras que en la hemofilia moderada el primer sangrado puede presentarse mucho después, coincidiendo con un traumatismo, extracción dental o procedimiento quirúrgico, incluso en la edad adulta⁴⁰.

El paciente hemofílico puede llegar a sangrar en cualquier localización anatómica, pero la manifestación clínica fundamental en la hemofilia es el sangrado intraarticular y muscular. Se estima que el 80% de los episodios hemorrágicos en pacientes hemofílicos son hemartros⁴¹. Durante la infancia, el tobillo es la articulación más afectada, mientras que el sangrado en las rodillas, codos y tobillos es más habitual en la adolescencia y vida adulta.

El hemartros agudo se presenta de forma inicial con una sensación de calor y hormigueo, que precede al dolor intenso y edema. Posteriormente, la movilidad articular se ve comprometida debido al dolor, edema y rigidez, manteniendo la articulación en una posición flexionada. Con el tratamiento oportuno, administrando el factor de la coagulación deficitario, el dolor revierte de forma gradual y, a medida que la hemorragia se reabsorbe, se recupera la movilidad y la función articular.

Si los episodios de hemartros de repetición no reciben el tratamiento adecuado, se producen cambios crónicos en la articulación, como engrosamiento de la membrana sinovial (que, a su vez, produce mayor tendencia al sangrado), presentándose cambios en la estructura cartilaginosa, dolor, cambios artríticos, restricción de la movilidad y deformidad articular incapacitante.

Todo este cuadro afecta a “articulaciones diana” sometidas a sangrados frecuentes, desarrollándose, finalmente, una artropatía crónica hemofílica⁴².

Otras manifestaciones hemorrágicas menos frecuentes incluyen el sangrado digestivo, hematuria, hemorragia intracraneal, sangrado en mucosas y hemorragia prolongada tras intervenciones quirúrgicas o traumatismos.

En ocasiones, hemorragias subperiósticas o musculares importantes pueden ocasionar la formación de estructuras similares a quistes que contienen material serosanguinolento, coágulo y tejido necrótico en su interior rodeado de una membrana fibrosa. Estas estructuras encapsuladas son llamadas “pseudotumor hemofílico”. Dichas estructuras tienden a aumentar de tamaño con el paso del tiempo, comprimiendo tejidos adyacentes, y, por lo general, requieren tratamiento quirúrgico⁴².

1.4.4. TRATAMIENTO

- *Historia*

El tratamiento de la hemofilia ha experimentado en los últimos 60 años, sobre todo en los últimos 20, un desarrollo espectacular debido a la obtención de concentrados de FVIII y de FIX con una alta eficacia desde el punto de vista hemostático y un grado de seguridad muy importante desde el punto de vista de la transmisión de enfermedades infecciosas.

Durante el final de los años 30 se descubrió un factor antihemofílico específico, lo cual llevó al empleo racional del plasma fresco congelado. La Segunda Guerra Mundial supuso un gran empuje para el fraccionamiento del plasma.

Los esfuerzos para conseguir concentrados de FVIII o FIX comenzaron en los años 50 y progresaron durante los años 60. Se fabricaron concentrados de FVIII liofilizados primitivos pero eficaces en los años de la post-guerra utilizando el fraccionamiento de Cohn con alcohol en frío o el fraccionamiento con éter de Keckwick-Wolf⁴⁶.

A principios de 1960, fue descubierto el crioprecipitado por la Dra. Judith Pool y sus colegas en Standard, California. Este descubrimiento fue muy importante. Observaron como al congelar rápidamente el plasma fresco y después descongelarlo lentamente (a 4°C) se producía un precipitado que se llamó “crioprecipitado”, rico en fibrinógeno, FVIII, FXIII, FvW y fibronectina entre otros, que podía ser separado por centrifugación (manteniendo la temperatura constante a 4°C) y re-congelado para su almacenamiento. Además el plasma sobrenadante podía remezclarse con los hematíes de la bolsa del donante del cual derivaban. Este sencillo procedimiento fue ampliamente utilizado por los centros transfusionales para suplir la falta de productos para el tratamiento de los pacientes hemofílicos. Todo ello se pudo realizar gracias el empleo de bolsas con sistemas cerrados, lo que supuso un gran avance en todo lo que ha sido la terapéutica transfusional⁴⁷.

El crioprecipitado sirvió durante los años 70 como punto de partida para la preparación de concentrados liofilizados de FVIII de baja pureza procedentes de un gran pool de plasmas, de 2000 a 3000 donantes. Con estos concentrados se reducían las reacciones alérgicas del crioprecipitado y se mejoraba la actividad específica. Así, los concentrados liofilizados de FVIII y complejo protrombínico (CCP) fabricados por compañías farmacéuticas a partir de pools de plasma en EEUU fueron ampliamente utilizados y exportados.

Durante los años 80 los cambios producidos en los concentrados de FVIII y CCP han ido encaminados a la elaboración de concentrados de pureza intermedia específicos de FIX mejorando, en ambos, tanto la actividad específica del producto (unidades de FVIII o FIX coagulante/mg de proteína) como la inactivación viral de los mismos.

- ***Principios generales***

Debido a la fisiopatología de la hemofilia, el principio fundamental de su tratamiento es la reposición rápida y eficaz del factor de la coagulación deficiente con el fin de obtener una hemostasia adecuada⁴⁸.

En la actualidad, el objetivo principal en el tratamiento de la hemofilia es la prevención de episodios hemorrágicos, con el fin de evitar sus complicaciones, como lo es la artropatía hemofílica, mediante esquemas de profilaxis.

Además del control de los episodios hemorrágicos y de la prevención de los mismos, el paciente hemofílico requiere de la atención de un equipo multidisciplinar, con el objetivo de mejorar la salud física, esperanza de vida, calidad de vida, brindar educación e información sobre su enfermedad y reducir el impacto psicosocial y económico de esta enfermedad tanto en el paciente como en su familia⁴²⁻⁴³.

- ***Control de la hemorragia***

La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento con concentrados de factor dependen de aspectos como el peso del paciente, tipo y gravedad de la hemofilia, localización y gravedad del sangrado y presencia de anticuerpos inhibidores contra el factor deficiente.

La cantidad mínima de factor necesario para conseguir el control de la hemorragia es desconocida. Típicamente, la hemostasia se alcanza en casos de sangrado menor, con niveles de un 25 - 30% de los normales, mientras que un sangrado grave requiere unos niveles plasmáticos mayores al 50%.

Procedimientos quirúrgicos y hemorragia con compromiso vital precisan objetivos terapéuticos mayores, siendo necesario de un 75 - 100% de factor circulante en los primeros días de la cirugía.

Sabemos que al administrar una unidad de FVIII por kilogramo de peso se observa un aumento en los niveles plasmáticos de un 2% (0.02 U/mL) y que la vida media del FVIII es de 8 a-12 horas en líneas generales, aunque la farmacocinética varía de paciente a paciente, fundamentalmente en los niños. Por lo tanto, teniendo en cuenta estos datos y el peso del paciente, se realiza el cálculo de la cantidad de factor necesaria para alcanzar un determinado nivel terapéutico y el intervalo entre dosis.

El FIX presenta una vida media mayor (de 18 - 24 horas, aunque también varía de unos pacientes a otros), debido al equilibrio que éste presenta entre el espacio extravascular y extracelular, a diferencia del FVIII. Una unidad de FIX administrada por kilogramo de peso resulta en un aumento de un 1% (0.1 U/mL) en los niveles de FIX circulante en plasma⁴⁹⁻⁵⁰.

En relación con el tipo de concentrados de la coagulación, existen actualmente dos tipos: los de origen plasmático y los de origen recombinante.

La infusión de productos derivados del plasma ha presentado importantes efectos adversos, como la infección por el VIH y virus de la hepatitis C (VHC). Hoy en día, debido a la introducción de procesos de inactivación viral, estos productos son más seguros, disponiendo de concentrados de alta pureza.

La elaboración de factores recombinantes ha llevado a la eliminación de constituyentes proteicos humanos y animales durante el proceso de elaboración.

Existe una tendencia a nivel internacional a la utilización de productos de origen recombinante, sobre todo en pacientes no tratados antes (generalmente niños). Los avances en el desarrollo de nuevos

productos más seguros, y, en especial, lo que ha venido denominándose como “bioingeniería de los concentrados”, abre las puertas a unos esquemas terapéuticos mejorados en un futuro cercano.

Hoy en día la complicación más importante del tratamiento con factor es el desarrollo de anticuerpos contra el FVIII o el FIX⁵¹.

Los pacientes afectos de hemofilia A leve o moderada, al presentar un episodio hemorrágico leve, pueden ser tratados con desmopresina (DDAVP, desamino-8-arginina vasopresina) a dosis de 0.3 µg/kg de peso vía intravenosa.

La desmopresina libera con rapidez al FvW de las células endoteliales. Debido a que el FvW es la proteína transportadora del FVIII, esto produce un incremento de los niveles de FVIII circulante de dos a cuatro veces mayor que el basal tras su administración. Existe una gran variabilidad en la respuesta individual al DDAVP, por lo que debe realizarse una prueba inicial para definir su eficacia, analizando los niveles de FVIII de forma basal y a los 30 y a los 60 minutos después de su administración. Si la concentración de FVIII aumenta hasta niveles hemostáticos, este fármaco puede ser utilizado para el tratamiento de episodios hemorrágicos leves y como profilaxis ante intervenciones quirúrgicas menores o procedimientos dentales en los pacientes con hemofilia A leve-moderada.

Los antifibrinolíticos (el ácido épsilon aminocaproico y el ácido tranexámico) pueden ser útiles para el control de hemorragias leves, en especial las que se vinculan con procedimientos dentales o sangrado de mucosas. Estos agentes aumentan la hemostasis al estabilizar el coágulo y pueden ser empleados como terapia adyuvante^{49,50}.

1.4.5. PROFILAXIS

El concepto de profilaxis surge de la observación de que los pacientes con hemofilia moderada presentan un menor número de sangrados y un menor desarrollo de artropatía que los pacientes con afectación grave⁵².

La profilaxis consiste en la administración regular de factor dos o tres veces por semana en pacientes hemofílicos con el objetivo de mantener niveles valle circulantes del mismo entre el 1 - 2% y así evitar hemorragias espontáneas, principalmente hemartros, convirtiendo el fenotipo de los pacientes con hemofilia grave en uno de afección moderada.

La superioridad del tratamiento profiláctico frente al tratamiento intensivo a demanda ha sido ampliamente demostrada, evidenciando beneficios significativos en la prevención de sangrado y, por lo tanto, produciendo un impacto importante en la calidad de vida⁵³.

1.4.6. TERAPIA GÉNICA

La hemofilia es considerada una enfermedad genética ideal para este tipo de terapia debido a varias razones:

- Se trata de una patología monogénica.
- El material genético de los factores de coagulación de interés han sido clonados y se ha logrado su producción satisfactoria por varios tipos celulares.
- Para mejorar el fenotipo del paciente hemofílico y disminuir la gravedad de la patología hemorrágica se requiere un aumento de pequeñas cantidades de factor circulante (> 1%).

En la actualidad están en estudio diversas técnicas para introducir el gen del FVIII en células de diversos tejidos mediante vectores víricos,

generalmente mediante transferencia por vectores asociados a adenovirus (AAV).

El único estudio clínico realizado hasta ahora utilizando vectores no virales ha sido un estudio fases I/II llevado a cabo en 12 pacientes hemofílicos, en los cuales se introdujo el gen del FVIII mediante electroporación *ex vivo* en fibroblastos autólogos, los cuales después de su crecimiento en cultivo fueron administrados al tejido omental del paciente mediante cirugía laparoscópica. Los pacientes no presentaron ningún efecto adverso y se observó un aumento transitorio de pequeñas cantidades de FVIII (del 0.5 al 4%), pero éste no fue mantenido más allá de 10 meses.

En cuanto a la terapia genética en hemofilia B, un trabajo publicado recientemente⁸⁸, utilizaba un virus de la familia de los adenovirus para introducir una copia buena del gen en los pacientes. Estos microorganismos tienen la propiedad de que integran su ADN en el de las personas que infectan, y, en este caso concreto, se utilizó un tipo que prácticamente es inocuo para las personas. En el ensayo, se probaron distintas concentraciones de virus, y se aplicaron dos inyecciones a seis voluntarios diagnosticados de hemofilia B grave. Los cuatro que recibieron mayores cantidades consiguieron aumentar su producción de factor de coagulación hasta el 12% de lo normal y durante al menos 20 semanas. Los seis pacientes demostraron haberse beneficiado con la administración de gen de FIX. El ensayo se hizo con tan pocos pacientes porque es solo una primera fase, cuyo objetivo es medir la seguridad, pero los resultados han sido tan eficaces que apuntan a una prometedora vía en la que se espera poder tratar a los pacientes con una sola inyección.

Un problema recurrente en estudios llevados a cabo con este tipo de terapia es la falta de una respuesta sostenida y la producción prolongada de factor, lo cual puede deberse a procesos de inmunidad celular.

Aunque se ha avanzado mucho en este campo durante la última década, el interés continúa en la producción de FVIII y FIX con una menor inmunogenicidad, mayor duración y eficacia⁵⁴⁻⁵⁵.

2. ALTERACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS EN LA HEMOFILIA

2.1 DESARROLLO HISTÓRICO Y FORMACIÓN DE LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

A principios del año 1800, se comenzó a observar la presencia de articulaciones artríticas en personas afectas de hemofilia, pero no fue hasta 1868 cuando Volkmann declaró que en la hemofilia “el sangrado en las articulaciones ocurría, ya fuera espontáneamente o a través de un traumatismo mínimo”.

En 1892, König, un cirujano ortopédico intentó operar varias rodillas afectadas, pero no pudo controlar las hemorragias con sólo medios quirúrgicos⁵⁶. El fallecimiento de los pacientes, le permitió estudiar la articulación y fue el primer médico en demostrar que la artritis asociada con la hemofilia, está directamente relacionada con las hemorragias en las articulaciones. La comunidad ortopédica pareció abandonar a la hemofilia tras los fracasos de König, y no fue hasta los años 1950 cuando Henry Jordan trató de detener la hemorragia y corregir las contracturas con yesos correctores⁵⁷. En los años 1960, el reemplazo de factor se hizo realidad y muchas de las intervenciones ortopédicas, incluyendo la terapia física, alargamiento quirúrgico del tendón, reemplazo de la articulación por una prótesis y la artroscopia, pudieron ser usadas para aliviar los efectos de hemorragias anteriores. El desafío del próximo siglo es prevenir que no ocurra ninguna más de estas complicaciones musculoesqueléticas.

2.1.1. HEMARTROSIS AGUDA

Los lugares más frecuentes de aparición de hemorragias en la hemofilia, son las articulaciones y los músculos de los brazos y piernas. La gran mayoría de las hemorragias ocurre en las articulaciones de las extremidades, aunque pueden ocurrir en casi cualquier articulación. Parece que puede existir una cierta predilección por las grandes articulaciones, es decir, tobillos, rodillas, caderas, codos y hombros. Las hemorragias espontáneas en las articulaciones están limitadas casi exclusivamente a personas que padecen hemofilia grave. Sin embargo, las hemorragias pueden ocurrir después de un traumatismo en pacientes con hemofilia leve o moderada. Las manifestaciones clínicas de deficiencia de FVIII o FIX, son indistinguibles.

König señaló que existían tres etapas clínicas para el desarrollo de la artropatía hemofílica. Denominó la primera etapa como “hemorragia recurrente”. Después de esto, hay una respuesta inflamatoria y la denominó como la etapa “panartritis”. Llamó a la tercera y última “etapa de fibrosis y contractura”, conocida comúnmente como artritis. Pudo mostrar que las hemorragias no eran una manifestación común de la última etapa⁵⁶.

Margaret Swanton realizó un seguimiento estricto a una serie de perros hemofílicos, y en 1959, describió la historia natural de una hemorragia en una articulación⁵⁸. Primero se desarrolla un hematoma difuso en la sinovial, el cual eventualmente se extiende en la cavidad de la articulación. Después de la reabsorción de la sangre, sigue una reacción inflamatoria en el tejido sinovial. Este hecho, provoca una inflamación en el tejido que se llena de vasos sanguíneos. Entonces se producen las hemorragias recurrentes y la sinovial comienza a producir enzimas que causan más inflamación dentro de la articulación. Eventualmente, la

hemorragia provoca la destrucción total de la sinovial y ésta es reemplazada por un tejido cicatricial. A esto se le denomina “fibrosis”.

No obstante, después de la hemorragia, el hierro que queda depositado en la articulación y las enzimas que son producidas por la sinovial, comienzan a causar cambios en el suave cartílago que recubre las terminaciones de los huesos. El cartílago se rompe y se vuelve rugoso. Estos cambios finalmente terminan en una articulación artrítica y destruida.

El cuadro clínico de la hemorragia en la articulación está caracterizado por dolor, inflamación y limitación del movimiento. Frecuentemente, el paciente manifiesta que sabe que está sangrando antes de cualquiera de estas revelaciones. Se ha denominado a este periodo como el “aura”. Podría estar acompañado por una leve rigidez y algunas veces el paciente describe una sensación de tensión o cosquilleo. Se cree que esto corresponde al momento en que la hemorragia está limitada a la sinovial. Una vez que la hemorragia llena la articulación, se vuelve caliente, inflamada, tumefacta y tensa. Después le sigue la limitación del movimiento y espasmos musculares secundarios. Cuando se administra un tratamiento precoz, la hemorragia se detendrá con presteza y los síntomas podrían retroceder con rapidez. No obstante, es bastante común que los síntomas se resuelvan lentamente y algunas veces la hemorragia puede reaparecer a pesar de lo que pareciera ser un tratamiento adecuado.

Aronstam denomina “articulación diana” a aquella articulación que manifiesta una tendencia a padecer hemorragias recurrentes⁵⁹. Una vez que se establece una articulación diana, es posible una solución completa, aunque más comúnmente tiene una respuesta lenta al tratamiento y se desarrolla artritis. Manco-Johnson, define la articulación diana, como aquella que ha sufrido 4 hemorragias en 6 meses⁶⁰. En cambio, para el

grupo canadiense encabezado por Blanchette, es la que ha sufrido 3 hemorragias en 3 meses⁶¹.

En ningún caso de hemorragia secundaria en una articulación se puede diferir o demorar el tratamiento y ningún plan de tratamiento estará completo si no incluye remplazo del factor carente de la coagulación a un nivel suficiente como para detener la hemorragia. Este nivel debe ser mantenido el tiempo necesario para detener el sangrado y prevenir su recurrencia.

Por el momento, la terapia de reemplazo episódica, es el pilar del tratamiento de la artropatía hemofílica. La mayoría de las hemartrosis espontáneas responden a una sola infusión de FVIII o FIX, que logre un nivel del 30 al 40 %, pero no suele ser suficiente para la resolución total del cuadro. Si se presentan inflamación o espasmos, generalmente se necesita un tratamiento con niveles del 50 % que podrían ser repartidos en intervalos de 12 a 24 horas.

Se necesita reposo para la solución de los síntomas agudos, pero, a largo plazo, puede conllevar a una limitación del movimiento y la atrofia muscular. Como consecuencia, la rehabilitación de la articulación debe comenzar tan pronto como sea posible, comenzando con ejercicios isométricos. Tan pronto como los síntomas agudos se calman, se debe comenzar con ejercicios para fortalecimiento de músculos y amplitud de movimiento.

Se puede considerar el drenaje o eliminación de la sangre en la articulación realizando una artrocentesis. Teóricamente, la eliminación prematura de la sangre en la articulación debería dar como resultado una respuesta más rápida al tratamiento y debería ser beneficiosa para demorar o eliminar el desarrollo de la artritis. Generalmente este procedimiento se

puede llevar a cabo cuando, (1) una articulación está tensa y dolorosa y no ha respondido al reemplazo de factor en 24 horas, (2) dolor que pareciera fuera de proporción con el dictamen clínico o físico, (3) evidencia de compromiso neurovascular o de la piel, y, (4) una articulación en la cual el patrón de dolor es inusual o existe una temperatura elevada. El último criterio requiere que se excluya una articulación séptica.

Las contraindicaciones para el drenaje, son la presencia de un inhibidor que no puede ser controlado y factores locales tales como una herida abierta o una infección cutánea importante sobre la zona de punción.



Figura 2. Imagen de hemartrosis aguda tomada en Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

2.1.2. HEMORRAGIAS RECURRENTE Y SINOVITIS. SINOVIORTESIS

Si las hemorragias en las articulaciones no se tratan adecuadamente, tienden a repetirse. La sinovial inflamada e hinchada sangra más fácilmente que la sinovial normal y provoca más inflamación e hinchazón. Se debe cortar este círculo vicioso para impedir que el hierro presente en la sangre y las enzimas destruyan el cartílago, y todo ello, favorezca la aparición de la artritis (figura 3).

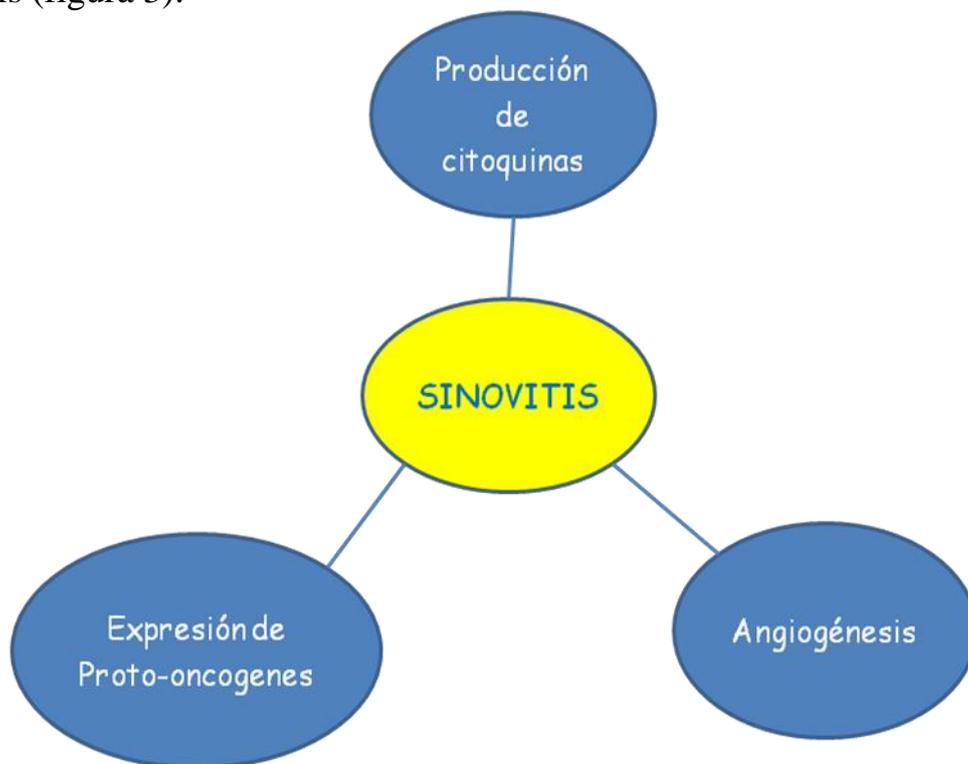


Figura 3. Formación de sinovitis

El hierro, induce o activa genes de proliferación celular como el c-myc, el mdm2 o el p53 y provoca inflamación y neovascularización⁶²⁻⁶³. Asimismo estimula la liberación de citoquinas inflamatorias, como la IL6, IL1, FNT α y el gamma interferón, que destruyen el cartílago articular⁶⁴.

La sinovitis o hemorragias recurrentes pueden diferenciarse de la hemartrosis aguda porque la inflamación no responde a una infusión única de factor. La inflamación de la sinovial causa menos dolor que cuando existe una hemartrosis aguda y la amplitud de movilidad frecuentemente no se encuentra limitado. Debemos recordar que el cartílago tiene una capacidad limitada para regenerarse a sí mismo. La sinovitis podría no ser dolorosa, pero la destrucción es insidiosa y acumulativa y por esto la situación debe ser tratada tan vigorosamente como la hemartrosis aguda. Se recomienda profilaxis con el factor carente de tres a seis meses.

Una falta de respuesta de la hemorragia recurrente de la sinovitis tras un periodo de tiempo de tres a seis meses de tratamiento se considera generalmente como una señal para una intervención más agresiva. Entonces se deberían considerar las operaciones de sinovectomía abierta, sinovectomía artroscópica y sinovectomía química o sinoviortesis.

- ***Sinoviortesis (sinovectomía médica)***

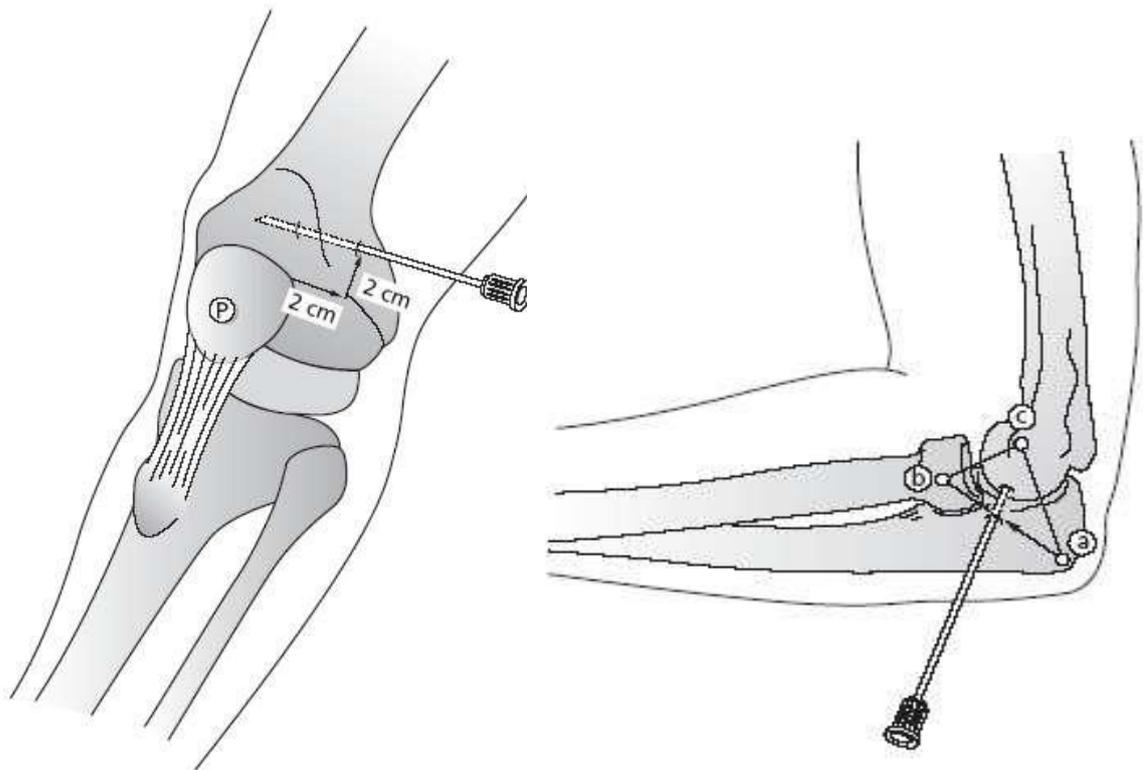
La indicación fundamental de una sinoviortesis es la presencia de un cuadro de sinovitis hipertrófica crónica hemofílica, causante de hemartros de repetición que no responden al tratamiento hematológico⁶⁵.

La sinoviortesis consiste en la inyección intraarticular de una determinada sustancia capaz de disminuir el grado de hipertrofia sinovial y, por tanto, el número y la frecuencia de los hemartros (figuras 4 y 5).

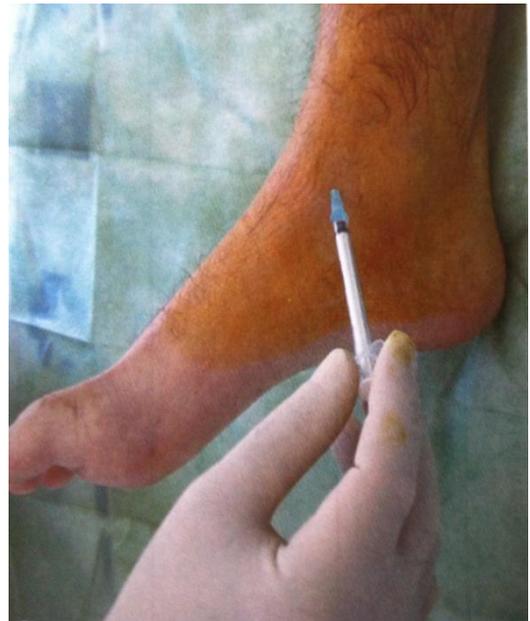
En la actualidad, destacan las sinoviortesis químicas (rifampicina, oxitetraciclina) y las sinoviortesis isotópicas o radiosinoviortesis (con itrio-90, rhenio-186 o fósforo-32). En general, la eficacia de la sinoviortesis es del 75 al 80%, y puede ser utilizada desde cualquier edad en la vida del paciente. Su principal finalidad es disminuir el número e intensidad de los hemartros y el daño cartilaginoso que la sangre provocará en la articulación

a medio y largo plazo. La mayoría de autores prefieren la radiosinovectomía, siendo utilizada normalmente la sinoviortesis química en países que no disponen de isótopos radiactivos con facilidad. De hecho, la sinoviortesis química requiere múltiples inyecciones semanales, por lo general, bastante dolorosas⁶⁶.

La radiosinoviortesis puede repetirse si la primera inyección fracasa: hasta tres veces con intervalos de tres a seis meses. Tras 35 años de uso mundial de la radiosinoviortesis, no se ha evidenciado ningún daño relacionado con los isótopos radiactivos. Tras revisar la bibliografía existente, la radiosinoviortesis (con itrio o rhenio) es el procedimiento de elección, siempre que los mencionados isótopos estén disponibles, siendo la rifampicina o la oxitetraciclina métodos alternativos en caso de no disponer de los anteriores.



Figuras 4 y 5. Esquema de localización de sinoviortesis a nivel de las articulaciones de rodilla (figura 4) y codo (figura 5)



Figuras 6 y 7. Fotografía de sinoviortesis a nivel de las articulaciones de rodilla (figura 6) y tobillo (figura 7)

Es importante destacar que pueden inyectarse varias articulaciones en una sola sesión, puesto que no es raro que varias articulaciones estén afectadas (figuras 6 y 7). No obstante, la recomendación general es inyectar el isótopo, como mucho, en dos articulaciones en un solo tiempo; y no es aconsejable hacer los dos codos, o las dos rodillas, o los dos tobillos a la vez (para dejar siempre un lado del cuerpo libre de posibles complicaciones). Tampoco es aconsejable inyectar dos articulaciones diferentes de los miembros inferiores de distinto lado (por ejemplo, rodilla derecha y tobillo izquierdo), con el fin de dejar al menos un miembro inferior sano para la marcha⁶⁵.

La principal razón para llevar a cabo una sinoviortesis es la presencia de una excesiva cantidad de membrana sinovial en una determinada articulación (sinovitis hemofílica). La radiosinoviortesis puede ser empleada incluso en pacientes con inhibidor, dada su eficacia y mínimo riesgo.

El diagnóstico diferencial entre sinovitis y hemartros debe realizarse por medio de ultrasonografía y/o resonancia magnética (RM). La radiología simple es útil para valorar el grado de artropatía existente en cada paciente en el momento de plantearse la sinoviortesis. En la rodilla, la ultrasonografía es de gran especificidad y fiabilidad en el diagnóstico de sinovitis y/o hemartros. Es evidente pensar que a mayor grado de sinovitis más difícil será resolverla mediante radiosinoviortesis; en realidad, en casos de sinovitis graves, puede ser necesario realizar hasta tres radiosinoviortesis consecutivas e, incluso, finalmente, una sinovectomía artroscópica. Se ha tratado de encontrar un sistema de evaluación del grado de sinovitis, basada en el diagnóstico por imagen, con el fin de confirmar la citada posible relación entre el grado de sinovitis y la eficacia del método, aunque de momento no se ha logrado.

- ***Edad de realización de sinoviortesis***

Una sinoviortesis se puede realizar a cualquier edad en la vida del paciente hemofílico, desde la infancia precoz hasta la edad adulta, siempre que esté bien indicada y se realice de forma adecuada.

No cabe duda de que hacer una inyección intraarticular en un niño de muy corta edad plantea problemas prácticos serios, pudiendo incluso requerir anestesia general. Tras más de 35 años de empleo de la sinoviortesis radioactiva, no se ha recogido en la literatura médica ningún tipo de daño articular o sistémico, ni mucho menos de tipo neoplásico. Así pues, la sinoviortesis en hemofilia puede emplearse a cualquier edad.

Con respecto a la máxima edad para su empleo en la vida adulta, conviene saber que el único límite lo pone la correcta indicación; es decir, en tanto en cuanto la articulación afecta esté sangrando debido a una

sinovitis hemofílica, la sinoviortesis estaría indicada, independientemente del grado de artropatía o deformidad articular.

- ***Seguridad de la sinoviortesis***

La revisión de la bibliografía realizada permite afirmar que la seguridad de la sinoviortesis es máxima. En lo referente a la sinoviortesis isotópica, el problema más serio es la producción de quemaduras cutáneas si el isótopo se extravasara de la articulación. Otra posible complicación es una reacción inflamatoria intensa (dolor, rubor y calor) tras la inyección; en estos casos, el reposo relativo y los antiinflamatorios no esteroideos suelen solucionar el problema.

Con respecto a los posibles efectos malignos (cancerogénicos) de los isótopos radiactivos, no han sido constatados en absoluto.

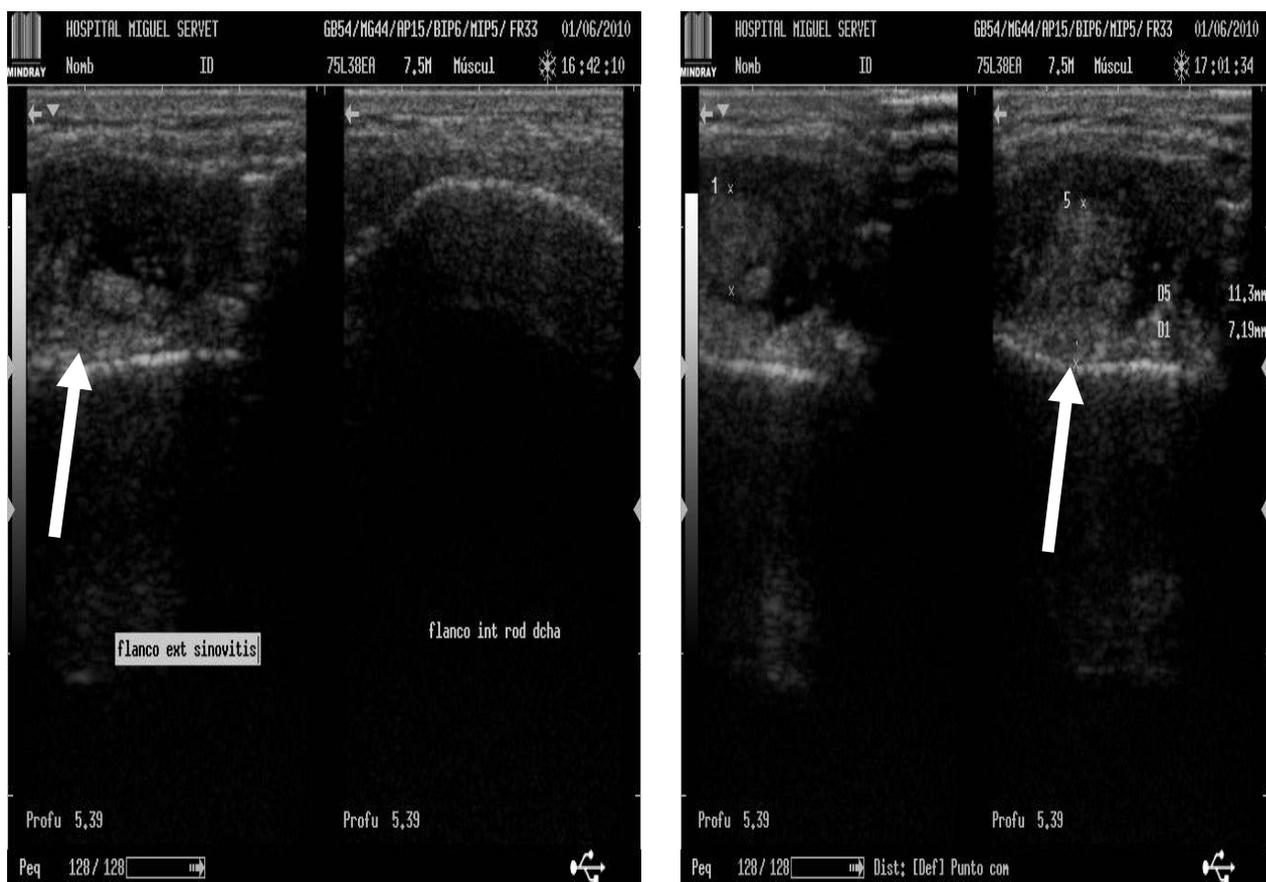
- ***Sinovectomía artroscópica (quirúrgica)***

La sinovectomía quirúrgica suele hacerse por artroscopia, reservándose la técnica a cielo abierto para casos excepcionales. La sinovectomía artroscópica normalmente se hace usando tres incisiones (antero-externa, antero-interna e interna-supra-rotuliana). Con ayuda de un resector motorizado (sinoviotomo) se realiza la máxima resección posible de la sinovial. Tras la cirugía se coloca un vendaje compresivo de rodilla durante tres días, y después se anima al paciente a mover progresivamente la articulación.

Actualmente, en la mayoría de centros, se utiliza la sinoviortesis con itrio-90 como primera opción, de forma que si tras tres sinoviortesis en un intervalo de tres a seis meses no logramos controlar la sinovitis, entonces indicamos una sinovectomía artroscópica.

2.1.3. ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

En alguna ocasión, a pesar de un tratamiento precoz y aparentemente adecuado, el progreso de la hemorragia a sinovitis y posteriormente a artropatía no ha sido eliminado (figuras 8 y 9). Es entonces cuando hablamos de una enfermedad degenerativa invalidante causada por los sangrados repetidos en una articulación que produce fibrosis de la sinovial, desorganización del cartílago articular y trastorno de la estructura ósea.



Figuras 8 y 9: Imágenes de sinovitis a nivel de rodilla derecha en distintos estadios evolutivos en un paciente hemofílico grave.

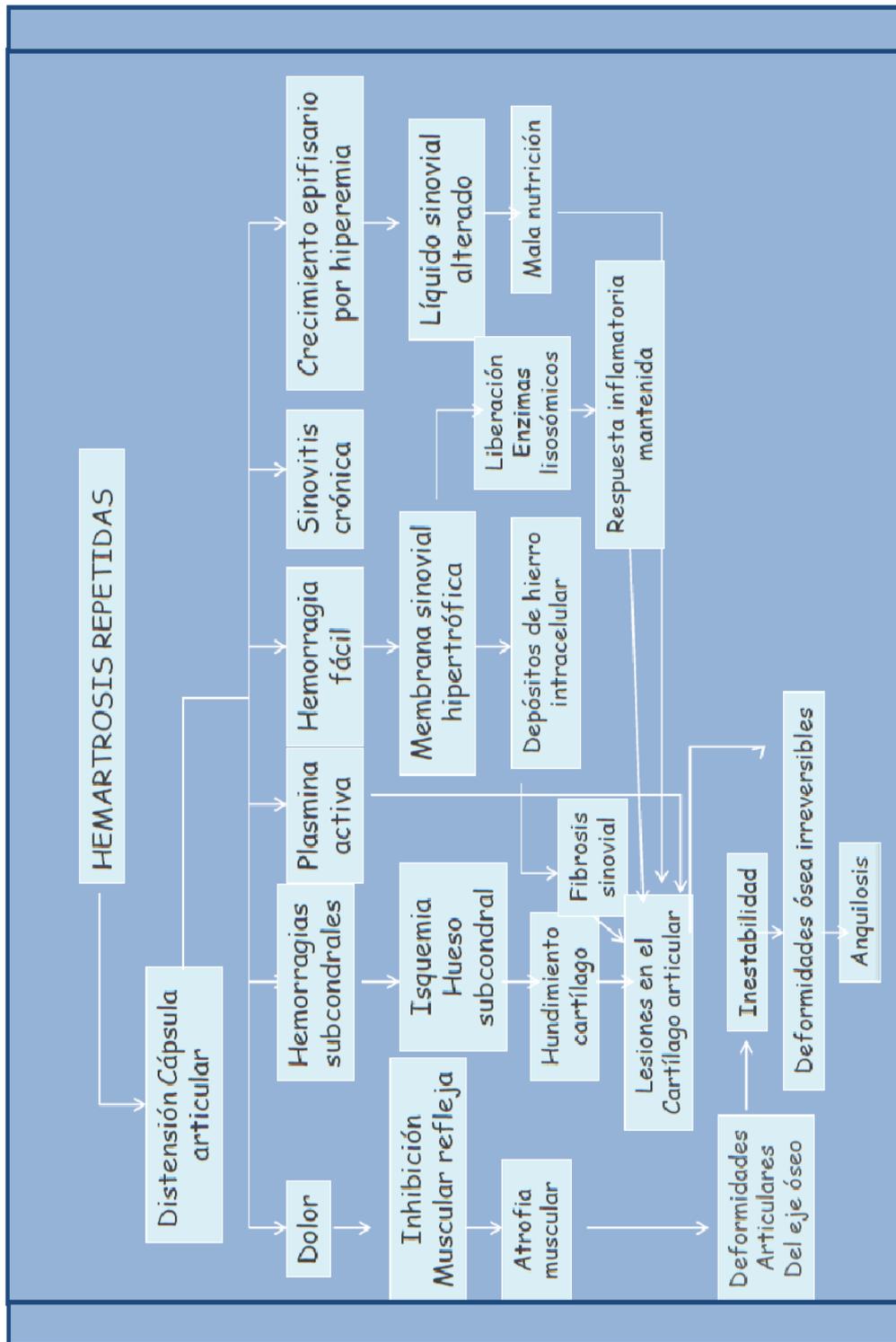


Tabla 2. Efectos producidos ante hemartrosis de repetición

2.2 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

La primera valoración sobre clasificación clínica de la artropatía hemofílica, la encontramos en 1977 con la escala de Arnold y Hilgartner⁶⁷. En ella se combinaba una serie de aspectos clínicos y otros aspectos radiológicos.

La valoración clínica hoy en día, se realiza siguiendo las recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia (World Federation of Haemophilia, WFH) que incluyen la valoración de Gilbert que cuantifica una serie de parámetros osteoarticulares para evaluar el progreso clínico hacia la artropatía hemofílica (Tabla 3).

Características	Puntuación	Rodilla D	Rodilla I	Tobillo D	Tobillo I
Hinchazón	0-2				
Atrofia muscular	0-1				
Deformidad axial	0-2				
Crepitación	0-1				
Grado de movilidad	0-2				
Contractura en flexión	0-2				
Inestabilidad	0-2				
Total					

Tabla 3. Clasificación de Gilbert

1. Hinchazón:

0 – Normal

2 – Presente

2. Atrofia muscular:

0 – Normal

1 – Presente

3. Deformidad axial:

0 – Rodilla: 0 – 7 ° valgo. Tobillo no deformidad.

1 – Rodilla: 8 – 15° valgo, 0 – 5° varo. Tobillo: $\leq 10^\circ$ valgo, $\leq 5^\circ$ varo.

2 – Rodilla: $> 15^\circ$ valgo, $> 5^\circ$ varo. Tobillo: $> 10^\circ$ valgo, $> 5^\circ$ varo

4. Crepitantes:

0 – Normal

1 – Presentes

5. Porcentaje de movilidad articular:

0 – Menor al 10 %.

1 – Del 10 al 33 %

2 – Más del 33 %.

6. Contractura en flexión:

0 – Menor de 15°

2 – Mayor o igual a 15°

7. Inestabilidad funcional:

0 – Normal

1 – Déficit para el movimiento analítico o equilibrio dinámico por alteración de estructuras musculoesqueléticas con escasa repercusión funcional.

2 – Déficit funcional (claudicación articular) y/o del equilibrio dinámico y estático y/o necesidad de férula para la actividad.

2.3 CLASIFICACIÓN RADIOLÓGICA DE LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

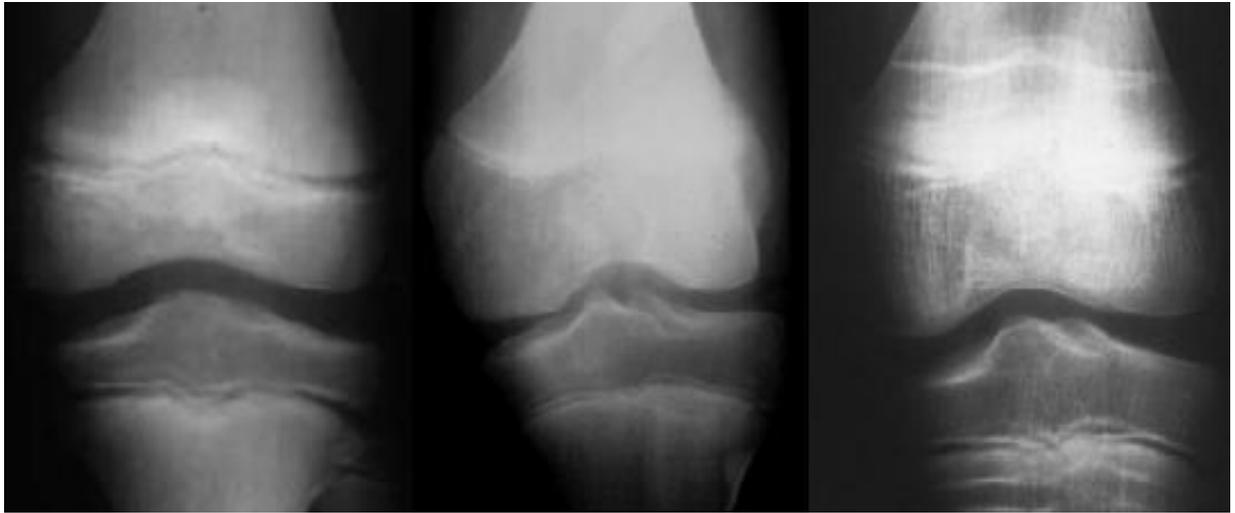
Tipo de cambio	Características	Puntaje	Rodilla D	Rodilla I	Tobillo D	Tobillo I
Osteoporosis	Ausente	0				
	Presente	1				
Ensanchamiento epifisario	Ausente	0				
	Presente	1				
Irregularidad de superficie articular	Ausente	0				
	Afectación Parcial	1				
	Afectación Total	2				
Ensanchamiento articular	Ausente	0				
	Espacio > 1 cm	1				
	Espacio < 1 cm	2				
Formación de quistes subcondrales	Ausente	0				
	Un quiste	1				
	Más de un quiste	2				
Erosión en márgenes articulares	Ausente	0				
	Presente	1				
Gran incongruencia articular	Ausente	0				
	Leve	1				
	Pronunciada	2				
Deformidad articular	Ausente	0				
	Leve	1				
	Pronunciada	2				
Total						

Tabla 4. Score radiológico de compromiso osteoarticular. (PETTERSSON and cols)

GRADO 0

GRADO I

GRADO II



GRADO III

GRADO IV

GRADO V

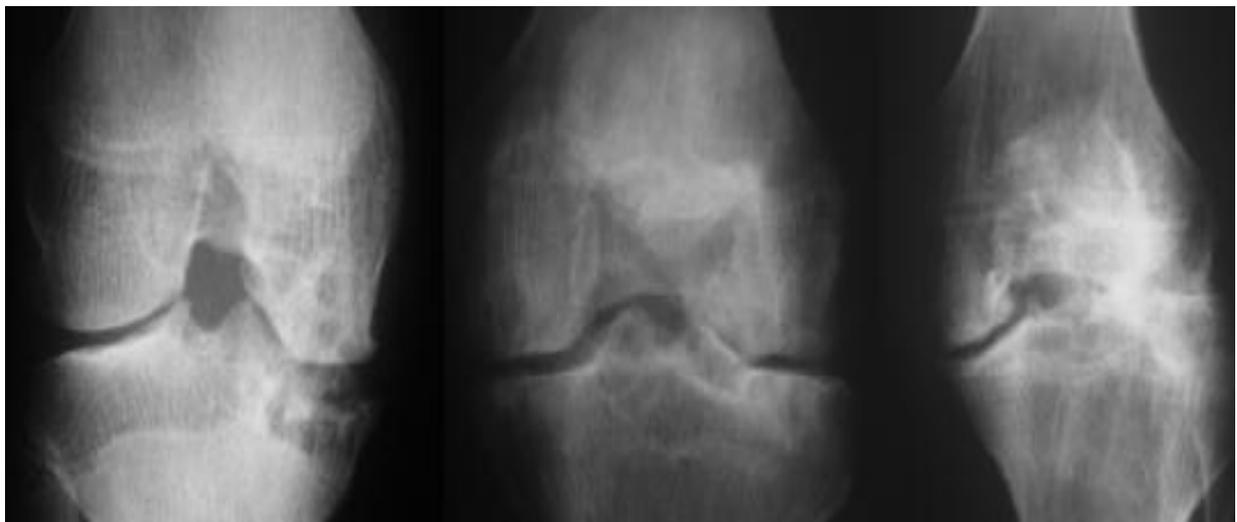


Figura 10. Imágenes radiológicas de los distintos grados de daño articular

Imagen cedida por el Hospital Universitario La Fe de Valencia

2.4 EXPLORACIÓN CLÍNICA DE LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

2.4.1. VOLÚMENES ARTICULARES

Se valorará el concepto de hinchazón articular, que se corresponde con la inflamación o sinovitis. Para ello, es útil comparar el lado afecto con el contralateral (figura 11). Podemos medir el perímetro de la articulación con una cinta métrica y tomarlo como referencia para sucesivas exploraciones. Previo a la medición, es conveniente “palpar”, para comprobar si existen diferencias de temperatura respecto a la región articular contralateral. El aumento de temperatura local, por sí mismo, ya es significativo de inflamación. Asimismo, la experiencia en la palpación proporciona detalles sobre las características de la membrana sinovial y su contenido, en el caso de que existiera derrame articular.



Figura 11. Aumento del volumen articular en rodilla derecha tras traumatismo en un paciente con hemofilia moderada

El examen de una articulación hinchada y caliente, que presenta limitada la movilidad y en la que, además, el paciente refiere dolor, es característica de un “derrame articular”. Su palpación permite apreciar signos inequívocos, como el “signo de la tecla” (en la rodilla) o el “signo del cubito de hielo” (al presionar la rótula) o la sensación de “peloteo” u “oleada” (cuando palpamos ambos lados de la articulación).

En un paciente hemofílico, el “derrame”, si el proceso es agudo, presumiblemente se corresponderá con una hemartrosis, sin embargo, es conveniente realizar un diagnóstico diferencial con la sinovitis aguda (líquido sinovial con mayor o menor componente inflamatorio reactivo) y con la monoartritis infecciosa.

La disponibilidad de tener un ecógrafo en el momento de la exploración, nos proporciona evidentes ventajas en el diagnóstico clínico; no obstante, el único diagnóstico de confirmación del hemartros es la artrocentesis, con la que obtendremos “sangre” (hemartrosis) o “líquido sinovial” (sinovitis) de características inflamatorias o infecciosas. La artrocentesis nos ofrece también ventajas terapéuticas como evacuación de la sangre acumulada y la posibilidad de administrar corticoides intraarticulares que produzcan una reducción de la inflamación.



Figura 12. Aumento de volumen articular en hemartrosis aguda de rodilla

2.4.2. VOLÚMENES MUSCULARES

Valoraremos la atrofia muscular. Podemos utilizar una cinta métrica para medir la circunferencia (circometría) en referencias anatómicas concretas de los vientres musculares comprometidos (figura 12). Es útil la comparación con el lado contralateral para apreciar el aspecto y las diferencias de contorno (figura 13).



Figura 13. Diferencia de volumen muscular a nivel del cuádriceps en un paciente hemofílico grave

2.4.3. MOVILIDAD ARTICULAR

Nos permite medir el porcentaje de déficit de movilidad articular, la contractura en flexo, la pérdida de flexión o la pérdida de extensión. Para todo ello, es necesario la utilización de un goniómetro y cierta experiencia en su manejo.

Hay que diferenciar el movimiento activo (el que realiza el paciente sin ayuda) del movimiento pasivo y pasivo forzado. Hay que considerar que, dependiendo de la condición física del individuo, la masa muscular del bíceps en el codo y de la musculatura isquiotibial en la rodilla, dificulta completar los recorridos articulares sin forzar los mismos.



Figura 14. Goniómetro articular

La medición se realiza mediante el goniómetro (figura 14) y permite conocer el recorrido útil y valorar los porcentajes de pérdida respecto al total del recorrido normal y también, al valorar los grados de flexión y de extensión, la contractura en flexo (para codo y rodilla) y en equino (para tobillo).

2.4.4. ALINEACIÓN ARTICULAR

Requiere igualmente el uso de goniómetro. Establece la deformidad axial y su compromiso con el “pinzamiento articular”.

Las deformidades de la rodilla y el tobillo (varo/valgo) comprometen la articulación, al “pinzar” el espacio articular, aceleran el proceso degenerativo, son causa de dolor precoz y pueden requerir cirugía (osteotomía y/o prótesis).

Las deformidades del codo son menos limitantes aunque también interfieren en la funcionalidad; sin embargo, es menos frecuente la necesidad de cirugía.

2.4.5. ESTABILIDAD FUNCIONAL ARTICULAR

La estabilidad de una articulación se valora mediante el examen de las estructuras pasivas (ligamentos) pero también evaluando la integridad del resto de elementos que constituyen las posibilidades de movilidad. Generalmente el término inestabilidad designa una perturbación de la función articular, referida por el paciente cuando se realiza la anamnesis y sin que necesariamente exista una causa específica.

Es un signo funcional, es decir, altera las posibilidades de realizar las actividades consideradas como normales en la población sana. Es correcto señalar la inestabilidad como una sensación subjetiva que nos refiere el paciente para expresar molestias, inseguridad, debilidad o fallos de la función.

Algunos protocolos consideran la inestabilidad tan sólo como “laxitud” ligamentosa, pero el concepto incluye la repercusión en la función y exige valorar, además de la integridad y estado de los ligamentos, el resto de estructuras que intervienen en la articulación.

Dojcinovic señala las diferencias entre laxitud e inestabilidad al igual que explica los conceptos de “estabilidad pasiva”, dependiente de las estructuras cápsulo-ligamentosas, y la “estabilidad activa”, basada en la coordinación muscular. La posibilidad de una hiperlaxitud fisiológica también debe ser considerada como factor de riesgo en el paciente hemofílico.

2.4.6. CREPITANTES ARTICULARES

La presencia de crepitantes en la movilización de articulaciones, se atribuye a procesos degenerativos.

En la población general a partir de los cuarenta años, es habitual que aparezcan crepitantes en las articulaciones de carga, principalmente en

rodillas. Su exploración es sencilla y normalmente es el propio paciente el que refiere sufrirlos. Los podemos percibir colocando la palma de la mano en la articulación y solicitando su movilidad.

Otros procesos degenerativos, relativamente frecuentes en población joven, como es la “condromalacia”, también pueden provocar la aparición de crujidos articulares.

2.4.7. DOLOR

Para su exploración es importante interrogar al paciente de forma protocolizada, sobre cada una de las articulaciones. Nos referimos al dolor articular no en episodios de hemartros (la hemartrosis se constata pero no se puntúa en el formulario de artropatía).

Es importante intentar cuantificar el dolor de la forma más objetiva posible. Para ello utilizamos la escala EVA (validada internacionalmente).

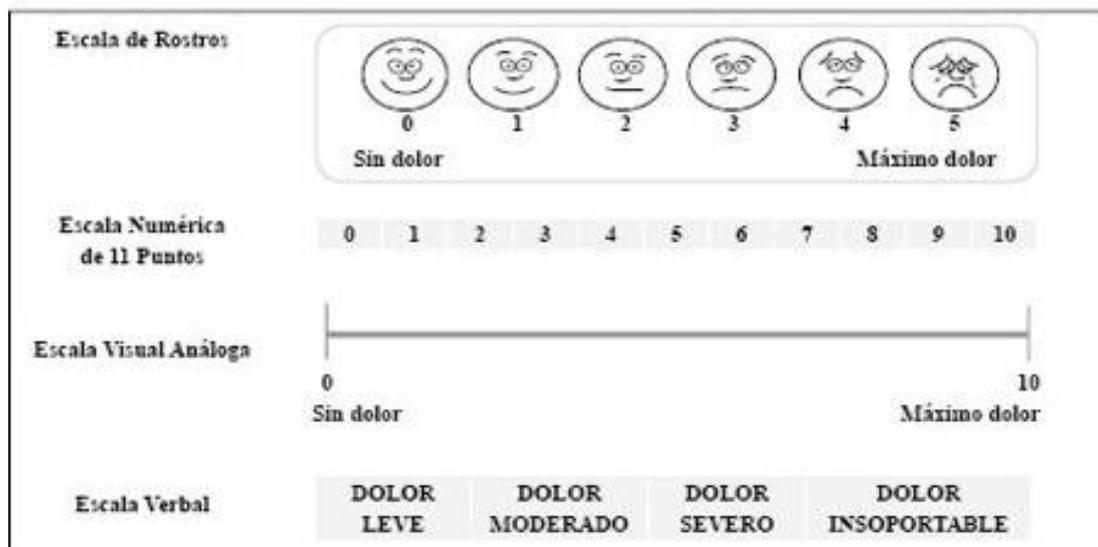


Figura 15. Escala EVA del dolor

El dolor es, posiblemente, el síntoma más característico de los procesos artrósicos y uno de los de mayor incidencia y prevalencia en consultas médicas generales. En las complicaciones derivadas de la hemofilia el dolor afecta a la calidad de vida y representa una de las principales causas de discapacidad⁶⁸.

Conscientes de la subjetividad del concepto de dolor, es necesario ser “rigurosos” cuando preguntamos al paciente sobre su “dolor”, es decir, el paciente, por ejemplo, puede señalar que “no le duele la rodilla”, sin embargo, cuando se le pregunta respecto a actividades tales como subir o bajar escaleras o correr, contestan que, prácticamente, ni suben ni bajan escaleras y evitan la carrera. Esto ha motivado que algunos protocolos diferencien el dolor en reposo del dolor en actividad, pero las “preguntas” son las mismas y las respuestas se resumen en cuatro conceptos: no dolor, dolor ligero, moderado o intenso.

Tanto Gilbert como Colorado utilizan para el dolor un cuestionario sencillo y concreto, con puntuaciones similares. Aunque Gilbert separa la valoración del dolor de la valoración global y Colorado dobla la puntuación al valorarla en reposo y en actividad e incluirla en el “Score global”.

2.4.8. BALANCE MUSCULAR (FUERZA)

Se define como valoración de la función articular explorando la capacidad de ejercer fuerza en movimientos analíticos de flexo-extensión y pronosupinación.

Se acepta una valoración de 0 a 5 puntos para determinar el grado de afectación a partir de tres conceptos clave:

- A) La normalidad, correspondería al valor 5. En la valoración de la artropatía hemofílica se corresponde con el “0” puesto que ausencia de puntos implica normalidad.

- B) El déficit absoluto o imposibilidad de contracción muscular, que se corresponde con el valor 0 (en la valoración de la artropatía se corresponde con la máxima puntuación de cada uno de los “scores”).
- C) La posibilidad de completar el recorrido articular venciendo, exclusivamente, la fuerza de la gravedad, valor 3 (en los scores de la artropatía hemofílica se corresponde aproximadamente con una puntuación intermedia).

2.4.9. ORTESIS

Evaluar o no la necesidad de una ayuda ortésica.

Se define una ortesis como un sistema, dispositivo o aparato que ayuda o mejora una función fisiológica o compensa, impide o corrige una disfunción. Generalmente se relaciona con las articulaciones, el movimiento y la calidad de vida.

El concepto de estabilidad, protección y refuerzo de la articulación, va unido a la terapéutica y profilaxis de episodios hemorrágicos en el paciente hemofílico.

Es habitual que cuando una articulación sufre una hemartrosis se inmovilice con una férula de yeso o una ortesis (cadera, rodillera o tobillera), de acuerdo a este criterio es muy posible que casi todos los pacientes afectados de hemofilia grave obtengan puntuación positiva en este aspecto.

Con relación a este concepto resulta difícil que cualquier paciente hemofílico no haya precisado, al menos ocasionalmente, una inmovilización (férula) en un hemartros o utilizar ortesis como “medida de refuerzo” y esto, literalmente, implica una puntuación positiva en relación con la artropatía. Gilbert también señalaba su uso, sin puntuarlo,

recomendando consignar una letra al final de la evaluación y señalando dispositivos específicos en caso de que se precisaran ayudas para la marcha:

B: Brace or orthosis (compresivos y férulas)

C: Cane (bastones)

CR: Crutches (muletas)

WC: Wheelchair (silla de ruedas)

2.4.10. MARCHA

Consiste en evaluar los problemas de la marcha en relación con la artropatía de miembros inferiores.

Es obvio que este aspecto, la valoración de la marcha, solo es aplicable, en el caso de la hemofilia, a las articulaciones de rodillas y tobillos (aunque lesiones de cadera también plantean problemas). Aún es más, resulta difícil aplicarlo a una articulación concreta, es decir, si tan sólo hay afectación de una rodilla parece lógico señalarlo, pero cuando dos articulaciones están afectas, ¿cómo justificamos que la “cojera” puede ser debida a la rodilla o al tobillo?

2.5 DIAGNÓSTICO: ECOGRAFÍA FRENTE A RM

2.5.1. ECOGRAFÍA

Clásicamente, el diagnóstico y control de las hemartrosis y los hematomas musculares se lleva a cabo mediante la evaluación clínica de la tumefacción, el dolor, la movilidad y la fuerza. El factor suele aplicarse cada 12 - 24 horas, hasta que cesan los síntomas, pero el cese de la sintomatología clínica no garantiza la normalización de la estructura articular y, con relativa frecuencia, el resangrado se produce al poco de reiniciar la actividad física, lo que puede dar lugar a la típica “articulación diana”. Presumiblemente, un control más exhaustivo, es decir la vigilancia ecográfica de la normalización de la estructura y el mantenimiento de la terapéutica sustitutiva hasta conseguir esa normalización, influiría positivamente sobre la artropatía hemofílica.

En los últimos años, la ecografía musculoesquelética ha mostrado su excepcional utilidad y constituye una herramienta diagnóstica de primer orden en las lesiones de partes blandas: tendones, músculos y articulaciones. Es utilizada sistemáticamente en los procesos reumatológicos y en las lesiones deportivas; esto, claro está, refiriéndonos a problemas musculoesqueléticos⁶⁹⁻⁷⁰.

Diversas razones justifican el entusiasmo de las diferentes especialidades médicas por la técnica ecográfica, entre ellas:

- La tecnología actual aporta aparatos de alto rendimiento que proporcionan imágenes comparables a la resonancia magnética (RM).
- Es un método inocuo (no irradia, requiere muy poco tiempo exploratorio) y es muy económico.

- Es un método dinámico en tiempo real (posibilita estudiar las estructuras en movimiento) y permite la comparación con tejidos sanos.
- Ofrece posibilidades terapéuticas (sirve de guía para las infiltraciones, punciones y biopsias).
- Facilita parámetros objetivos (ecoestructura líquida o sólida, tamaños, vascularización, roturas tendinosas o musculares, calcificaciones, etc).

Refiriéndonos a los problemas específicos de la hemofilia, la ecografía permite confirmar la presencia de un hemartros y su evolución, valorando su curación o resangrado. Ecográficamente puede apreciarse la sinovial inflamada en sus diferentes fases. También es posible visualizar y valorar el cartílago y su deterioro. Respecto a los hematomas, la imagen nos permite determinar el tamaño, localizar el músculo o músculos afectados y comprobar su función, posteriormente podemos valorar la evolución, su posible encapsulamiento y la vascularización, con el evidente riesgo de pseudotumor⁶⁹⁻⁷⁰.

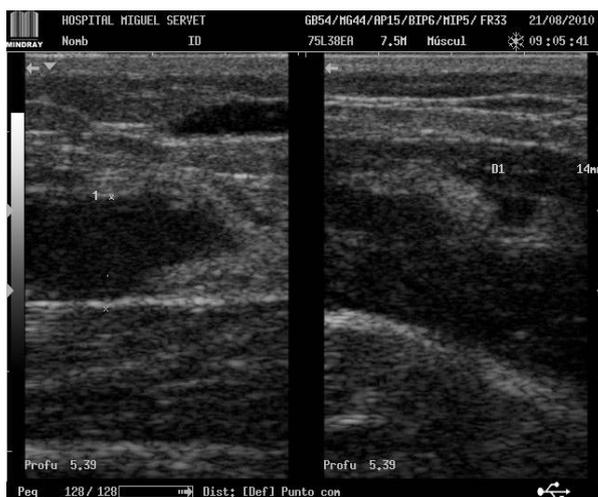


Fig 16. Hematoma a nivel del cuádriceps izqdo

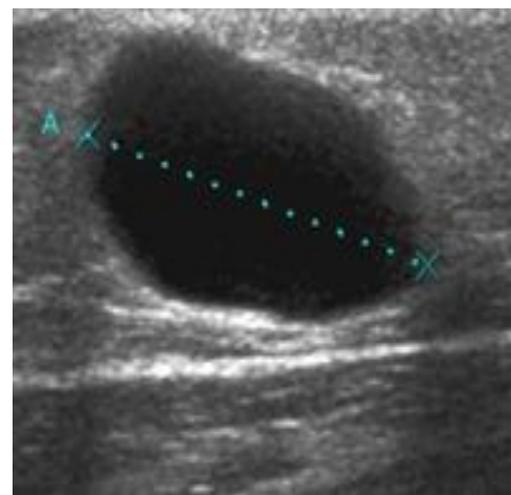


Fig 17. Hematoma próximo a tibia

En resumen, para el hematólogo, se trata de objetivar un problema grave y avalar las decisiones terapéuticas: las relacionadas con la continuidad o cese del tratamiento específico de factor y las pautas de fisioterapia relacionadas con la recuperación funcional.

- ***Generalidades sobre la ecografía***

La obtención de imágenes mediante ecografía se basa en la utilización de un sonido de alta frecuencia emitido y posteriormente captado por una sonda o transductor. La onda sonora atraviesa los diferentes tejidos y en cada uno de ellos, dependiendo de sus características, se producen “ecos” que se transforman en señales eléctricas, que interpreta un ordenador, dando lugar a imágenes que identifican la morfología de nuestro cuerpo.

Dependiendo de la frecuencia y características del transductor se consiguen diferentes profundidades y campos exploratorios. Las sondas lineales para el estudio de las estructuras musculoesqueléticas son generalmente multifrecuencia, de 5 a 10 MHz. La frecuencia permite que la profundidad explorada varíe entre 0,15 y 7 cm.

En los ecógrafos de clínica básica, las imágenes se obtienen en modo bidimensional, modo B, en escalas de grises que identifican las estructuras anatómicas. Los aparatos actuales son digitales y la imagen (valorada, medida y archivada) se transfiere con facilidad a la historia clínica lo que nos permite el control evolutivo de forma objetiva.

Los conceptos básicos para la interpretación de la imagen exigen un vocabulario mínimo. Las imágenes negras, “anecoicas”, se deben a la ausencia de ecos, traducen el paso del sonido por un medio líquido (por ejemplo la sangre). Las imágenes blancas, “hiperecoicas”, implican la

reflexión del sonido al chocar contra estructuras “duras”, el hueso (por su importante contenido en calcio). Cuando el haz de ultrasonidos atraviesa las estructuras anatómicas, en función de sus componentes (elementos celulares y agua), obtenemos imágenes más o menos brillantes, hiper o hipoecoicas, y de formas concretas.



Figura 18. Imagen anecoica (hematoma)



Figura 19. Imagen hiperecoica (rótula)

La piel se corresponde con una línea de pocos milímetros regular e hiperecoica, la grasa subcutánea tiene una estructura más irregular, gris hacia negro, su espesor y estructura depende del sexo, obesidad y región explorada.

El músculo, cortado longitudinalmente, tiene un aspecto denominado “en pluma de ave” y está delimitado por una línea hiperecoica, que se corresponde con el tejido conjuntivo (epimisio) que cubre el músculo, las líneas blancas que se encuentran en el interior corresponden al perimisio que engloba los haces musculares.

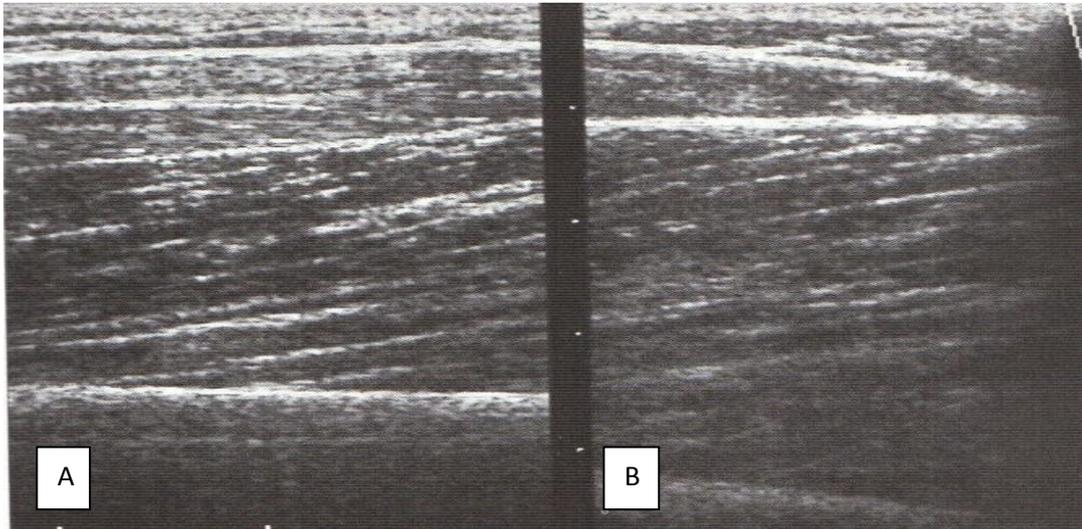


Figura 20. Imagen “en pluma de ave”. Músculo de características normales cortado longitudinalmente. A) Músculo en relajación. B) Músculo en contracción

En las pequeñas lesiones hemorrágicas, que con frecuencia afectan al paciente hemofílico, la imagen negra (hipoecoica o anecoica) correspondiente al derrame “separa” estos haces y en conjunto observamos una estructura diferente y, por supuesto, aumentada de tamaño.

El hueso se observa como una línea regular blanca hiperintensa que refleja totalmente los ecos. Nos sirve de referencia anatómica y, en relación con la hemofilia, es extremadamente importante comprobar la proximidad del hematoma a la línea cortical, por el riesgo de que los vasos neoformados en el intento de reabsorción del hematoma, afecten al hueso y puedan dar a un pseudotumor hemofílico.

Arterias y venas tienen la misma forma circular (en el corte transversal): una línea ecogénica (la de la circunferencia), rodea una imagen negra (sangre). La visualización de la arteria permite observar su latido y además, presionando con la sonda, podemos comprobar cómo la vena se deprime con facilidad y la arteria necesita mayor presión para modificar su volumen. Resulta una

imagen interesante porque permite comparar con un hematoma reciente.

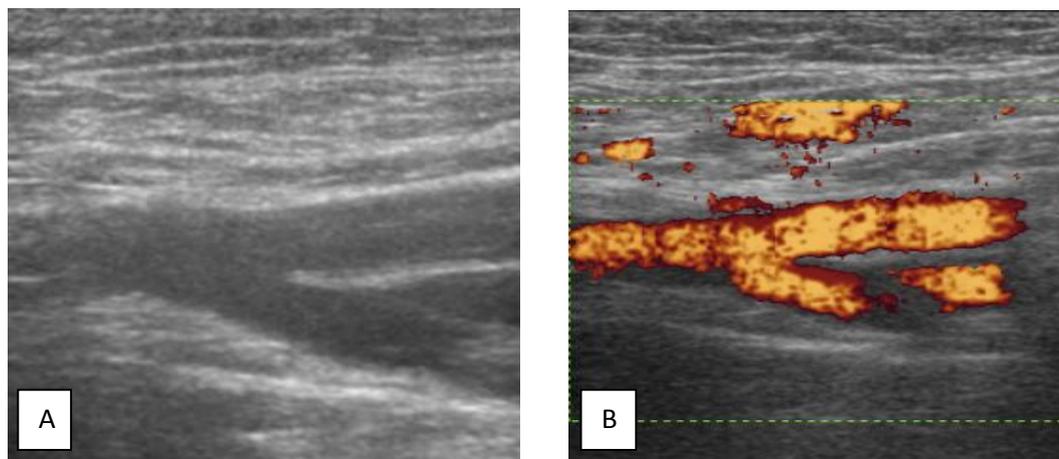


Figura 21. A) Imagen de bifurcación de una arteria. B) Misma imagen mediante uso de técnica Doppler. Imagen tomada en Hospital Universitario La Fe de Valencia

En cuanto a los tendones, la otra estructura interesante como referencia para valorar las lesiones comunes del paciente hemofílico, se observan como cordones en cuyo interior se visualizan unas líneas paralelas. Los tendones tienen una propiedad ecográfica para reconocerlos, se denomina anisotropía, y es que, para obtener una buena imagen, es necesario que el haz de ultrasonidos incida perpendicularmente sobre el eje del tendón. En hemofilia usamos los tendones cuadriceps y tibial anterior como referencia para el estudio de hemartros en rodilla y tobillo.



Figura 22. Imagen de tendón de características normales

- ***La ecografía en las lesiones más comunes del paciente hemofílico***

Los hematomas superficiales, en ocasiones son extremadamente aparatosos, pero frecuentemente no precisan administración de factor, tan solo cuidados físicos. La ecografía nos permite determinar el tamaño y las estructuras que compromete, valorando la evolución, el posible resangrado y también el posible encapsulamiento, en cuyo caso sí que requeriría cuidados especiales⁶⁹⁻⁷⁰.

Los hematomas musculares requieren una atención especial. Primero es importante conocer el músculo o músculos a los que afecta el hematoma, con ello aseguramos la inmovilización de la función que corresponda. La ecografía nos permite valorar su extensión y profundidad, aspecto este último suficientemente importante, primero por el riesgo que implica la cercanía al hueso (riesgo de pseudotumor); segundo por el clásico tratamiento del frío local. El efecto terapéutico de las bolsas de hielo se consigue, como máximo, a una profundidad de un centímetro y medio, por tanto, si la profundidad es mayor, el frío no ofrece resultados útiles.

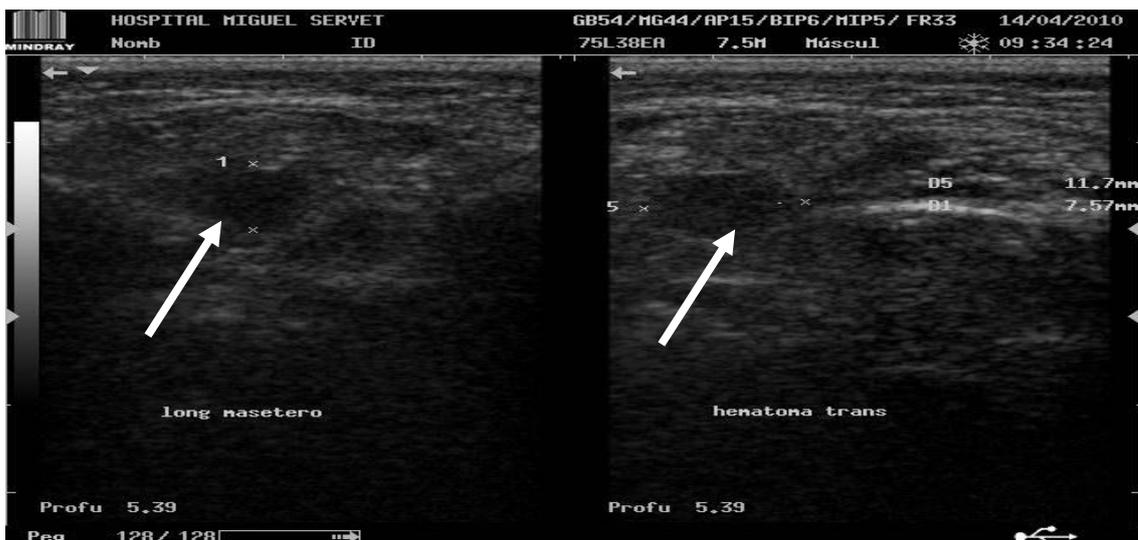


Figura 23. Hematoma superficial a nivel del masetero izquierdo

En el control evolutivo de un hematoma muscular, el apoyo ecográfico es muy importante para autorizar la movilidad o la carga. El dolor que puede referir un hemofílico, cuando es autorizado a moverse después de haber estado en reposo por culpa de un hematoma muscular, puede ser el resultado de un resangrado, cuya objetivación sólo es posible mediante la imagen^{69,70}.



Figura 24. Gran hematoma localizado a nivel del cuádriceps pierna izquierda

El hemartros, sangre en el interior de una articulación, se visualiza como una imagen negra, anecoica, situada en el espacio articular, que desplaza en mayor o menor medida las estructuras externas. En el tobillo puede observarse un “abombamiento” que empuja al tendón del tibial anterior. En la rodilla se observa igualmente la “ocupación negra intraarticular”, en el fondo de saco cuadrícipital y que también empuja al tendón.



Figura 25. Control de un hematoma de 14 días de evolución a nivel del saco cuadricepital de rodilla izquierda

La importancia de las decisiones terapéuticas respecto al hemartros, justifican sobradamente evaluar con ecografía la persistencia del derrame intraarticular.

- ***Sinovitis: gradación***

La presencia de sangre articular desde el primer episodio, representa la alteración del cartílago y de la membrana sinovial, estructuras ambas cuya lesión dará lugar a la artropatía hemofílica.

La sinovitis crónica es la principal causa del hemartros de repetición, la hipertrofia sinovial, su posterior hiperplasia, origina un incremento de la vascularización en el plexo subsinovial con incremento del riesgo hemorrágico. Vasos neoformados que sangran con facilidad ante mínimos traumatismos, es decir, tan sólo el “esfuerzo” de una genuflexión, subir escaleras o incluso caminar por terrenos no llanos, puede desencadenar un nuevo hemartros.

Mediante la ecografía, podemos diferenciar diferentes grados de sinovitis y según esto, decidir la conducta terapéutica a seguir.

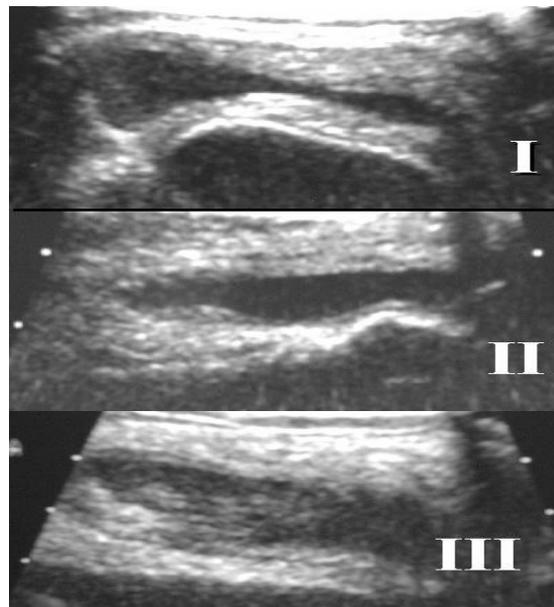


Figura 26. Gradación de sinovitis acorde a la imagen ecográfica
Imagen cedida por el Hospital Universitario La Fe de Valencia

La ecografía en el diagnóstico y seguimiento del paciente hemofílico, como se ha dicho en alguna ocasión en nuestro país, “es el fonendoscopio del futuro”. Se trata de una necesidad evidente en las consultas de coagulopatías congénitas, siempre manteniendo una estrecha colaboración con los especialistas en Radiología.

Las técnicas de imagen ultrasonográficas actuales, compiten e incluso mejoran los resultados de la RM, sobretodo en determinados momentos que se requiere una atención urgente. Mediante un ecógrafo, podemos observar en tiempo real, la presencia de líquido, el tamaño (permitiéndonos realizar un diagnóstico y un seguimiento) y la localización del proceso (intramuscular, intraarticular...) ⁶⁹⁻⁷⁰.

La ecografía musculoesquelética, es una técnica que comenzó ya en la década de los 80, aunque no fue hasta los años 90 cuando sufrió un importante apogeo, con la aparición de textos y congresos específicos sobre esta actividad.

Históricamente, podemos decir que ya en 1912, se le confirió a la ultrasonografía una aplicación eminentemente práctica con la búsqueda del Titanic. Durante la Segunda Guerra Mundial, la técnica fue evolucionando, creándose el SONAR. Posteriormente, ya en 1972, podremos hablar de un “modo bidimensional” de la imagen, apareciendo la imagen digital a finales de los años 70.

En 1976 Nowotny y colaboradores, publican en Haemostasis la que posiblemente sea la primera cita del uso de la ecografía, para el diagnóstico y control de hematomas en el paciente hemofílico; en su trabajo señalan el método como simple, rápido, indoloro y sin efectos adversos. Posteriormente, en 1977, McVerry publica en Lancet el uso de la ecografía para el control y seguimiento de hematomas intramusculares en pacientes diagnosticados de alguna coagulopatía. En 1986 Wilson, publica el trabajo “Diagnostic Ultrasound in Haemophilia”, en el que señala su experiencia y concluye la importancia de la ecografía en el diagnóstico y control rutinario de la hemorragias, en tejidos blandos en el paciente hemofílico.

La ecografía, cada vez se encuentra más introducida en nuestras vidas, sobre todo desde el punto de vista médico. La ecografía es insustituible en ginecología, cardiología, reumatología e incluso medicina deportiva.

Básicamente, un ecógrafo se compone de:

- Una sonda o transductor: que emite y recoge ondas acústicas de alta frecuencia, ultrasonidos. Utilizan una frecuencia de entre 5 y 15 MHz (7,5 MHz en aparato musculoesquelético).
- Un monitor: pantalla que nos muestra las imágenes.
- CPU: unidad de procesamiento central.

Las ondas sonoras se transforman en impulsos eléctricos que se interpretan y posteriormente se expresan en imágenes en tiempo real. Todo esto dependerá de la impedancia acústica, es decir, de la resistencia de los tejidos al paso de ultrasonidos relacionada con su densidad.

En la actualidad, como vemos, la importancia de la ecografía es un hecho. Obtenemos una imagen ecográfica como consecuencia del uso de los ultrasonidos. Los ultrasonidos se definen como sonidos de frecuencias mayores a las audibles por las personas, cuyo rango se establece entre los 16.000 y los 20.000 ciclos por segundo (hercios).

Mediante la ecografía, podemos “parar” la imagen, ver estructuras estáticas o en movimiento, solicitando la colaboración del paciente y todo ello en tiempo real.

El estudio del paciente hemofílico mediante ultrasonografía, requiere de un ambiente adecuado, una técnica explorador-dependiente que requiere práctica continuada y sobretodo tener el acceso permanente a un ecógrafo, que nos permita valorar y tomar una conducta a seguir ante un problema en ese momento determinado^{69,70}.

○ ***Nuestro ecógrafo: Ecógrafo digital portátil DP-6600***

Excelente y accesible sistema portátil de diagnóstico por imágenes.



Figura 27. Ecógrafo digital portátil DP-6600

2.5.2. RESONANCIA MAGNÉTICA

La RM, es una exploración radiológica que nace a principios de los años 80 y es una técnica que permite obtener imágenes del organismo de forma incruenta (no invasiva) sin emitir radiación ionizante y en cualquier plano del espacio.

Posee la capacidad de diferenciar mejor que cualquier otra prueba de radiología las distintas estructuras anatómicas. Pueden añadirse contrastes paramagnéticos como el gadolinio para delimitar aún más las estructuras y partes del cuerpo.

La obtención de las imágenes se consigue mediante la estimulación del organismo a la acción de un campo electromagnético con un imán de 1,5 Tesla (equivalente a 15 mil veces el campo magnético de la tierra). Este imán atrae a los protones que están contenidos en los átomos de los tejidos, que se alinearán con el campo magnético.

Cuando se interrumpe el pulso, los protones vuelven a su posición original de relajación, liberando energía y emitiendo señales de radio que son captadas por un receptor y analizadas por un ordenador que las transformará en imágenes (cada tejido produce una señal diferente).

En la RM las imágenes se realizan mediante cortes en tres planos: axial, coronal y sagital, sin necesidad de que el paciente cambie su posición. Las RM atraviesan los huesos por ello se pueden ver muy bien los tejidos blandos.

El aparato de RM estará en un lugar que esté aislado de todo tipo de campos magnéticos exteriores. Genera campos magnéticos alrededor del paciente y emite ondas de radio que se dirigen a los tejidos a estudiar. Pero es inruento y no invasivo para el paciente.

Cada "corte" precisará de 2 - 15 minutos, por ello se puede tardar en esta exploración entre 30 - 60 minutos.

○ *Preparación del paciente para el estudio*

- Suele indicarse ayuno alrededor de 6 horas antes de la exploración.
- Debe ser firmado un consentimiento escrito de aceptación de riesgos.
- No debe de llevarse objetos metálicos (anillos, collares, pendientes, etc.) en ninguna parte del cuerpo, incluso aparatos dentales móviles.
- Debe permanecer quieto durante la exploración.

○ ***Dificultades ante la realización de una RM***

- No produce dolor. Las ondas magnéticas no producen daños.
- El problema principal es la claustrofobia (sentimiento de estar encerrado), tanto por estar en un tubo cerrado como por que la máquina produce mucho ruido. Los principales problemas que pueden producirse son la claustrofobia, el mantenerse inmóvil y el ruido intenso que se produce durante el procedimiento.
- Tiempo de duración de la prueba en torno a 45 minutos.
- No se debe realizar RMN en mujeres embarazadas, ni en personas que tengan un marcapasos implantado.
- En algunas exploraciones se necesitará inyectarle un contraste en una vena durante la exploración.
- En niños pequeños, puede ser necesario usar sedación para que esté quieto durante la exploración. Esta sedación puede administrarse por boca o mediante inyección.
- Una vez finalizada la exploración puede hacerse una vida normal, sin que existan efectos secundarios.

○ ***Ventajas***

- Segura ya que no produce radiación ionizante.
- No es invasiva para el paciente.
- No produce dolor.
- Tiene una gran capacidad de resolución, generando muy buenas imágenes de los diferentes órganos y tejidos que con otras técnicas diagnósticas no eran tan completas.

○ ***Inconvenientes***

- Puede producir claustrofobia.
- El tiempo necesario para su realización.
- El ruido intenso puede llegar a ser muy molesto.
- Es relativamente cara respecto a otras técnicas de radiodiagnóstico.
- En algunos casos puede ser necesario inyectar contraste.
- Técnica incómoda para los niños.
- Dificultad para realizar seguimientos evolutivos en un corto periodo de tiempo.
- Dificultad para obtener imágenes en el momento
- No se trata de una prueba rápida.

○ ***Contraindicaciones***

- Actualmente la única contraindicación absoluta son los pacientes portadores de **marcapasos cardíacos**.
- Un caso especial es el **embarazo**. Habitualmente se intenta diferir la resonancia hasta que finalice, pero si es necesario se hará partir del primer trimestre.
- Durante el primer trimestre no se realiza, a no ser que sea estrictamente necesario para preservar la salud de la madre, sin que se haya demostrado que existe un riesgo aumentado de malformaciones o de abortos.

A continuación vemos la clasificación o “score de Denver” utilizado en RM para la clasificación de la artropatía o daño hemofílico.

HALLAZGOS MEDIANTE RM	MRI score
Articulación normal	0
Hemorragia / hemartrosis	
Leve	1
Moderada	2
Grave	3
Hiperplasia sinovial / Aumento hemosiderina	
Leve	4
Moderada	5
Grave	6
Quistes / erosiones	
1 quiste o erosión parcial de la superficie	7
> 1 quiste o erosión total de la superficie	8
Pérdida de cartílago	
Pérdida de < 50 %	9
Pérdida de > 50 %	10

Tabla 5. Clasificación de Denver en Resonancia Magnética

II

JUSTIFICACIÓN PARA LA ELECCIÓN DEL TEMA.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. JUSTIFICACIÓN PARA LA ELECCIÓN DEL TEMA

Los avances logrados en las últimas décadas en el tratamiento de la hemofilia han conseguido cambiar el curso natural de la enfermedad. En aproximadamente 50 años ha aumentado espectacularmente la esperanza de vida del paciente hemofílico, mejorando significativamente su estado ortopédico y su integración social, escolar y laboral. Todo ello no podría haberse llevado a cabo sin una mejoría paralela del tratamiento en la hemofilia.

En los últimos años la ecografía musculoesquelética ha mostrado su excepcional utilidad y constituye una herramienta diagnóstica de primer orden en las lesiones de partes blandas: tendones, músculos y articulaciones. Es utilizada sistemáticamente en los procesos reumatológicos y en las lesiones deportivas. Su indicación como diagnóstico de imagen, en la especialidad de radiodiagnóstico, abarca prácticamente todos los campos de la medicina.

En el campo de la hematología y más específicamente, de la hemofilia, el estudio y seguimiento de las personas hemofílicas mediante técnicas de imagen ultrasonográficas va ganando adeptos entre los especialistas estos últimos años.

Diversas razones justifican nuestro entusiasmo por la técnica ecográfica, entre ellas:

- 1) La tecnología actual aporta aparatos de alto rendimiento que proporcionan imágenes comparables a la RM
- 2) Es un método inocuo (no irradia), requiere muy poco tiempo exploratorio y es muy económico

- 3) Es un método dinámico en tiempo real (posibilita estudiar las estructuras en movimiento) y permite la comparación con tejidos sanos
- 4) Ofrece posibilidades terapéuticas (sirve de guía para las infiltraciones, punciones, biopsias y determinación de tiempos de tratamiento necesarios para la resolución de procesos patológicos)
- 5) Facilita parámetros objetivos (ecoestructura líquida o sólida, tamaños, vascularización, roturas tendinosas o musculares, calcificaciones, etc.)

Refiriéndonos a los problemas específicos de la hemofilia, la ecografía permite confirmar la presencia de un hemartros y su evolución, valorando su curación o resangrado. Ecográficamente puede apreciarse la sinovial inflamada en sus diferentes fases. También es posible visualizar y valorar el cartílago y su deterioro. Respecto a los hematomas, la imagen nos permite determinar el tamaño, localizar el músculo o músculos afectados y comprobar su función. Posteriormente podemos valorar la evolución, su posible encapsulamiento y la vascularización, con el evidente riesgo de pseudotumor.

En resumen, para el hematólogo, se trata de objetivar un problema grave y avalar las decisiones terapéuticas: las relacionadas con la continuidad o cese del tratamiento específico sustitutivo de FVIII o FIX y las pautas de fisioterapia relacionadas con la recuperación funcional.

2. OBJETIVOS

1. Las hemartrosis recurrentes y los hematomas que afectan al aparato locomotor constituyen el problema clínico más importante del paciente hemofílico, siendo prioritarios una adecuada profilaxis y un óptimo tratamiento. El objetivo de este trabajo es el conocimiento de las posibilidades de diagnóstico y control evolutivo de las lesiones musculoesqueléticas, mediante técnicas de imagen ecográfica.

2. Asimismo pretendemos demostrar que, realizando vigilancia ecográfica de la normalización de la estructura articular y muscular y con el mantenimiento de la terapéutica sustitutiva hasta conseguir esa normalización, conseguimos influir positivamente sobre la artropatía hemofílica. Al contrario de lo que se ha defendido clásicamente (el diagnóstico y control de las hemartrosis y los hematomas musculares se debe llevar a cabo mediante la evaluación clínica de la tumefacción, el dolor, la movilidad y la fuerza). El FVIII o FIX suele infundirse cada 12-24 horas hasta que cesan los síntomas, pero el cese de la sintomatología clínica no garantiza la normalización de la estructura articular y, con relativa frecuencia, el resangrado se produce al poco de reiniciar la actividad física, lo que da lugar a la típica “articulación diana”.

3. El uso de técnicas de imagen ultrasonográfica nos permite distinguir, valorar y realizar seguimiento de la artropatía hemofílica al igual que las técnicas de RM, pudiendo evitar así sus inconvenientes (precio, disponibilidad no inmediata, citaciones...). Asimismo nos permite poder “actuar” en tiempo real ante un problema en un momento determinado.

III
MATERIAL Y
MÉTODOS

1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

En diciembre del año 2008 surgió la idea de estudiar y analizar el grado de artropatía hemofílica mediante técnicas de imagen ultrasonográfica, que existía en aquellos pacientes con hemofilia A o B en seguimiento en la Unidad de Hemofilia de referencia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

El estudio, se ha realizado en dicho centro, con la colaboración de la Asociación de Hemofilia de Aragón-La Rioja, entidad en estrecho contacto con los pacientes y sus familias.

Planteamos un estudio observacional, descriptivo y analítico, con la recogida de datos de todos aquellos pacientes hemofílicos vivos, con edades comprendidas entre los 0 - 100 años, durante el periodo comprendido entre enero de 2009 y mayo de 2011.

En el momento en que se planteó el estudio (diciembre del año 2008) se recogieron datos demográficos de manera retrospectiva y posteriormente se les realizó seguimiento de modo prospectivo hasta Mayo del año 2011. Se trata por tanto, de un estudio ambispectivo desde el punto de vista de la recogida de información y, prospectivo desde el punto de vista del seguimiento de la población a estudio.

2. DESARROLLO DEL ESTUDIO

2.1. RECOGIDA DE DATOS

Todos los datos referentes a los pacientes en estudio se han obtenido de las siguientes fuentes:

- Revisión de las historias clínicas de los pacientes, tanto de forma manual, como a través del sistema informático “Intranet” del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.
- Documentos de registro domiciliario de la historia hemorrágica y el consumo de factor facilitados por la familia de los pacientes.
- Datos aportados directamente por los pacientes/familiares a través de la Asociación de Hemofilia de Aragón-La Rioja o en las visitas médicas realizadas.

2.2. DATOS REFERENTES A LA POBLACIÓN HEMOFÍLICA DE ARAGÓN

Durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero del año 2009 y Mayo de año 2011, se citaron a todos los pacientes hemofílicos registrados en la base de datos de la Unidad de Hemofilia del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, así como aquellos no registrados pero que se encontraban en contacto con la Asociación de Hemofilia de Aragón-La Rioja.

Se les realizó estudio clínico, radiológico y ecográfico basal, que se repetía nuevamente si presentaban algún problema puntual. Asimismo, a aquellos pacientes con un grado de hemofilia grave, se les realizó estudio radiológico mediante técnicas de Resonancia Magnética.

Se les facilitó a los pacientes la posibilidad de ponerse en contacto con nosotros a través de la Asociación de Hemofilia o directamente a través de la propia Unidad de Coagulopatías para que si presentaban un problema puntual, se pudiera llevar a cabo una reevaluación, tanto clínica como ecográfica, en las primeras 24 horas del acontecimiento.

Para cada paciente, se realizó una ficha personal que recogía los siguientes datos:

I. Datos demográficos:

- Número de historia clínica
- Nombre y apellidos
- Domicilio
- Fecha de nacimiento
- Teléfono de contacto

II. Datos médicos:

- Tipo de hemofilia: A o B
- Grado de hemofilia⁴⁰:
 - Leve: nivel de factor deficitario (VIII/IX): > 5 %
 - Moderada: nivel de factor deficitario: 2 – 5 %.
 - Grave: nivel de factor deficitario: < 2%
- Fecha del diagnóstico
- Carácter de la hemofilia:
 - Familiar: existencia de más de un paciente hemofílico, vivos o fallecidos, en la familia

- Esporádico: existencia de sólo un paciente, vivo o fallecido, en la familia
- Peso y Talla
- Serologías
- Articulación diana: si la presentaban o no
- Antecedentes médicos o quirúrgicos
- Otras medicaciones administradas de forma continuada

III. Test diagnósticos:

- Actividad del factor deficitario en la fecha de la consulta de evaluación
- Presencia de inhibidor
- Tratamiento administrado: si precisaba (de carácter puntual, profilaxis...)

IV. Evaluación de la zona articular:

- *Score* radiológico de compromiso osteoarticular de Pettersson y cols: realizamos estudio radiológico simple de articulaciones de carga (rodillas y tobillos). Los *ítems* estudiados fueron: osteoporosis, ensanchamiento epifisario, irregularidad de superficie articular, ensanchamiento articular, formación de quistes subcondrales, erosión en márgenes articulares, incongruencia articular y deformación articular.
- *Score* clínico de Gilbert: realizamos valoración clínica de diversos parámetros como hinchazón, atrofia muscular, deformidad axial, crepitación, grado de movilidad, contractura en flexión, inestabilidad, dolor en actividad y dolor en reposo.

- Técnicas de imagen ultrasonográficas realizadas en articulaciones de carga (rodillas y tobillos), así como en aquellas regiones musculoesqueléticas sugestivas de posible alteración, especificando la fecha de realización, así como si existían alteraciones significativas.
- Procesos hemorrágicos agudos: desarrollamos una tabla para cada paciente en donde valorábamos la localización del sangrado, la fecha del proceso hemorrágico, si fue precisa la administración añadida de factor, dosis y tiempo necesario de tratamiento.
- Complicaciones articulares: desarrollo de hemartros o hemorragias intraarticulares agudas o crónicas en cada una de las articulaciones estudiadas, así como la presencia de sinovitis o pseudotumores secundarios a un proceso hemorrágico previo. Todo ello se recogía en otra tabla creada específicamente para el desarrollo de este trabajo.

El “episodio hemorrágico” se contabilizaba cada vez que se realizaba el diagnóstico de un nuevo sangrado, ya fuera diferente al previo o recidiva del mismo, que ocurriera espontáneamente o tras un traumatismo. Contabilizamos todos los episodios hemorrágicos y confirmamos que todos han requerido administración de tratamiento.

- RM: solicitamos RM de rodillas y tobillos a todos aquellos pacientes diagnosticados de hemofilia grave, ya tuvieran o no antecedentes de clínica hemorrágica a nivel articular.

2.3 DATOS REFERENTES A REGIMENES DE TRATAMIENTO ADMINISTRADOS

2.3.1. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO A DEMANDA

Se define como aquél administrado tras la aparición de un sangrado.

- Fecha en que se administró la primera infusión de tratamiento sustitutivo
- Nombre comercial del tratamiento sustitutivo
- Dosis y frecuencia de la dosis administrada
- Periodo de tiempo durante el que los pacientes han recibido tratamiento a demanda: tiempo comprendido desde el diagnóstico del problema hemorrágico hasta la verificación ecográfica de la resolución del cuadro

2.3.2. PROGRAMA DE PROFILAXIS

Se entiende como profilaxis o tratamiento continuado, la administración intravenosa regular de concentrado de factor a dosis de 25-40 IU/Kg de peso, tres veces por semana en hemofilia A y la misma dosis, dos veces por semana en hemofilia B, con el objetivo de mantener los niveles de FVIII o IX por encima de 0.01 UI/ml o > 1 % de factor deficitario^{71,72}

- Edad de inicio
- Periodo de seguimiento en nuestro centro, especificando si se comenzó con régimen de profilaxis tras una primera hemartrosis
- Tipo de profilaxis administrada⁷³

- ***Profilaxis primaria***

- Profilaxis primaria determinada por la edad: tratamiento continuado de larga duración iniciado antes de los dos años de edad y antes de cualquier evidencia clínica de hemartrosis
- Profilaxis primaria determinada por la primera hemartrosis: tratamiento continuado de larga duración iniciado antes de la aparición de daño articular (presumiblemente definido como no haber sufrido más de una hemartrosis), independientemente de la edad de inicio

- ***Profilaxis secundaria***

Tratamiento continuado de larga duración que no cumple los criterios de profilaxis primaria

- ***Aspectos relacionados con la administración de profilaxis***

- Nombre comercial del factor utilizado
- Pauta de profilaxis administrada: dosis y frecuencia
- Lugar de administración: domicilio o centro médico
- Dosis suplementarias: cantidad y motivo de su administración

2.4. SEGUIMIENTO PERIÓDICO DE LOS PACIENTES HEMOFÍLICOS EN NUESTRO ESTUDIO

A lo largo del seguimiento llevado a cabo en nuestro centro, a cada paciente se le ha realizado controles médicos periódicos en la Unidad de Hemofilia perteneciente a las consultas externas de hematología del hospital Miguel Servet de Zaragoza.

La frecuencia de dichos controles, como hemos avanzado previamente, ha dependiendo fundamentalmente de la sintomatología presentada, pues en caso de no existir ésta, ha sido suficiente la realización de un control cada 6-12 meses.

No obstante, se facilitó a los pacientes la posibilidad de ponerse en contacto con nosotros a través de la “Asociación de Hemofilia” o directamente a través de la propia Unidad de Coagulopatías para que ante la presencia de un problema agudo concreto, se pudiera llevar a cabo una reevaluación, tanto clínica como ecográfica, en las primeras 24 horas del acontecimiento. Por lo general, se reservaba una hora en nuestra consulta, de lunes a viernes de ocho a nueve de la mañana para poder atender este tipo de casos.

Pruebas habituales realizadas en los controles periódicos:

- Actualización de la historia clínica del paciente, desde la última visita realizada:
 - Registro de nuevos procesos hemorrágicos
 - Consumo de factor: dosis y frecuencia
 - Registro de incidencias
 - Registro de la evolución clínica tras la administración de factor

- Seguimiento analítico:
 - Hemograma
 - Bioquímica general con perfil hepático
 - Estudio de coagulación: incluyendo niveles de FVIII:C/FIX:C e inhibidores
 - Serologías: virus de la hepatitis A (VHA), VHB, VHC y VIH (si no estaban realizadas previamente)
 - Estudio genético (si no estaba realizado previamente)

3. TÉCNICAS UTILIZADAS PARA LA EVALUACIÓN ORTOPÉDICA Y RADIOLÓGICA DEL SISTEMA ARTICULAR

3.1. EXAMEN FÍSICO DEL SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

En las revisiones médicas practicada durante el tiempo de seguimiento, evaluamos el estado articular de todos los pacientes hemofílicos. Para ello, se ha utilizado el sistema de puntuación de Gilbert⁷⁴.

En primer lugar, realizamos una exploración física articular otorgando una puntuación máxima articular de 12 puntos en cada rodilla y en cada tobillo.

Características de la articulación	Puntaje	Rodilla D	Rodilla I	Tobillo D	Tobillo I
Hinchazón	0-2				
Atrofia muscular	0-1				
Deformidad axial	0-2				
Crepitación	0-1				
Grado de movilidad	0-2				
Contractura en flexión	0-2				
Inestabilidad	0-2				
Total					

Tabla 6. Examen físico del sistema musculoesquelético

En segundo lugar, realizamos una valoración del dolor articular, mediante una escala EVA, con puntuaciones comprendidas entre 0 y 10.

3.2. TÉCNICAS DE IMAGEN

3.2.1. RADIOLOGÍA SIMPLE

Simultáneamente, se practicó estudio radiológico simple en diferentes proyecciones de rodillas y tobillos, a todos aquellos pacientes hemofílicos con el fin de tener una imagen basal, que nos sirviera para comparar alteraciones posteriores.

Esta exploración se realizaba únicamente el primer día de evaluación de los pacientes, así como si existía algún problema puntual no visible mediante ecografía, con el fin de minimizar las radiaciones en el paciente.

En cada caso se realizó una tabla de seguimiento mediante el “*Score radiológico de Pettersson and Cols*” que evalúa el compromiso osteoarticular.

Tipo de cambio	Características	Puntaje	Rodilla D	Rodilla I	Tobillo D	Tobillo I
Osteoporosis	Ausente	0				
	Presente	1				
Ensanchamiento epifisario	Ausente	0				
	Presente	1				
Irregularidad de superficie articular	Ausente	0				
	Afectación Parcial	1				
	Afectación Total	2				
Ensanchamiento articular	Ausente	0				
	Espacio > 1 cm	1				
	Espacio < 1 cm	2				
Formación de quistes subcondrales	Ausente	0				
	Un quiste	1				
	Más de un quiste	2				
Erosión en márgenes articulares	Ausente	0				
	Presente	1				
Gran incongruencia articular	Ausente	0				
	Leve	1				
	Pronunciada	2				
Deformidad articular	Ausente	0				
	Leve	1				
	Pronunciada	2				
Total						

Tabla 7. Score radiológico de Pettersson and cols

3.2.2. RESONANCIA MAGNÉTICA

Asimismo se realizó RM en ambas rodillas y tobillos a todos aquellos pacientes diagnosticados de hemofilia grave, así como a los que hubieran tenido antecedentes de hemartrosis y/o aparición de sintomatología articular y/o hallazgos en la exploración física no justificados.

Dichos estudios fueron realizados en nuestro centro, utilizando un protocolo básico mínimo en el estudio de la artropatía hemofílica que abarca al menos dos secuencias para cada articulación. Como técnicas fundamentales utilizamos secuencia espin-eco (SE) ponderadas en T1 (TR/TE – tiempo de repetición/ tiempo de eco – de 500/20 mseg) y secuencias eco de gradiente (EG) T1(ángulo de inclinación de 70°), en proyecciones coronales y sagitales. Otras secuencias adicionales usadas fueron SE T2 (TR/TE 20000/100 mseg) y EG T2* (ángulo de inclinación de 20°).

Los parámetros a evaluar mediante RM, fueron los que se recogen en la escala de Denver creada para evaluación mediante resonancia de la artropatía hemofílica.

HALLAZGOS MEDIANTE RMN	MRI score
Articulación normal	0
Hemorragia / hemartrosis	
Leve	1
Moderada	2
Grave	3
Hiperplasia sinovial / Aumento hemosiderina	
Leve	4
Moderada	5
Grave	6
Quistes / erosiones	
1 quiste o erosión parcial de la superficie	7
> 1 quiste o erosión total de la superficie	8
Pérdida de cartílago	
Pérdida de < 50 %	9
Pérdida de > 50 %	10

Tabla 8. Escala de Denver para RM

Interpretación:

Las imágenes de RM obtenidas fueron evaluadas por los radiólogos especializados en dicha técnica de nuestro centro.

La membrana sinovial hipertrófica se visualiza como regiones de baja intensidad de señal en las secuencias ponderadas en T1. La hiposeñal persistente en las secuencias de TR largo indica la existencia de cambios crónicos por fibrosis sinovial o depósitos de hemosiderina. La presencia de regiones de hiperseñal en las secuencias ponderadas en T2 indican inflamación sinovial o presencia de líquido⁷⁵⁻⁷⁷.

El cartílago hialino normal se define con nitidez en las secuencias de eco de gradiente y se presenta como una banda gruesa, de alta intensidad de señal y de contorno suave. Las erosiones precoces del cartílago articular, se valoran adecuadamente mediante este tipo de secuencias⁷⁷.

Las alteraciones del hueso subcondral, especialmente los quistes óseos en sus fases iniciales pueden valorarse mediante RM antes de que se

visualicen en la radiografía convencional. Estos quistes se producen probablemente por sangrado intróseo^{75,78} y por fisuración del cartílago articular⁷⁹, y están favorecidos por la reabsorción trabecular del hueso subcondral secundariamente a la hiperemia existente. Pueden comunicarse con el espacio articular y se localizan en las zonas de carga. La RM permite definir el contenido de estos quistes basándose en las características de sus intensidades de señal. Así, los quistes de contenido líquido son hipointensos en las secuencias ponderadas en T1, los quistes de contenido fibroso son hipointensos tanto en T1 como en T2, y los quistes de contenido hemorrágico varían en la intensidad de su señal en función del estado de los productos de degradación de la hemoglobina⁸⁰.

Se puede observar también osteonecrosis, especialmente a nivel del astrágalo, relacionada con hemorragia intraósea o bien como consecuencia de episodios de hemorragia intracapsular que ocasionan una elevación de la presión intraarticular⁸¹.

3.2.3. IMAGEN ULTRASONOGRÁFICA

Continuando con las técnicas de imagen realizadas, nos introducimos ya en las técnicas de imagen mediante ecografía.

Utilizamos un ecógrafo digital portátil modelo DP-6600, propiedad de la unidad de coagulopatías congénitas, que contiene un disco duro de almacenamiento, así como la posibilidad de utilización de una memoria externa.

Para comenzar una correcta exploración, debemos seguir una serie de pasos básicos:

- Ajuste del ecógrafo
 - o Introducir identidad del paciente: mediante nombre, apellidos o número de historia que nos permita identificar cada caso.

- Elegir el transductor que vamos a utilizar: en nuestro caso, todas las exploraciones se realizaron mediante una sonda lineal.
 - Preseleccionar el área que vamos a inspeccionar para que el ecógrafo establezca la frecuencia más adecuada para dicha zona. La frecuencia estándar para la exploración del sistema musculoesquelético varía entre 15 y 30 megahertzios.
 - Modo bidimensional: utilizado para la exploración articular.
 - Ajustar el monitor de visualización: brillo, contraste y ángulo de visión.
 - Ajustar parámetros específicos: ganancia de la sonda, frecuencia, focos utilizados (número y posición), apertura del campo de visión y definición de escala de grises.
 - Ajustar Doppler: en nuestro caso, no disponemos de ecógrafo con sistema Doppler.
- Planos ecográficos realizados
- Rodilla: para realizar una correcta exploración ecográfica de la articulación de la rodilla, debemos tumbar al paciente en una camilla con la rodilla flexionada aproximadamente 30°.
 - Receso suprapatelar: este receso está localizado en la región craneal a la rótula o patela y por debajo del tendón del cuádriceps, entre el extremo distal del fémur y la grasa suprapatelar.

Con la sonda colocada en modo longitudinal, localizamos el fémur y vamos descendiendo hasta localizar la zona superior de la rótula.

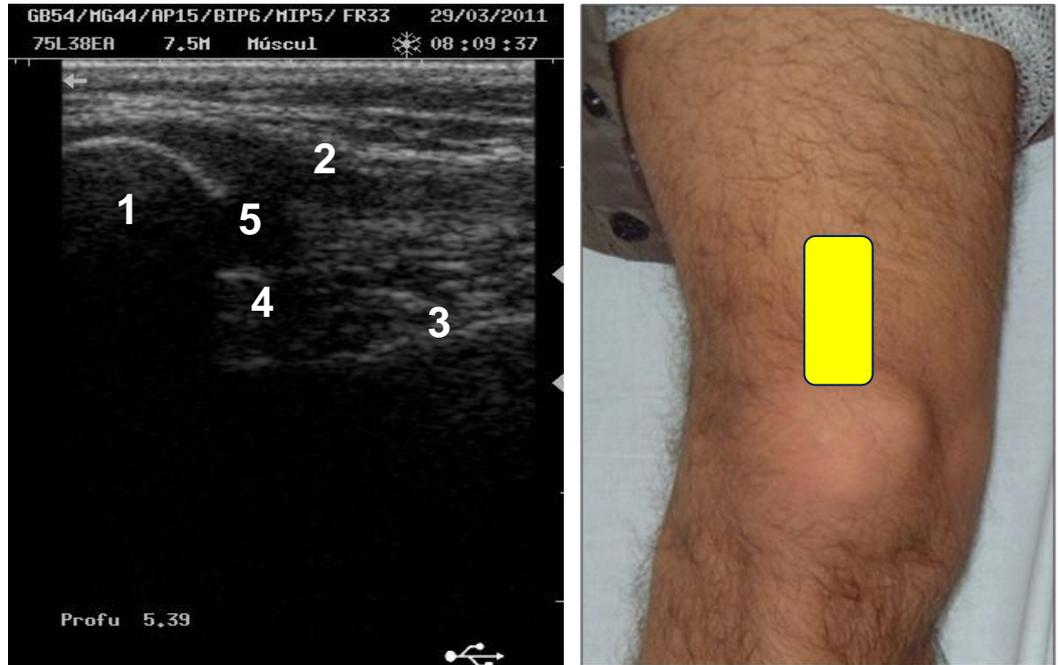


Figura 28. Exploración ecográfica del receso suprapatelar. (1) Patela o rótula. (2) Tendón del cuádriceps. (3) Fémur distal. (4) Grasa suprapatelar. (5) Receso suprapatelar

- **Recesos laterales:** una vez realizado el plano longitudinal, situamos la sonda transversalmente a nivel suprapatelar y la vamos deslizando hacia los recesos anterolateral y anteromedial (hasta localizar la articulación de la rótula con la tróclea de la tibia).



Figura 29. Exploración ecográfica del receso suprapatelar.
Sonda situada transversalmente

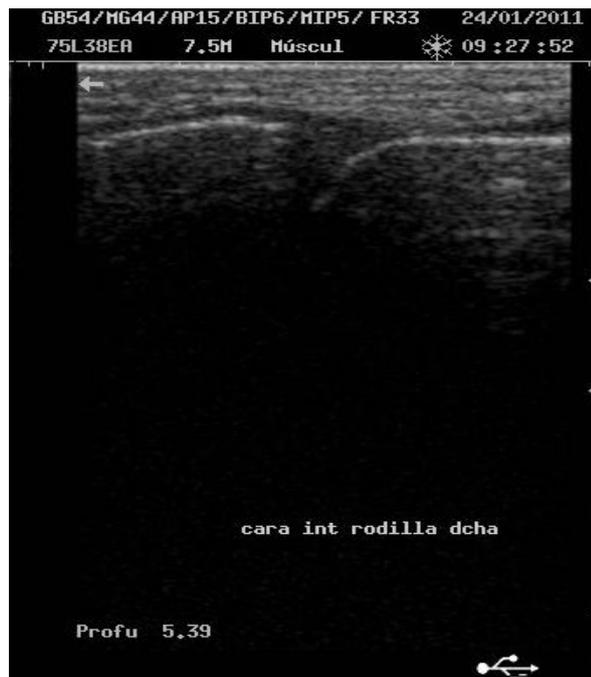


Figura 30. Exploración ecográfica del receso anteromedial



Figura 31. Exploración ecográfica del receso anterolateral

- Tobillos: para realizar una correcta exploración de la articulación del tobillo, el paciente deberá permanecer tumbado con la planta del pie apoyado en la camilla (en hiperextensión dorsal).
- Articulación tibio-astragalina: colocamos el transductor paralelo a la tibia (posición longitudinal), la localizamos y bajamos hacia el astrágalo.

1. Cúpula del astrágalo (talar dome)
2. Cuello del astrágalo
3. Cabeza de astrágalo
4. Calcáneo

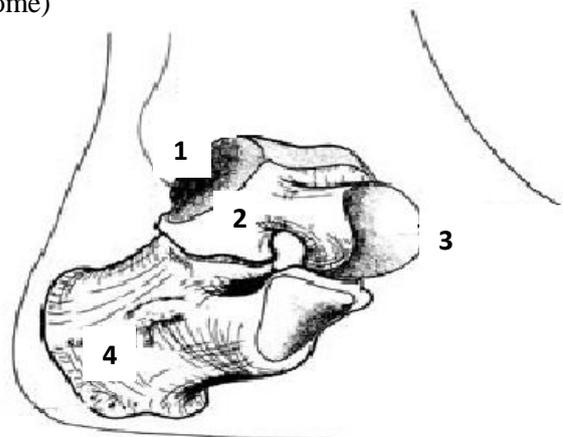
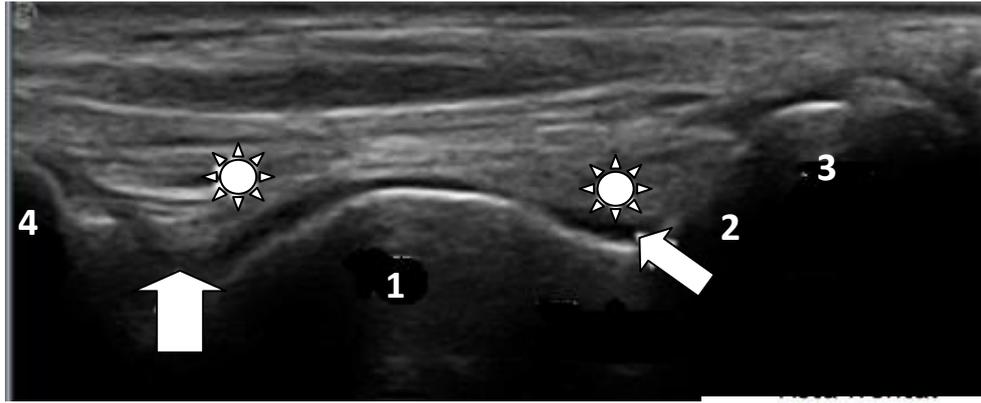


Fig 32. Articulación del tobillo



- 1. Cúpula del astrágalo (talar dome)
- 2. Cuello del astrágalo
- 3. Cabeza de astrágalo
- 4. Tibia
- *. Grasa



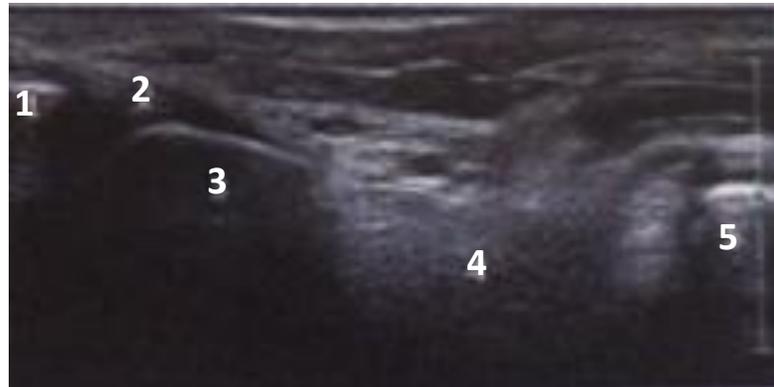
Figura 33. Exploración ecográfica de la articulación tibioastragalina

Posteriormente, localizamos la articulación tibioastragalina de forma sagital o transversal.



Figura 34. Exploración ecográfica de la articulación tibioastragalina con la sonda localizada a nivel transversal

- Articulación subastragalina: visualizar el receso existente entre el astrágalo y el calcáneo. Se trata de una zona difícilmente accesible. El pie del paciente debe estar ligeramente flexionado, con el talón apoyado en la camilla.



1. Maleolo tibial lateral
2. Ligamento
3. Astrágalo
4. Seno del tarso
5. Calcáneo

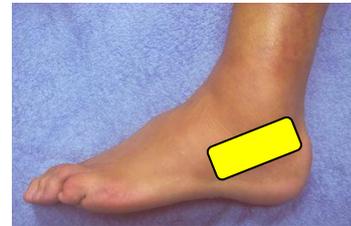


Figura 35. Exploración ecográfica de la articulación subastragalina

Analizamos los mismos parámetros que estudiamos mediante RM, observando si la articulación estudiada presentaba alteraciones, presencia de hemorragia y / o hemartrosis, presencia de hiperplasia sinovial o sinovitis, aparición de quistes óseos, erosión de márgenes articulares y pérdida de cartílago articular.

4. TÉCNICAS UTILIZADAS PARA LA DETERMINACIÓN DE LAS PRUEBAS ANALÍTICAS

4.1. DOSIFICACIÓN DE FACTORES VIII O IX COAGULANTE

Se realiza la dosificación del factor correspondiente mediante técnica coagulométrica: MÉTODO DE DOSIFICACIÓN EN UN TIEMPO.

PRINCIPIO

Basándonos en que la deficiencia de uno de los factores de coagulación del sistema intrínseco conduce a la prolongación del TTPa, para la dosificación de cada factor se medirá el TTPa de una mezcla de plasma deficiente en el factor correspondiente y plasma del paciente diluido. Dicha determinación da lugar a un tiempo de coagulación inversamente proporcional a la concentración de dicho factor en la muestra problema, en escala doble logarítmica.

La actividad del factor de la coagulación en porcentaje de la normalidad, va a ser determinada sobre una curva de referencia, la cual ha sido establecida por medio de dilución de plasmas estándar humanos o de un pool de plasmas normales mezclado con el plasma deficiente en el factor correspondiente.

REACTIVOS:

- Plasma citratado del paciente.
- Plasma estándar humano (Dade Behring, Marburg, Alemania).
- Plasma deficiente en el factor de la coagulación a estudio (FVIII o FIX) (Dade Behring, Marburg, Alemania).
- Pathromtin SL (Dade Behring, Marburg, Alemania).
- Solución de cloruro cálcico 0.025 mol/L (Dade Behring, Marburg, Alemania).

- Solución tampón de imidazol (solución con pH 7.3 de 13,6 gramos de imidazol en 1 litro de agua destilada) o solución tampón de dietilbarbituratoacetato (Dade Behring, Marburg, Alemania).
- Plasma control normal (Dade Behring, Marburg, Alemania).
- Plasma control patológico (Dade Behring, Marburg, Alemania).
- Coagulómetro BCS (Dade Behring, Marburg, Alemania).

Plasma citratado del paciente

Se extrae 4,5 ml de sangre venosa con jeringa de plástico en tubo de cristal siliconado estéril con citrato sódico 0.129 Molar (Vacutainer), proporción 9:1. Se agita el tubo para que se mezcle bien y se somete a centrifugación de al menos 1.500 revoluciones durante 10 minutos. Tras pasamos a un tubo limpio el plasma sobrenadante para posteriormente, realizar la dosificación del factor correspondiente.

Plasma estándar humano (Dade Behring, Marburg, Alemania)

Se obtiene a partir de una mezcla de citrato-plasmas provenientes de donantes sanos seleccionados. Se estabiliza con solución de tampón y se liofiliza. Para evitar una activación por contacto del sistema de coagulación, se utilizan frasquitos siliconados. Para su preparación es necesario disolverlo con la cantidad de agua destilada indicada en la etiqueta (habitualmente con 1 mL) agitando cuidadosamente (sin formación de espuma), dejar en reposo al menos 15 minutos (entre +15 y +25°C) y posteriormente, agitarlo cuidadosamente antes de usarlo.

Tras su reconstitución, se utiliza en las primeras 4 horas (mantenido entre +15 y +25°C) o puede congelarse lo más rápidamente posible en un envase hermético a - 20°C durante 4 semanas. La descongelación debe realizarse completamente a +37°C en un máximo de 10 minutos.

Posteriormente, el plasma no debe permanecer más de 2 horas entre +15 y +25°C.

Plasma deficiente en FVIII (o en su caso FIX) (Dade Behring, Marburg, Alemania)

Son plasmas humanos, liofilizados, con una actividad de factores VIII (o en su caso IX) $\leq 1\%$. Han sido obtenidos por inmunoabsorción de plasmas normales y están libres de antígenos del factor respectivo. El contenido en fibrinógeno es aproximadamente 1 g/L y la actividad de los otros factores de la coagulación viene a ser superior al 40% de la normalidad.

La presentación, en polvo liofilizado, se reconstituye en 1 mL de agua destilada y se deja reposar al menos 15 minutos (entre +15 y + 25°C) y posteriormente, se mezcla cuidadosamente por agitación suave (sin formación de espuma) antes de usarlo. Una vez reconstituido se utiliza en las primeras 8 horas si se mantiene entre +15 y +25°C o bien puede congelarse a - 20°C durante 4 semanas. La congelación del plasma debe realizarse lo antes posible en un envase hermético. La descongelación se debe hacer a 37°C en máximo 10 minutos. Posteriormente, el plasma no debe permanecer más de 2 horas entre +15 y +25°C.

Reactivo Pathromtin SL (Dade Behring, Marburg, Alemania)

Contiene una mezcla de fosfolípidos y un activador de superficie, que incubados con plasma, provoca una activación de los factores del sistema de contacto de la coagulación.

Está compuesto por partículas de bióxido de silicio, fosfolípidos vegetales, cloruro de sodio (2,4 g/l) y Hepes (14,3 g/l), presentando un pH de 7,6. Su medio de conservación es azida de sodio (< 1 g/l).

Su forma de presentación está lista para su uso, tras una breve agitación. Se agrega a temperatura ambiente (entre +15 y +25°C), por lo que debe agitarse si tras unos días el reactivo presenta sedimentación.

Es estable hasta la fecha de vencimiento de la etiqueta si se conserva cerrado entre +2 y +8°C. Tras abrir el envase, el reactivo es estable durante 2 semanas si se mantiene entre +2 y +25°C.

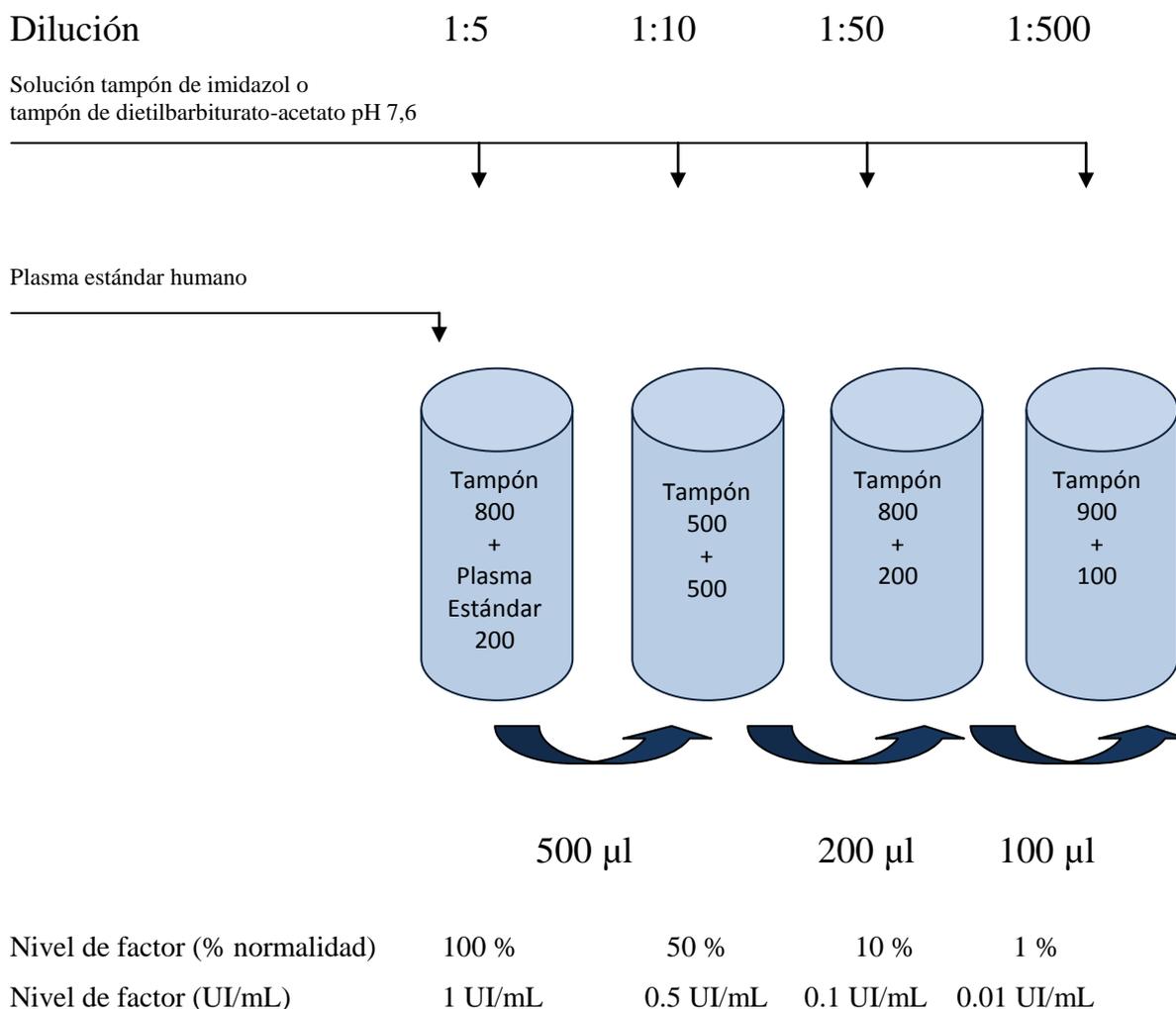
PROCEDIMIENTO:

Un plasma deficiente en alguno de los factores que forman parte del sistema intrínseco dará lugar a un TTPa prolongado. El plasma deficiente en factor de la coagulación puede utilizarse para confirmar un déficit de factor, en general, y para identificar y cuantificar un déficit de factor de coagulación en el plasma del paciente. Se analiza una mezcla del plasma deficiente en el factor correspondiente y del plasma del paciente con el TTPa, y el resultado se interpreta utilizando una curva de referencia obtenida a partir de diluciones de plasma estándar humano (Dade Behring, Marburg, Alemania) o de un pool de plasmas normal mezclado con plasma deficiente. Un plasma de paciente deficiente en un factor específico no será capaz de compensar la ausencia del factor en el correspondiente plasma deficiente en el factor de la coagulación y, por lo tanto, dará como resultado un TTPa prolongado.

Ej. Un plasma de paciente muy deficitario en FVIII, no va a compensar este factor en el plasma deficiente en FVIII, resultando en una prolongación del TTPa.

a) Preparación del curva de referencia (manual)

- Preparar diluciones con plasma estándar humano y solución tampón de imidazol o solución tampón de dietilbarbiturato-acetato, de acuerdo con el siguiente esquema:



En caso necesario se pueden preparar diluciones adicionales.

- Disponer de 4 cubetas del coagulómetro (calentado a 37°C).
 - 100 µl de plasma deficiente en el factor a determinar.
 - 100 µl de cada una de las cuatro diluciones del plasma control.
 - 100 µl de reactivo de cefaloplastina activada.
- Incubar a + 37°C durante dos minutos.
- Añadir 100 µl de solución de cloruro de calcio (calentado a 37°C).

- Activar el cronómetro o el medidor del aparato de medida de la coagulación y determinar el tiempo de coagulación.
- Graficar sobre papel doble logarítmico los tiempos de coagulación (TTPa en segundos) encontrados (ordenadas) y el correspondiente porcentaje de actividad del factor (abscisas). Finalmente, trazar una curva que pase sobre los puntos.

b) Valoración del plasma del paciente:

- Preparar diluciones con plasma del paciente y solución tampón de imidazol o solución tampón de dietilbarbiturato-acetato, de acuerdo con el esquema anteriormente descrito.
- Seguir la secuencia de pasos descritos en el apartado a), utilizando plasma del paciente en lugar de plasma estándar humano.
- Trasladar los tiempos de coagulación obtenidos sobre la curva de referencia anteriormente trazada y obtener la concentración de factor presente en el plasma del paciente.

La calibración de la curva de referencia y la dosificación de FVIII (o en su caso de FIX) se realizó siguiendo las instrucciones del coagulómetro BCS (Dade Behring, Margburg, Alemania), basadas en el fundamento previamente descrito.

4.2. DETECCIÓN DE INHIBIDORES

El método de screening utilizado para descartar la presencia de inhibidores consiste en mezclar a partes iguales plasma del paciente y plasma control e incubarlos 1 o 2 horas para el factor VIII a 37°C, o 15 minutos para el FIX. En presencia de un inhibidor, el TTPa tras incubación se prolongará comparado con el control (sin inhibidor).

En un hemofílico, el alargamiento del TTPa en dicha mezcla nos debe hacer sospechar de la presencia de un inhibidor específico frente al factor de coagulación correspondiente (FVIII o FIX).

La cuantificación de inhibidores se realiza en nuestro medio, mediante el método “Bethesda”, en el que plasma control (utilizado como fuente de FVIII es incubado con plasma del paciente sin diluir (que contiene el supuesto inhibidor) durante 2 horas a 37°C, para posteriormente determinar el FVIII residual.

Durante la incubación el inhibidor presente en el plasma del paciente reacciona con el FVIII de plasma control, disminuyendo la actividad del factor de forma lineal en función de la concentración de anticuerpos (inhibidores) en el plasma del paciente.

Una unidad de inhibidor (unidad Bethesda por mL de plasma UB/mL) se define como la cantidad de inhibidor que hace desaparecer el 50% del FVIII de la mezcla a estudio (plasma control + plasma paciente) tras dos horas a 37°C, corregido para la pérdida de FVIII que haya podido existir en la mezcla control (plasma control + Buffer).

Ej.:

Incubación 2 h

Plasma control (FVIII) + Plasma paciente no diluído \longrightarrow 25 UI FVIII/dL

Plasma control (FVIII) + Buffer \longrightarrow 50 UI FVIII/dL

FVIII residual = $25/50 \times 100 = 50 \%$, corresponde a 1 UB/mL

Ej.: si en la mezcla a estudio, el FVIII residual tras incubación es igual al 100 % del nivel de FVIII residual de la mezcla control, no existe presencia de inhibidor en el plasma del paciente.

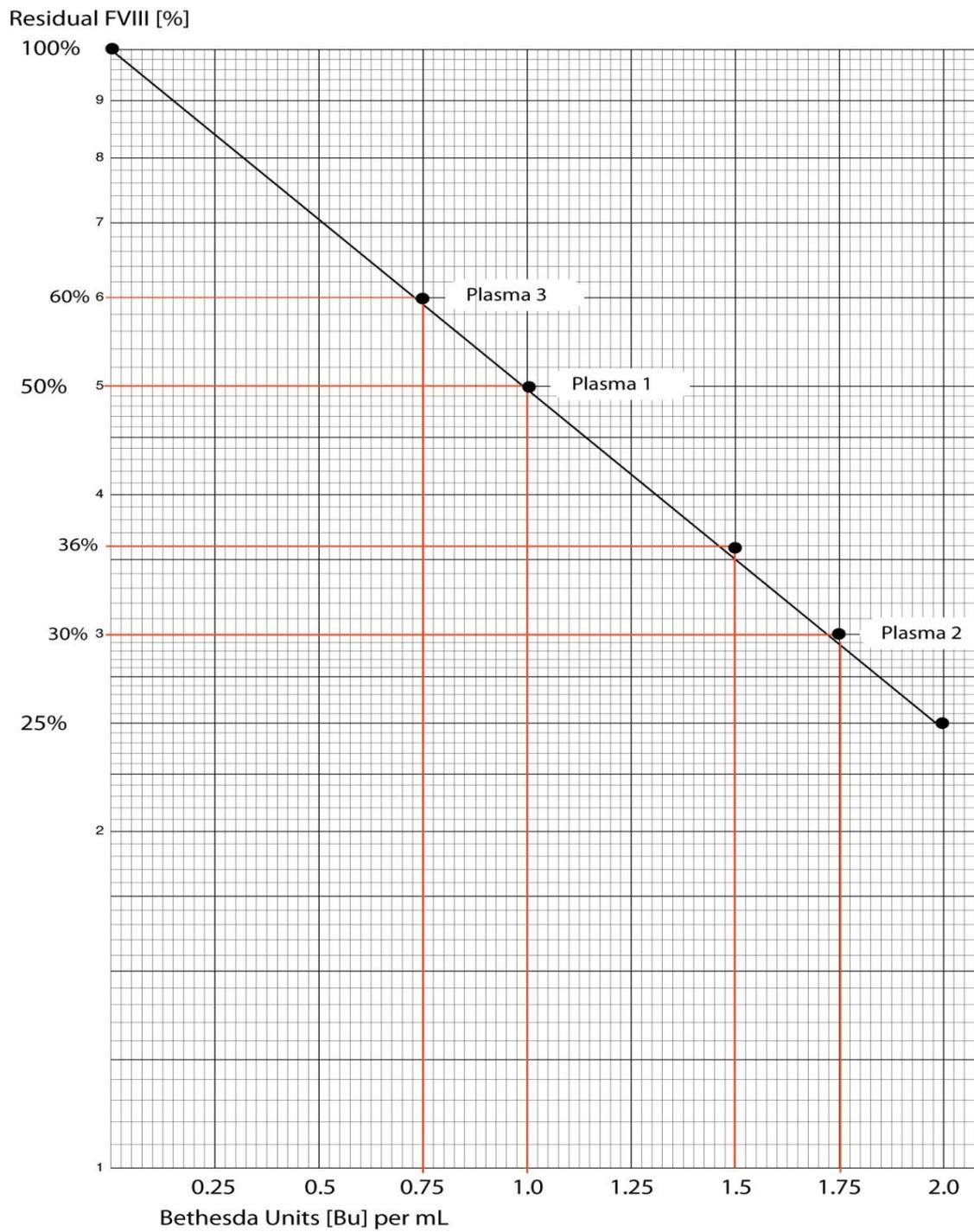


Figura 36. Unidades Bethesda

Si los valores de FVIII residual en la mezcla a estudio son superiores a un 75 % o inferiores a un 25 %, es necesario realizar sucesivas diluciones del plasma del paciente para obtener resultados más exactos.

El título de inhibidor, cuantificado en UB, se expresa como el recíproco de la dilución del plasma del paciente que reduce al 50 % la actividad del FVIII presente en la mezcla a estudio.

Ej.: si el plasma del paciente está diluído a 1/5 antes de la incubación y el FVIII residual corregido en la mezcla a estudio es 50 % (= 1 UB/mL, en plasma sin diluir), el título de inhibidor será igual a 5 UB/mL (1 x 5).

Ej.: si el plasma del paciente está diluído a 1/100 antes de la incubación y el FVIII residual corregido en la mezcla a estudio es 50 %, el título de inhibidor será igual a 100 UB/mL.

Este método se modifica para cuantificar inhibidores frente al FIX.

4.3. SEROLOGÍA VIRAL: VHA, VHB, VHC, VIH

Las determinaciones microbiológicas que se solicitaron se realizaron a través del Servicio de Microbiología de nuestro centro (Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza).

5. TÉCNICAS ESTADÍSTICAS UTILIZADAS EN EL ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para el cálculo de la prevalencia de hemofilia en Aragón ha sido necesario contar con los siguientes datos a fecha de 31 de Mayo de 2011.

- Número de hemofílicos vivos en Aragón; número de hemofílicos vivos tipo A en Aragón; número de hemofílicos vivos tipo B en Aragón.
- Número de hemofílicos vivos en la provincia de Zaragoza; número de hemofílicos tipo A en Zaragoza; número de hemofílicos tipo B en Zaragoza.
- Número de hemofílicos en la provincia de Huesca; número de hemofílicos tipo A en Huesca; número de hemofílicos tipo B en Huesca.
- Número de hemofílicos en la provincia de Teruel; número de hemofílicos tipo A en Teruel; número de hemofílicos tipo B en Teruel.
- Población de varones en Aragón
- Población de varones en la provincia de Zaragoza.
- Población de varones en la provincia de Huesca.
- Población de varones en la provincia de Teruel.

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y analítico de los datos recogidos de la población hemofílica de Aragón, de edades comprendidas entre los 0 - 100 años y más en profundidad de la artropatía hemofílica existente en el periodo de tiempo comprendido entre Enero 2009 y Mayo 2011.

Para la presentación de los resultados se han utilizado gráficos y tablas de frecuencias; en variables cuantitativas como la edad, se han calculado medidas como la media, mediana, mínimo, máximo y desviación típica; en variables cualitativas como el tipo de hemofilia, se han utilizado proporciones.

Se han realizado los siguientes análisis estadísticos inferenciales:

A) En los apartados sobre análisis de datos médicos que incluyen aspectos generales de la hemofilia, análisis serológico, análisis del régimen de tratamiento administrado, alteraciones clínicas y radiológicas del paciente hemofílico, se ha realizado un estudio bivalente inferencial para ver la relación, si existiese, entre una serie de características en estudio de pacientes hemofílicos. Si ambas variables toman valores cualitativos se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario. Si una variable toma valores cualitativos y otra cuantitativos se ha aplicado el test de la t-Student (2 categorías de variable cualitativa), si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad de los datos, igualdad de varianzas y de escala intervalo), sino se han utilizado las técnicas no paramétricas de la U de Mann-Whitney (2 categorías de variable cualitativa). El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

B) Posteriormente, se analiza la concordancia entre los resultados obtenidos en distintas articulaciones (rodilla derecha, rodilla izquierda, tobillo derecho y tobillo izquierdo) con RM y con ecografía en pacientes con hemofilia grave.

Para ello se va a utilizar el índice Kappa, que mide la concordancia o acuerdo entre dos escalas de medida. Su valor puede variar entre cero y uno. Un valor igual a 1 indica un acuerdo perfecto. Un valor igual a 0 indica que el acuerdo no es mejor que el que se obtendría por azar. Landis y Koch propusieron los siguientes márgenes para valorar el grado de acuerdo en función del índice kappa¹³⁸⁻¹⁴⁰:

<i>ÍNDICE KAPPA</i>	<i>GRADO DE ACUERDO</i>
< 0	Sin acuerdo
0 – 0,20	Insignificante
0,21 – 0,40	Bajo / débil
0,41 – 0,60	Moderado
0,61 – 0,80	Bueno
0,81 – 1,00	Muy bueno

Tabla 9. Índice Kappa

El software utilizado para la realización de este estudio, ha sido:

- PASW Statistic v.18.0.0 (SPSS Inc.).

IV

RESULTADOS

1. DESCRIPTIVO GENERAL DE PACIENTES HEMOFÍLICOS EN ARAGÓN

Se han incluido los pacientes hemofílicos de Aragón, vivos a fecha 31 de Mayo de 2011, pertenecientes a la unidad de referencia del hospital Miguel Servet de Zaragoza.

1.1. DESCRIPTIVA DE DATOS DEMOGRÁFICOS

1.1.1. PREVALENCIA DE HEMOFILIA EN ARAGÓN

Prevalencia = (Número de casos / número total de varones) x 100.000.

Datos extraídos del Instituto Nacional de Estadística (INE) a fecha 1 de enero 2011.

	Prevalencia de hemofilia		
	Hemofilia A	Hemofilia B	Total
Aragón	7.45	1.64	9.09
Zaragoza	7.89	2.08	9.97
Huesca	6.88	0.86	7.74
Teruel	5.40	0.00	5.40

Tabla 10. Prevalencia de la hemofilia en Aragón

1.1.2. DISTRIBUCIÓN GLOBAL POR EDADES

Edades hemofílicos	Porcentaje
0-18 años	36.06 %
19-65 años	60.65 %
> 65 años	3.29 %
Total	100%

Tabla 11. Distribución de la hemofilia por grupos de edad

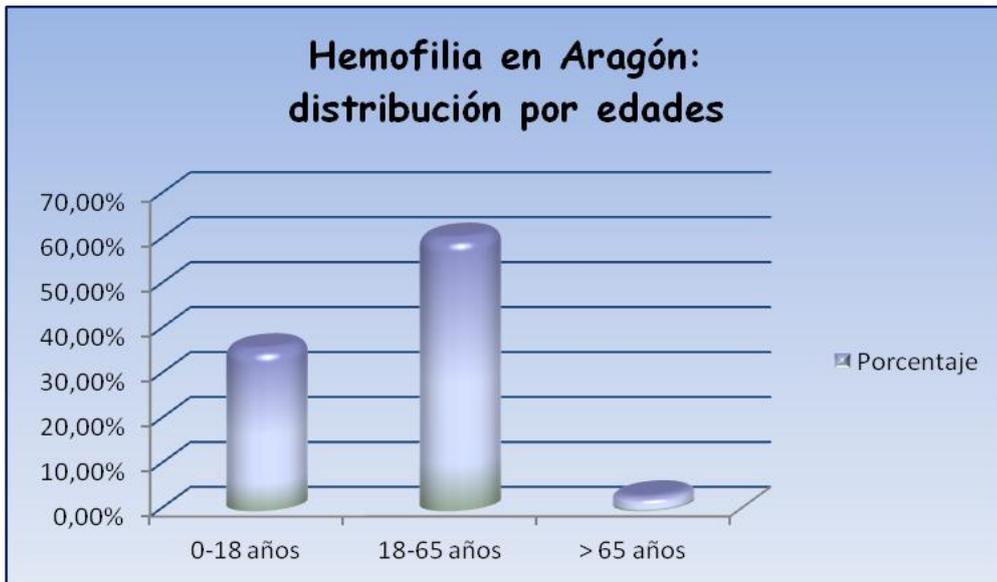


Figura 37. Distribución por edades de la hemofilia en Aragón

- ***Distribución por edades: hemofilia A***

Edades hemofilia A	Número pacientes	Porcentaje
0-18 años	17	34,00%
19-65 años	31	60,00%
> 65 años	2	4,00%
Total	50	100,00%

Tabla 12. Distribución de la hemofilia A por grupos de edad

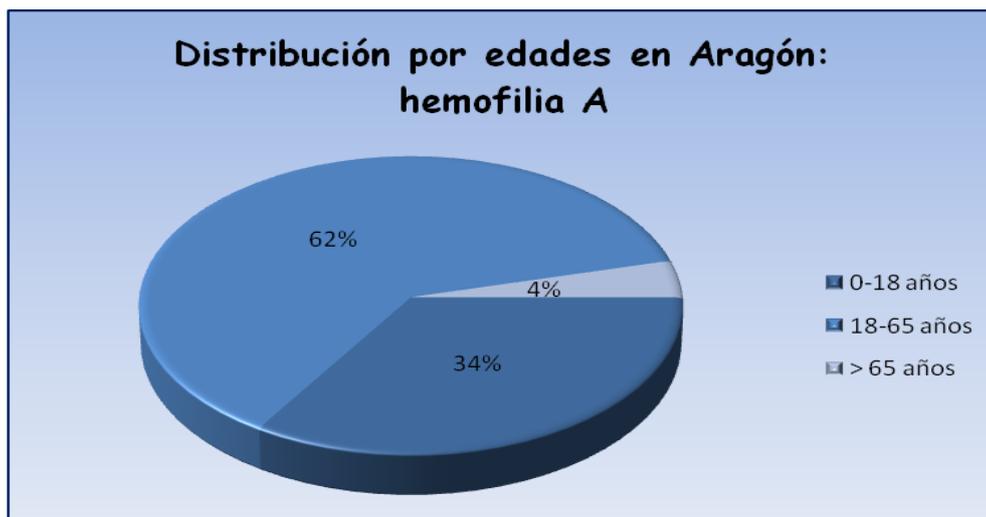


Figura 38. Distribución por edades de la hemofilia A en Aragón

- **Distribución por edades: hemofilia B**

Edades Hemofilia B	Número pacientes	Porcentaje
0-18 años	5	45,45%
19-65 años	6	54,54%
> 65 años	0	0,00%
Total	11	100,00%

Tabla 13. Distribución de la hemofilia B por grupos de edad

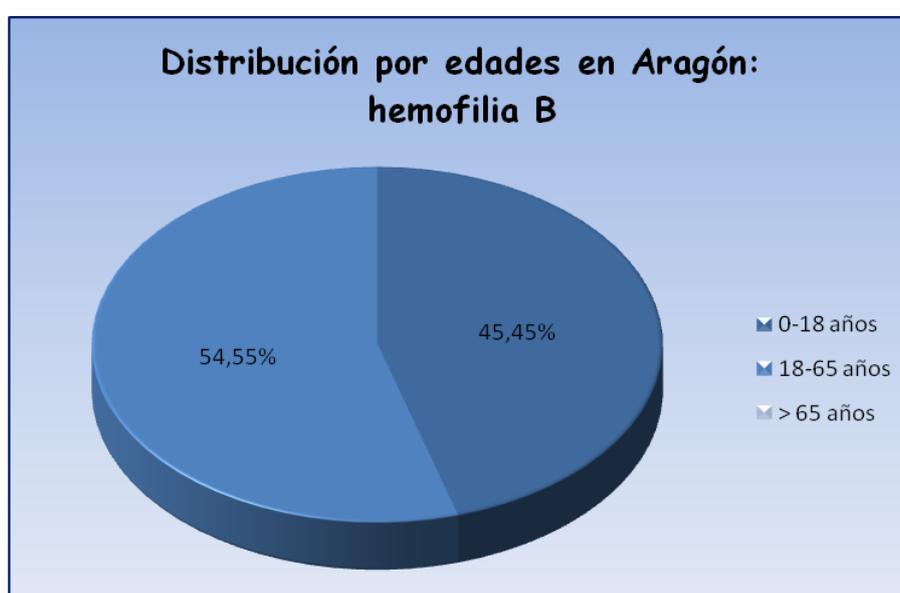


Figura 39. Distribución por edades de la hemofilia B en Aragón

1.1.3. DISTRIBUCIÓN GLOBAL POR PROVINCIAS

Provincia	Número pacientes	Porcentaje
Zaragoza	48	78,69%
Huesca	9	14,75%
Teruel	4	6,56%
Total	61	100,00%

Tabla 14. Distribución global de hemofilia por provincias

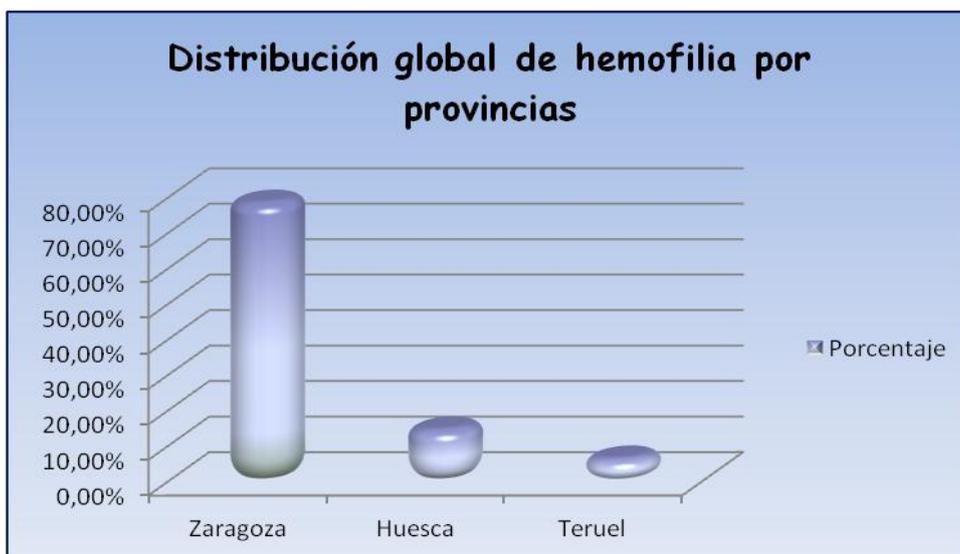


Figura 40. Distribución global de hemofilia por provincias

- **Distribución específica por provincia: hemofilia A**

Hemofilia A por provincia	Número pacientes	Porcentaje
Zaragoza	38	76,00%
Huesca	8	16,00%
Teruel	4	8,00%
Total	50	100,00%

Tabla 15. Distribución específica por provincia: hemofilia A

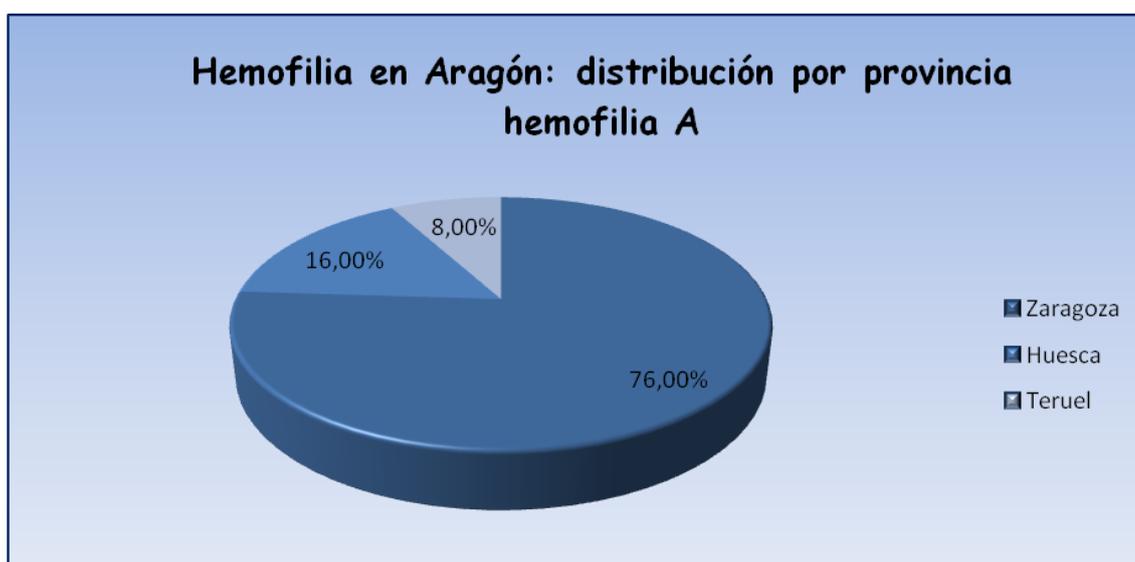


Figura 41. Distribución específica por provincia: hemofilia A

- **Distribución específica por provincia: hemofilia B**

Hemofilia B por provincia	Número pacientes	Porcentaje
Zaragoza	10	90,91%
Huesca	1	9,09%
Teruel	0	0,00%
Total	11	100,00%

Tabla 16. Distribución específica por provincia: hemofilia B

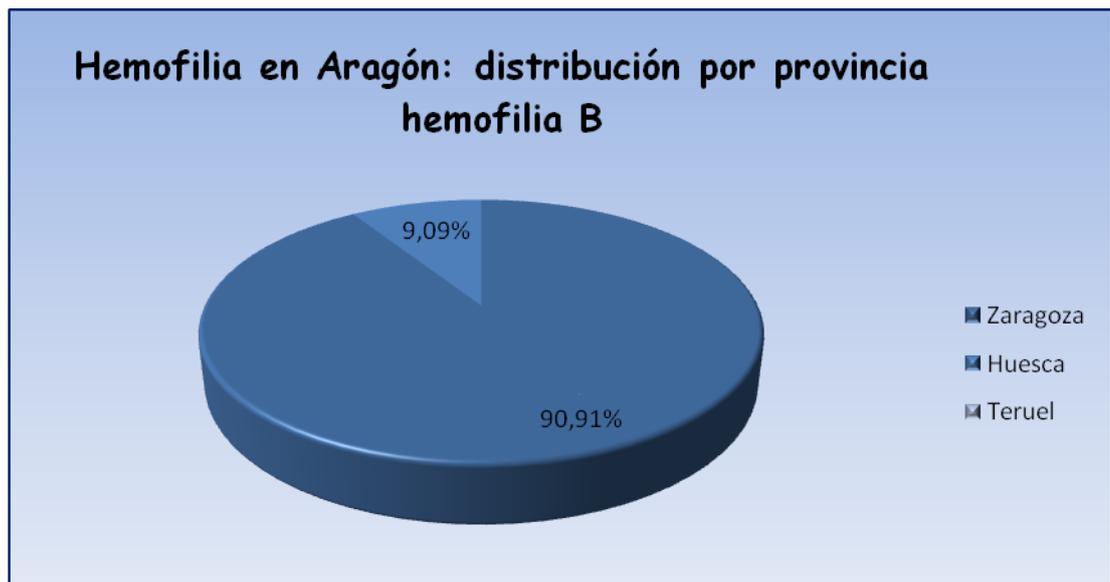


Figura 42. Distribución específica por provincia: hemofilia B

1.2. DESCRIPTIVA DE DATOS MÉDICOS

1.2.1. DISTRIBUCIÓN GLOBAL POR TIPO DE HEMOFILIA

Tipo de Hemofilia	Número pacientes	Porcentaje
A	50	81,97%
B	11	18,03%
Total	61	100,00%

Tabla 17. Distribución global por tipo de hemofilia

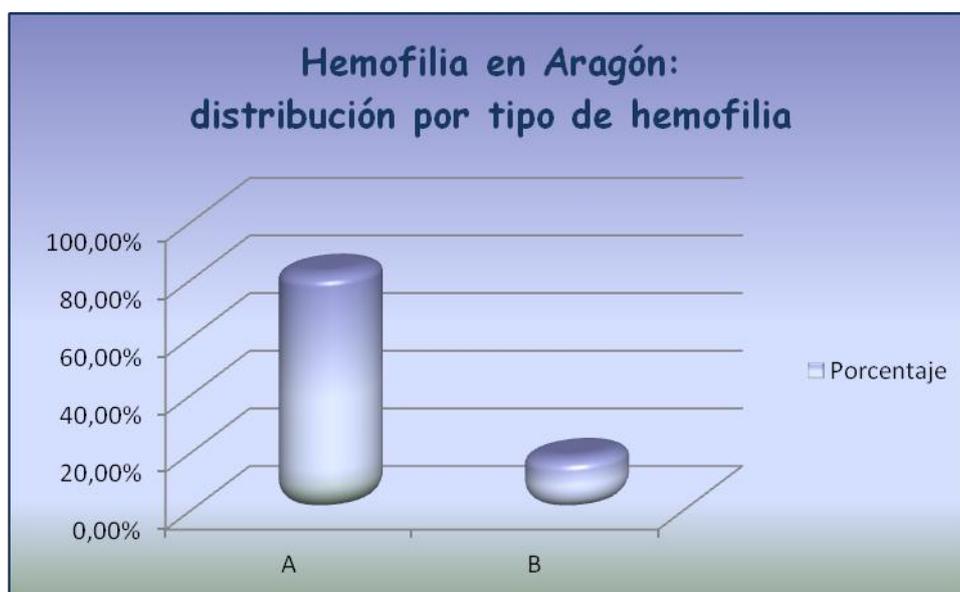


Figura 43. Distribución global por tipo de hemofilia

1.2.2. DISTRIBUCIÓN GLOBAL POR GRADO DE HEMOFILIA

Grado de Hemofilia	Número pacientes	Porcentaje
Leve	30	49,18%
Moderada	1	1,64%
Grave	30	49,18%
Total	61	100,00%

Tabla 18. Distribución global por grado de hemofilia

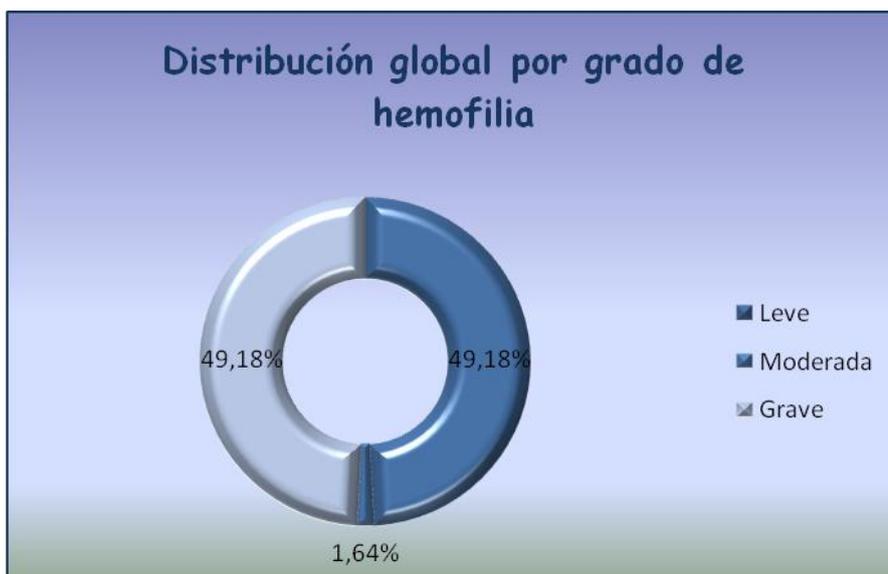


Figura 44. Distribución global por grado de hemofilia

- ***Distribución por grado de hemofilia: hemofilia A***

Grado de Hemofilia A	Número pacientes	Porcentaje
Leve	28	56,00%
Moderada	0	0,00%
Grave	22	44,00%
Total	50	100,00%

Tabla 19. Distribución por grado de hemofilia: hemofilia A

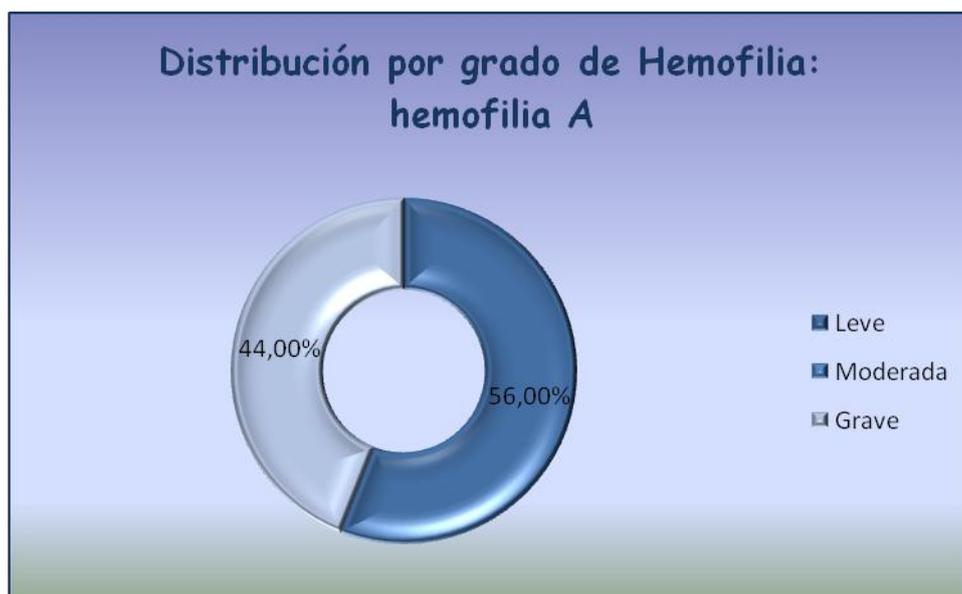


Figura 45. Distribución por grado de hemofilia: hemofilia A

- **Distribución por grado de hemofilia: hemofilia B**

Grado de Hemofilia B	Número pacientes	Porcentaje
Leve	2	18,18%
Moderada	1	9,09%
Grave	8	72,73%
Total	11	100,00%

Tabla 20. Distribución por grado de hemofilia: hemofilia B

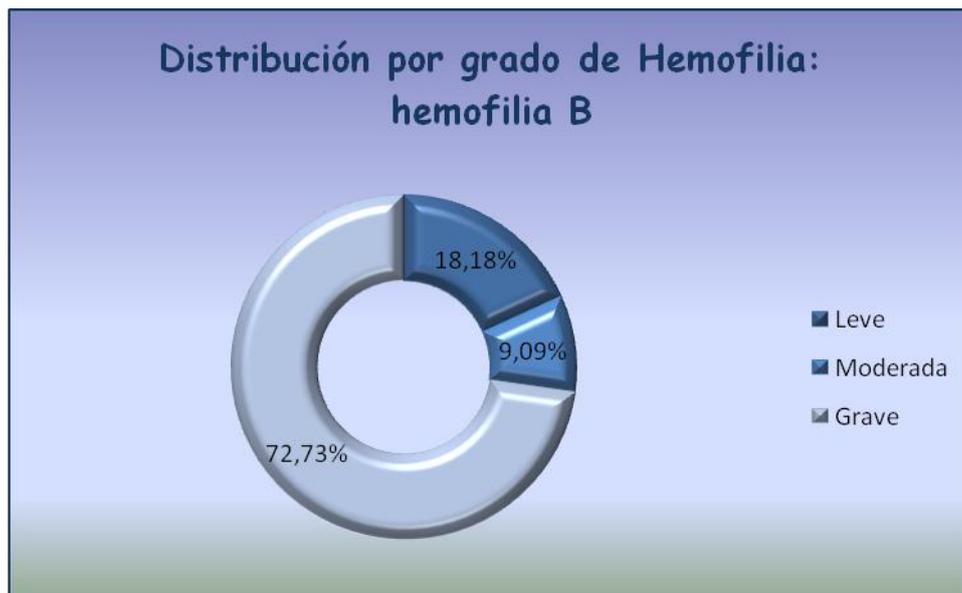


Figura 46. Distribución por grado de hemofilia: hemofilia B

TIPO HEMOFILIA – GRADO HEMOFILIA

TIPO HEMOFILIA	GRADO HEMOFILIA			Total	<i>Chi-Cuadrado</i>
	Leve	Moderada	Grave		
A	28 56,00%	0 0,00%	22 44,00%	50 100,00%	-
B	2 18,18%	1 9,09%	8 72,73%	11 100,00%	
<i>Total</i>	30 49,18%	1 1,64%	30 49,18%	61 100,00%	

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en la categoría moderada de grado de hemofilia. Para poder aplicar el test se han unido las categorías leve y moderada.

TIPO HEMOFILIA	GRADO HEMOFILIA		Total	<i>Chi-Cuadrado</i>
	Leve - Moderada	Grave		
A	28 56,00%	22 44,00%	50 100,00%	0,164
B	3 27,27%	8 72,73%	11 100,00%	
<i>Total</i>	31 50,82%	30 49,18%	61 100,00%	

Viendo el p-valor = 0,164 ($>0,05$) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson corregida por continuidad se observa que no existe asociación entre tipo y grado de hemofilia. Aunque descriptivamente se puede observar que en el tipo de hemofilia A existen algunos casos más de grado leve-moderada (56,0%), y en el tipo B el porcentaje de grado grave es bastante más alto (72,7%), desde el punto de vista inferencial esta asociación no es significativa. Esto puede ser debido a que únicamente existen 11 casos con tipo de hemofilia B, con este número de casos tan bajo, para obtener resultados significativos las diferencias deberían ser más extremas, especialmente, en el tipo de hemofilia A.

1.2.3. DISTRIBUCIÓN GLOBAL POR EDAD Y GRADO DE HEMOFILIA

Grado \ Edad	0-18 años		19-65 años		> 65 años		Total	
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje
Leve	6	27,27%	22	59,46%	2	100,00%	30	49,18%
Moderada	0	0,00%	1	2,70%	0	0,00%	1	1,64%
Grave	16	72,73%	14	37,84%	0	0,00%	30	49,18%
Total	22	100,00%	37	100%	2	100,00%	61	100,00%

Tabla 21. Distribución global por edad y grado de hemofilia

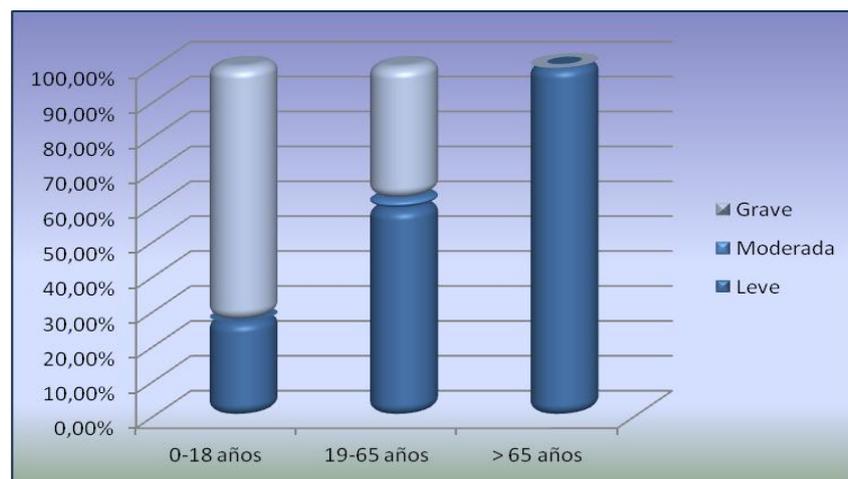


Figura 47. Distribución global por edad y grado de hemofilia

- **Distribución por edad y grado de hemofilia A**

Edad \ Grado	0-18 años		19-65 años		> 65 años		Total	
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje
Leve	5	21,41%	22	70,96%	2	100,00%	29	58,00%
Moderada	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Grave	12	70,59%	9	29,04%	0	0,00%	21	42,00%
Total	17	100,00%	31	100%	2	100,00%	50	100,00%

Tabla 22. Distribución por edad y grado de hemofilia A

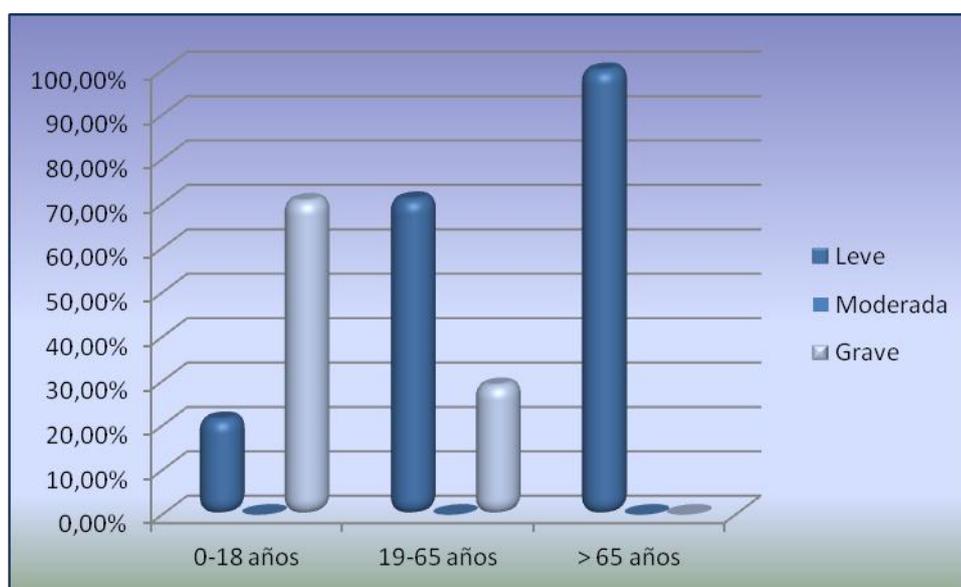


Figura 48. Distribución por edad y grado de hemofilia A

- **Distribución por edad y grado de hemofilia B**

Edad \ Grado	0-18 años		19-65 años		> 65 años		Total	
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje
Leve	1	20,00%	1	16,67%	0	0,00%	2	18,18%
Moderada	0	0,00%	1	16,67%	0	0,00%	1	9,09%
Grave	4	80,00%	4	66,66%	0	0,00%	8	72,73%
Total	5	100,00%	6	100%	0	100,00%	11	100,00%

Tabla 23. Distribución por edad y grado de hemofilia B

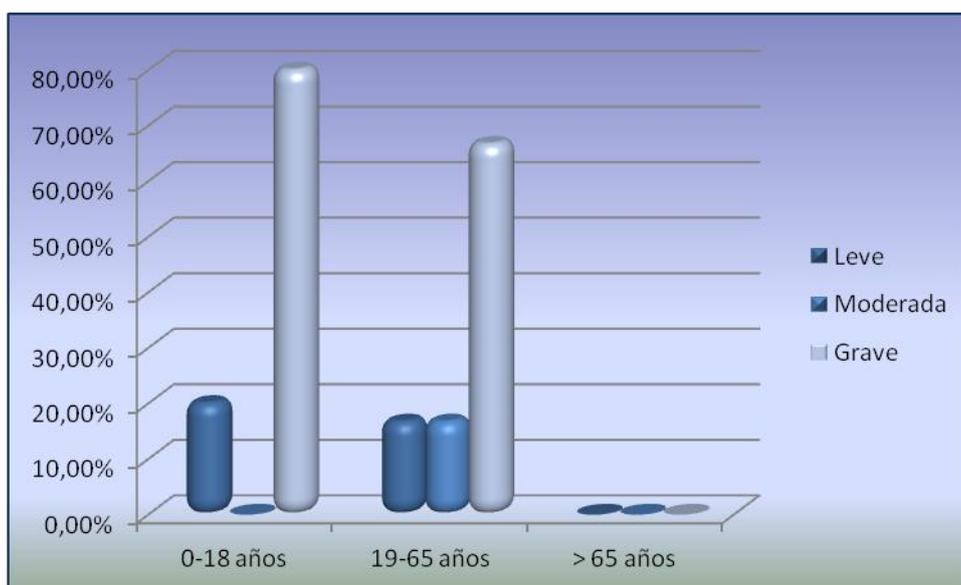


Figura 49. Distribución por edad y grado de hemofilia B

1.2.4. ANÁLISIS SEROLÓGICO

- *Análisis serológico global por edad*

Edad	0-18 años		19-65 años		> 65 años		Total	
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje
VIH	0	0,00%	1	2,70%	0	0,00%	1	1,65%
VHB	2	9,09%	2	5,40%	0	0,00%	4	6,55%
VHC	0	0,00%	14	37,84%	1	50,00%	15	24,59%
VIH + VHC	0	0,00%	3	8,11%	0	0,00%	3	4,92%
NEGATIVO	20	90,91%	17	45,95%	1	50,00%	38	62,39%
TOTAL	22	100,00%	37	100,00%	2	100,00%	61	100,00%

Tabla 24. Análisis serológico global por edad

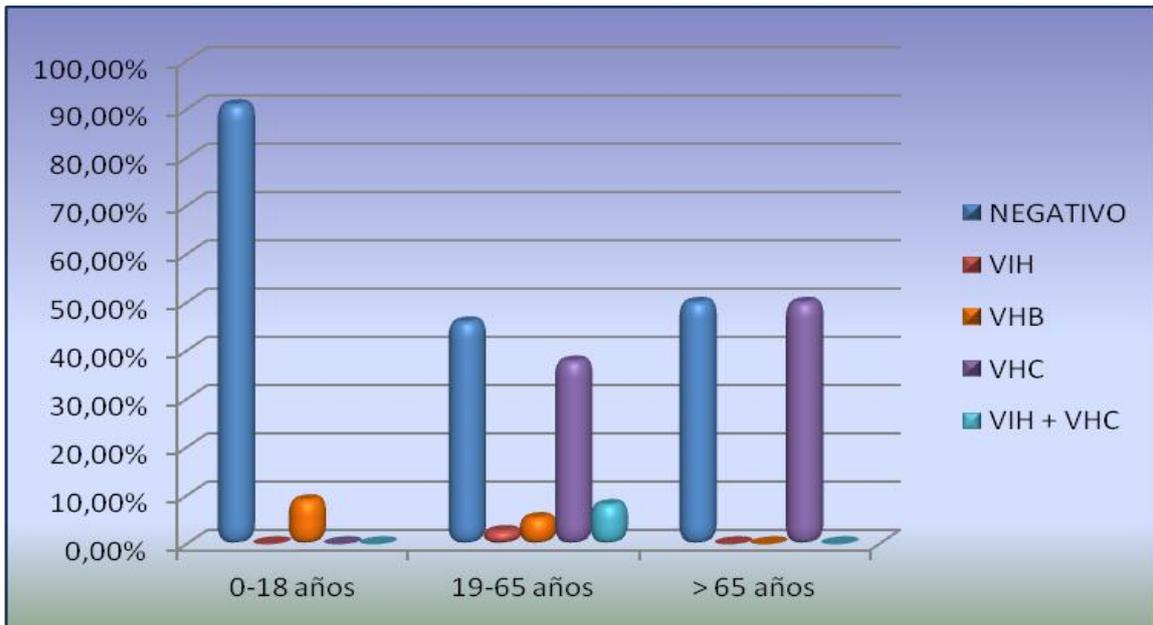


Figura 50. Análisis serológico global por edad

- **Análisis serológico por edad y tipo de hemofilia A**

Edad	0-18 años		19-65 años		> 65 años		Total	
Serología	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje
VIH	0	0,00%	1	3,22%	0	0,00%	1	2,00%
VHB	1	5,88%	2	6,45%	0	0,00%	3	6,00%
VHC	0	0,00%	8	25,81%	1	50,00%	9	18,00%
VIH + VHC	0	0,00%	3	9,68%	0	0,00%	3	6,00%
NEGATIVO	16	94,12%	17	54,84%	1	50,00%	34	68,00%
TOTAL	17	100,00%	31	100,00%	2	100,00%	50	100,00%

Tabla 25. Análisis serológico por edad y tipo de hemofilia A

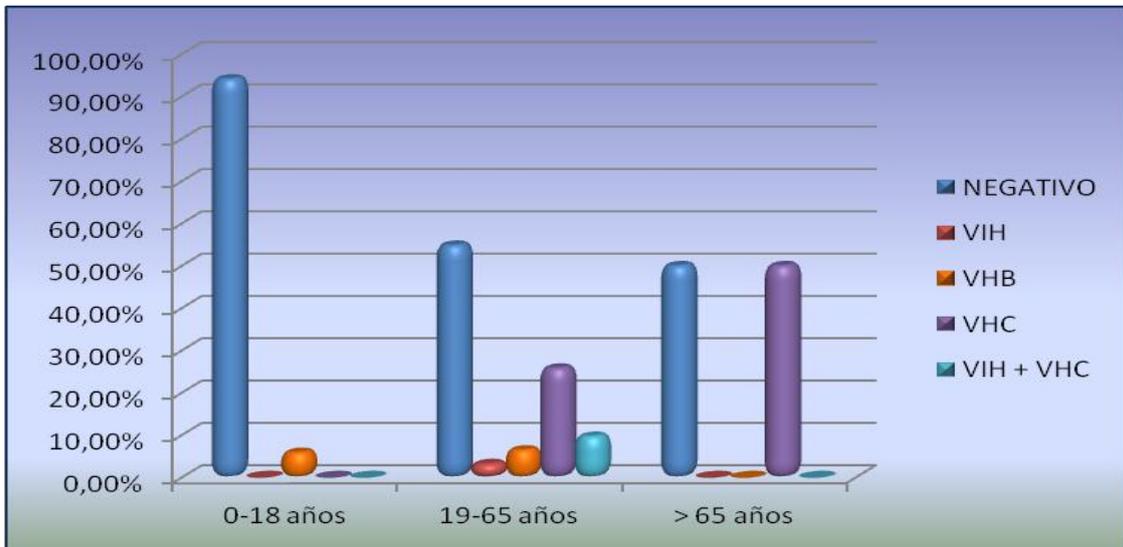


Figura 51. Análisis serológico por edad y tipo de hemofilia A

• *Análisis serológico por edad y tipo de hemofilia B*

Edad	0-18 años		19-65 años		> 65 años		Total	
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje
VIH	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
VHB	1	20,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	9,10%
VHC	0	0,00%	6	100,00%	0	0,00%	6	54,54%
VIH + VHC	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
NEGATIVO	4	80,00%	0	0,00%	0	0,00%	4	36,36%
TOTAL	5	100,00%	6	100,00%	0	100,00%	11	100,00%

Tabla 26. Análisis serológico por edad y tipo de hemofilia B

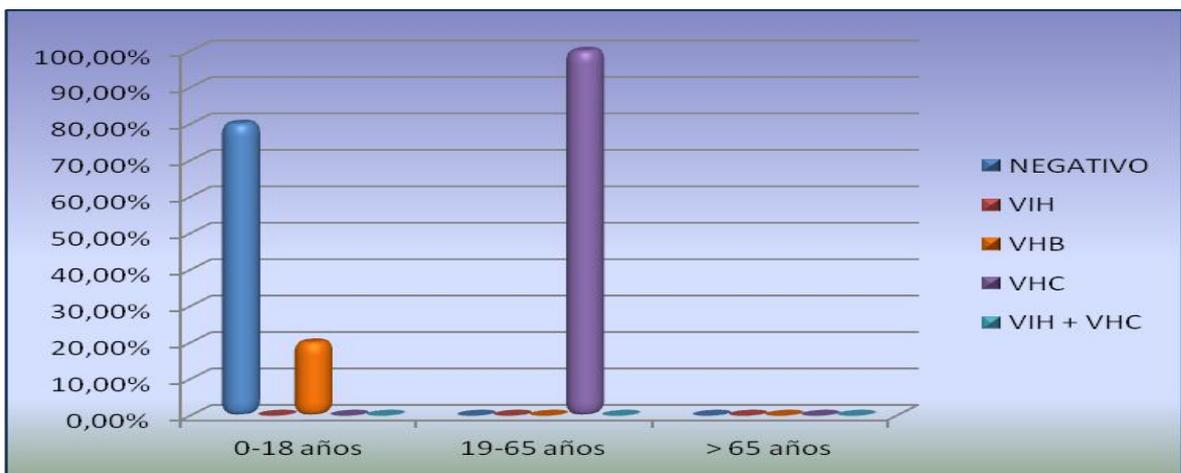


Figura 52. Análisis serológico por edad y tipo de hemofilia B

- *Análisis serológico según el grado de hemofilia*

Grado \ Serología	LEVE		MODERADO		GRAVE		Total	
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje
NEGATIVO	19	63,33%	0	0,00%	19	63,33%	38	62,29%
VIH	0	0,00%	0	0,00%	1	3,33%	1	1,64%
VHB	3	10,00%	0	0,00%	1	3,33%	4	6,56%
VHC	7	23,33%	1	100,00%	7	23,34%	15	24,59%
VIH + VHC	1	3,34%	0	0,00%	2	6,67%	3	4,92%
TOTAL	30	100,00%	1	100,00%	30	100,00%	61	100,00%

Tabla 27. Análisis serológico global según el grado de hemofilia

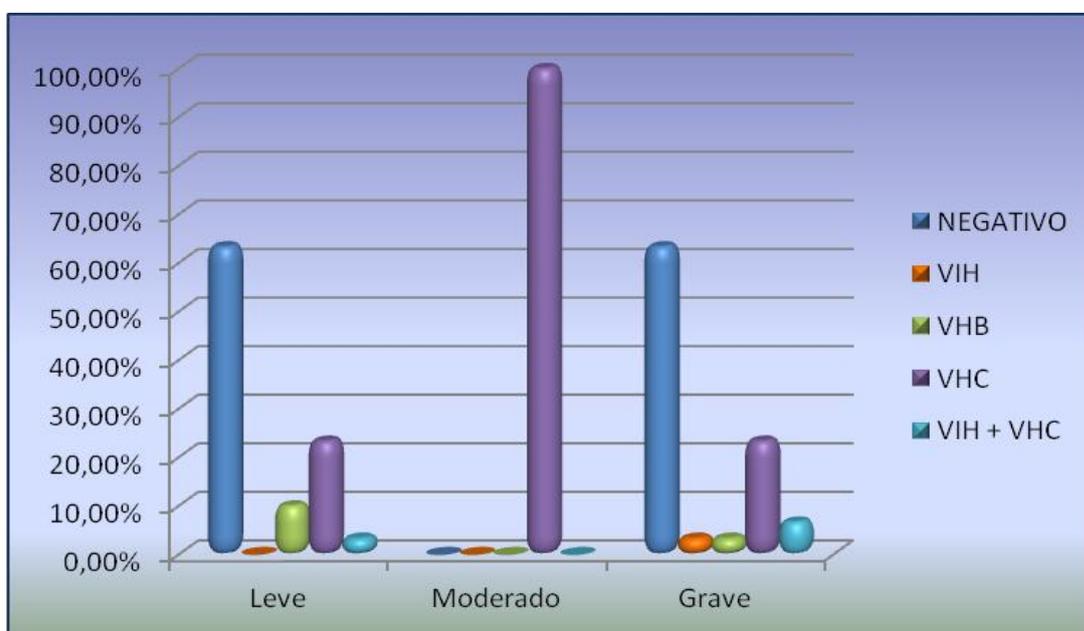


Figura 53. Análisis serológico global según el grado de hemofilia

RELACIÓN GRADO DE HEMOFILIA – SEROLOGÍA

Se van a realizar tres análisis: conjuntamente todos los casos, y desagregado por tipo de hemofilia A y B.

A. TODOS LOS CASOS

GRADO HEMOFILIA	SEROLOGÍA			Total	<i>Chi-Cuadrado</i>
	NEGATIVO	VHC / VHB	VIH / VIH+VHC		
Leve -	19	11	1	31	
Moderada	61,29%	35,48%	3,23%	100,00%	-
Grave	19	8	3	30	
	63,33%	26,67%	10,00%	100,00%	
<i>Total</i>	38	19	4	61	
	62,30%	31,15%	6,56%	100,00%	

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en la categoría VIH / VIH+VHC de serología. Para poder aplicar el test se debe analizar en la variable serología la categoría negativo contra cualquier serología positiva.

GRADO HEMOFILIA	SEROLOGÍA		Total	<i>Chi-Cuadrado</i>
	NEGATIVO	VHC / VHB / VIH / VIH+VHC		
Leve -	19	12	31	1,000
Moderada	61,29%	38,71%	100,00%	
Grave	19	11	30	
	63,33%	36,67%	100,00%	
<i>Total</i>	38	23	61	
	62,30%	37,70%	100,00%	

Viendo el p-valor = 1,000 ($>0,05$) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson corregida por continuidad se observa que no existe asociación entre grado de hemofilia y serología, es decir, independientemente del grado de hemofilia existe la misma probabilidad de tener alguna serología positiva o tener todas negativas.

B. HEMOFILIA TIPO A

GRADO HEMOFILIA	SEROLOGÍA			Total	<i>Chi-Cuadrado</i>
	NEGATIVO	VHC / VHB	VIH / VIH+VHC		
Leve -	18	9	1	28	-
Moderada	64,29%	32,14%	3,57%	100,00%	
Grave	16	3	3	22	
	72,73%	13,64%	13,64%	100,00%	
<i>Total</i>	34	12	4	50	
	68,00%	24,00%	8,00%	100,00%	

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en la categoría VIH / VIH+VHC de serología. Para poder aplicar el test se debe analizar en la variable serología la categoría negativo contra el resto.

GRADO HEMOFILIA	SEROLOGÍA		Total	<i>Chi-Cuadrado</i>
	NEGATIVO	VHC / VHB / VIH / VIH+VHC		
Leve -	18	10	28	0,742
Moderada	64,29%	35,71%	100,00%	
Grave	16	6	22	
	72,73%	27,27%	100,00%	
<i>Total</i>	34	16	50	
	68,00%	32,00%	100,00%	

Viendo el p-valor = 0,742 ($>0,05$) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson corregida por continuidad se observa que no existe asociación entre grado de hemofilia y serología positiva para los pacientes de tipo de hemofilia A. Es decir, independientemente del grado de hemofilia, en los pacientes hemofílicos tipo A, existe la misma probabilidad de tener alguna serología positiva o tener todas negativas.

C. HEMOFILIA TIPO B

GRADO HEMOFILIA	SEROLOGÍA			Total	<i>Chi-Cuadrado</i>
	NEGATIVO	VHC / VHB	VIH / VIH+VHC		
Leve -	1	2	0	3	
Moderada	33,33%	66,67%	0,00%	100,00%	-
Grave	3	5	0	8	
	37,50%	62,50%	0,00%	100,00%	
<i>Total</i>	4	7	0	11	
	36,36%	63,64%	0,00%	100,00%	

No se puede aplicar el test debido a que no existen datos en la categoría VIH / VIH+VHC de serología. Para poder aplicar el test se debe analizar en la variable serología sin esta categoría.

GRADO HEMOFILIA	SEROLOGÍA		Total	<i>Prueba exacta de Fisher</i>
	NEGATIVO	VHC / VHB		
Leve -	1	2	3	
Moderada	33,33%	66,67%	100,00%	1,000
Grave	3	5	8	
	37,50%	62,50%	100,00%	
<i>Total</i>	4	7	11	
	36,36%	63,64%	100,00%	

Viendo el p-valor = 1,000 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre grado de hemofilia y serología positiva para los pacientes de tipo de hemofilia B. Es decir, independientemente del grado de hemofilia, en los pacientes hemofílicos tipo B, existe la misma probabilidad de tener alguna serología positiva o tener todas negativas.

1.2.5. CARÁCTER DE LA HEMOFILIA

Carácter	Número pacientes	Porcentaje
Esporádico	31	50,82%
Familiar	30	49,18%
Total	61	100,00%

Tabla 28. Carácter de la hemofilia

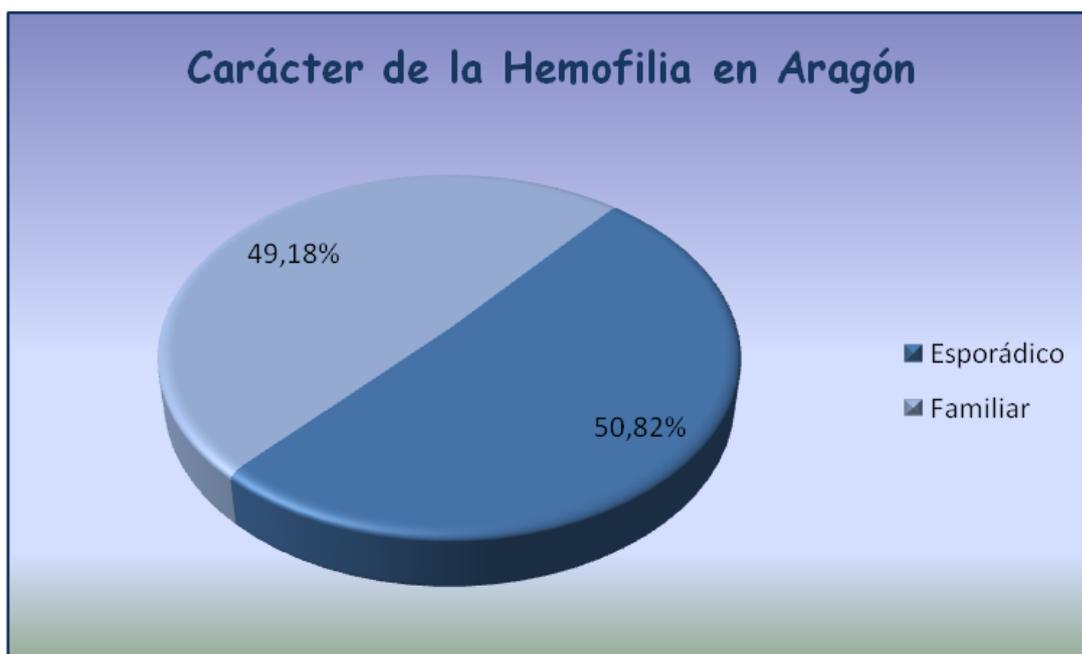


Figura 54. Carácter de la hemofilia

1.3. DESCRIPTIVA SEGÚN EL RÉGIMEN DE TRATAMIENTO ADMINISTRADO

1.3.1. DISTRIBUCIÓN SEGÚN RÉGIMEN DE TRATAMIENTO ADMINISTRADO

Régimen de tratamiento	Número pacientes	Porcentaje
Tratamiento a demanda	37	60,65%
Profilaxis	22	36,07%
Inmunotolerancia	2	3,28%
Total	61	100,00%

Tabla 29. Distribución global por régimen de tratamiento administrado

Las personas que se encuentran en tratamiento de Inmunotolerancia cuentan con la presencia de un inhibidor.

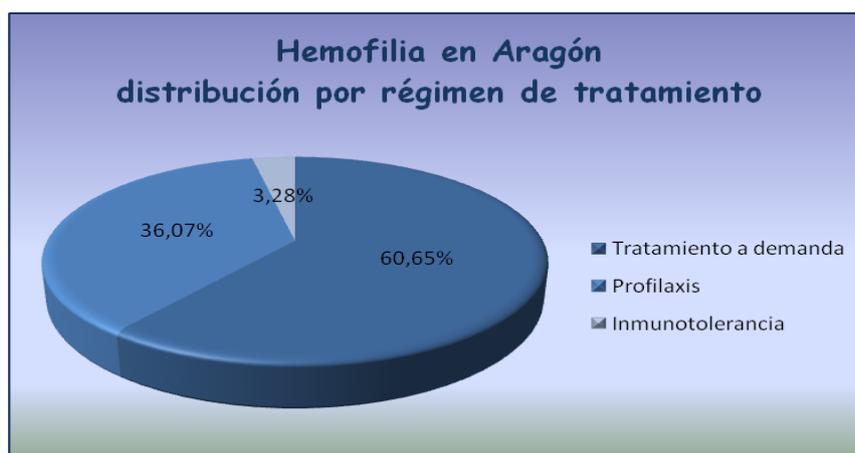


Figura 55. Distribución global por régimen de tratamiento administrado

- ***Distribución por régimen de tratamiento: hemofilia A***

Régimen de tratamiento	Número pacientes	Porcentaje
Tratamiento a demanda	32	64,00%
Profilaxis	16	32,00%
Inmunotolerancia	2	4,00%
Total	50	100,00%

Tabla 30. Distribución por régimen de tratamiento administrado: hemofilia A

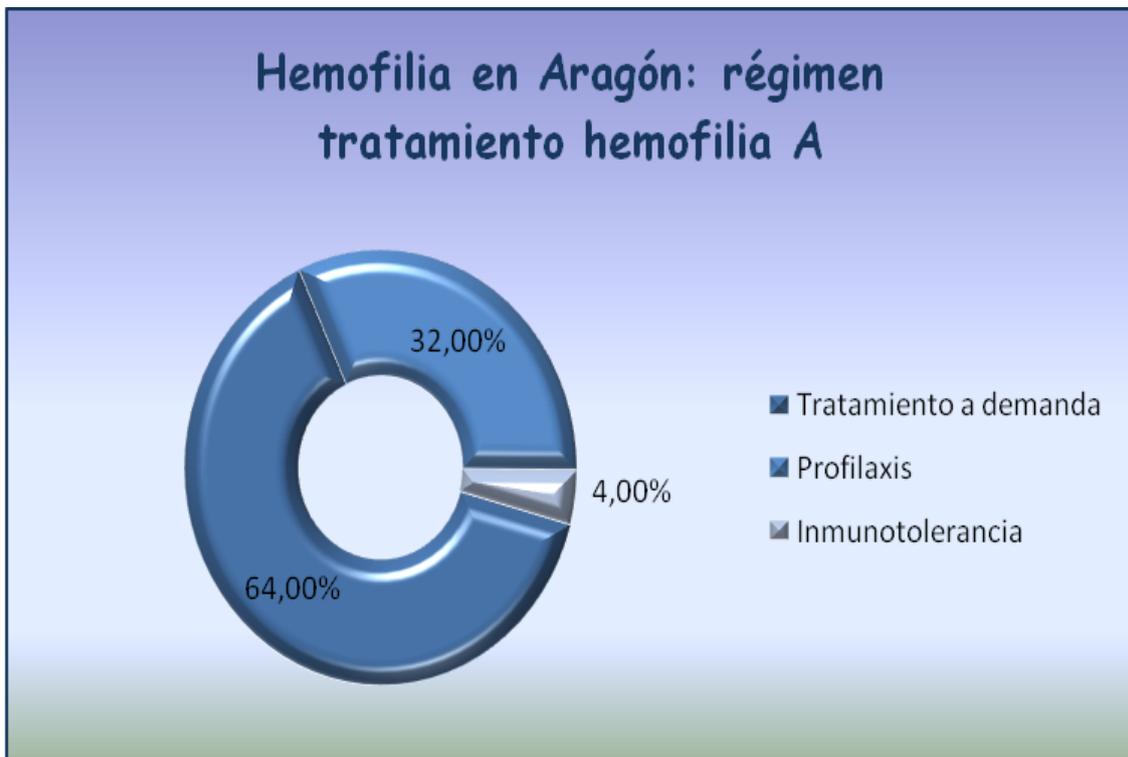


Figura 56. Distribución por régimen de tratamiento administrado: hemofilia A

- ***Distribución por régimen de tratamiento: hemofilia B***

Régimen de tratamiento	Número pacientes	Porcentaje
Tratamiento a demanda	5	45,45%
Profilaxis	6	54,55%
Inmunotolerancia	0	0.00%
Total	11	100,00%

Tabla 31. Distribución por régimen de tratamiento administrado: hemofilia B

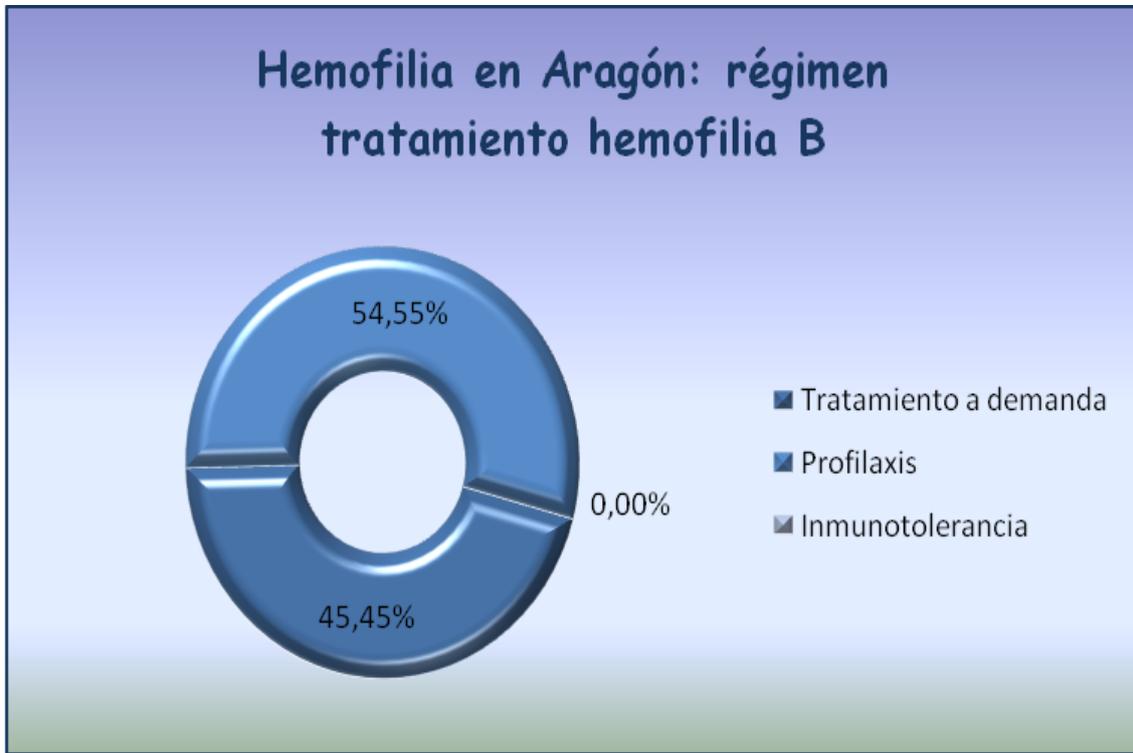


Figura 57. Distribución por régimen de tratamiento administrado: hemofilia B

1.3.2. DISTRIBUCIÓN POR RÉGIMEN DE TRATAMIENTO Y GRADO DE HEMOFILIA

Grado \ Tto	LEVE		MODERADA		GRAVE		Total	
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje
Demanda	30	100,00%	1	100,00%	6	20,00%	37	60,65%
Profilaxis	0	0,00%	0	0,00%	22	73,33%	22	36,06%
Inmunotolerancia	0	0,00%	0	0,00%	2	6,67%	2	3,29%
Total	30	100,00%	1	100%	30	100,00%	61	100,00%

Tabla 32. Distribución por régimen de tratamiento y grado de hemofilia

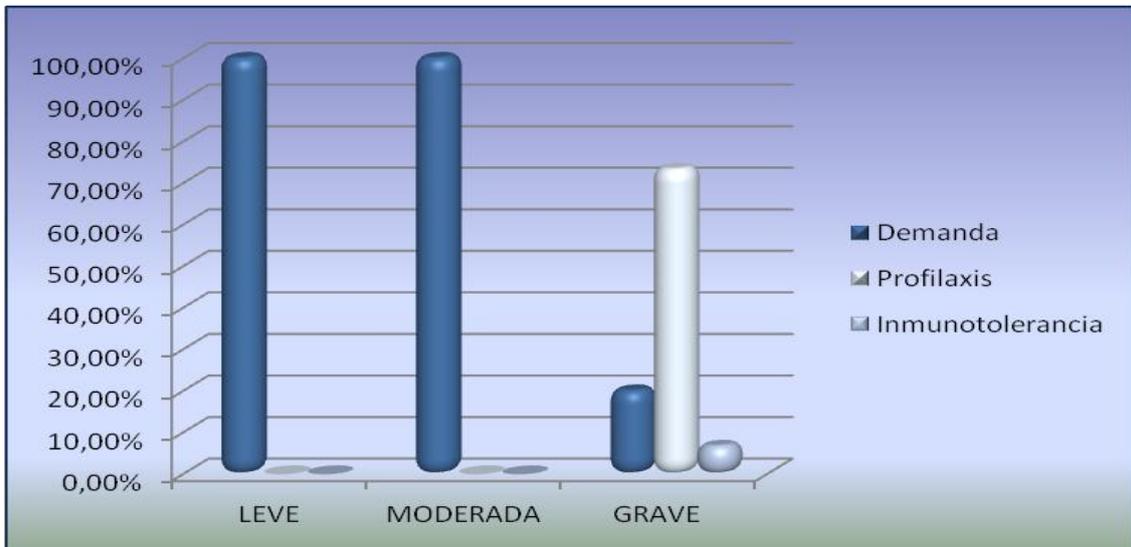


Figura 58. Distribución por tratamiento y grado de hemofilia

• **Distribución por régimen de tratamiento y grado de hemofilia A**

Grado \ Tto	LEVE		MODERADA		GRAVE		Total	
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje
Demanda	28	100,00%	0	0,00%	4	18,18%	32	64,00%
Profilaxis	0	0,00%	0	0,00%	16	72,73%	16	32,00%
Inmunotol.	0	0,00%	0	0,00%	2	9,09%	2	4,00%
Total	28	100,00%	0	100%	22	100,00%	50	100,00%

Tabla 33. Distribución por régimen de tratamiento y grado de hemofilia A

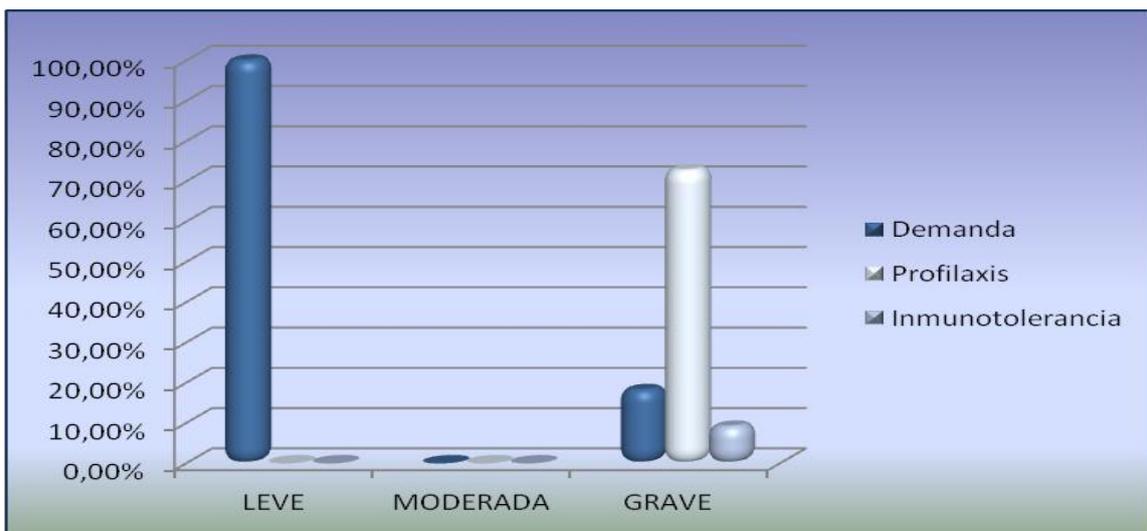


Figura 59. Distribución por régimen de tratamiento y grado de hemofilia A

• **Distribución por régimen de tratamiento y grado de hemofilia B**

Grado \ Tto	LEVE		MODERADA		GRAVE		Total	
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje
Demanda	2	100,00%	1	100,00%	2	25,00%	5	45,45%
Profilaxis	0	0,00%	0	0,00%	6	75,00%	6	54,55%
Inmunotol.	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Total	2	100,00%	1	100%	8	100,00%	11	100,00%

Tabla 34. Distribución por régimen de tratamiento y grado de hemofilia B

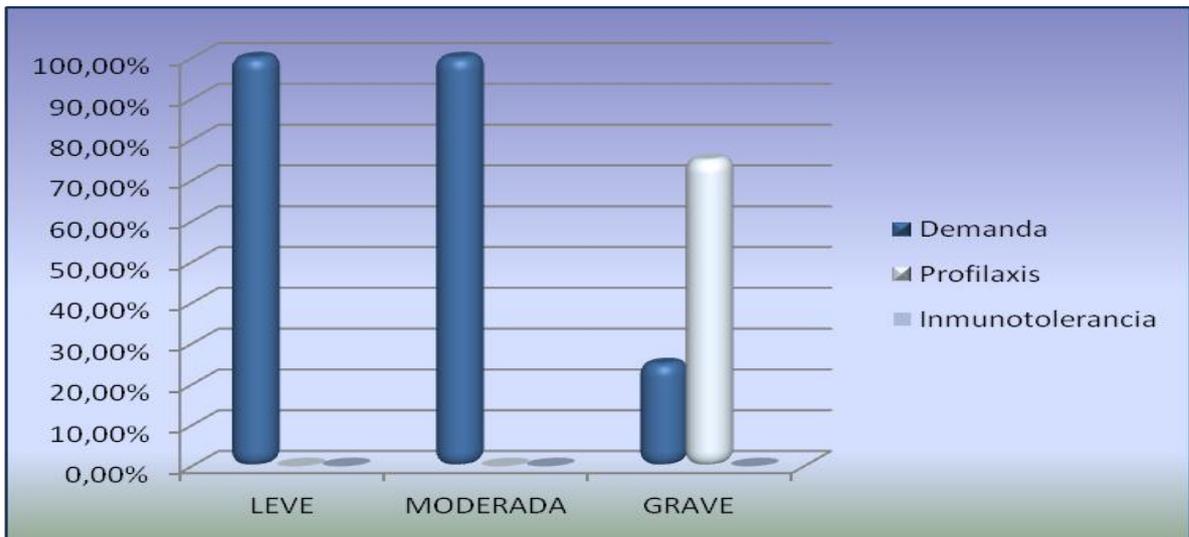


Figura 60. Distribución por régimen de tratamiento y grado de hemofilia B

**RELACIÓN GRADO DE HEMOFILIA – REGIMÉN TRATAMIENTO
ADMINISTRADO**

Se van a realizar tres análisis: conjuntamente todos los casos, y desagregado por tipo de hemofilia A y B. Hay que tener en cuenta que los dos pacientes que se encuentran en tratamiento con inmunotolerancia se han incluido en el grupo de pacientes en profilaxis.

A. TODOS LOS CASOS

GRADO HEMOFILIA	TRATAMIENTO		Total	<i>Chi-Cuadrado</i>
	A DEMANDA	PROFILAXIS		
Leve -	31	0	31	
Moderada	100,00%	0,00%	100,00%	0,000
Grave	6	24	30	
	20,00%	80,00%	100,00%	
<i>Total</i>	37	24	61	
	60,66%	39,34%	100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson corregida por continuidad se observa que existe asociación entre grado de hemofilia y régimen de tratamiento administrado. Se observa en los porcentajes que el grado de hemofilia leve-moderada se asocia con tratamiento a demanda, y el grado grave con profilaxis.

B. HEMOFILIA TIPO A

GRADO HEMOFILIA	TRATAMIENTO		Total	<i>Chi-Cuadrado</i>
	A DEMANDA	PROFILAXIS		
Leve -	28	0	28	
Moderada	100,00%	0,00%	100,00%	0,000
Grave	4	18	22	
	18,18%	81,82%	100,00%	
<i>Total</i>	32	18	50	
	64,00%	36,00%	100,00%	

Viendo el $p\text{-valor}=0,000$ ($\leq 0,05$) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson corregida por continuidad se observa que existe asociación entre grado de hemofilia y régimen de tratamiento administrado, para los pacientes de tipo de hemofilia A. Se observa en los porcentajes que, en los pacientes hemofílicos tipo A, el grado de hemofilia leve-moderada se asocia con tratamiento a demanda, y el grado grave con profilaxis.

C. HEMOFILIA TIPO B

GRADO HEMOFILIA	TRATAMIENTO		Total	<i>Prueba exacta de Fisher</i>
	A DEMANDA	PROFILAXIS		
Leve -	3	0	3	
Moderada	100,00%	0,00%	100,00%	0,061
Grave	2	6	8	
	25,00%	75,00%	100,00%	
<i>Total</i>	5	6	11	
	45,45%	54,55%	100,00%	

Viendo el p-valor=0,061 ($>0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre grado de hemofilia y régimen de tratamiento administrado, para los pacientes de tipo de hemofilia B. Aunque descriptivamente se puede observar que en el grado leve-moderado se asocia con tratamiento a demanda, y el grado grave con profilaxis, desde el punto de vista inferencial esta asociación no es significativa. Esto puede ser debido a que únicamente existen 11 casos con tipo de hemofilia B, con este número de casos tan bajo, para obtener resultados significativos las diferencias deberían ser más extremas en el grado grave. De todos modos, podemos observar que el p-valor está cercano al punto crítico (0,05), probablemente con mayor número de datos se obtendrían resultados concluyentes.

2. HALLAZGOS CLÍNICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE GILBERT

2.1. DESCRIPTIVA GENERAL SEGÚN LOS HALLAZGOS CLÍNICOS EN EL TOTAL DE LA POBLACIÓN HEMOFÍLICA (N=61)

CARACTERÍSTICAS	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Hinchazón	4 (6,55%)	1 (1,64%)	1 (1,64%)	2 (3,28%)
Atrofia muscular	5 (8,20%)	4 (6,55%)	3 (4,92%)	3 (4,92%)
Deformidad axial	7 (11,47%)	5 (8,20%)	6 (9,84%)	4 (6,55%)
Crepitación	10 (16,40%)	4 (6,55%)	11 (18,03%)	8 (13,11%)
Grado de movilidad alterado	7 (11,47%)	6 (9,84%)	8 (13,11%)	5 (8,20%)
Contractura en flexión alterada	3 (4,92%)	5 (8,20%)	6 (9,84%)	4 (6,55%)
Inestabilidad articular	4 (6,55%)	3 (4,92%)	4 (6,55%)	3 (4,92%)
Dolor en actividad	9 (14,75%)	8 (13,11%)	7 (11,47%)	6 (9,84%)
Dolor en reposo	3 (4,92%)	3 (4,92%)	5 (8,20%)	3 (4,92%)

Tabla 35. Hallazgos clínicos en rodilla derecha (D), rodilla izquierda (I), tobillo D y tobillo I, según la clasificación Gilbert añadiendo la exploración del dolor articular

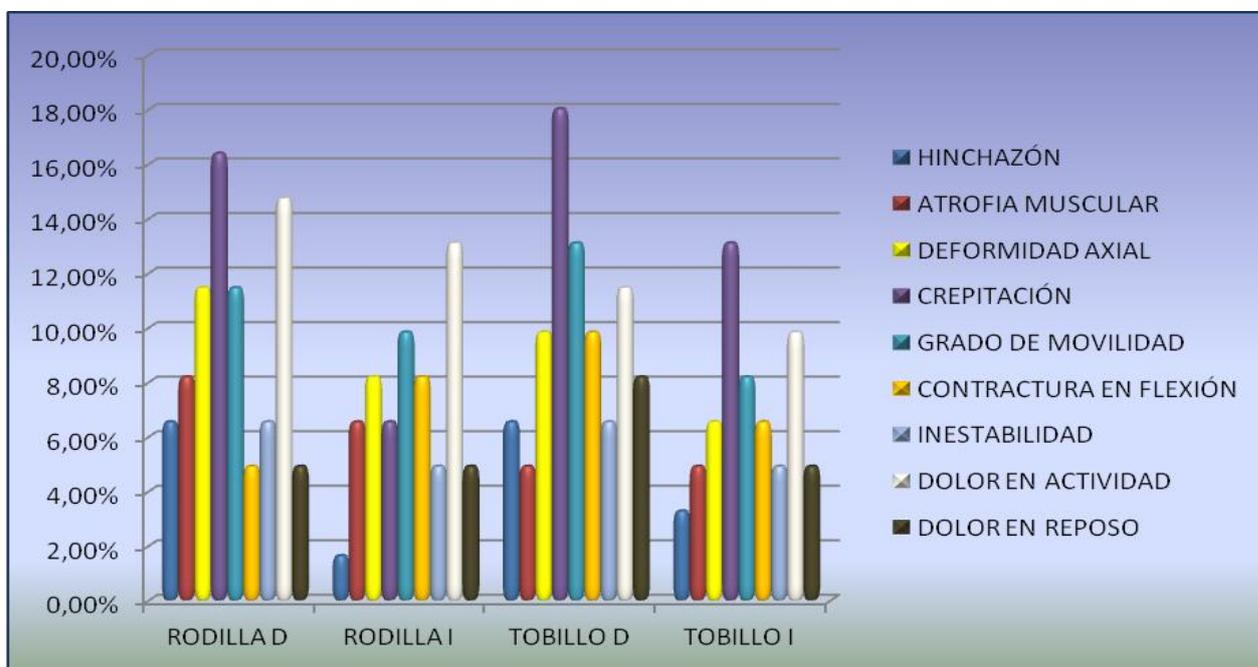


Figura 61. Hallazgos clínicos en rodilla derecha (D), rodilla izquierda (I), tobillo D y tobillo I, según la clasificación Gilbert añadiendo la exploración del dolor articular

2.2. DESCRIPTIVA GENERAL DADOS LOS HALLAZGOS CLÍNICOS SEGÚN EL GRADO DE HEMOFILIA (N=61)

2.2.1. HALLAZGOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON HEMOFILIA LEVE (N=30)

CARACTERÍSTICAS	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Hinchazón	0 (0,00%)	1 (3,33%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Atrofia muscular	0 (0,00%)	1 (3,33%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Deformidad axial	2 (6,66%)	0 (0,00%)	1 (3,33%)	0 (0,00%)
Crepitación	0 (0,00%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	2 (6,66%)
Grado de movilidad alterado	2 (6,66%)	2 (6,66%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Contractura en flexión alterada	1 (3,33%)	1 (3,33%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Inestabilidad articular	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Dolor en actividad	2 (6,66%)	3 (10,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Dolor en reposo	0 (0,00%)	2 (6,66%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

Tabla 36. Hallazgos clínicos en pacientes con grado de hemofilia leve

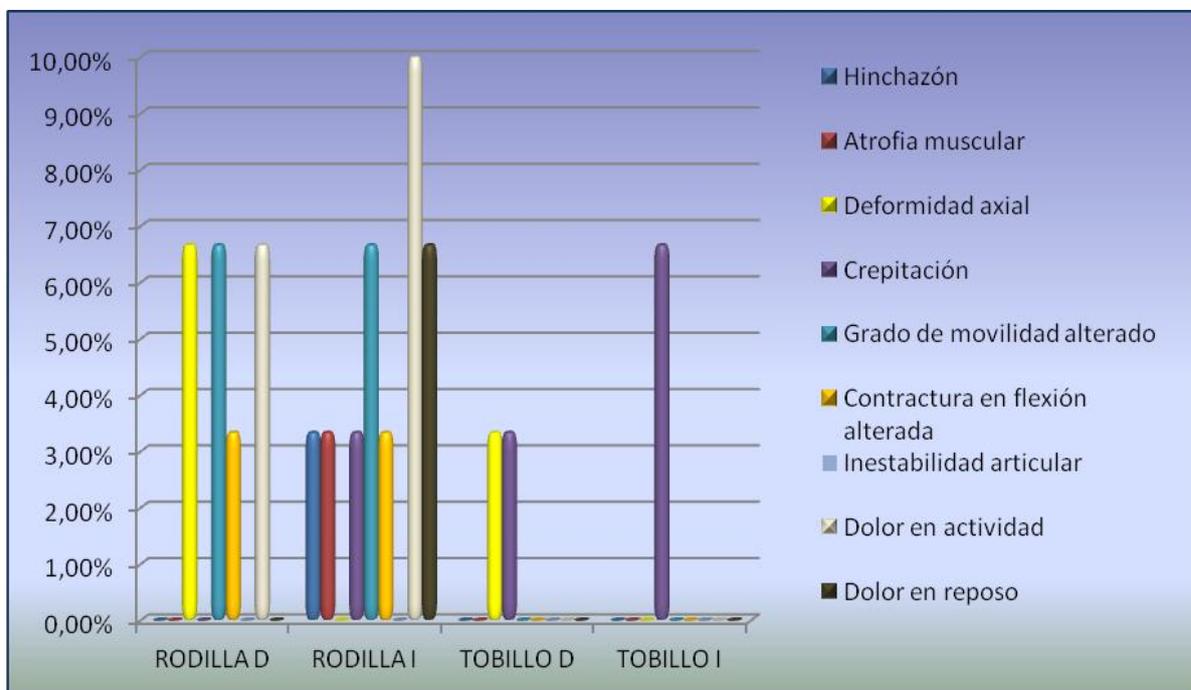


Figura 62. Hallazgos clínicos en pacientes con grado de hemofilia leve

2.2.2. HALLAZGOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON HEMOFILIA MODERADA (N=1)

CARACTERÍSTICAS	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Hinchazón	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Atrofia muscular	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Deformidad axial	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Crepitación	1 (100,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Grado de movilidad alterado	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Contractura en flexión alterada	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Inestabilidad articular	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Dolor en actividad	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Dolor en reposo	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

Tabla 37. Hallazgos clínicos en pacientes con grado de hemofilia moderada

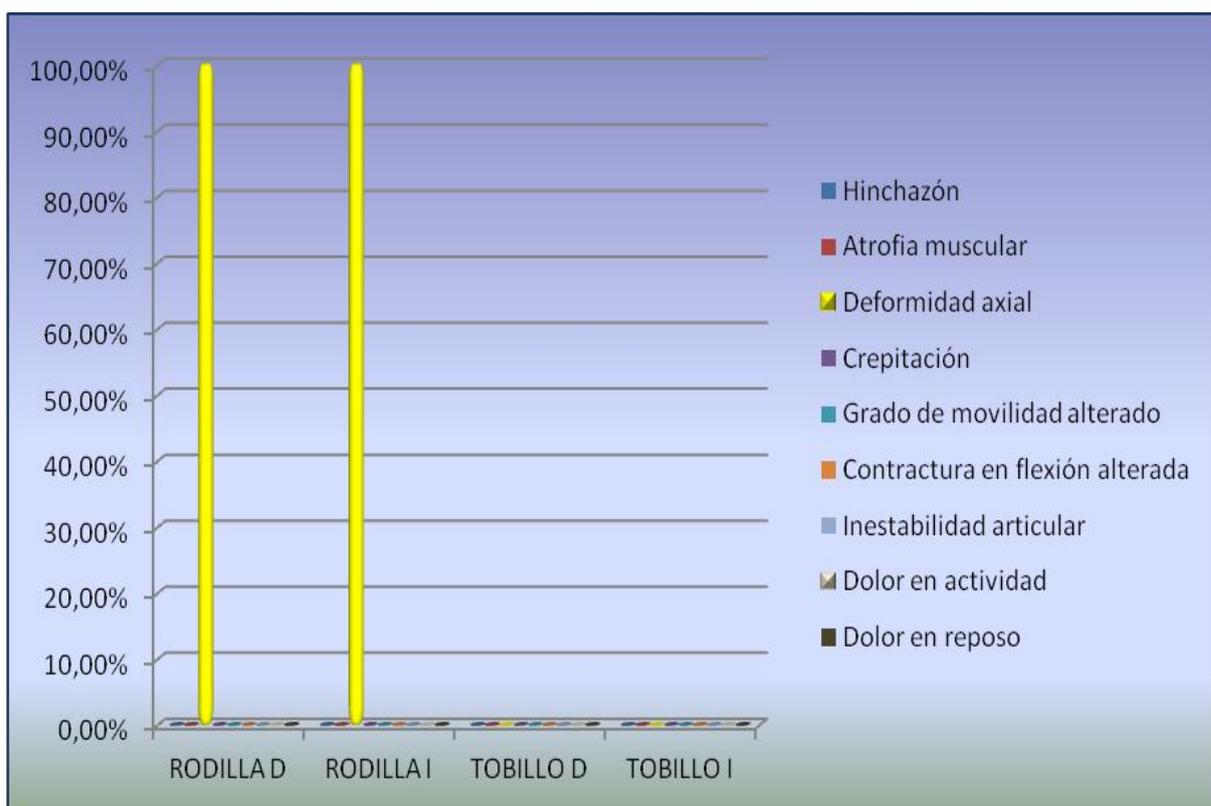


Figura 63. Hallazgos clínicos en pacientes con grado de hemofilia moderada

2.2.3. HALLAZGOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON HEMOFILIA GRAVE (N=30)

CARACTERÍSTICAS	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Hinchazón	4 (13,33%)	0 (0,00%)	1 (3,33%)	2 (6,66%)
Atrofia muscular	5 (16,66%)	3 (10,00%)	3 (10,00%)	3 (10,00%)
Deformidad axial	5 (16,66%)	5 (16,66%)	5 (16,66%)	4 (13,33%)
Crepitación	8 (26,66%)	2 (6,66%)	10 (33,33%)	6 (20,00%)
Grado de movilidad alterado	5 (16,66%)	4 (13,33%)	8 (26,66%)	5 (16,66%)
Contractura en flexión alterada	2 (6,66%)	4 (13,33%)	6 (20,00%)	4 (13,33%)
Inestabilidad articular	4 (13,33%)	3 (10,00%)	4 (13,33%)	3 (10,00%)
Dolor en actividad	7 (23,33%)	5 (16,66%)	7 (23,33%)	6 (20,00%)
Dolor en reposo	3 (10,00%)	1 (3,33%)	5 (16,66%)	3 (10,00%)

Tabla 38. Hallazgos clínicos en pacientes con grado de hemofilia grave

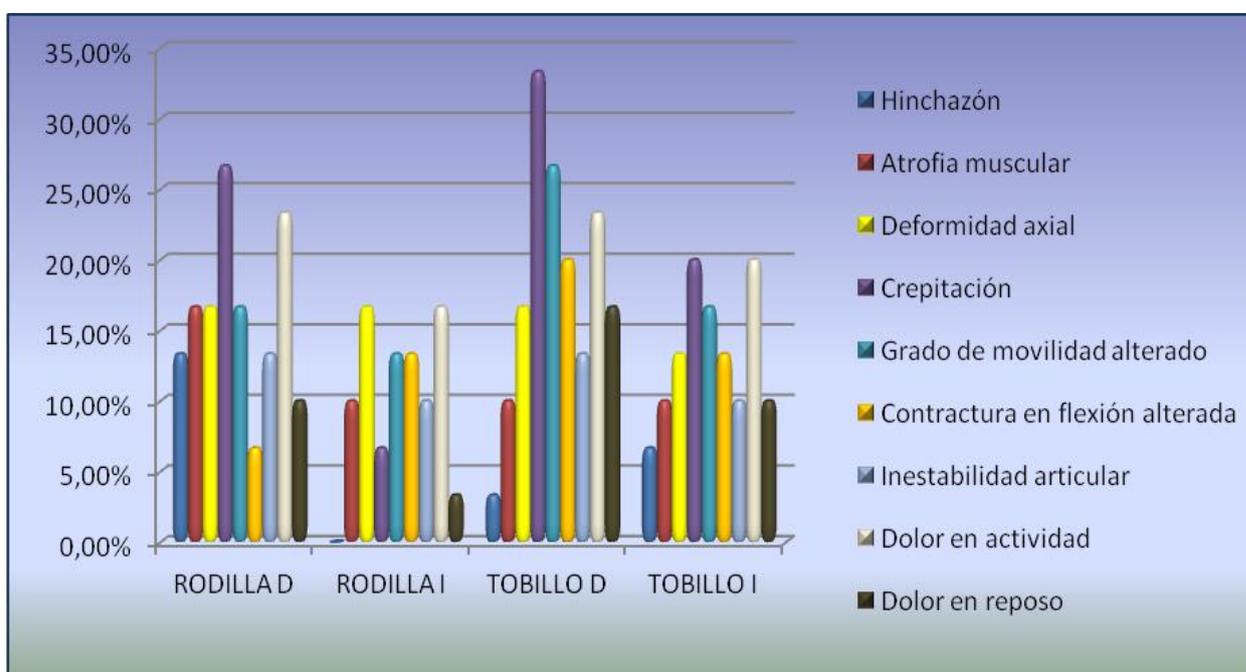
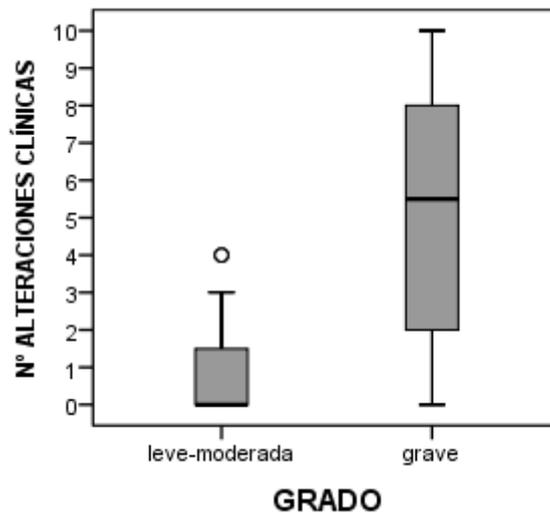


Figura 64. Hallazgos clínicos en pacientes con grado de hemofilia grave

RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE HEMOFILIA – NÚMERO DE ALTERACIONES CLÍNICAS

Nº DE ALTERACIONES CLÍNICAS según GRADO DE HEMOFILIA

GRADO	N	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Mann-Whitney
Leve – Moderada	31	0,77	1,28	0	0,000
Grave	30	5,17	3,04	6	
TOTAL	61	2,93	3,19	2	



Viendo el p-valor = 0,000 ($\leq 0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que existen diferencias significativas en el número de alteraciones clínicas según grado de hemofilia. Observando el gráfico y las estadísticas descriptivas en cada grupo, se aprecia que el número de alteraciones clínicas es mayor en los pacientes de grado de hemofilia grave, que en los de grado leve-moderado.

3. HALLAZGOS MEDIANTE TÉCNICA DE RADIOLOGÍA SIMPLE SEGÚN EL ESQUEMA “PETTERSON AND COLS”

3.1. HALLAZGOS RADIOLÓGICOS EN LA POBLACIÓN HEMOFÍLICA GRAVE (ÚNICAMENTE REALIZAMOS SERIE RADIOLÓGICA ARTICULAR A AQUELLA POBLACIÓN HEMOFÍLICA GRAVE; N=30)

TIPO DE CAMBIO	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Osteoporosis	5 (16,66%)	5 (16,66%)	5 (16,66%)	4 (13,33%)
Ensanchamiento epifisario	4 (13,33%)	4 (13,33%)	5 (16,66%)	3 (10,00%)
Irregularidad de la superficie articular	7 (23,33%)	5 (16,66%)	9 (30,00%)	5 (16,66%)
Ensanchamiento articular	5 (16,66%)	6 (20,00%)	9 (30,00%)	5 (16,66%)
Formación de quistes subcondrales	1 (3,33%)	0 (0,00%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)
Erosión en márgenes articulares	6 (20,00%)	6 (20,00%)	9 (30,00%)	6 (20,00%)
Gran incongruencia articular	5 (16,66%)	4 (13,33%)	5 (16,66%)	5 (16,66%)
Deformidad articular	5 (16,66%)	5 (16,66%)	7 (23,33%)	7 (23,33%)

Tabla 39. Hallazgos radiológicos según esquema Pettersson and cols

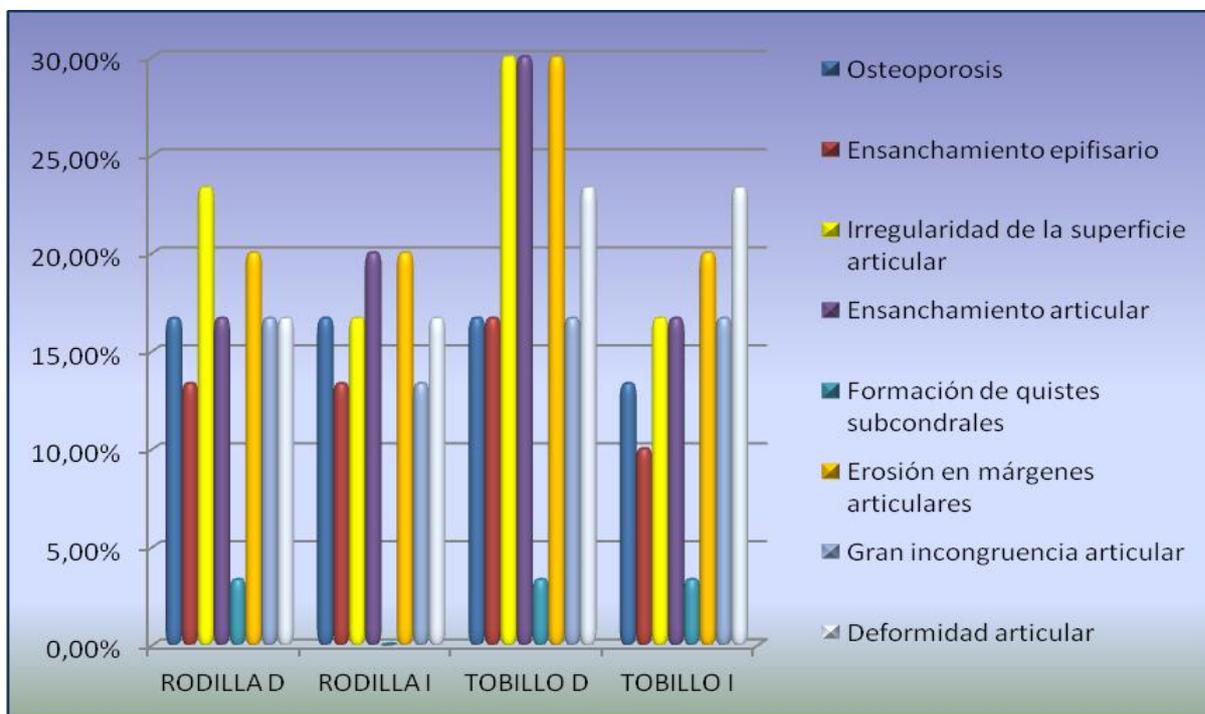


Figura 65. Hallazgos radiológicos según esquema Pettersson and cols

3.1.1. HALLAZGOS RADIOLÓGICOS EN LA POBLACIÓN CON HEMOFILIA GRAVE TIPO A (N=22)

TIPO DE CAMBIO	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Osteoporosis	4 (18,18%)	4 (18,18%)	4 (18,18%)	3 (16,66%)
Ensanchamiento epifisario	3 (16,66%)	4 (18,18%)	4 (18,18%)	2 (9,09%)
Irregularidad de la superficie articular	6 (27,27%)	5 (22,73%)	8 (36,36%)	4 (18,18%)
Ensanchamiento articular	4 (18,18%)	6 (27,27%)	7 (31,82%)	4 (18,18%)
Formación de quistes subcondrales	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Erosión en márgenes articulares	5 (22,73%)	5 (22,73%)	7 (31,82%)	5 (22,73%)
Gran incongruencia articular	5 (22,73%)	4 (18,18%)	4 (18,18%)	4 (18,18%)
Deformidad articular	5 (22,73%)	5 (22,73%)	6 (27,27%)	6 (27,27%)

Tabla 40. Hallazgos radiológicos en pacientes con hemofilia grave tipo A

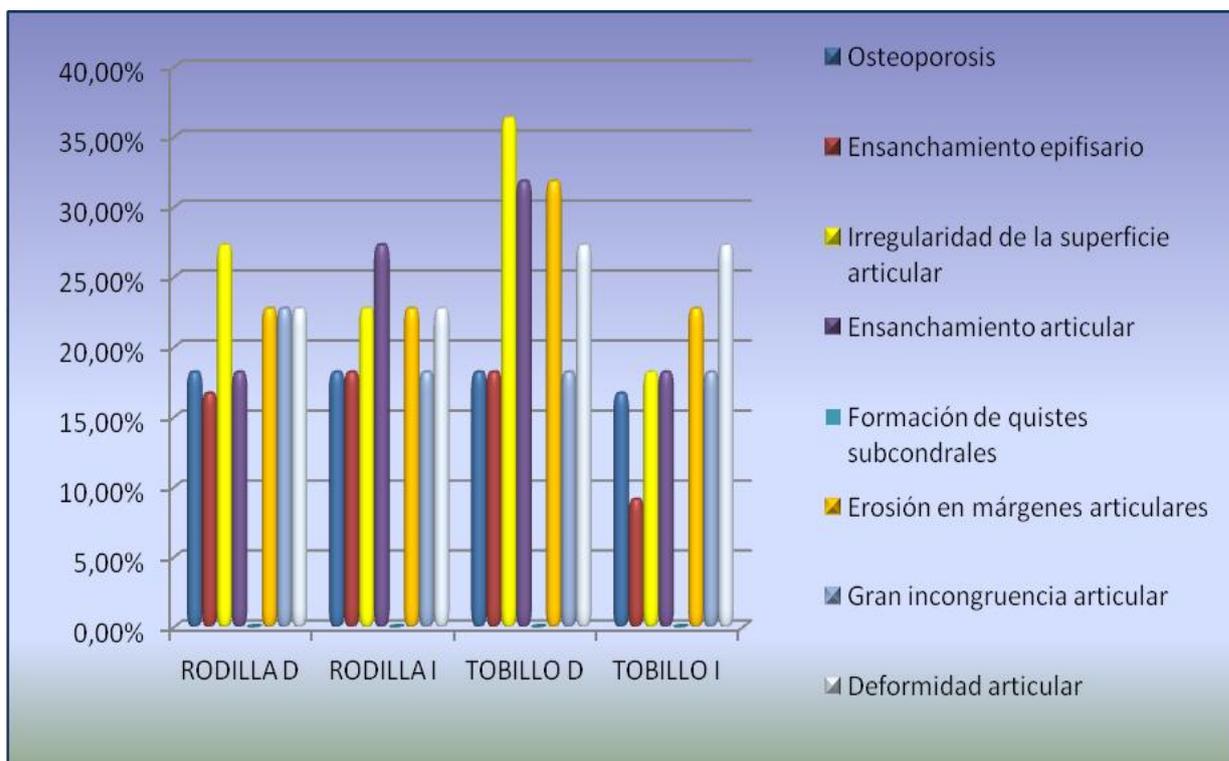


Figura 66. Hallazgos radiológicos en pacientes con hemofilia grave tipo A

3.1.2. HALLAZGOS RADIOLÓGICOS EN LA POBLACIÓN CON HEMOFILIA GRAVE TIPO B (N=8)

TIPO DE CAMBIO	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Osteoporosis	1 (12,50%)	1 (12,50%)	1 (12,50%)	1 (12,50%)
Ensanchamiento epifisario	1 (12,50%)	0 (0,00%)	1 (12,50%)	1 (12,50%)
Irregularidad de la superficie articular	1 (12,50%)	0 (0,00%)	1 (12,50%)	1 (12,50%)
Ensanchamiento articular	1 (12,50%)	0 (0,00%)	2 (25,00%)	1 (12,50%)
Formación de quistes subcondrales	1 (12,50%)	0 (0,00%)	1 (12,50%)	1 (12,50%)
Erosión en márgenes articulares	1 (12,50%)	1 (12,50%)	2 (25,00%)	1 (12,50%)
Gran incongruencia articular	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (12,50%)	1 (12,50%)
Deformidad articular	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (12,50%)	1 (12,50%)

Tabla 41. Hallazgos radiológicos en pacientes con hemofilia grave tipo B

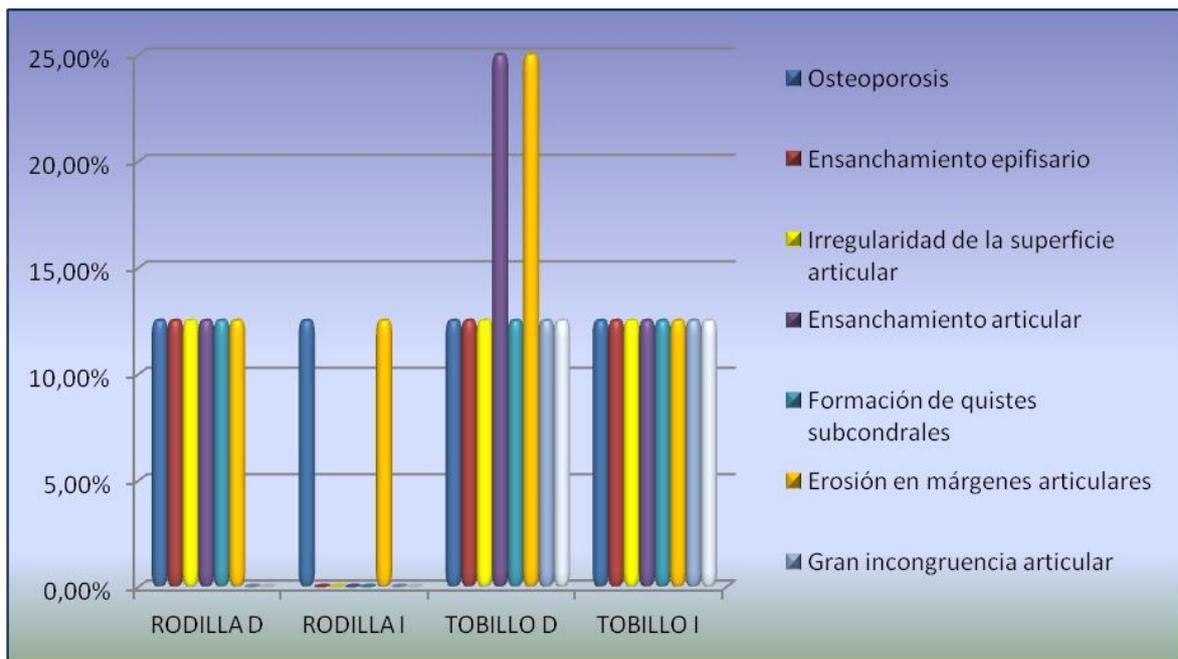


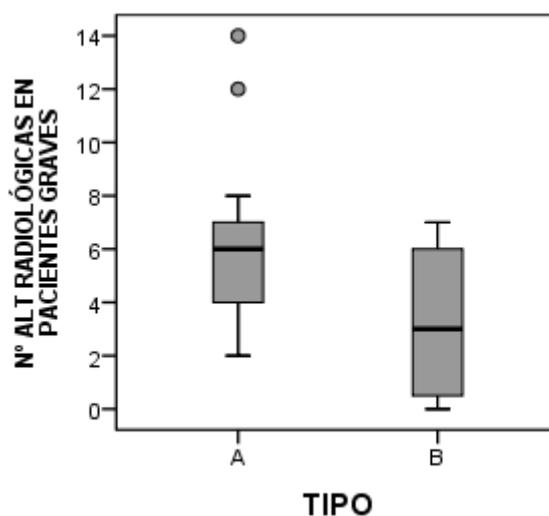
Figura 67. Hallazgos radiológicos en pacientes con hemofilia grave tipo B

**RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE HEMOFILIA – NÚMERO DE ALTERACIONES
RADIOLÓGICAS EN PACIENTES GRAVES**

Nº DE ALTERACIONES RADIOLÓGICAS en pacientes graves según

TIPO DE HEMOFILIA

TIPO	N	Media	Desv. típica	Mediana	Significación Mann-Whitney
A	22	6,05	2,90	6	0,039
B	8	3,25	2,87	3	
TOTAL	30	5,30	3,11	6	



Viendo el p-valor = 0,039 ($\leq 0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que existen diferencias significativas en el número de alteraciones radiológicas según el tipo de hemofilia en los pacientes graves. Observando el gráfico y las estadísticas descriptivas en cada grupo, se aprecia que el número de alteraciones radiológicas es mayor en los pacientes de tipo de hemofilia A, que en los de hemofilia B.

4. HALLAZGOS MEDIANTE TÉCNICA DE RM SEGÚN EL ESQUEMA “DENVER”

4.1. HALLAZGOS DE RESONANCIA EN LA POBLACIÓN HEMOFÍLICA GRAVE (ÚNICAMENTE SE REALIZÓ RESONANCIA MAGNÉTICA ARTICULAR A AQUELLA POBLACIÓN HEMOFÍLICA GRAVE; N=30)

HALLAZGOS MEDIANTE RM	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Articulación normal	25 (83,33%)	28 (93,33%)	14 (46,66%)	15 (50,00%)
Hemorragia / hemartrosis	2 (6,66%)	1 (3,33%)	5 (16,66%)	5 (16,66%)
Hiperplasia sinovial / Aumento hemosiderina	5 (16,66%)	2 (6,66%)	13 (43,33%)	12 (40,00%)
Quistes óseos	4 (13,33%)	2 (6,66%)	10 (33,33%)	9 (30,00%)
Erosión de márgenes articulares	4 (13,33%)	2 (6,66%)	10 (33,33%)	11 (36,66%)
Pérdida de cartílago	4 (13,33%)	2 (6,66%)	9 (30,00%)	10 (33,33%)

Tabla 42. Hallazgos de RM según esquema Denver

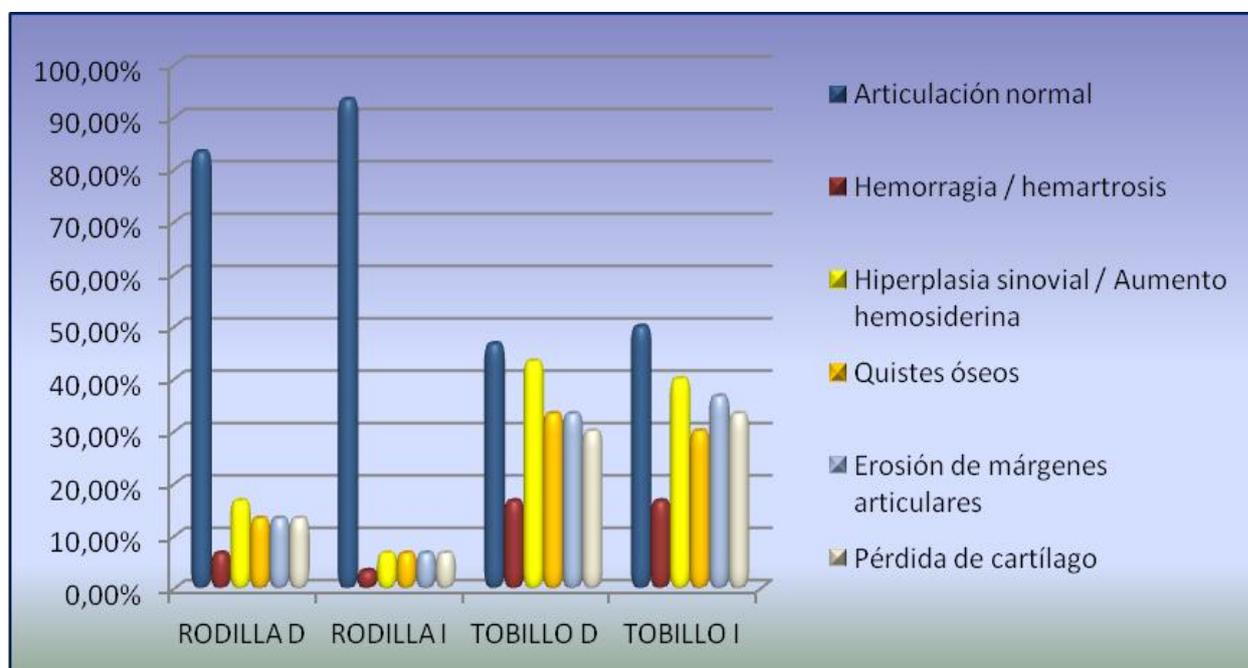


Figura 68. Hallazgos de RM según esquema Denver

4.1.1. HALLAZGOS DE RM EN LA POBLACIÓN CON HEMOFÍLIA GRAVE TIPO A (N=22)

HALLAZGOS MEDIANTE RM: HEMOFILIA A	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Articulación normal	17 (77,27%)	20 (90,91%)	10 (45,45%)	11 (50,00%)
Hemorragia / hemartrosis	2 (9,09%)	1 (4,54%)	3 (13,64%)	3 (13,64%)
Hiperplasia sinovial / Aumento hemosiderina	5 (22,73%)	2 (9,09%)	9 (40,91%)	8 (36,36%)
Quistes óseos	4 (18,18%)	2 (9,09%)	8 (36,36%)	7 (31,82%)
Erosión de márgenes articulares	4 (18,18%)	2 (9,09%)	7 (31,82%)	8 (36,36%)
Pérdida de cartílago	4 (18,18%)	2 (9,09%)	6 (27,27%)	7 (31,82%)

Tabla 43. Hallazgos de RM según esquema Denver en hemofilia A

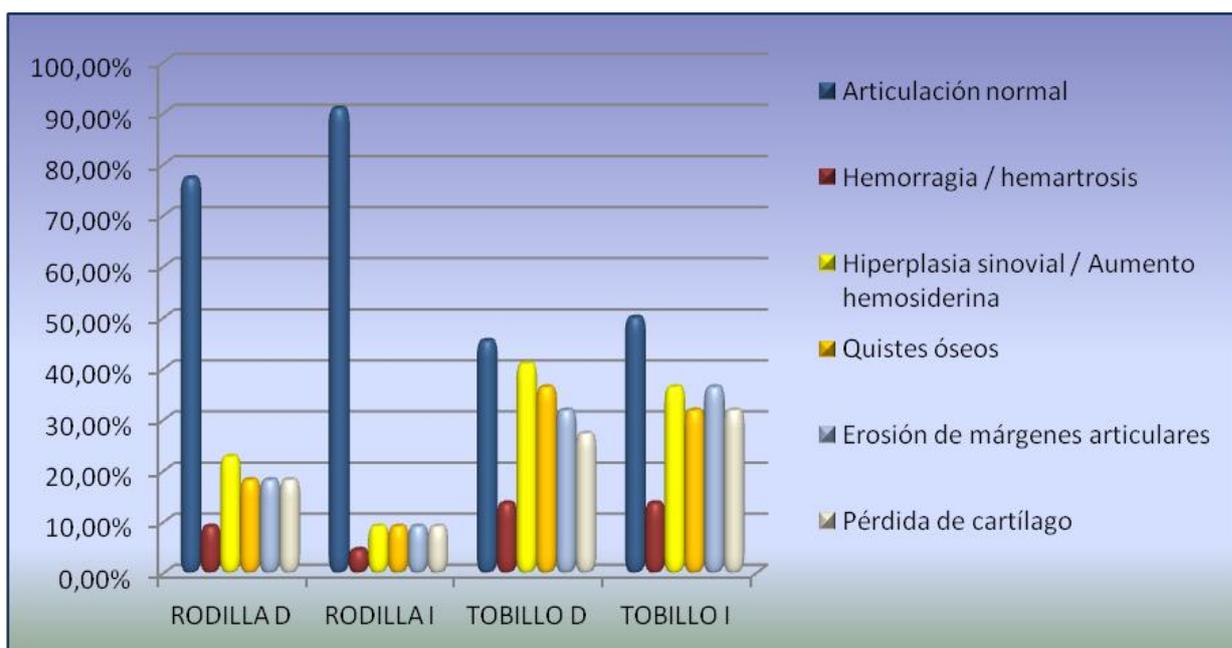


Figura 69. Hallazgos de RM según esquema Denver en hemofilia A

4.1.2. HALLAZGOS DE RM EN LA POBLACIÓN CON HEMOFÍLICA GRAVE TIPO B (N=8)

HALLAZGOS MEDIANTE RM: HEMOFILIA B	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Articulación normal	8 (100,00%)	8 (100,00%)	4 (50,00%)	4 (50,00%)
Hemorragia / hemartrosis	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (25,00%)	2 (25,00%)
Hiperplasia sinovial / Aumento hemosiderina	0 (0,00%)	0 (0,00%)	4 (50,00%)	4 (50,00%)
Quistes óseos	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (25,00%)	2 (25,00%)
Erosión de márgenes articulares	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (37,50%)	3 (37,50%)
Pérdida de cartílago	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (37,50%)	3 (37,50%)

Tabla 44. Hallazgos de RM según esquema Denver en hemofilia B

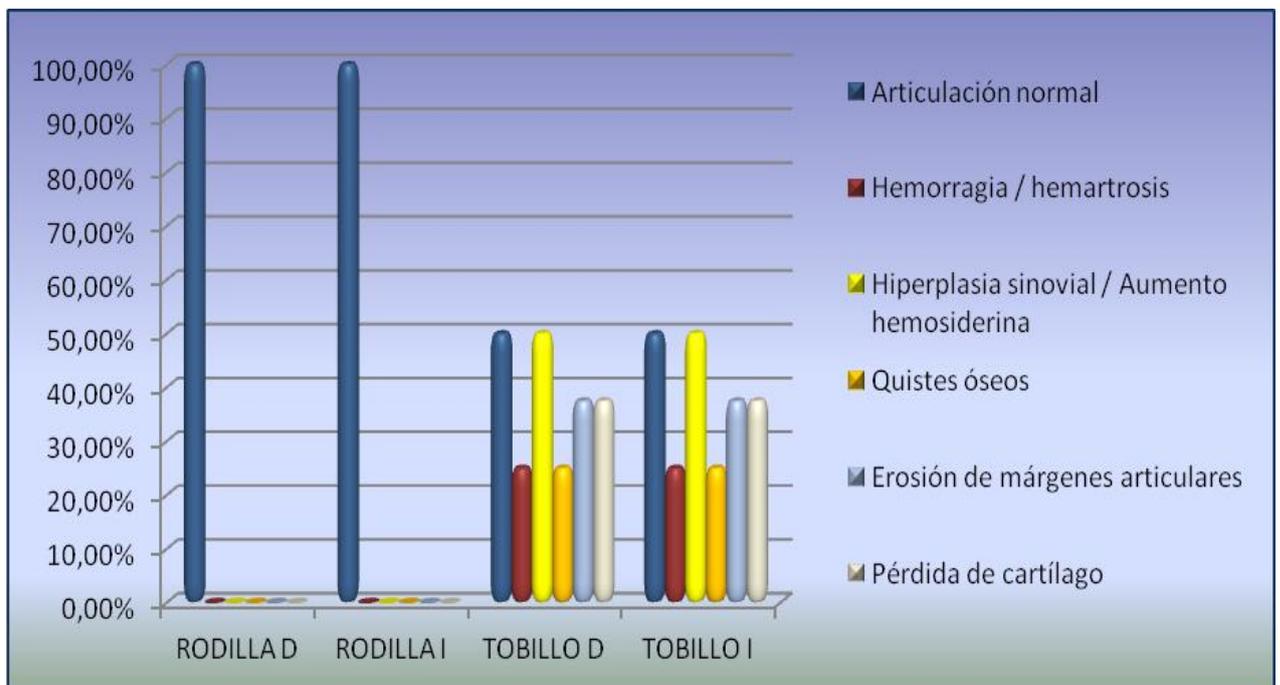


Figura 70. Hallazgos de RM según esquema Denver en hemofilia B

4.2. CLASIFICACIÓN DE DENVER EN LA POBLACIÓN HEMOFÍLICA GRAVE (ÚNICAMENTE SE REALIZÓ RM ARTICULAR A AQUELLA POBLACIÓN HEMOFÍLICA GRAVE; N=30)

HALLAZGOS MEDIANTE RM	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Denver 0	25 (83,33%)	28 (93,33%)	14 (46,66%)	15 (50,00%)
Denver 1	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (10,00%)	1 (3,33%)
Denver 2	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (3,33%)
Denver 3	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Denver 4	1 (3,33%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (3,33%)
Denver 5	0 (0,00%)	0 (0,00%)	4 (13,33%)	2 (6,66%)
Denver 6	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Denver 7	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (3,33%)	2 (6,66%)
Denver 8	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Denver 9	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (10,00%)	4 (13,33%)
Denver 10	4 (13,33%)	2 (6,66%)	5 (16,66%)	4 (13,33%)

Tabla 45. Clasificación de Denver en los pacientes con hemofilia grave

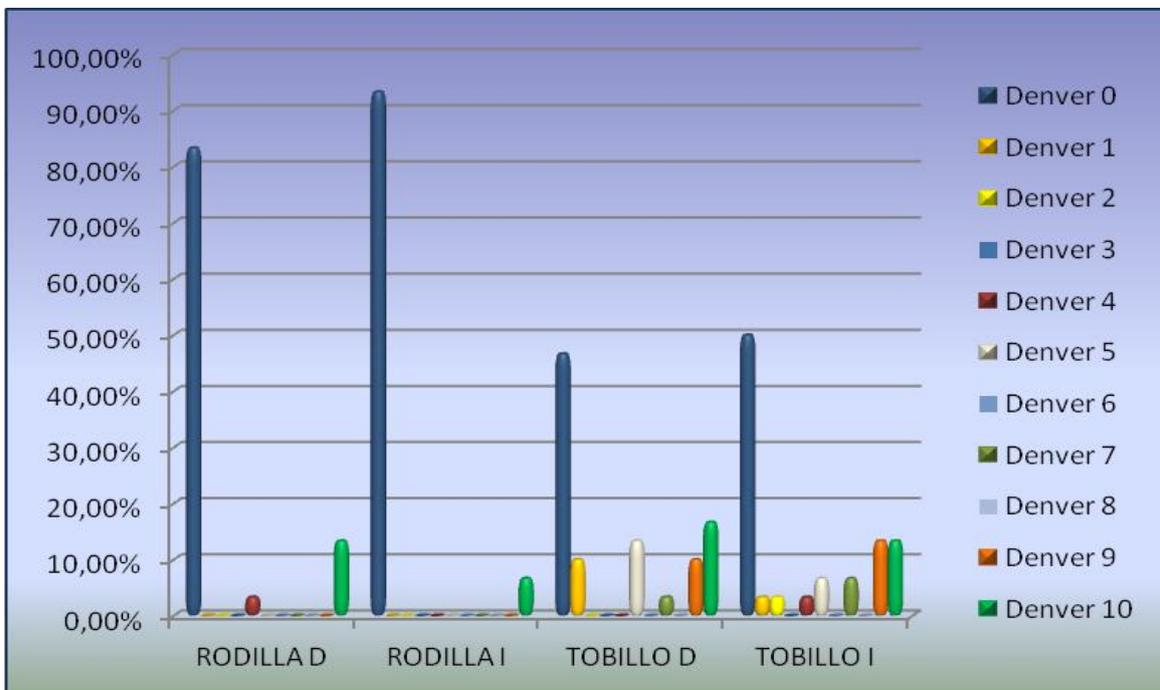


Figura 71. Clasificación de Denver en los pacientes con hemofilia grave

4.2.1. CLASIFICACIÓN DE DENVER EN LA POBLACIÓN CON HEMOFÍLIA GRAVE TIPO A; N=22

HALLAZGOS MEDIANTE RM: HEMOFILIA A	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Denver 0	17 (77,27%)	20 (90,91%)	10 (45,45%)	11 (50,00%)
Denver 1	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (13,64%)	1 (4,54%)
Denver 2	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (4,54%)
Denver 3	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Denver 4	1 (4,54%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (4,54%)
Denver 5	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (13,64%)	1 (4,54%)
Denver 6	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Denver 7	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (4,54%)	2 (9,09%)
Denver 8	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Denver 9	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (9,09%)	3 (13,64%)
Denver 10	4 (18,18%)	2 (9,09%)	3 (13,64%)	2 (9,09%)

Tabla 46. Clasificación de Denver en los pacientes con hemofilia grave tipo A

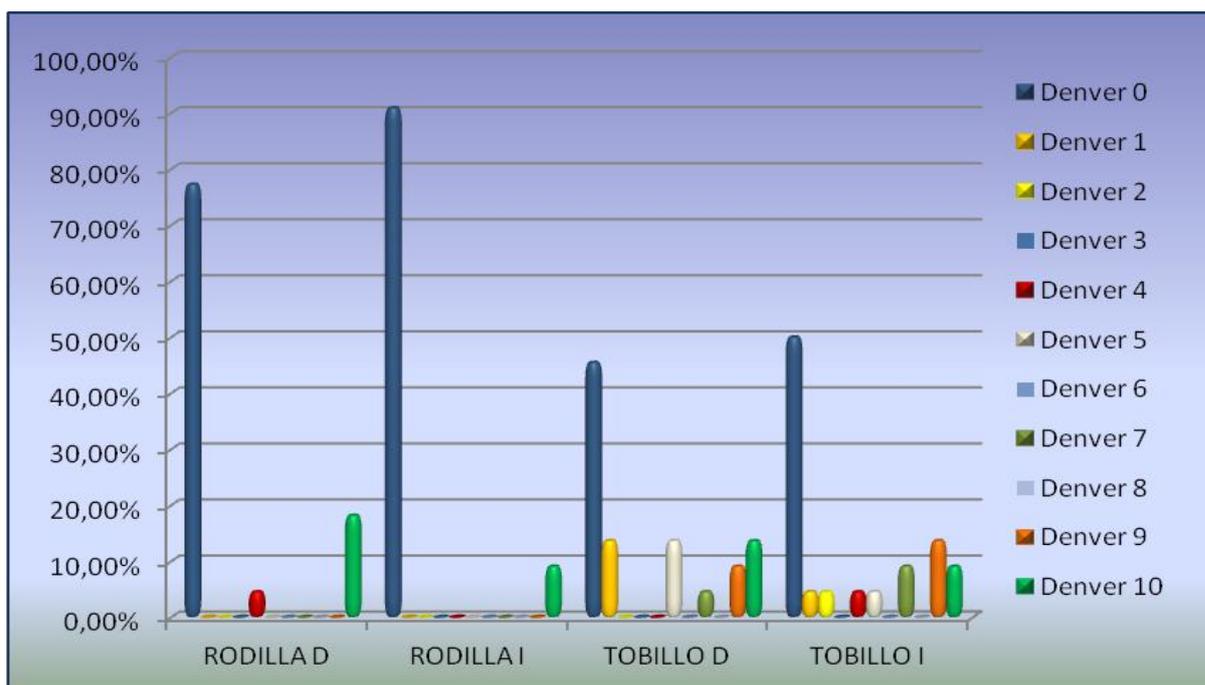


Figura 72. Clasificación de Denver en los pacientes con hemofilia grave tipo A

4.2.2. CLASIFICACIÓN DE DENVER EN LA POBLACIÓN CON HEMOFÍLIA GRAVE TIPO B; N=8

HALLAZGOS MEDIANTE RM: HEMOFILIA B	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Denver 0	8 (100,00%)	8 (100,00%)	4 (50,00%)	4 (50,00%)
Denver 1	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Denver 2	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Denver 3	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Denver 4	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Denver 5	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (12,50%)	1 (12,50%)
Denver 6	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Denver 7	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Denver 8	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Denver 9	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (12,50%)	1 (12,50%)
Denver 10	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (25,00%)	2 (25,00%)

Tabla 47. Clasificación de Denver en los pacientes con hemofilia grave tipo B

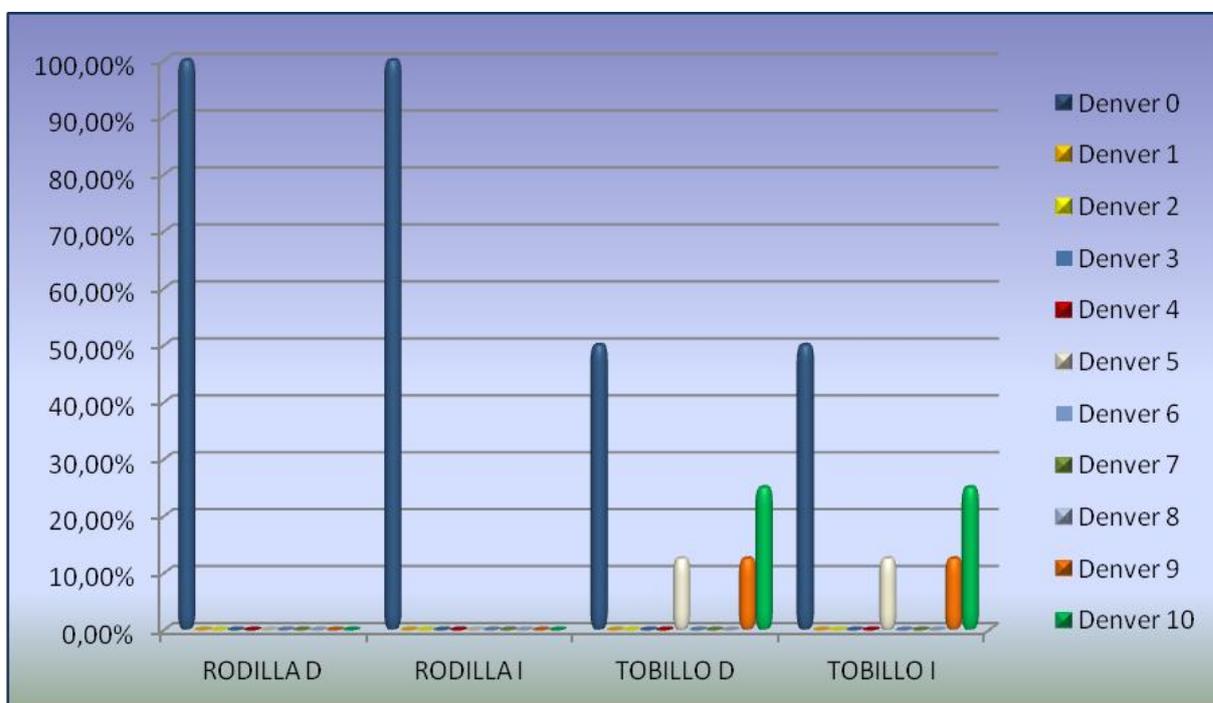


Figura 73. Clasificación de Denver en los pacientes con hemofilia grave tipo B

5. HALLAZGOS MEDIANTE ECOGRAFÍA

5.1. HALLAZGOS ECOGRÁFICOS EN LA POBLACIÓN HEMOFÍLICA GRAVE

Se realizó ecografía articular a todos los pacientes hemofílicos, pero únicamente analizamos ahora la población hemofílica grave, con el fin de realizar estudios comparativos con otras técnicas radiológicas; n=30

HALLAZGOS MEDIANTE ECOGRAFÍA	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Articulación normal	25 (83,33%)	28 (93,33%)	14 (46,66%)	15 (50,00%)
Hemorragia / hemartrosis	2 (6,66%)	1 (3,33%)	5 (16,66%)	5 (16,66%)
Hiperplasia sinovial / Aumento hemosiderina	5 (16,66%)	2 (6,66%)	13 (43,33%)	12 (40,00%)
Quistes óseos	2 (6,66%)	1 (3,33%)	5 (22,73%)	4 (13,33%)
Erosión de márgenes articulares	4 (13,33%)	2 (9,09%)	9 (30,00%)	10 (45,45%)
Pérdida de cartílago	2 (9,09%)	1 (4,54%)	4 (13,33%)	5 (22,73%)

Tabla 48. Hallazgos ecográficos en hemofilia grave

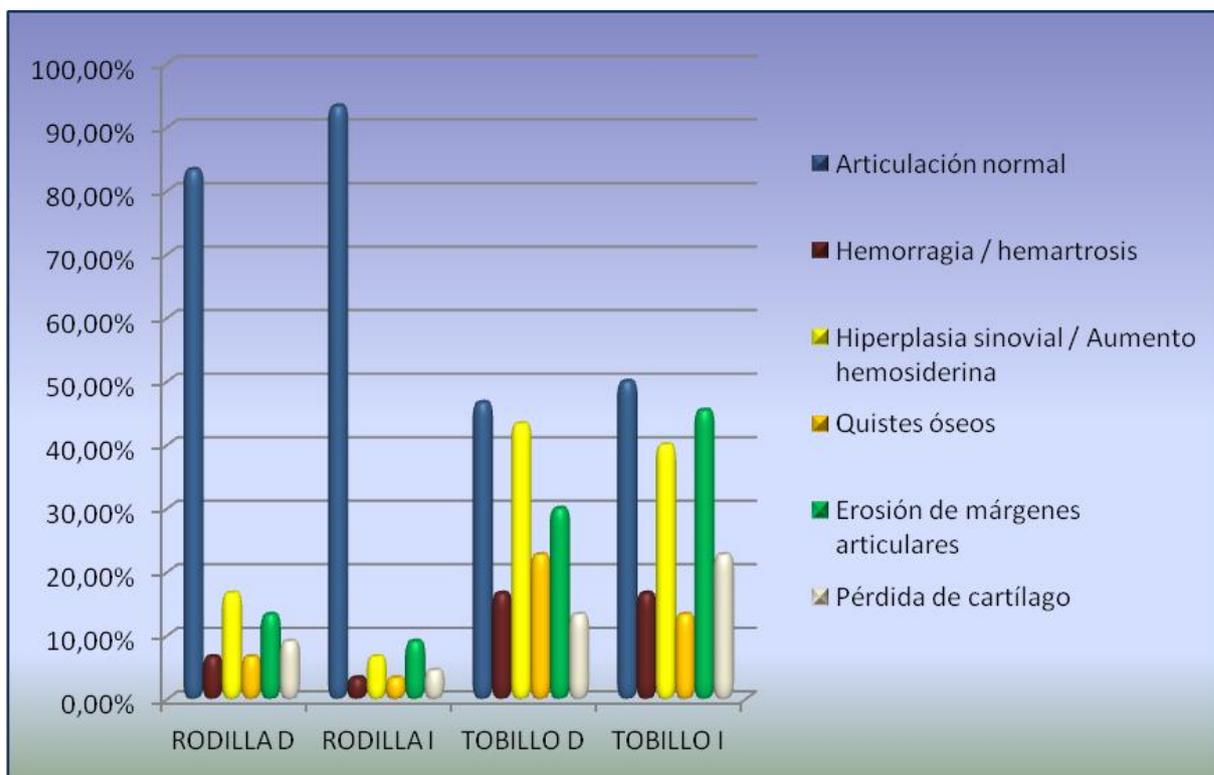


Figura 74. Hallazgos ecográficos en hemofilia grave

5.1.1. HALLAZGOS ECOGRÁFICOS EN LA POBLACIÓN CON HEMOFILIA GRAVE TIPO A (N=22)

HALLAZGOS MEDIANTE ECOGRAFÍA: HEMOFILIA A	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Articulación normal	17 (77,27%)	20 (90,91%)	10 (45,45%)	11 (50,00%)
Hemorragia / hemartrosis	2 (9,09%)	1 (4,54%)	3 (13,64%)	3 (13,64%)
Hiperplasia sinovial / Aumento hemosiderina	5 (22,73%)	2 (9,09%)	9 (40,91%)	8 (36,36%)
Quistes óseos	2 (9,09%)	1 (4,54%)	3 (13,64%)	3 (13,64%)
Erosión de márgenes articulares	4 (18,18%)	2 (9,09%)	6 (27,27%)	9 (40,91%)
Pérdida de cartílago	2 (9,09%)	1 (4,54%)	2 (9,09%)	4 (18,18%)

Tabla 49. Hallazgos ecográficos en hemofilia grave tipo A

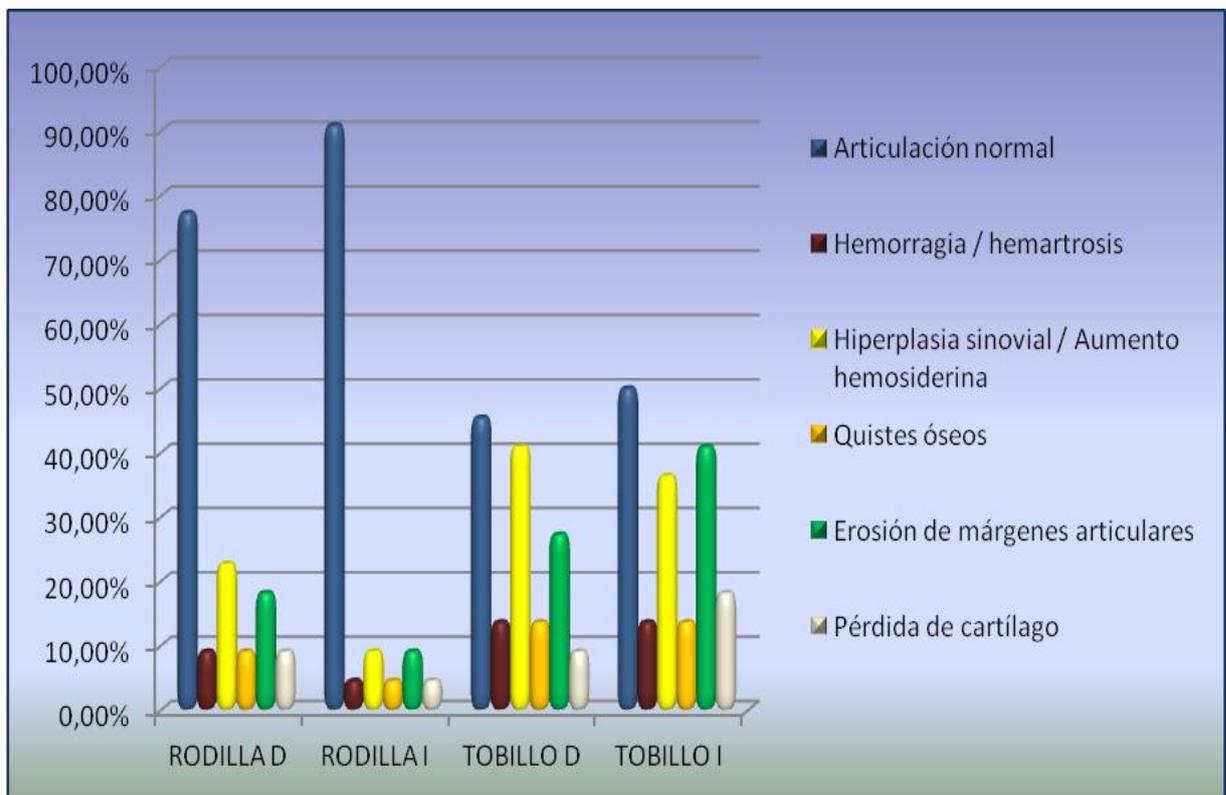


Figura 75. Hallazgos ecográficos en hemofilia grave tipo A

5.1.2. HALLAZGOS ECOGRÁFICOS EN LA POBLACIÓN CON HEMOFILIA GRAVE TIPO B (n=8)

HALLAZGOS MEDIANTE ECOGRAFÍA: HEMOFILIA B	RODILLA D	RODILLA I	TOBILLO D	TOBILLO I
Articulación normal	8 (100,00%)	8 (100,00%)	4 (50,00%)	4 (50,00%)
Hemorragia / hemartrosis	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (25,00%)	2 (25,00%)
Hiperplasia sinovial / Aumento hemosiderina	0 (0,00%)	0 (0,00%)	4 (50,00%)	4 (50,00%)
Quistes óseos	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (25,00%)	1 (12,50%)
Erosión de márgenes articulares	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (37,5%)	1 (12,50%)
Pérdida de cartílago	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (25,00%)	1 (12,50%)

Tabla 50. Hallazgos ecográficos en hemofilia grave tipo B

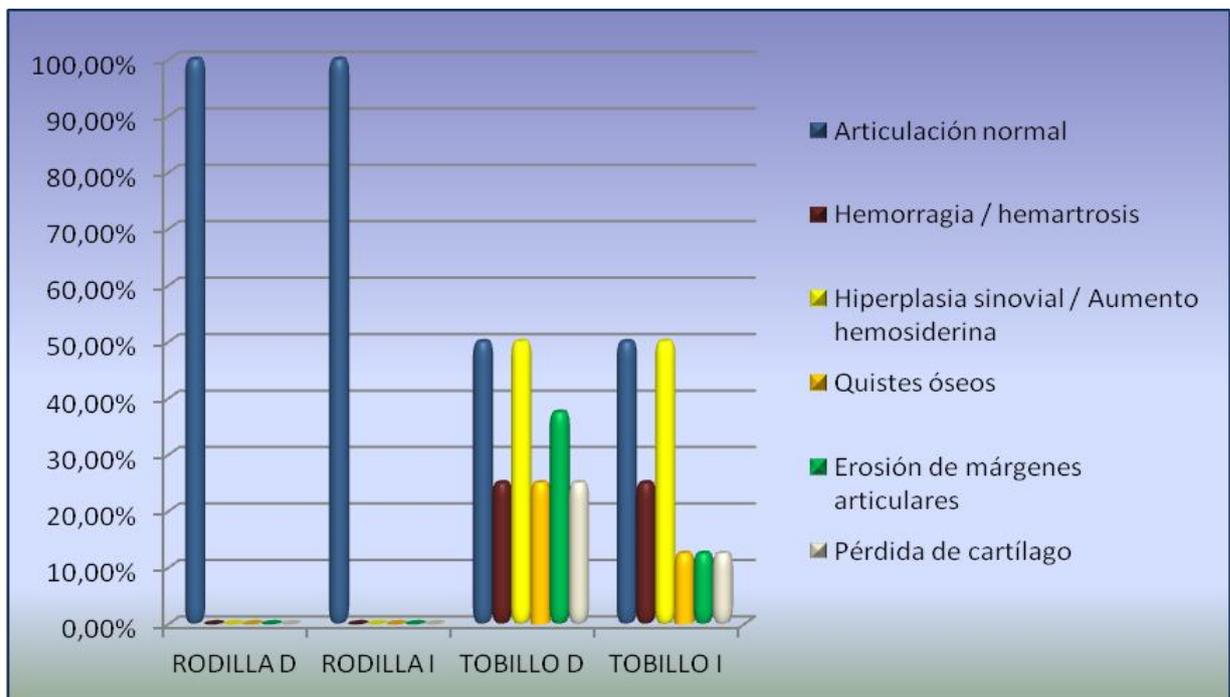


Figura 76. Hallazgos ecográficos en hemofilia grave tipo B

**CONCORDANCIA ENTRE ALTERACIONES DETECTADAS CON RESONANCIA
MAGNÉTICA Y ECOGRAFÍA EN PACIENTES CON HEMOFILIA GRAVE**

En este apartado, se analiza la concordancia entre los resultados obtenidos en distintas articulaciones con RM y con ecografía en pacientes graves de hemofilia. Para ello se va a utilizar el índice Kappa, que mide la concordancia o acuerdo entre dos escalas de medida. Su valor puede variar entre cero y uno. Un valor igual a 1 indica un acuerdo perfecto. Un valor igual a 0 indica que el acuerdo no es mejor que el que se obtendría por azar. Landis y Koch propusieron los siguientes márgenes para valorar el grado de acuerdo en función del índice kappa:

ÍNDICE KAPPA	GRADO DE ACUERDO
< 0	Sin acuerdo
0 – 0,20	Insignificante
0,21 – 0,40	Bajo / débil
0,41 – 0,60	Moderado
0,61 – 0,80	Bueno
0,81 - 1	Muy bueno

RODILLA DERECHA

1 - SIN ALTERACIONES (NORMAL)

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Alterada	Articulación Normal		
Alterada	5 100,00%	0 0,00%	5 100,00%	1,000 (0,000)
Articulación Normal	0 0,00%	25 100,00%	25 100,00%	
<i>Total</i>	5 16,67%	25 83,33%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, en el caso de articulación normal de la rodilla derecha. Además el índice Kappa toma el valor 1, luego la concordancia es perfecta, como se aprecia en la tabla de frecuencias.

2. HEMORRAGIA

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	28 100,00%	0 0,00%	28 100,00%	1,000 (0,000)
Alterada	0 0,00%	2 100,00%	2 100,00%	
<i>Total</i>	28 93,33%	2 6,67%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de hemorragia en la rodilla derecha. Además el índice Kappa toma el valor 1, luego la concordancia es perfecta, como se aprecia en la tabla de frecuencias.

3- HIPERPLASIA SINOVIAL

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	23 95,83%	1 4,17%	24 100,00%	0,758 (0,000)
Alterada	1 20,00%	4 80,00%	5 100,00%	
<i>Total</i>	24 82,76%	5 17,24%	29 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de hiperplasia sinovial en la rodilla derecha. El índice Kappa toma el valor 0,758, luego la concordancia es buena. En la tabla de frecuencias se aprecia que con ambas técnicas se han detectado 5 casos con alteración, pero un paciente en cada técnica se ha diagnosticado como normal cuando con la otra técnica se ha detectado alterado.

4 - QUISTES ÓSEOS

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	26 100,00%	0 0,00%	26 100,00%	0,634 (0,000)
Alterada	2 50,00%	2 50,00%	4 100,00%	
<i>Total</i>	28 93,33%	2 6,67%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de quistes óseos en la rodilla derecha. El índice Kappa toma el valor 0,634, luego la concordancia es buena. En la tabla de frecuencias se aprecia que con RM se han detectado 4 casos alterados y con ecografía únicamente 2.

5 - EROSIÓN DE MÁRGENES ARTICULARES

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	26 100,00%	0 0,00%	26 100,00%	1,000 (0,000)
Alterada	0 0,00%	4 100,00%	4 100,00%	
<i>Total</i>	26 86,67%	4 13,33%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de erosión de márgenes articulares en la rodilla derecha. Además el índice Kappa toma el valor 1, luego la concordancia es perfecta, como se aprecia en la tabla de frecuencias.

6 - PÉRDIDA DE CARTÍLAGO

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	26 100,00%	0 0,00%	26 100,00%	0,634 (0,000)
Alterada	2 50,00%	2 50,00%	4 100,00%	
<i>Total</i>	28 93,33%	2 6,67%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de pérdida cartílago en la rodilla derecha. El índice Kappa toma el valor 0,634, luego la concordancia es buena. En la tabla de frecuencias se aprecia que con RM se han detectado 4 casos alterados y con ecografía únicamente 2.

RODILLA IZQUIERDA

1- SIN ALTERACIONES (NORMAL)

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Alterada	Articulación Normal		
Alterada	2 100,00%	0 0,00%	2 100,00%	1,000 (0,000)
Articulación Normal	0 0,00%	28 100,00%	28 100,00%	
<i>Total</i>	2 6,67%	28 93,33%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con resonancia RM y con ecografía, en el caso de articulación normal de la rodilla izquierda. Además el índice Kappa toma el valor 1, luego la concordancia es perfecta, como se aprecia en la tabla de frecuencias.

2 - HEMORRAGIA

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	29 100,00%	0 0,00%	29 100,00%	1,000 (0,000)
Alterada	0 0,00%	1 100,00%	1 100,00%	
<i>Total</i>	29 96,67%	1 3,33%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de hemorragia en la rodilla izquierda. Además el índice Kappa toma el valor 1, luego la concordancia es perfecta, como se aprecia en la tabla de frecuencias.

3 - HIPERPLASIA SINOVIAL

<i>RM</i>	<i>ECOGRAFÍA</i>		<i>Total</i>	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	27 100,00%	0 0,00%	27 100,00%	1,000 (0,000)
Alterada	0 0,00%	2 100,00%	2 100,00%	
<i>Total</i>	27 93,10%	2 6,90%	29 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de hiperplasia sinovial en la rodilla izquierda. Además el índice Kappa toma el valor 1, luego la concordancia es perfecta, como se aprecia en la tabla de frecuencias.

4 - QUISTES ÓSEOS

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	28 100,00%	0 0,00%	28 100,00%	0,651 (0,000)
Alterada	1 50,00%	1 50,00%	2 100,00%	
<i>Total</i>	29 96,67%	1 3,33%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de quistes óseos en la rodilla izquierda. El índice Kappa toma el valor 0,651, luego la concordancia es buena. En la tabla de frecuencias se aprecia que con RM se han detectado 2 casos alterados y con ecografía únicamente 1.

5 - EROSIÓN DE MÁRGENES ARTICULARES

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	28 100,00%	0 0,00%	28 100,00%	1,000 (0,000)
Alterada	0 0,00%	2 100,00%	2 100,00%	
<i>Total</i>	28 93,33%	2 6,67%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de erosión de márgenes articulares en la rodilla izquierda. Además el índice Kappa toma el valor 1, luego la concordancia es perfecta, como se aprecia en la tabla de frecuencias.

6 - PÉRDIDA DE CARTÍLAGO

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	28 100,00%	0 0,00%	28 100,00%	0,651 (0,000)
Alterada	1 50,00%	1 50,00%	2 100,00%	
<i>Total</i>	29 96,67%	1 3,33%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de pérdida cartílago en la rodilla izquierda. El índice Kappa toma el valor 0,651, luego la concordancia es buena. En la tabla de frecuencias se aprecia que con RM se han detectado 2 casos alterados y con ecografía únicamente 1.

TOBILLO DERECHO

1 – SIN ALTERACIONES (NORMAL)

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Alterada	Articulación Normal		
Alterada	16 100,00%	0 0,00%	16 100,00%	1,000 (0,000)
Articulación Normal	0 0,00%	14 100,00%	14 100,00%	
<i>Total</i>	16 53,33%	14 46,67%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, en el caso de articulación normal del tobillo derecho. Además el índice Kappa toma el valor 1, luego la concordancia es perfecta, como se aprecia en la tabla de frecuencias.

2 - HEMORRAGIA

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	25 100,00%	0 0,00%	25 100,00%	1,000 (0,000)
Alterada	0 0,00%	5 100,00%	5 100,00%	
<i>Total</i>	25 83,33%	5 16,67%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de hemorragia en el tobillo derecho. Además el índice Kappa toma el valor 1, luego la concordancia es perfecta, como se aprecia en la tabla de frecuencias.

3 - HIPERPLASIA SINOVIAL

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	17 100,00%	0 0,00%	17 100,00%	1,000 (0,000)
Alterada	0 0,00%	13 100,00%	13 100,00%	
<i>Total</i>	17 56,67%	13 43,33%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de hiperplasia sinovial en el tobillo derecho. Además el índice Kappa toma el valor 1, luego la concordancia es perfecta, como se aprecia en la tabla de frecuencias.

4 - QUISTES ÓSEOS

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	20 100,00%	0 0,00%	20 100,00%	0,571
Alterada	5 50,00%	5 50,00%	10 100,00%	
<i>Total</i>	25 83,33%	5 16,67%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de quistes óseos en el tobillo derecho. El índice Kappa toma el valor 0,571, luego la concordancia es moderada. En la tabla de frecuencias se aprecia que con RM se han detectado 10 casos alterados, de los cuales únicamente se han detectado 5 con ecografía.

5 - EROSIÓN DE MÁRGENES ARTICULARES

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	20 100,00%	0 0,00%	20 100,00%	0,923 (0,000)
Alterada	1 10,00%	9 90,00%	10 100,00%	
<i>Total</i>	21 70,00%	9 30,00%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de erosión de márgenes articulares en el tobillo derecho. El índice Kappa toma el valor 0,923, luego la concordancia es muy buena. En la tabla de frecuencias se aprecia que con RM se han detectado 10 casos alterados, de los cuales únicamente se ha detectado 1 con ecografía.

6 - PÉRDIDA DE CARTÍLAGO

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	20 95,24%	1 4,76%	21 100,00%	0,340 (0,035)
Alterada	6 66,67%	3 33,33%	9 100,00%	
<i>Total</i>	26 86,67%	4 13,33%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,035 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de pérdida cartílago en el tobillo derecho. Sin embargo, el índice Kappa toma el valor 0,340, luego la concordancia es débil. En la tabla de frecuencias se aprecia que con RM se han detectado 9 casos alterados, de los cuales, con ecografía únicamente 3. Además, existe 1 paciente con resonancia normal y con ecografía alterada.

TOBILLO IZQUIERDO

1 - NORMAL

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Alterada	Articulación Normal		
Alterada	15 100,00%	0 0,00%	15 100,00%	1,000 (0,000)
Articulación Normal	0 0,00%	15 100,00%	15 100,00%	
<i>Total</i>	15 50,00%	15 50,00%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, en el caso de articulación normal del tobillo izquierdo. Además el índice Kappa toma el valor 1, luego la concordancia es perfecta, como se aprecia en la tabla de frecuencias.

2 - HEMORRAGIA

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	25 100,00%	0 0,00%	25 100,00%	1,000 (0,000)
Alterada	0 0,00%	5 100,00%	5 100,00%	
<i>Total</i>	25 83,33%	5 16,67%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de hemorragia en el tobillo izquierdo. Además el índice Kappa toma el valor 1, luego la concordancia es perfecta, como se aprecia en la tabla de frecuencias.

3 - HIPERPLASIA SINOVIAL

<i>RM</i>	<i>ECOGRAFÍA</i>		<i>Total</i>	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	18 100,00%	0 0,00%	18 100,00%	1,000 (0,000)
Alterada	0 0,00%	12 100,00%	12 100,00%	
<i>Total</i>	18 60,00%	12 40,00%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de hiperplasia sinovial en el tobillo izquierdo. Además el índice Kappa toma el valor 1, luego la concordancia es perfecta, como se aprecia en la tabla de frecuencias.

4 - QUISTES ÓSEOS

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	21 100,00%	0 0,00%	21 100,00%	0,528 (0,001)
Alterada	5 55,56%	4 44,44%	9 100,00%	
<i>Total</i>	26 86,67%	4 13,33%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,001 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de quistes óseos en el tobillo izquierdo. El índice Kappa toma el valor 0,528, luego la concordancia es moderada. En la tabla de frecuencias se aprecia que con RM se han detectado 9 casos alterados, de los cuales únicamente se han detectado 4 con ecografía.

5 - EROSIÓN DE MÁRGENES ARTICULARES

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	18 94,74%	1 5,26%	19 100,00%	0,780 (0,000)
Alterada	2 18,18%	9 81,82%	11 100,00%	
<i>Total</i>	20 66,67%	10 33,33%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,000 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de erosión de márgenes articulares en el tobillo izquierdo. El índice Kappa toma el valor 0,780, luego la concordancia es buena. En la tabla de frecuencias se aprecia que con RM se han detectado 11 casos alterados, de los cuales se ha detectado 10 con ecografía, y por otra parte, existe 1 con ecografía alterada y con RM normal.

6 - PÉRDIDA DE CARTÍLAGO

<i>RM</i>	ECOGRAFÍA		Total	<i>(significación)</i>
	Normal	Alterada		
Normal	20 100,00%	0 0,00%	20 100,00%	0,571 (0,001)
Alterada	5 50,00%	5 50,00%	10 100,00%	
<i>Total</i>	25 83,33%	5 16,67%	30 100,00%	

Viendo el p-valor=0,001 ($\leq 0,05$) del índice Kappa se observa que existe concordancia entre las mediciones realizadas con RM y con ecografía, para la alteración de pérdida cartílago en el tobillo izquierdo. El índice Kappa toma el valor 0,571, luego la concordancia es moderada. En la tabla de frecuencias se aprecia que con RM se han detectado 10 casos alterados, de los cuales, con ecografía únicamente 5.

6. ALTERACIONES HEMORRÁGICAS Y / O HEMARTROSIS EN EL PERIODO DE TIEMPO ANALIZADO

Nº CASO	TIPO	GRADO	HEMORRAGIA / HEMARTROSIS	NORMALIZACIÓN EN Nº DE DÍAS		DÍAS DE TTO
				CLÍNICA	ECOGRÁFICA	
CASO 1	B	GRAVE	HEMATOMA MAXILAR	2	6	6
CASO 2	A	GRAVE	RODILLA DERECHA	5	10	8
CASO 3	B	GRAVE	HEMATOMA MUSLO	4	5	5
CASO 4	A	LEVE	RODILLA IZQUIERDA	30	90	SINOVIORTESIS
CASO 5	A	LEVE	TOBILLO DERECHO	2	6	4
CASO 6	A	LEVE	HEMATOMA MUSLO	4	8	5
CASO 7	A	GRAVE	HEMATOMA MUSLO	2	6	4
CASO 8	A	LEVE	HEMATOMA MANO	1	3	3
CASO 9	A	GRAVE	TOBILLO DERECHO	3	6	4
CASO 10	A	GRAVE	TOBILLO IZQUIERDO	5	10	6
CASO 11	A	GRAVE	TOBILLO DERECHO	3	7	4
CASO 12	A	GRAVE	HEMATOMA ANTEBRAZO	3	6	4
CASO 13	A	LEVE	HEMATOMA MUSLO	15	28	14

Tabla 51. Alteraciones hemorrágicas y / o hemartrosis

Con estos resultados se demuestra que la normalización de los datos clínicos es siempre previa a la normalización de los datos ecográficos.

V

DISCUSIÓN

1. DATOS DEMOGRÁFICOS

La prevalencia de hemofilia en Aragón (9,09 / 100.000 varones) a fecha de finalización del estudio (31 de Mayo de 2011) es ligeramente inferior a los datos publicados por otros autores en países industrializados (13 – 18 / 100.000 varones)⁸⁹⁻⁹³. No obstante, nuestros datos revelan que la prevalencia de hemofilia A en Aragón (7,45 / 100.000 varones) es 4,5 veces superior a la de la hemofilia B (1,64 / 100.000 varones), resultados coincidentes con lo publicado en otras series⁸⁹⁻⁹³.

La distribución por provincias en Aragón fue de 48 pacientes procedentes de la provincia de Zaragoza (78,69%), 9 procedentes de Huesca (14,75%) y finalmente 4 pacientes (6,56%) procedentes de la provincia de Teruel, recogándose un total de 61 pacientes en Aragón. Estos resultados son comparables a los recogidos en el último estudio demográfico sobre hemofilia realizado en Aragón⁹⁷.

La distribución por grupos de edad (durante las fechas del estudio) mostró que 22 pacientes (36,06%) tenían menos de 18 años, 37 (60,65%) entre 19-65 años y tan sólo 3 (3,29%) eran mayores de 65 años. Dichas cifras son similares, tanto en hemofilia A como en hemofilia B. El escaso número de pacientes mayores de 65 años de edad podría atribuirse, al igual que señalan otros estudios^{45,94-96} al aumento de mortalidad en el pasado por contagio de enfermedades como el SIDA o algunas hepatopatías. Actualmente esta situación se ha modificado^{45,94} debido a la mejora en los tratamientos que progresivamente han aumentado la esperanza de vida de los pacientes y a la mejora del estado de la salud de los grupos más jóvenes de hemofílicos. Los avances terapéuticos conseguidos a lo largo del siglo pasado han hecho posible que aumente espectacularmente la esperanza de vida de las personas con hemofilia^{41,45,90,94}.

2. DATOS MÉDICOS

2.1. HEMOFILIA

De los 61 pacientes estudiados, 50 (81,97%) están afectados de hemofilia A y 11 (18,03%) de hemofilia B. La hemofilia A resultó ser 4,5 veces más frecuente que la hemofilia B, coincidiendo dichos datos con los que reflejan otros trabajos publicados⁸⁹⁻⁹³.

Respecto al grado de hemofilia, considerando el total de pacientes, un 49,18% fueron leves y otro tanto fueron casos graves, seguidos a mucha distancia de los casos moderados, que únicamente suponen el 1,64% del total de casos. Dichos datos difieren de lo publicado en otros estudios^{98,99} que reflejan una proporción similar de formas graves (50-53%), pero disminuye la proporción de casos leves (30-40%) y aumentan la de grado moderado (10-17%). Sin embargo, revisando distintas series en la literatura⁹¹, encontramos estudios que han recogido mayor proporción de formas leves, representando estas alrededor de un 56%.

Sin embargo, llama la atención en la hemofilia B (tal y como vemos en la figura 46), el claro predominio de las formas graves (72,73% de los casos), sobre formas leves (18,18%) y moderadas (9,09%). Estos datos difieren de lo publicado anteriormente por el grupo italiano^{89,100}, en donde se ha descrito mayor frecuencia de formas graves en la hemofilia A que en la hemofilia B. No obstante, si revisamos las series publicadas en Aragón en los últimos años, nuestros resultados son superponibles a los descritos, que ya hablaban de la presencia de un 72,7% de casos graves en hemofilia B^{97,130}.

Tras observar estos resultados, intentamos averiguar si existía asociación estadísticamente significativa entre el grado y el tipo de hemofilia.

No podíamos aplicar el test Chi-cuadrado debido a la falta de datos en la categoría moderada de grado de hemofilia, por lo tanto, para poder aplicar el test hemos tenido que unir las categorías leve y moderada por una parte y la categoría grave por la otra.

Viendo el p-valor = 0,164 ($>0,05$) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson corregida por continuidad se observa que no existe asociación entre el tipo y el grado de hemofilia. Descriptivamente se puede observar que en el tipo de hemofilia A existen algunos casos más de grado leve-moderada (56,0%) que de grado grave, y en el tipo B el porcentaje de grado grave es bastante más alto (72,7%), aunque desde el punto de vista inferencial esta asociación no es significativa. Esto puede ser debido a que únicamente existen 11 casos con tipo de hemofilia B. Dado que este número de casos es bajo, posiblemente para obtener resultados significativos las diferencias deberían ser más mayores, especialmente en el tipo de hemofilia A.

En cuanto a la distribución del grado de hemofilia en los distintos grupos de edad, llama la atención que en los menores de 18 años predominan las formas graves (72,73% del total), mientras que en los grupos de más edad son más frecuentes las formas leves (100%). Tenemos que tener en cuenta que únicamente tenemos recogidos en nuestro estudio dos pacientes mayores de 65 años. Ello podría deberse a la mayor mortalidad de los pacientes graves en el pasado.

2.2. ANÁLISIS SEROLÓGICO

Analizando los resultados obtenidos, comprobamos que en el grupo de edad comprendido entre los 0 - 18 años en 20 pacientes (90,91% de los casos) el estudio serológico fue negativo. Únicamente en 2 casos (9,09%) se detectó una serología positiva frente a VHB.

Sin embargo, en el grupo de edad comprendido entre los 19 - 65 años, únicamente en 17 casos (45,95%) se obtuvo un resultado negativo. Un 37,84% presentaban serologías positivas para VHC, en un 8,11% existía positividad conjuntamente para VIH y VHC, en un 5,40% para VHB y se detectó únicamente VIH en un 2,70%.

En los dos pacientes mayores de 65 años, comprobamos que uno de ellos (50%) era VHC positivo y el otro tenía todas las serologías negativas.

Hemos intentado realizar un análisis estadístico para ver si existía mayor predisposición de tener una serología positiva según el grado de hemofilia. Se enfrentaron, dada la escasez de datos, cualquier tipo de serología positiva frente a un grupo negativo.

Viendo el p-valor = 1,000 ($>0,05$) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson corregida por continuidad se observa que no existe asociación entre el grado de hemofilia y serología, es decir, independientemente del grado de hemofilia existe la misma probabilidad de tener alguna serología positiva o tener todas negativas.

Analizando los datos de forma descriptiva, observamos que los resultados van a favor de lo descrito anteriormente acerca de la seguridad de los nuevos productos utilizados para el tratamiento de la hemofilia. Se observa que en los grupos de edad más jóvenes, las serologías son todas prácticamente negativas en el 100% de los casos. Pero conforme avanzamos en edad y estudiamos pacientes que han sido tratados con

distintos tipos de factores obtenidos de plasma humano, presentes hace años, comprobamos que los estudios serológicos comienzan a positivizarse.

Desde la introducción de métodos de inactivación viral se ha reducido espectacularmente el riesgo de transmisión viral en hemofilia. No obstante, la infusión de productos que contengan proteínas plasmáticas conlleva un riesgo potencial de transmisión de otros agentes desconocidos resistentes a los métodos actuales de inactivación¹³¹⁻¹³³. De ahí, que sea necesario continuar realizando controles serológicos periódicos.

2.3. CARÁCTER DE LA HEMOFILIA

Respecto al carácter de la hemofilia, se ha observado que en el 50,82% de los casos son esporádicos y en el 49,18% presentan un carácter familiar. Dichos hallazgos se asemejan a lo publicado en gran cantidad de estudios revisados sobre todo a nivel europeo^{1,41,101,134}, que cifran la presencia de casos esporádicos en hemofilia en torno al 40-50% de los casos.

3. REGIMEN DE TRATAMIENTO ADMINISTRADO

En cuanto a la distribución global de los 61 pacientes estudiados, respecto al régimen de tratamiento administrado, 37 pacientes (60,65%) recibían tratamiento sustitutivo a demanda, mientras que a 22 pacientes (36,07%) estaban en programa de profilaxis. Únicamente 2 pacientes (3,28%) recibían tratamiento de inmunotolerancia al contar con la presencia de un inhibidor (ambos pacientes presentaban hemofilia A grave). De los pacientes en profilaxis, 16 padecían hemofilia A y 6 hemofilia B.

Es bien conocido que la profilaxis se administra predominantemente en las formas graves de hemofilia^{102,103,104}. De los 30 pacientes hemofílicos graves de Aragón, el 73,33% (22 pacientes) recibían profilaxis. Cabe señalar que la proporción de hemofílicos A graves en profilaxis fue similar a la de hemofilia B (72,73% frente a un 75% respectivamente).

Viendo el p-valor = 0,000 ($\leq 0,05$) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson corregida por continuidad se ha observado en nuestro grupo que existe asociación estadísticamente significativa entre el grado de hemofilia y el régimen de tratamiento administrado. Se observa en los casos estudiados que el grado de hemofilia leve-moderada se asocia de forma estadísticamente significativa con tratamiento a demanda, y el grado grave con profilaxis.

Si desglosamos el grupo, observamos que en la hemofilia A también se observa en los casos estudiados, que el grado de hemofilia leve-moderada se asocia de forma estadísticamente significativa con tratamiento a demanda y el grado grave con profilaxis.

Sin embargo, en la hemofilia B, viendo el p-valor = 0,061 ($> 0,05$) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre grado

de hemofilia y régimen de tratamiento administrado. Aunque descriptivamente se puede observar que en el grado leve-moderado se asocia con tratamiento a demanda y el grado grave con profilaxis, desde el punto de vista inferencial esta asociación no es significativa. Esto puede ser debido a que únicamente existen 11 casos con tipo de hemofilia B, con este número de casos tan bajo, para obtener resultados significativos las diferencias deberían ser mayores en el grado grave. De todos modos, podemos observar que el p-valor está cercano al punto crítico (0,05), probablemente con mayor número de datos se obtendrían resultados concluyentes.

En el año 2002, Tusel y cols¹⁰⁵ apuntaron que en España (en 11 centros de los 17 existentes) recibían profilaxis únicamente el 29% de los pacientes hemofílicos graves. Como vemos en distintos análisis realizados posteriormente, esta tendencia se ha ido modificando progresivamente a lo largo de los años, instaurándose cada vez más precozmente la profilaxis en la infancia.

Varios estudios norteamericanos^{61,99} han confirmado que en EEUU un 47% de los casos de hemofilia grave A reciben profilaxis, frente al 77% de aquellos que residen en Canadá. No obstante, las características del sistema sanitario de dichos países difieren considerablemente de las de nuestro entorno.

4. VALORACIÓN DEL SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

Como ya hemos comentado, se dispone de varios sistemas de puntuación para medir el grado de artropatía, uno basado en la exploración ortopédica⁷⁴ y otro en los hallazgos radiológicos mediante el sistema de Pettersson basado en radiología simple^{106,107}, ambos recomendados por la Federación Mundial de Hemofilia y utilizados para la valoración articular en la mayoría de centros y estudios realizados¹⁰⁸⁻¹¹⁵.

Posteriormente, el uso de RM ha permitido detectar alteraciones precoces de la artropatía hemofílica, habiéndose desarrollado diferentes sistemas de puntuación, como la clasificación de Denver, que hoy en día se emplean de forma generalizada^{116-121,129}.

Sin embargo, durante los últimos años el uso habitual de la ecografía, ha permitido realizar un control exhaustivo de las articulaciones de carga en la propia consulta de hemofilia, permitiendo detectar alteraciones en tiempo real y de forma precisa, así como realizar un seguimiento cercano de la articulación problema^{122-123,127-129}.

4.1 EXPLORACIÓN ORTOPÉDICA ARTICULAR

Hemos utilizado el sistema de puntuación de Gilbert acordado por el Comité Ortopédico de la Federación Mundial de Hemofilia⁷⁴, valorando las articulaciones de rodillas y tobillos.

De acuerdo con lo comentado en la figura 61 (“hallazgos clínicos según la clasificación del Gilbert”), aplicando la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se ha observado que existen diferencias estadísticamente significativas en el número de alteraciones clínicas según grado de hemofilia. Observando el gráfico y las estadísticas descriptivas en cada grupo, vemos que el número de alteraciones clínicas es mayor en los pacientes de grado de hemofilia grave, que en los de grado leve-moderado.

Tras haber realizado sucesivas búsquedas bibliográficas, podemos decir que no existen estudios que hayan relacionado el grado de hemofilia con las diferentes alteraciones clínicas según la clasificación de Gilbert, lo que demuestra que sería necesario la realización de nuevos estudios para poder comparar nuestros resultados con otras series.

4.2 EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA ARTICULAR

Únicamente hemos realizado exploración radiológica seriada de rodillas y tobillos a los pacientes hemofílicos graves.

Viendo el p-valor = 0,039 ($\leq 0,05$) de la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en el número de alteraciones radiológicas según tipo de hemofilia, es decir, hay más en aquellos pacientes graves. Observando la figura 65 (“hallazgos mediante técnica de radiología simple según el esquema Pettersson and cols”) y las estadísticas descriptivas en cada grupo, se aprecia que el número de alteraciones radiológicas es mayor en los pacientes con tipo de hemofilia A, que en los de padecen hemofilia B.

Revisando la literatura, hemos encontrado escasos estudios que hayan relacionado dichos parámetros^{69,128-129,135}. Y además únicamente en un artículo del grupo americano publicado en Trombosis y Hemostasia¹²⁶, se relaciona el número de alteraciones radiológicas según el tipo de hemofilia. Los resultados obtenidos en dicho estudio, podemos decir, son superponibles a los obtenidos en nuestro estudio.

Según el grupo canadiense encabezado por Zukotynski¹³⁵, aunque la radiología simple ha sido siempre uno de los pilares principales para el diagnóstico de la artropatía hemofílica, en los últimos años se han

desarrollado herramientas de evaluación mucho más sensibles y que nos permiten evaluar el daño articular desde los momentos iniciales del mismo.

Querol F et al., en un reciente artículo de revisión sobre técnicas diagnósticas en artropatía hemofílica publicado en la revista *Haemophilia*⁶⁹, expone que la radiología simple es una técnica diagnóstica muy extendida y estandarizada que nos permite clasificar los diferentes grados de artropatía hemofílica; sin embargo, su principal desventaja es que no nos permite detectar los cambios precoces del proceso de degeneración.

En resumen, la radiología simple es un método seguro y eficaz para detectar alteraciones óseas; sin embargo, no es una técnica sensible para diagnosticar alteraciones precoces que producirán daño articular a largo plazo^{69,122,128-129}.

4.3 CORRELACIÓN DE RESULTADOS EN LA EXPLORACIÓN DE LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA: ECOGRAFÍA VS RM

Al igual que la exploración con radiología simple, únicamente se realizó resonancia magnética y exploración ecográfica seriada en articulaciones de rodillas y tobillos a aquellos pacientes con hemofilia grave y en tratamiento con terapéutica continuada (profilaxis); un total del 30 pacientes.

Según nuestro estudio en las cuatro articulaciones estudiadas (rodillas y tobillos), existe una concordancia perfecta (índice Kappa = 1) de los resultados obtenidos mediante RM y ecografía, cuando la articulación *no presenta ninguna alteración*.

Asimismo se establece una correlación perfecta en cuanto a la detección de *hemorragia articular*, es decir, se es capaz de detectar el 100 % de los casos de hemorragia con ambas técnicas diagnósticas.

En la detección de *hiperplasia sinovial*, el grado de correlación varía entre bueno y perfecto. Únicamente en la rodilla derecha no se detectó un

caso mediante ecografía que fue detectado mediante resonancia. Sin embargo, detectamos un caso por ecografía que no había sido detectado mediante RM.

En cuanto a la detección de *erosiones articulares*, en las cuatro articulaciones la correlación entre ambas técnicas diagnósticas fue prácticamente perfecta.

Únicamente en la detección de *quistes óseos* y en la detección de *pérdida de cartílago*, la correlación disminuye a débil o moderada, es decir, que mediante técnica de RM, detectamos más casos que mediante ecografía. Por lo tanto, para la detección de quistes óseos y pérdida de cartílago, la herramienta más adecuada para su diagnóstico sería la RM.

En nuestro estudio encontramos que alrededor de la mitad de los tobillos examinados y la tercera parte de las rodillas, presentan alteraciones ecográficas. En la mayoría de los casos en tobillos (en torno a un 41,50%) encontramos una hiperplasia sinovial. En el caso de las rodillas, la alteración que se repite con más frecuencia es la hiperplasia sinovial y la erosión de márgenes articulares (en torno a un 15% aproximadamente).

De los escasos estudios publicados sobre este tema, podemos destacar el de Muça-Perja et al⁷⁰, del grupo italiano publicado en 2012, que describe alteraciones similares a las obtenidas en nuestro estudio. Únicamente no es concordante con sus resultados acerca de las erosiones óseas, que según el grupo italiano asciende a un 70% de las articulaciones, mientras que en nuestro estudio no sobrepasa el 13,33% en rodillas y el 45,45% en tobillos.

Podemos concluir que la RM es la herramienta diagnóstica perfecta para identificar alteraciones precoces en las articulaciones, tanto a nivel sinovial como a nivel óseo. Sin embargo, su alto coste y su difícil accesibilidad limita su utilidad para llevar a cabo una monitorización

frecuente y regular de progresión del daño articular especialmente en niños, que además precisan en algunas ocasiones ser sedados para poder realizar una correcta exploración.

El principal problema que hemos observado al llevar a cabo este trabajo, es que la exploración ecográfica articular está menos estandarizada que la radiología simple o la RM. Este hecho impide realizar estudios comparativos adecuados con otras series descritas. Por otra parte, la ecografía nos facilita el llevar a cabo exploraciones más frecuentes que nos permiten identificar cambios articulares iniciales, hemorragias, hiperplasia sinovial y erosiones óseas^{122,126-129}. La imagen ecográfica nos muestra de forma objetiva las características de la lesión, nos permite medir, comparar con la articulación contralateral y ver la evolución de una forma continuada de un proceso hemorrágico¹²⁶⁻¹²⁹.

En resumen, podemos afirmar que la ecografía es una herramienta esencial para el diagnóstico y control de la evolución de la hemorragia, hiperplasia sinovial y erosión articular.

Son muchos los beneficios que como hematólogos obtenemos del uso de la ecografía articular: es rápida, efectiva, segura y fácilmente accesible; obtenemos imágenes inmediatas, dinámicas, que permite ver extensión y progresión de una hemorragia, grado de sinovitis, localización de hematomas, profundidad y sus posibles complicaciones (encapsulación, neovascularización y calcificación).

Esta conclusión se reafirma en varios artículos publicados recientemente en Haemophilia^{123,125-127}, en los que se establecen distintos protocolos diagnósticos y de seguimiento en cada una de las articulaciones que poco a poco van unificando parámetros de exploración.

Otros muchos grupos han ido introduciendo el uso de la ecografía de manera habitual es la consulta diaria de hemofilia^{124,126-128}. Sin embargo es preciso establecer protocolos diagnósticos fiables y generalizados que permitan posteriormente realizar nuevos estudios sobre este tema, ya que por el momento en cada centro hospitalario se lleva a cabo el protocolo diagnóstico que más se adecúa a su práctica diaria y resulta muy dificultoso comparar resultados dados que los parámetros de exploración no están estandarizados¹²⁴.

En nuestro caso, tal y como hemos comentado en material y métodos, en la práctica clínica diaria utilizamos un protocolo de evaluación muy similar al descrito por Zukotynski et al en 2007¹³⁵ que consiste en la exploración anterior de la rodilla, primero con la sonda longitudinal buscando el extremo distal del fémur e ir descendiendo hacia la rótula. Posteriormente colocamos la sonda en posición transversal y la vamos desplazando buscando los recesos medial y lateral.

Asimismo en la exploración del tobillo, el protocolo que hemos seguido en nuestro centro es superponible al de Zukotynski en donde el paciente debe permanecer tumbado con la planta del pie apoyado en la camilla (en hiperextensión dorsal).

El grupo brasileño, encabezado por Antunes afirma en un reciente artículo publicado en la revista Haemophilia que teniendo un protocolo de exploración adecuado, consensuado con los distintos grupos de hematólogos conseguiríamos minimizar el único inconveniente del uso de la ecografía, que se trata de un método observador-dependiente¹³⁶.

No obstante, debemos insistir en que la RM, continúa siendo la técnica de imagen radiológica más completa y más sensible para el diagnóstico de las lesiones musculoesqueléticas que afectan a la hemofilia^{123,125,128-129}.

VI

CONCLUSIONES

1. De los 61 pacientes, el 49,18% presentaban hemofilia grave, 1,64% moderada y 49,18% grave.

2. Tras realizar varios análisis estadísticos, podemos establecer que no existe relación entre el grado y el tipo de hemofilia. Aunque descriptivamente se puede observar que en el tipo de hemofilia A existen algunos casos más de grado leve-moderada (56,0%), y en el tipo B el porcentaje de grado grave es bastante más alto (72,7%).

3. Del grupo estudiado, el 60,65% reciben tratamiento a demanda, el 36,07% profilaxis y el 3,28% tratamiento de inmunotolerancia. Asimismo podemos establecer que existe asociación entre grado de Hemofilia y régimen de tratamiento administrado. El grado de hemofilia leve-moderada se asocia con tratamiento a demanda, y el grado grave con profilaxis.

4. El número de alteraciones clínicas según la clasificación de Gilbert, es mayor en los pacientes de grado de hemofilia grave, que en los de grado leve-moderado.

5. En los pacientes con grado de hemofilia grave, el número de alteraciones radiológicas según el esquema Pettersson and Cols, es mayor en los pacientes de tipo de hemofilia A, que en los de hemofilia B.

6. En el total de pacientes con hemofilia grave, en las cuatro articulaciones estudiadas (rodillas y tobillos), existe una concordancia perfecta de los resultados obtenidos mediante resonancia magnética y ecografía, cuando la articulación no presenta ninguna alteración.

7. Asimismo se establece una correlación perfecta en cuanto a la detección de hemorragia articular, es decir, es posible detectar el 100 % de los casos de hemorragia con ambas técnicas diagnósticas.

8. El grado de correlación varía entre bueno y perfecto en la localización de hiperplasia sinovial.

9. En la detección de erosiones articulares, en las cuatro articulaciones la correlación entre ambas técnicas diagnósticas fue prácticamente perfecta.

10. En la detección de quistes óseos y de pérdida de cartílago articular, la correlación disminuye a débil o moderada; es decir, que mediante técnica de resonancia magnética, se confirman más casos que mediante ecografía. Por lo tanto, para descartar la presencia de quistes óseos o pérdida de cartílago, la herramienta más adecuada para su diagnóstico sería la RM.

11. Son muchos los beneficios que se obtiene del uso de la ecografía articular: es rápida, efectiva, segura y fácilmente accesible; obtenemos imágenes en tiempo real, dinámicas, que permite ver extensión y progresión de una hemorragia, grado de sinovitis, localización de hematomas, profundidad y sus posibles complicaciones (encapsulación, neovascularización y calcificación).

12. Ante un proceso hemorrágico articular, realizando vigilancia ecográfica de la normalización de la estructura articular y muscular y con el mantenimiento de la terapéutica sustitutiva, conseguimos influir positivamente sobre la artropatía hemofílica. Al contrario de lo que se ha defendido clásicamente (el diagnóstico y control de las hemartrosis y los hematomas musculares se debe llevar a cabo mediante la evaluación clínica de la tumefacción, el dolor, la movilidad y la fuerza). El FVIII o FIX suele infundirse cada 12-24 horas hasta que cesan los síntomas, pero el cese de la sintomatología clínica no garantiza la normalización de la estructura articular y, con relativa frecuencia, el resangrado se produce al poco de reiniciar la actividad física, lo que da lugar a la típica “articulación diana”.

13. Es necesario realizar protocolos de exploración consensuados con los distintos grupos de referencia para poder llevar a cabo nuevos estudios comparativos.

VII

BIBLIOGRAFÍA

1. Vicente García V, Rivera Pozo J, Moraleda Jiménez JM. Hemofilia y otras coagulopatías congénitas. En: *Medicine*. 6ª ed. Madrid: Idepsa; 1992. p. 695-704.
2. Jones P. Pasado, presente y futuro. En Jones: Jones P. Hemofilia. 2ª ed. Asociación Española de Hemofilia: Instituto de Hemoderivados Inmuno, S.A; 1979.
3. Katzenelson JL. Hemophilia with special reference to the Talmud. *Hebrew MJ*. 1958; 1: 165-78.
4. Rosner F. Hemophilia in the Talmud and Rabbinic Writings. *Ann Intern Med* 1969;70:833-7.
5. Lannoy N. Hermans C. The “royal disease” – Haemophilia A or B? A haematological mystery is finally solved. *Haemophilia*. 2010 Nov; 16(6): 843-7.
6. Bulloch W. Fildes P. *Treasury of Human Inheritance*. Haemophilia. 1911. Parts V and VI, Section XIVa.
7. Owen CA. *A history of blood coagulation*. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Rochester, Minnesota. ISBN 1-893005-90-9.
8. Merskey C. The laboratory diagnosis of haemophilia. *J Clin Path* 1950; 3:301.
9. Zimmerman TS, Ratnoff OD, and Littell AS. Detection of carriers of classic hemophilia using an immunologic assay for antihemophilic factor (factor VIII). *J Clin Invest* 1971;50:255.
10. Zimmerman TS, Ratnoff OD, and Powell AE. Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor VIII deficiency) and von Willebrand’s disease. *J Clin Invest* 1971;50:244.

11. Willebrand EA von. Hereditare Pseudohemofili. Finska Lak. Sillsk. Handl;68:87.
12. Pavlosky A. Contribution to the pathogenesis of hemophilia. Blood 1947;2:185.
13. Aggeler PM, White SG, Glendening MB, Page EW, Leake TB and Bates G. Plasma thromboplastin component (PCT) deficiency: a new disease resembling hemophilia. Proc Soc Exp Biol 1952;79:692.
14. Hopff F. United States Surgeon General's Catalogue, First Series: Haemophilia 1828.
15. Aznar JA, Lucía F, Abad Franch L, Jimenez Yuste V, Pérez R, Battle J et al. Haemophilia in Spain. Haemophilia 2009 May;15(3):665-75.
16. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM et al. Characterization of the human factor VIII gene. Nature 1984.
17. Kane WH, Davie EW. Cloning of a cDNA coding for human factor V, a blood coagulation factor homologous to factor VIII and ceruloplasmina. Proc Nat Acad Sci USA 1986;83:6800-6804.
18. Vehar GA, Keyt B, Eaton D et al. Structure of human factor VIII. Nature 1984;312:337.
19. Ko S, Tanaka I, Kanehiro H, Kanokogi H, Ori J, Shima M et al. Preclinical experiment of auxiliary partial orthotopic liver transplantation as a curative treatment for haemophilia. Liver transplantation 2005 May; 11(5):579-84.
20. Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, et al. Factor VIII gene inversion in severe hemophilia A: results of an international consortium study. Blood 1995;86:2206.

21. Higuchi M, Wong C, Kochhan L, Olek K, Aronis S, Kasper CK et al. Characterization of mutations in the factor VIII gene by direct sequencing of amplified genomic DNA. *Genomics* 1990 Jan;6(1):65-71.
22. Naylor JA, Green PM, Rizza CR, Giannelli F. Factor VIII gene explains all cases of haemophilia A. *Lancet* 1992 Oct 31;340(8827):1066-7.
23. He ZH, Chen SF, Chen J, Jiang WY. A Modified I-PCR to detect the factor VIII Inv22 for genetic diagnosis and prenatal diagnosis in haemophilia A. *Haemophilia* 2011 Oct 13. Doi: 10.1111/j. 1365-2516.2011.02670.x. Epub ahead of print).
24. Miller CH, Benson J, Ellingsen D, Driggers J, Payne A, Kelly FM et al. F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: correlation with history of inhibitor and race/ethnicity. *Haemophilia* 2011 Nov 21. Doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02700.x. (Epub ahead of print).
25. Anson DS, Choo KH, Rees DJG et al. The gene structure of human anti-haemophilic factor IX. *Embo J* 1984; 3:1053-1060.
26. Lilicrap D. The molecular basis of haemophilia B. *Haemophilia* 1998; 4:350.
27. Attali O, Vinciguerra C, Trzeciak MC et al. Factor IX gene analysis in 70 unrelated patients with haemophilia B: description of 13 new mutations. *Thromb Haemost* 1999;82:1437.
28. Crossley M, Ludwing M, Stowell KM et al. Recovery from haemophilia B Leyden: an androgen-responsive element in the factor IX promoter. *Science* 1992;257:377.
29. Migeon BR, Mc Ginniss MJ, Antonarakis SE, Axelman J, Stasiowski BA, Youssoufian H et al. Severe hemophilia A in a female by cryptic

translocation: order and orientation of factor VIII within Xq28. *Genomics* 1993 April;16(1):20-25.

30. Panarello C, Aquila M, Caprino D, Gimelli G, Pecorara M, Mori PG. Concomitant Turner syndrome and hemophilia A in a female with an idic(X)(p11) heterozygous at locus DXS52. *Cytogenet Cell Genet* 1992. 59(4):241-242.

31. Martín-Salces M, Venceslá A, Álvarez-Román MT, Rivas I, Fernández I, butta N et al. V. Clinical and Genetic findings in five female patients with haemophilia A: Identification of a novel missense mutation, p.Phe2127Ser. *Thromb Haemost* 2010 Jul 20;104(4) (Epub ahead of print).

32. Lee CA. Berntorp EE, Hoots WK. USA: Textbook of Hemophilia 2005. Blackwell.

33. Langdell RD, Wagner RH, Brinkhous KM. Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting test; a presumptive test for hemophilia and a simple one-stage antihemophilic factor assay procedure. *J Lab Clin Med* 1953 Apr;41(4):637-47.

34. Keeling DM, Sukhu K, Kembal-Cook G, Wassem N, Bagnall R, Lloyd JV. Diagnostic importance of the two-stage factor VIII:C assay demonstrated by a case of mild haemophilia associated with His 1954-Leu substitution in the factor VIII A3 domain. *Br J Haematol* 1999 Jun;105(4):1123-1126.

35. Kitchen S, Hayward C, Negrier S, Dargaud Y. New developments in laboratory diagnosis and monitoring. *Hemophilia* 2010;16(5):61-66.

36. Mumford AD, Laffan M, O'Donnell J, McVey JH, Johnson DJ, Manning RA et al. A Tyr346→Cys substitution in the interdomain acidic region a1 of factor VIII in an individual with factor VIII:C assay discrepancy. *Br J Haematol* 2002 Aug;118(2):589-594.

37. Nair SC, Dargaud Y, Chitlur M, Srivastava A. Test of Global haemostasis and their applications in bleeding disorders. *Haemophilia* 2010 Jul;16 Suppl 5:85-92.
38. Yatuv R, Dayan I, Baru M. A modified chromogenic assay for the measurement of very low levels of FVIII activity (FVIII:C). *Haemophilia* 2006;12:253-257.
39. Jimenez-Yuste V. *Inhibidores en Hemofilia*. Madrid: Momento Médico Iberoamericano 2009.
40. Ragni MV, Kessler CM, Lozier JN. Clinical Aspects and Therapy of Hemophilia. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, et al. *Hematology Basic Principles and Practice*. 5th edition. Philadelphia (USA): Churchill Livingstone Elsevier 2009.
41. Hoyer LW. Hemophilia A. *N Engl J Med* 1994 Jan 6;330(1):38-47.
42. Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Lavalle C. Rheumatic manifestations of hematologic disorders. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10(1):86-90.
43. Darby SC, Wan Kan S, Spooner RJ et al. Mortality rates, life expectancy and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007;110:815-825.
44. Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C, Van der Ploeg HM, Briët E. Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann Intern Med* 1995 Dec 1;123(11):823-7.
45. Jones PK, Ratnoff OD. The changing prognosis of classic hemophilia (factor VIII “deficiency”). *Ann Intern Med* 1991 Apr 15;114(8):641-8.

46. Kekwick RA, Wolf P. A concentrate of human antiaemophilic factor; its use in six cases of haemophilia. *Lancet* 1957 Mar 30;272(6970):647.
47. Pool JD, Shannon AE. Production of high potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed bag system. *New Engl J Med* 1965; 273, 1443.
48. Plug I, Van der Bom JG, Peters M et al. Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1992-2001. *Blood* 2004;104:3494-3500.
49. Bolton-Maggs, PHB. Optimal haemophilia care versus the reality. *Br J Haematol* 2005;132:671-682.
50. Hermans C, Altisent C, Batorova A et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review. European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15:639-658.
51. Jiménez-Yuste V, Salvatierra G, Álvarez MT et al. En: Jiménez-Yuste V. Tratamiento profiláctico en pacientes hemofílicos con inhibidor. *Inhibidores en Hemofilia. Momento Médico Iberoamericana* 2009:127-140.
52. Gringeri A. Prospective controlled studies on prophylaxis: an Italian approach. *Haemophilia* 2003;9(1):38-42.
53. Lee CA, Berntop E, Hoots K. *Textbook of Hemophilia*. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing 2005.
54. Hough C, Lilicrap D. Gene therapy for hemophilia: an imperative to succeed. *J Thromb Haemost* 2005;3:1195-1205.
55. Roth DA, Tawa Jr NE, O'Brien JM, Treco DA, Selden RF. Nonviral transfer of the gene encoding coagulation factor VIII in patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2001;344:1735-1742.
56. König F. (1890-94). Cited by Bulloch and Fildes (1911).

57. Jordan HH. (1958). Hemophilic Arthropathies. Thomas, Springfield, Illinois.
58. Swanton MC. Hemophilic arthropathy in dogs. Lab Invest 1959 Nov-Dec;8:1269-77.
59. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Aston DL. The identification of high risk knee bleeds in adolescents with severe haemophilia A. Clin Lab Haematol 1982;4(1):17-21.
60. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. Am J Hematol 1994 Oct;47(2):113-7.
61. Blanchette VS, McCready M, Achonu C, Abdolell M, Rivard G, Manco-Johnson MJ. A survey of factor prophylaxis in boys with haemophilia followed in North American haemophilia treatment centres. Haemophilia. 2003 May;9 Suppl 1:19-26; discussion 26.
62. Wen FQ, Jabbar AA, Chen YX, Kazarian T, Patel DA, Valentino LA. C-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. Blood 2002 Aug 1;100(3):912-6.
63. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabar KJ, Valentino LA. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. Blood 2004 Oct;104(7):2060-4. Epub 2004 Jun 1.
64. Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP, De Kleijn P, Heijnen L, Van den Berg HM, Van Rinsum AC et al. Synovium in haemophilic arthropathy. Haemophilia 1998 Jul;4(4):502-5.
65. Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD. General principles and indications of synoviorthesis (medical synovectomy) in haemophilia. Haemophilia 2001 Jul;7 Suppl 2:6-10. Review.

66. Rodriguez-Merchan EC, Quintana M, De la Corte-Rodriguez H, Coya J. Radioactive synoviorhesis for the treatment of haemophilic sinovitis. *Haemophilia* 2007 Nov;13 Suppl 3:32-7.
67. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *Bone Joint Surg Am* 1977 Apr;59(3):287-305.
68. Van Genderen FR, Van Meeteren NL, Heijnen L, Van den Berg HM, Helder PJ. The use of a disability model in haemophilia research. *Haemophilia* 2005 Sep;11(5):472-80.
69. Querol F, Rodriguez-Merchan EC. The role of ultrasonography in the diagnosis of the musculo-skeletal problems of haemophilia. *Haemophilia* 2011 Nov 2. Doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02680.x. [Epub ahead of print].
70. Muça-Perja M, Riva S, Grochowska B, Mangiafico L, Mago D, Gringeri A. Ultrasonography of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2011 Oct 17. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02672.x. [Epub ahead of print]
71. Berntorp E. The treatment of haemophilia, including prophylaxis, constant infusion and DDAVP. *Baillière's Clin Haematol* 1996;9:259-271.
72. Liesner RJ. Prophylaxis in haemophilic children. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8(suppl 1): 7-10.
73. Berntorp E, Astermark J, Bjorkman S, Blanchette VS, Fischer K, Glangrande PL et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* 2003;9(suppl 1): 1-4.
74. Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*. Jul;30(3 Suppl 2):3-6.

75. Baunin C, Railhac JJ, Younes I, Gaubert J, du Boullay C, Dirat G et al. MR Imaging in Hemophilic Arthropathy. *Eur J Pediatr Surg* 1991;1:358-363.
76. Yulish BS, Liebermean JM, Strandjord SE, Bryan PJ, Mulopoulos GP, Modic MT. Hemophilic arthropathy: assessment with MR imaging. *Radiology* 1987;164:159-762.
77. Rand T, Trattnig S, Male C, Heinz-Peer G, Imhof H, Schneider B et al. Magnetic resonance imaging in hemophilic children: value of gradient echo and contrast-enhanced imaging. *Magn Reson Imaging* 1999;17:199-205.
78. Idy-Peretti I, Le Balc'h T, Yvart J, Bittoun J. MR imaging of hemophilic arthropathy of the knee: classification and evolution of the subchondral cysts. *Magn Reson Imaging* 1992;10:67-75.
79. Hermann G, Gilbert MS, Abdelwahab IF. Hemophilia: evaluation of musculoskeletal involvement with CT, sonography and MR imaging. *Am J Roentgenol* 1992;158:119-123.
80. Kulkarni MV, Drolshagen LF, Aye JJ, Green NE, Burks DD, Janco RL et al. MR imaging of hemophilic arthropathy. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:445-449.
81. Resnick D, Niwayama G. Bleeding disorders. In: Resnick D, Niwayama G, editor. *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia: Saunders; 1989.p.2497-2522.
82. Salvador Osuna C, Simón MA, Gómez Arteta E, Aguilar C, Lomba E. Virus de las hepatitis A, B, D y G. In: Asociación de Hemofilia Aragón-La Rioja, editor. *Tratamiento de la hemofilia y virus asociados*. Zaragoza: INO Reproducciones; 1999. P. 135-158.
83. Aguilar C PA, Rubio A, Arroyo A, Díaz Peiró S. Virus en la hepatitis C (I): Estructura, diagnóstico y epidemiología. In: Rioja AdHA-L, editor.

Tratamiento de la hemofilia y virus asociados. Zaragoza: INO Reproducciones; 1999. P. 87-114.

84. Aguilar Franco C. Estudio de la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes afectos de coagulopatías congénitas. Zaragoza: Facultad de Medicina; 1995.

85. Oliva R. Bases metodológicas de análisis del genoma humano. In: Masson, editor. Genoma Humano. Barcelona: Masson; 1996. P. 51-66.

86. Lomba E OM, Lanau P. Virus de la inmunodeficiencia humana (I): Aspectos históricos, estructurales, diagnósticos y epidemiológicos. In: Asociación de Hemofilia Aragón-La Rioja, editor. Tratamiento de la hemofilia y virus asociados. Zaragoza: INO Reproducciones; 1999. P. 49-68.

87. Villar A. Relevancia clínica de las pruebas diagnósticas par la infección por el VIH y el VHC. In: Real Fundación Victoria Eugenia, editor. VIH/VHC. El virus y su diagnóstico. Madrid: EFCA; 2002. P. 71-82.

88. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, Rosales C, McIntosh J, Linch DC et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. N Engl J Med 2011 Dec 22;365(25):2357-65. Epub 2011 Dec 10.

89. DiMichele D. Hemophilia 1996. New Approach to an Old Disease. Pediatr Clin north Am 1996;43:709-736.

90. Rosendaal FR, Smit C, Briët E. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. Ann Hematol 1991; 62:5-15.

91. Berntorp E, Michiels JJ. A healthy hemophilic patient without arthropaty: from concept to clinical reality. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:5-10.
92. Carpenter SL, Michael Soucie J, Sterner S, Presley R. Increased prevalence of inhibitors in Hispanic patients with severe haemophilia A enrolled in the Universal Data Collection database. *Haemophilia* 2012 May; 18(3):e260-5. Doi: 10.1111/j. 1365-2516.2011.02739.x. Epub 2012 Jan.
93. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012 Apr 14;379(9824):1447-56. Epub 2012 Mar 27.
94. Rosendaal FR, Briët E. The increasing prevalence of Haemophilia. *Thromb Haemost* 1990;63:145-146.
95. Rosendaal FR, Varekamp I, Smit C, Bröcker-Vriends AHJT, Van Dijk H, Vandenbroucke JP et al. Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs, 1973-86. *Br J Haematol* 1989;71:71-76.
96. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood* 2000;96:437-442.
97. Manuela Dobón Rebollo. Profilaxis en Hemofilia: experiencia en Aragón (Tesis doctoral). Zaragoza. 2005.
98. Antonarakis SE, Kazazian HH, Gitschier J, Hutter P, de Moerloose P, Morris MA. Molecular etiology of factor VIII deficiency in hemophilia A. *Adv Exp Med Biol* 1995;386:19-34.

99. Butler RB, McClure W, Wulff K. Practice patterns in haemophilia A therapy – a Survey of treatment centres in the United States. *Haemophilia* 2003;9:549-554.
100. Rizza CR, Spooner RJD. Treatment of haemophilia and related disorders in Britain and Northern Ireland during 1976-80: report on behalf of the directors of haemophilia centers in the United Kingdom. *Br Med J* 1983;286:929-933.
101. Vidal F, Gallardo D. Recent advances in the molecular diagnosis of hemophilia. *Rev iberoamer Tromb Hemostasia* 2000;13(Supl. 1):61-65.
102. Valentino LA. Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknowns?. *Haemophilia* 2004;10:147-157.
103. Lusher JM. Considerations for current and future management of haemophilia and its complications. *Haemophilia* 1995;1:2-10.
104. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee C et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ* 1995;73(5):691-701.
105. Tusell J, Cid AR, Sosa R, Villar A, Lucia JF. Haemophilia prophylactic treatment in Spain. *Haemophilia* 2002;8:729-730.
106. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Ortop* 1980;149:153-159.
107. Petterson H, Nilsson IM, Hedner U, Noréhn K, Ahlberg A. Radiologic evaluation of prophylaxis in severe hemophilia. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:565-570.
108. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?-The German experience 1998;4:413-417.

109. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232:25-32.
110. Aledort LM, Hashmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. *Intern Med* 1994;236:391-399.
111. Petrini P, Lindvall N, Egberg N, Blombäck M. Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13:280-287.
112. Scramm W. Experience with prophylaxis in Germany. *Semin Hematol* 1993;30(3 Suppl 2):12-15.
113. Funk M, Schmidt H, Escuriola-Ettingshausen C, Pons S, Dzinaj T, Weimer C et al. Radiological and orthopedic score in pediatric haemophilic patients with early and late prophylaxis. *Ann Hematol* 1998;77:171-174.
114. Aznar JA, Magallón M, Querol F, Gorina E, Tusell JM. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia* 2000;6:170-176.
115. Ljung R, Aronis-Vournas S, Kurnik-Auberger K, van den Berg M, Chambost H, Claeysens S et al. Treatment of children with haemophilia in Europe: a survey of 20 centres in 16 countries. *Haemophilia* 2000;6:619-624.
116. Kilcoyne RF, Nuss R. Radiological evaluation of hemophilic arthropathy. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:43-48.
117. Nuss R, Kilcoyne RF, Rivard GE, Murphy J. Late clinical, plain X-ray and magnetic resonance imaging findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis. *Haemophilia* 2000;6:658-663.

118. Mathew P TD, Frogameni A, Singer D, Chrissos M, Khuder S et al. Isotopic synovectomy with P-32 in paediatric patients with haemophilia. *Haemophilia* 2000;6:547-555.
119. Soler R, López-Fernández F, Rodríguez D, Marini M. Hemophilic arthropathy. A scoring system for Magnetic Resonance imaging. *Eur Radiol* 2002;12:836-843.
120. Lundin B PH, Ljung R. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropaty. *Haemophilia* 2004;10:383-389.
121. Dobón M, Lucía JF, Aguilar C, Mayayo E, Roca M, Solano V et al. Value of Magnetic Resonance imaging for the diagnosis and follow-up of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2003;9:76-85.
122. Muça-Perja M, Riva S, Grochowska B, Mangiafico L, Mago D, Gringeri A. Ultrasonography of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2012;18:364-368.
123. Querol F, Rodriguez Merchan EC. The role of ultrasonography in the diagnosis of the musculo-skeletal problems of haemophilia. *Haemophilia* 2012;18:e215-e226.
124. Suba I, Molnar D. The role of ultrasonography in mild arthropathy of haemophilic children. *Haemophilia* 2012;18(Suppl.1):37-51.
125. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria A.S. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2009;15:1159-1179.
126. Acharya SS, Schloss R, Dyke JP, Mintz DN, Christos P, Dimichele DM et al. Power Doppler sonography in the diagnosis of hemophilic sinovitis – a promising tool. *Thromb and Haemost* 2008;6:2055-2061.

127. Doria AS. State of the art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl. 5):107-114.
128. Melchiorre D, Linari S, Innocenti M, Biscoglio I, Toigo M, Cerinic MM et al. Ultrasound detects joint damage and bleeding in haemophilic arthropathy: a proposal of a score. *Haemophilia* 2011;17:112-117.
129. Goddard NJ, Mann H. Diagnosis of haemophilic sinovitis. *Haemophilia* 2007;13(Suppl. 3):4-19.
130. Araceli Rubio Martínez. La Hemofilia en Aragón. Estudio de portadoras (Tesis doctoral). Zaragoza. 1999.
131. Mannucci PM. Modern treatment of hemophilia: from de shadows towards the light. *Thromb Haemost* 1993;70:17-23.
132. Manno CS. The promise of third-generation recombinant therapy and gene therapy. *Semin Hematol* 2003;40:23-28.
133. Rubio A, Arroyo A, García Barrado A, Grasa JM. Influencia de los métodos de inactivación vírica en la patología infecciosa en hemofilia. In: Asociación de Hemofilia Aragón-La Rioja, editor. Tratamiento de la hemofilia y virus asociados. Zaragoza: INO Reproducciones;1999. p. 179-193.
134. Besmens I, Brackmann HH, Oldenburg J. Comprehensive Care Center Bonn from 1980 to 2009. Changes in the epidemiology and regional composition of the haemophilia population. *Haemostaseologie* 2011 Nov;31 Suppl 1:S4-S10.
135. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn P, Carcao M, Pazmino-Canizares J, Stain AM. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia* 2007;13:293-304.

136. Antunes SV, Negrao JR, Lupinacci FL, Kubota E and Fernandes ARC. Sonography for assessment of knee arthropathy in Brazilian haemophilic patients. *Haemophilia* 2008;14:145-146.
137. Varekamp I, Suurmeijer TP, Bröcker-Vriends AH, van Dijck H, Smit C, Rosendaal FR et al. Carrier testing and prenatal diagnosis for hemophilia: experiences and attitudes of 549 potencial and obligate carriers. *Am J Med Genet* 1990 Sept;37(1): 147-54.
138. Siegel S. Estadística no paramétrica. Ed Trillas, 3ª Ed en español, junio 1990.
139. Canavos GC. Probabilidad y estadística, aplicaciones y métodos. Ed McGraw-Hill 1998.
140. Peña Sanchez de Rivera D. Estadística, modelos y métodos 2. Modelos lineales y series temporales. 1989.