

Nuevas tendencias diagnóstico-terapéuticas en hemofilia

COORDINADORES: R. PÉREZ-GARRIDO. *Sevilla*
J.F. LUCÍA. *Zaragoza*

Resumen del simposio

En las últimas décadas se ha experimentado un avance importante en el diagnóstico y en el tratamiento de la hemofilia. En este simposio se van a debatir e intentarán clarificar algunos avances sujetos a controversia.

La primera ponencia versa sobre el tratamiento del primer hemartros en el paciente hemofílico. En primer lugar, se revisan los recientes avances en los mecanismos fisiopatológicos de la artropatía hemofílica y la estrecha relación entre hemartrosis recurrente y el daño articular a largo plazo. Estudios experimentales han demostrado que la sangre intraarticular tiene, por un lado, un efecto directo sobre el cartílago, actuando a nivel de los proteoglicanos y provocando secundariamente la apoptosis del condrocito; y por otro, la hemosiderina va a provocar hipertrofia de la membrana sinovial y neovascularización que favorece el resangrado. A la luz de estos conocimientos, los resultados sugieren que la aspiración de la sangre articular en las primeras 48 horas del hemartros puede prevenir el daño articular, además de disminuir el dolor y mejorar el rango de movimiento. Con el tratamiento profiláctico se disminuye en gran medida el número de hemartros, pero no se eliminan totalmente, por lo que su tratamiento sigue siendo un reto para los centros de hemofilia. Para finalizar, el Dr. Aznar presenta un protocolo de tratamiento intensivo del primer hemartros desarrollado en su unidad.

El segundo ponente, el Dr. Querol valora la ecografía articular en la hemofilia y la utilidad de esta técnica en manos del hematólogo. A nivel internacional no existe consenso sobre la duración del tratamiento del hemartros, aunque con los estudios fisiopatológicos actuales deberíamos tratar hasta la recuperación total de la articulación. La ecografía es una técnica inocua que nos permite realizar un seguimiento frecuente del proceso y puede aportar información fiable para decidir la duración del tratamiento sustitutivo. Nos proporciona criterios objetivos, como son la medición del grosor de la sinovial y la progresiva reabsorción de la sangre intraarticular, que unidos a los datos clínicos nos permite ajustar la duración e intensidad del tratamiento.

En la tercera ponencia, la Dra. Altisent aborda la problemática perinatal en hemofilia. Existe consenso general sobre la atención del parto del hemofílico por un equipo multidisciplinar en el que se incluyen hematólogo, obstetra, anestesista y pediatra, en un centro con un laboratorio de urgencia capacitado para la dosificación de factores de la coagulación, un banco de sangre y concentrados de factor disponibles. Otras recomendaciones son más discutibles; así, en las portadoras con un feto potencialmente afecto, la mayoría de los centros recomienda parto normal por vía vaginal en el que deben evitarse procedimientos invasivos y maniobras instrumentales. Algunos centros recomiendan el parto mediante cesárea, siendo, de hecho, más frecuentes en las portadoras de hemofilia con feto varón (22-47% vs. 8%) que en la población normal, si bien no elimina el riesgo de hemorragia cerebral en el recién nacido. Tampoco existe consenso en cuanto a la utilización de tratamiento profiláctico en el recién nacido. La ecografía cerebral, realizada de forma rutinaria por algunos grupos, estaría indicada en el recién nacido prematuro, si el parto es traumático o ante la sospecha clínica que sugiera sangrado. En estos casos se debe administrar tratamiento profiláctico, utilizado en algunos centros de forma sistemática en las formas graves, lo cual ha generado controversia debido en parte a la teórica aparición de inhibidores cuando el factor se infunde en los primeros meses de vida.

En la última ponencia, la Dra. Sedano expone una valoración crítica de los modelos de profilaxis primaria. Se trata de una modalidad de tratamiento estandarizada en nuestro país, como nos revelan los datos del estudio epidemiológico realizado en el 2006, en el que el 72,5% de los hemofílicos graves en edad pediátrica

estaban en tratamiento con algún tipo de profilaxis. Es, igualmente, el tratamiento recomendado por la Federación Mundial de Hemofilia, y está avalado por abundantes estudios observacionales y más recientemente por un estudio aleatorizado. La profilaxis primaria debería iniciarse antes de los dos años de edad o previamente al inicio de alguna evidencia clínica de daño articular; sin embargo, el régimen óptimo no está claramente definido y existen algunas barreras para su implantación, como son la necesidad de un adecuado acceso venoso, el posible sobretratamiento en un 10-15% de estos pacientes con un fenotipo menos severo o incluso consideraciones económicas.

La importancia de empezar la profilaxis antes de que exista daño articular no admite duda, pero existe dificultad en establecer el momento de inicio y la pauta adecuada. Por otro lado, el incremento de evidencia del efecto protector sobre la incidencia de desarrollo de inhibidor puede ser un factor importante para su implantación, sobre todo en pacientes con genotipo grave, historia familiar de inhibidor, tratamiento intensivo por cirugía o episodio grave de sangrado. Pocos estudios se han documentado sobre la continuidad de la profilaxis en la edad adulta, quedando muchas preguntas por resolver. Debido en parte a su alto coste, parece razonable que los pacientes adopten un régimen más flexible, disminuyendo dosis o aumentando el intervalo de administración, en lugar de suspender la profilaxis y pasar a tratamiento a demanda. Para finalizar se revisa la indicación de profilaxis por agentes *bypass* en la hemofilia con inhibidor.

TRATAMIENTO DEL PRIMER HEMARTROS EN EL PACIENTE HEMOFÍLICO

J.A. AZNAR

*Unidad de Hemostasia y Trombosis.
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario La Fe. Valencia*

Introducción

Los hemartros son las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes y de mayor morbilidad que puede presentar el paciente hemofílico. Afectan más frecuentemente a las articulaciones de codos, rodilla y tobillos¹. Su tratamiento consiste en la infusión de su factor deficitario aunque, en la actualidad, no existen criterios unificados sobre la dosis y la duración de estos tratamientos, que pueden variar, según diferentes países y centros, entre una dosis de 20-40 UI/kg y una duración de 1-3 días, cada 12-24 h. Estas diferencias pueden explicarse porque los criterios para establecer dichos tratamientos no se han basado en fundamentos etiopatogénicos, sino sintomáticos, como son la desaparición del dolor y la recuperación de la movilidad articular. Esta indefinición de criterios puede conllevar la utilización de tratamientos ineficaces que desencadenen una artropatía grave, que puede requerir intervenciones quirúrgicas ortopédicas o terminar en condiciones invalidantes, incluso en pacientes relativamente jóvenes². En este sentido, hay que resaltar que el episodio agudo de un hemartros tarda en resolverse, aproximadamente, una semana, tiempo sensiblemente superior a la duración de la cobertura hemostática que proporcionan los tratamientos estándares anteriormente referidos³.

Por otra parte, en un estudio multicéntrico español realizado en el año 2000, pudimos observar que los tratamientos a demanda, con pautas similares a las anteriormente expuestas, eran incapaces de frenar la artropatía hemofílica, ya que la misma se constató en un alto porcentaje de los pacientes estudiados⁴. Estas consideraciones clínicas nos deben hacer reflexionar sobre la conveniencia de revisar las pautas de estos tratamientos convencionales que se han mostrado ineficaces para frenar el desarrollo de la artropatía hemofílica y, acorde con ello, considerar si sería necesario aumentar su eficacia mediante un incremento de la intensidad y la duración de estos tratamientos. Esta revisión conceptual se hace todavía más necesaria en el caso concreto del tratamiento del primer hemartros ocurrido en cada una de las seis articulaciones mayores del paciente hemofílico, debido a las graves consecuencias que se pueden derivar de la utilización de un tratamiento inadecuado en cada uno de estos primeros hemartros.

Aunque en los últimos años se ha avanzado mucho sobre el conocimiento de la patogénesis de la artropatía hemofílica, todavía quedan muchas incógnitas por resolver, sobre todo en lo referente a los cambios tempranos ocurridos en las articulaciones. Sabemos que un complejo proceso multifactorial interviene en el desarrollo de la artropatía hemofílica, en el que hay que destacar la alteración funcional y estructural del cartílago articular y la inflamación de la membrana sinovial.

En este trabajo revisaremos los recientes avances sobre la fisiología articular y de la etiopatogenia de la artropatía hemofílica y, a la luz de ellos, fundamentaremos nuevos modelos para el tratamiento del hemartros, basados, no sólo en criterios sintomáticos, sino también en criterios etiopatogénicos, confiando que un mejor conocimiento de la patogénesis de esta alteración pueda ayudar a desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas.

Fisiología

Membrana sinovial

La capsula articular cierra externamente la cavidad articular, y su parte interna esta formada por la membrana sinovial que cubre el interior de las estructuras intraarticulares, excepto el cartílago. La membrana sinovial produce y garantiza la calidad del líquido sinovial, un ultrafiltrado del plasma, del cual depende la nutrición y lubricación del cartílago articular. La membrana sinovial es la encargada de producir el líquido sinovial y limpiar la cavidad articular de restos celulares u otros residuos.

La membrana sinovial está compuesta por dos capas. La más externa, lindante con la cavidad articular, está formada por dos tipos de células: los macrófagos y los fibroblastos. La capa más interna está compuesta por grasa, cuerpos fibrosos y por múltiples vasos capilares y linfáticos. Estos capilares posibilitan la transferencia al interior de la cavidad articular de pequeñas moléculas, tales como: electrolitos, glucosa y aminoácidos, los cuales son necesarios para la nutrición del cartílago. La absorción y limpieza del líquido sinovial se lleva a cabo por los macrófagos, los capilares y los vasos linfáticos de la membrana sinovial⁵.

Destacamos la dualidad contrapuesta de los capilares, ya que por un lado son fundamentales para mantener la producción y limpieza del líquido sinovial, pero por otro son responsables de las hemorragias articulares. Sabemos que un hemartros produce una proliferación vascular en la sinovial que favorece la presentación de nuevas hemorragias que, si se repiten con frecuencia, terminarán generando una articulación diana, la cual se define como aquella articulación que, como consecuencia de haber presentado hemorragias

repetidas, presenta una hipertrofia sinovial que favorece la presentación de nuevas hemorragias.

Cartílago articular

El cartílago y el líquido sinovial son fundamentales para que los movimientos articulares sean suaves y no traumáticos. El cartílago es avascular y aneural; por tanto, su nutrición y mantenimiento depende del líquido articular. Sólo tiene un tipo de células: los condrocitos, que se caracterizan por su incapacidad para proliferar en el individuo adulto⁶. La función de los condrocitos es la de producir y mantener la matriz que da consistencia al cartílago. Esta matriz está compuesta de una fase líquida (agua y electrolitos) y otra sólida (colágeno, proteoglicanos y otras proteínas). Los proteoglicanos, al estar altamente sulfatados, están cargados negativamente y, por tanto, atraen cationes que crean una presión osmótica alta en el interior del cartílago. Esta presión osmótica atrae agua al interior del cartílago, la cual es necesaria para mantener su elasticidad y resistencia. El cartílago actúa como una esponja; bajo presión, el agua es exprimida al exterior y cuando la carga desaparece es atraída de nuevo al interior del cartílago, de manera que el cartílago mantiene la elasticidad necesaria para amortiguar las cargas que sufre la articulación y para facilitar la suavidad de sus movimientos y proteger al hueso subcondral⁷.

Etiopatogenia

Cambios en la sinovial

Como ya hemos comentado anteriormente, la sinovial tiene, entre otras funciones, la capacidad de remover y/o fagocitar los residuos celulares y proteicos existentes en la cavidad articular. Esta función, en el caso del hemofílico, es fundamental, ya que de ella depende la remoción de la sangre articular. Cuando la cantidad de sangre interarticular es grande, esta capacidad fagocítica queda sobrepasada y se produce una hipertrofia e hiperplasia de los sinoviocitos y una hipervascularización de la sinovial que incrementa el riesgo de que se produzcan nuevas hemorragias y de desarrollar una sinovitis aguda. En el hemofílico, cuando esta función queda sobrepasada reiteradamente, la hemosiderina se va acumulando en la sinovial perpetuando una sinovitis crónica^{8,9}. La sinovial hemosiderítica muestra una incrementada producción de citocinas proinflamatorias, como son las interleucinas (HL-1 e IL-6), además del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), ambos conocidos por sus propiedades destructoras de tejidos¹⁰.

Por otro lado, hay evidencia del papel jugado por el hierro en los cambios sufridos por la sinovial tras las

hemartrosis, ya que se ha demostrado que el hierro tiene un efecto proliferativo sobre los sinoviocitos¹¹, hecho que se constata en análisis anatomopatológico, ya que el 75% de los hemofílicos con sinovitis presentan depósitos de hierro en la sinovial¹². Además, el hierro incrementa la expresión de un pro-oncogén MYC (c-myc)¹³ y de la proteína mdm2¹⁴, contribuyendo ambas al desarrollo de una hipertrofia y posterior hiperplasia del tejido sinovial. Así pues, vemos que el hierro provoca una proliferación celular y vascular de la sinovial. Esta doble proliferación es responsable del engrosamiento de la sinovial, que puede propiciar que se presente un nuevo hemartros ante mínimos traumatismos, facilitando la instauración del círculo vicioso “hemorragia-sinovitis-hemorragia” que perpetuará la artropatía hemofílica.

En un reciente estudio experimental en perros sanos, Jansen demuestra que tras los hemartros se produce una inflamación de la sinovial con aumento de la producción de mediadores destructores de tejidos tales como enzimas y citocinas que alteran, 24-48 horas después de la hemorragia, el *turnover* de la matriz del cartílago, con el subsiguiente daño del mismo¹⁵. Destacamos otro modelo experimental desarrollado por Valentino en ratones hemofílicos que ha aportado importantes avances sobre la génesis de la sinovitis¹⁶.

Cambios en el cartílago articular

El concepto de que la sinovitis es el agente único fisiopatogénico responsable de la destrucción del cartílago, últimamente, ha quedado en entredicho, ya que se ha demostrado *in vitro* que la exposición del cartílago a la sangre conduce a un disturbio del *turnover* de la matriz del cartílago. El contacto del cartílago con la sangre diluida al 50% (concentración que se cree tiene la sangre intraarticular tras un hemartros) durante 4 días (tiempo que se especula puede ser el natural para la evacuación de la sangre de una articulación en humanos) conduce a una inflamación de la sinovial, a una inhibición de la síntesis de los proteoglicanos y a un incremento de la liberación de proteoglicanos desde la matriz del cartílago al interior de la cavidad articular^{17,18}. Esta inhibición de la síntesis de proteoglicanos y el aumento de la liberación de proteoglicanos de la matriz del cartílago dura más de 10 días después de la inicial exposición de 4 días con sangre diluida al 50%¹⁹. Estudios recientes demuestran que incluso tiempos menores de exposición a diluciones menores, 2 días y sangre al 10-20%, respectivamente, ya producen lesiones similares en el cartílago articular²⁰.

Estas lesiones se producen en articulaciones vírgenes, pero también se pueden incrementar en articulaciones ya dañadas, si estas sufren hemartros recurrentes, es decir, que un cartílago ya alterado es todavía

sensible a aumentar su deterioro²¹. Este hecho sugiere que, incluso en articulaciones con cartílago alterado, si queremos frenar o enlentecer el avance del desarrollo de la artropatía hemofílica, será necesario prevenir los hemartros con tratamientos profilácticos o bien tratarlos adecuadamente a demanda.

Las observaciones anteriormente descritas avalarían la conveniencia de practicar la artrocentesis en el paciente hemofílico lo antes posible, para minimizar el deterioro del cartílago por el contacto directo de la sangre. Además, la artrocentesis también está indicada cuando la presión de la sangre intraarticular es muy elevada, ya que la misma puede inducir la apoptosis de condrocitos y la inhibición de proteoglicanos²².

Complementando los experimentos *in vitro* anteriormente descritos, Roosendaal realizó un trabajo experimental *in vivo* inyectando sangre autóloga en la rodilla derecha de un perro no hemofílico, en los días 0 y 2, y comprobó que en el día 4 el contenido y síntesis de proteoglicano se reducían y la liberación de proteoglicano al espacio intraarticular aumentaba, comprobándose una alteración evidente del cartílago al compararlo con el de su rodilla izquierda sana. Al día 16, la síntesis de proteoglicano y la liberación del mismo estaban muy aumentadas, pero su efecto sobre el cartílago no era detectable, ya que su contenido de proteoglicanos era bajo a pesar de presentar una síntesis de proteoglicanos aumentada. El cambio de una inhibición a un aumento de la síntesis de proteoglicanos desde el día 4 al 16, mientras que el contenido de proteoglicano permanece bajo, sugiere que este incremento de la síntesis de proteoglicano no es efectiva para reparar el cartílago. En este trabajo, Roosendaal demuestra que el cartílago de los animales jóvenes era más susceptible que el de los animales adultos²³.

En este experimento la sinovial mostraba signos de inflamación en los días 4 y 16, pero sus efectos destructivos sobre el cartílago se evidenciaron en el día 16. Como la alteración del cartílago ya era evidente desde el día 4 manteniéndose hasta el 16, esto sugiere que la acción directa de la sangre sobre el cartílago es la responsable de la alteración de éste más que la acción destructora de la liberación de sustancias por la membrana sinovial. En suma, estos hallazgos demuestran experimentalmente que un simple hemartros en una articulación sana provoca duraderos efectos adversos sobre la actividad del condrocito y en la integridad de la matriz del cartílago, y que el efecto directo de la sangre sobre el cartílago precede al indirecto provocado por la inflamación sinovial.

Este ensayo experimental también demostró que la combinación de un hemartros en una articulación sometida a carga provoca una mayor inflamación sinovial, más síntesis y liberación de proteoglicanos y más alteración del cartílago que cuando lo comparamos con su articulación homóloga no sometida a carga²⁴.

Esto sugiere la necesidad de restringir la carga cuando se produce un hemartros en los pacientes hemofílicos.

De lo anteriormente descrito se deduce que el efecto directo de la sangre sobre el cartílago parece que es previo al efecto indirecto de la sinovial sobre éste. Sin embargo, es evidente que existe una recíproca influencia "sinovial-cartílago" en el deterioro de ambos. Así, el cartílago puede aumentar el deterioro sinovial al liberar productos de degradación que aumentan la sinovitis y, viceversa, la sinovial puede liberar sustancias proinflamatorias y necrotizantes que pueden acelerar el deterioro del cartílago e incluso del hueso subcondral²⁵.

La destrucción del cartílago por la sangre puede ser debida a las acciones del hierro y de las células mononucleares provenientes de la sangre intraarticular²⁵. Aunque la acción de citocinas IL-1 y TNF- α contribuyen a la inhibición transitoria de la síntesis de proteoglicanos, no parece que estas sustancias sean las responsables de efectos irreversibles sobre el cartílago articular¹⁸.

Los efectos prolongados o permanentes de la sangre sobre el cartílago provocan la apoptosis de los condrocitos²⁶. Basados en distintos trabajos experimentales *in vitro*, se especula que la apoptosis del condrocito se debe a la acción conjunta intraarticular de los H₂O₂ unidos al hierro^{18,27,28}. Se especula que tras un hemartros, las citocinas proinflamatorias, producidas por la activación de monocitos y macrófagos, incrementan la producción de H₂O₂ por el condrocito. Estos H₂O₂ reaccionan con el hierro y generan radicales hidroxilos en la cercanía del condrocito produciendo su apoptosis.

Debido a que los condrocitos son las únicas células de cartílago y que difícilmente proliferan en edad adulta, la pérdida de estas células por apoptosis conduce a una alteración irreversible de la matriz del cartílago y a un grave deterioro articular²⁷.

Cambios en el hueso subcondral

Los hemartros de repetición provocan crecimientos anormales en las epífisis óseas, osteoporosis, quistes subcondrales y osteofitos. Si estos cambios son la consecuencia del deterioro del cartílago o le preceden está todavía por demostrar.

Diagnóstico

Dado que en este mismo simposio hay un capítulo específico dedicado al diagnóstico ecográfico del hemartros en el paciente hemofílico, no creemos necesario desarrollar aquí este apartado. Únicamente reiteramos

la importancia de la ecografía en la monitorización del tratamiento del hemartros en hemofilia. Aunque la resonancia magnética es fundamental para evidenciar las alteraciones más precoces de partes blandas, sobre todo del cartílago, y también para visualizar los depósitos de hierro, su manejo queda sólo al alcance de los especialistas en imagen. Sin embargo, la ecografía se está incorporando últimamente a la praxis habitual del hematólogo y su manejo en su consulta de hemofilia le proporciona información básica y objetiva para el diagnóstico y la monitorización del tratamiento de estos pacientes. La ecografía nos proporciona criterios objetivos; entre ellos, los más útiles son la medición del grosor de la sinovial y el estado de la resolución de la sangre intraarticular e incluso, con eco-Doppler, la visualización de la vascularización responsable de los puntos sangrantes. La combinación de estos criterios con los clásicos criterios clínicos: cese del dolor y normalización de la función articular, nos permitirá ajustar a estos parámetros tanto la intensidad como la duración del tratamiento del hemartros.

Tratamiento

De los aspectos desarrollados anteriormente sobre la etiopatogenia del hemartros destacamos la importancia de la acción directa de la sangre en la lesión del cartílago, debida a la apoptosis de los condrocitos y a la consiguiente alteración de la matriz del cartílago. Complementariamente, la inflamación de la sinovial intervendrá también en esta alteración del cartílago mediante el aumento de citocinas, la alteración de la síntesis de los proteoglicanos y la salida de los mismos desde la matriz del cartílago hasta el líquido sinovial; por tanto, creemos que, en base a lo anteriormente expuesto, parece fundamental evitar, lo máximo posible, el contacto de la sangre con el cartílago y la sinovial, sobre todo en el caso de un primer hemartros en una articulación “virgen”.

Por otra parte, hay que destacar la discordancia existente entre la prolongada duración de las alteraciones de la sinovial y del cartílago tras una hemorragia, según se evidencia en trabajos experimentales, y la corta cobertura hemostática que proporcionan los tratamientos convencionales del hemartros, que en algunos casos se limitan a una sola administración de su factor deficitario. En este sentido destacamos los siguientes trabajos experimentales

- Leticia afirma que el episodio agudo de un hemartros tarda en resolverse, aproximadamente, una semana³.
- Jansen demuestra en un estudio experimental en perros sanos que tras los hemartros se produce una inflamación de la sinovial que altera, 24-48 horas después de la hemorragia, el *turnover* de la

matriz del cartílago, con el subsiguiente daño del mismo¹⁵.

- Roosendaal y Hooiveld demuestran *in vitro* que el contacto del cartílago con la sangre conduce a una inflamación de la sinovial, a una inhibición de la síntesis de los proteoglicanos y a un incremento de la liberación de proteoglicanos desde la matriz del cartílago que dura más de 10 días después del inicial contacto con sangre¹⁷⁻¹⁹.
- Roosendaal demuestra en un trabajo experimental *in vivo* que inyectando sangre en la rodilla de un perro, en los días 0 y 2, se observa en el día 4 que la síntesis de proteoglicano se reducía, el contenido de proteoglicanos en la matriz disminuía, la liberación de proteoglicano al espacio intrarticular aumentaba y que el día 16 el contenido de proteoglicanos en el cartílago se mantenía bajo²³.

En base a lo anteriormente expuesto, proponemos una estrategia terapéutica para evitar los hemartros en articulaciones vírgenes o con poca lesión articular que se deberá mantener mientras observemos ecográficamente presencia de sangre intraarticular y/o signos inflamatorios en la sinovial. En este sentido, presentamos tres propuestas terapéuticas de aplicación según sea la gravedad y la situación articular de los pacientes:

- a) Pacientes con profilaxis primaria con todas sus articulaciones vírgenes. Para evitar la aparición de hemartros en el paciente hemofílico grave se aplica la profilaxis primaria, que consiste en la administración de su factor deficitario, dos o tres veces a la semana, antes del primer año de la vida o después del primer hemartros²⁹. Con ello tratamos de evitar la aparición de hemorragias desde la primera edad en pacientes graves.
- b) Pacientes sin profilaxis primaria con alguna articulación virgen. En aquellos pacientes hemofílicos que, por su menor gravedad, no estén sometidos a profilaxis primaria hay que ser muy cautelosos en el tratamiento del primer hemartros de cada una de sus articulaciones, y cuando se presentan la estrategia consistirá en prolongar el tratamiento sustitutivo hasta que la sinovial recupere su situación basal, es decir, aquella que presentaba antes del hemartros. Sabemos que en la etiopatogenia del hemartros la sangre almacenada en el interior de la cavidad articular provoca una inflamación de la sinovial con una proliferación de los vasos sanguíneos que facilita la aparición de nuevos hemartros, y es por ello que deberemos proteger al paciente del riesgo de resangrado manteniendo el tratamiento hasta la normalización de la sinovial, que se objetivará mediante la ecografía midiendo el grosor y características de la misma y asegurando la reabsorción de total de la sangre intraarticular. Para ello requerimos un ecógrafo en la consul-

ta de hemofilia que nos permita un seguimiento ecográfico cada 24 horas. Si evitamos resangrados reduciremos la acción directa de la sangre sobre la alteración del cartílago.

- c) Pacientes sin profilaxis primaria y hemartros en articulaciones ya alteradas. Hemos visto anteriormente que una alteración del cartílago articular puede aumentarse cuando posteriormente se reitera el contacto de la sangre con el cartílago. Por ello, ante hemartros en una articulación ligeramente dañada también deberemos prologar el tratamiento del mismo hasta la reabsorción de la sangre y la desaparición de la inflamación sinovial. Al contrario que en el caso anterior, en este caso será difícil saber cuándo debemos terminar el tratamiento, ya que posiblemente no conoceremos el estado pre-hemartros de la sinovial.

En todos los casos de hemartros, recomendamos adicionalmente a lo anteriormente expuesto:

- La administración precoz de concentrados de factor VIII o IX o de agentes de acción bypass en los hemofílicos con inhibidores.
- La artrocentesis precoz para evacuar de la sangre articular lo antes posible, sobre todo en casos de alta tensión intraarticular, ya que la misma puede producir apoptosis del condrocito.
- Aliviar el dolor inicial con agentes que no interfieran la función plaquetaria.
- Mantener reposo en las primeras horas, evitando la carga durante al menos las primeras 48 horas, ya que, como hemos señalado anteriormente, la combinación simultánea de sangre en contacto con el cartílago y carga en la articulación puede aumentar el grado de la lesión de la misma.
- Iniciar una rehabilitación específica para lograr la recuperación de la función articular.

Sobre la artrocentesis queremos señalar que en la experiencia de nuestra unidad nunca hemos tenido una complicación infecciosa derivada de esta práctica. Por ello pensamos que hay que seguir preconizando la evacuación de la sangre articular tan pronto como sea posible.

Protocolo para el tratamiento intensivo del primer hemartros

Justificación

Sobre la base de todo lo anteriormente expuesto, en nuestra Unidad de Hemostasia y Trombosis hemos desarrollando un protocolo de trabajo para el tratamiento de los hemartros agudos acaecidos en articulaciones vírgenes o mínimamente afectadas, con un historial de baja frecuencia hemorrágica, en pacientes hemofílicos con o sin inhibidores, basado en la pro-

longación del tratamiento sustitutivo de los hemartros hasta la completa resolución de la hemorragia y el restablecimiento articular. De esta forma pretendemos minimizar el riesgo de resangrado articular mientras persiste la sinovitis posthemartros y prevenir la aparición de articulaciones diana.

La intensidad y la duración del tratamiento se monitoriza con una combinación de criterios clínicos (cese del dolor y normalización de la función articular) y ecográficos (resolución de la sangre intraarticular y normalización de la sinovial). Inicialmente se trataría al paciente con una pauta estándar de tratamiento a demanda hasta el cese de la hemorragia y luego se continuaría con una pauta de tratamiento prolongado trisemanal (o diario en algunos casos de pacientes con inhibidor) hasta la restauración de la normalidad articular según los parámetros ecográficos anteriormente expuestos.

Este protocolo lo hacemos extensivo a los pacientes hemofílicos que desarrollan inhibidores, ya que la tendencia de los pacientes hemofílicos sin inhibidor para presentar un deterioro articular tras haber sido tratados con las terapias convencionales todavía se hace más evidente en los pacientes hemofílicos que desarrollan inhibidores frente al factor VIII o IX. Esto se evidencia en los trabajos de Morfini, que concluyen que los pacientes con inhibidor, aunque presentan una incidencia similar de hemartros y hematomas musculares que el grupo control –pacientes hemofílicos graves sin inhibidor–, presentan un significativo mayor deterioro articular, tanto en la evaluación clínica (Gilbert) como en la radiológica (Pettersson)^{30,31}. Creemos que estos resultados obligan a un replanteamiento del tratamiento del hemartros agudo en los pacientes hemofílicos con inhibidores, ya que, posiblemente, debido al alto coste económico de los agentes bypass, las dosis y la duración de estos tratamientos con rFVIIa o el FEIBA han podido administrar en cantidades y duración insuficientes y menores que las utilizadas en los tratamientos con FVIII o IX en pacientes hemofílicos sin inhibidores.

Protocolo

Aunque la dosis y duración pueden variar en función de las características de los hemartros, las pautas terapéuticas propuestas son las siguientes:

- Hemofílicos sin inhibidor. Se inicia el tratamiento con una dosis media de 30 U/kg/12-24 h (niños: 35 U/kg; adultos: 25 U/kg) hasta la desaparición del dolor, la recuperación de la movilidad y la comprobación ecográfica de la disminución del líquido intraarticular. Posteriormente se continúa con tratamiento trisemanal 25-35 U/Kg, adultos o niños, respectivamente, hasta la normalización ecográfica.

- Hemofílicos con inhibidor. Tratamiento inicial: 90 mcg/kg cada 2-3 horas (120 µg/kg en niños) hasta la desaparición del dolor, la recuperación de la movilidad y la disminución del líquido intraarticular, y después se continúa con 90 µg/kg o 120 µg/kg (niños) cada 24 horas hasta la normalización ecográfica.

Este estudio, en su primera fase, lo estamos desarrollando en nuestra unidad con el objetivo de averiguar cuál es la duración media del tratamiento requerida para la normalización de los hemartros, y según los resultados obtenidos plantearíamos una propuesta para un estudio multicéntrico a nivel nacional o internacional.

Terapias de futuro

Hoy día se está trabajando en nuevas alternativas terapéuticas, tanto sobre nuevos concentrados de factor VIII o IX y agentes *bypass* que se pretende sean más eficaces como sobre fármacos que modulen la respuesta inflamatoria o que disminuyan o retrasen la lesión del cartílago. De estas últimas, todavía en fase experimental, destacamos las siguientes:

- La administración de citocina IL-10, que tiene un efecto antiinflamatorio sobre la sinovial y además beneficia el turnover de la matriz del cartílago^{32,33}.
- La inyección de IT-10 durante la exposición del cartílago a la sangre que reduce los devastadores efectos de la sangre sobre el cartílago. La IL-10 reduce la producción por la sinovial de citocinas IL-1beta y TNF-alfa proinflamatorias³⁴.
- También son interesantes los trabajos que investigan la correlación entre diversos marcadores biológicos en suero y orina y las alteraciones articulares vistas en radiología³⁵.

Resumen

La actualización bibliográfica sobre la etiopatogenia del primer hemartros que ocurre en cada una de las articulaciones del paciente hemofílico evidencia que la sangre intraarticular genera importantes cambios degenerativos en la membrana sinovial y el cartílago articular que persisten más de una semana. Esta evolución contrasta con la corta duración, de 1-3 días, de los tratamientos convencionales del hemartros en hemofilia. En base a lo anteriormente expuesto, resaltamos la conveniencia de monitorizar por ecografía el tratamiento del primer hemartros y prolongarlo hasta la normalización de estas alteraciones.

En nuestra unidad hemos desarrollado un protocolo para el tratamiento del primer hemartros, y en esta primera fase pretendemos conocer cuál es la duración

media del tratamiento requerida para conseguir la normalización ecográfica de la articulación, y según los resultados obtenidos plantearíamos una propuesta para un estudio multicéntrico a nivel nacional o internacional.

Bibliografía

1. Aznar JA, Lucía F, Abad L, Jiménez-Yuste V, Perez Garrido R, Batlle J, Balda I, Parra R, Cortina V. Haemophilia in Spain Haemophilia 2009; 1-11 (DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02001.x).
2. Luck Jr JV, Silva M, Rodríguez-Merchan EC, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Haemophilic arthropathy. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons 2004; 12: 234-45.
3. Leticia G, Piccione F, Redola C, Zummo G. Ultrastructural appearance of human synovial membrana in the reabsorption phase of acute haemarthrosis. Ital J Orthop Traumatol 1980; 6: 275-7.
4. Aznar JA, Magallón M, Querol F, Gorina E, Tusell JM. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. Haemophilia 2000; 6: 170-6.
5. Garnero, P. Noninvasive biochemical markers in osteoarthritis. Osteoarthritis (ed. By R.W. Moskowitz, R.D. Altman, M.C. Hochberg, J.A. Buckwalter & V.M. Goldberg). Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 2008; 215-32.
6. Muir H. The chondrocyte, architect of cartilage. Biomechanics structure, function and molecular biology of cartilage matrix macromolecules. Bioessays 1995; 17: 1039-1048.
7. Sandell L, Heinegard D & Hering T Cell Biology, biochemistry, and molecular biology of articular cartilage in osteoarthritis. Osteoarthritis (ed by R.W. Moskowitz, R.D. Altman, M.C. Hochberg, J. Buckwalter, V.M. Goldberg) Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA. 2008. pp. 73-106.
8. Stein H, Duthie RB. The pathogenesis of chronic haemophilic arthropathy. The Journal of Bone and Joint Surgery 1981; 63B: 601-9.
9. Dabbagh AJ, Trenam CW, Morris CJ, Blake DR. Iron in joint inflammation. Annals of the Rheumatic Diseases 1993; 52: 67-73.
10. Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, van Rinsum AC, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. The Journal of Bone and Joint Surgery 1998; 80: 540-5.
11. 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; 100: 912-6.
12. Morris CJ, Blaque DR, Wainwright AC, Steven MM. Relationship between iron deposits and tissue damage in the synovium: an ultrastructural study. Ann Rheum Dis 1986; 45: 21-6.
13. Michael VV, Alias KE. Cell cycle implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Frontiers in Bioscience 2000; 5: D594-D601.
14. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabbar KJ, Valentino LA. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. Blood 2004; 104: 2060-4.
15. Jansen NWD, Roosendaal G, Wenting MJG, Bijlsma JWJ, Theobald M, Hazewinkel HAW, Lafeber FPJG. Very rapid clearance after a joint bleed in the canine knee can not prevent adverse effects on cartilage and synovial tissue. Osteoarthritis & Cartilage (2008a). In press.

16. Valentino LA, Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar KJ, Jabbar AA. Experimental haemophilic synovitis: rationale and development of a murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia* 2004; 10: 280-7.
17. Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Cartilage damage as a result of hemarthrosis in a human in vitro model. *Journal of Rheumatology* 1997; 24: 1350-4.
18. Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW (1996b). Blood-induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis and Rheumatism* 1996b; 42: 1025-32.
19. Hooiveld M, Roosendaal G, Vianen M, van den Berg HM, Bijlsma J, Lafeber F. Blood-induced joint damage: longterm effects in vitro and in vivo. *Journal of Rheumatology* 2003a; 30: 339-44.
20. Jansen NW, Roosendaal G, Bijlsma JW, DeGroot J, Lafeber FP. Exposure of human cartilage tissue to low concentrations of blood for a short period of time leads to prolonged cartilage damage: an in vitro study. *Arthritis and Rheumatism* 2007; 56: 199-207.
21. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 3): 117-21.
22. Jansen NW, Roosendaal G, Bijlsma JW, DeGroot J, Theobald M, Lafeber FP. Degenerated cartilage is as vulnerable to blood-induced damage as healthy cartilage is. *Annals of the Rheumatic Diseases* (2008b).doi: 10.1136/ard.2007.081182.
23. Roosendaal G, Tekoppele JM, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Articular cartilage is more susceptible to blood induced damage at young than at old age. *Journal of Rheumatology* 2000; 27: 1740-4.
24. Hooiveld MJ, Roosendaal G, Jacobs KM, Vianen ME, van den Berg HM, Bijlsma JW, Lafeber FP. Initiation of degenerative joint damage by experimental bleeding combined with loading of the joint: a possible mechanism of hemophilic arthropathy. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50: 2024-31.
25. Roosendaal G, Tekoppele JM, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a canine in vivo study. *Arthritis and Rheumatism* 1999a; 42: 1033-9.
26. Hooiveld M, Roosendaal G, Wenting M, van den Berg HM, Bijlsma J, Lafeber F. Short-term exposure of cartilage to blood results in chondrocyte apoptosis. *American Journal of Pathology* 2003c; 162: 943-51.
27. Burkhardt H, Schwingel M, Menninger H, Macartney HW, Tschesche H. Oxygen radicals as effectors of cartilage destruction. Direct degradative effect on matrix components and indirect action via activation of latent collagenase from polymorphonuclear leukocytes. *Arthritis and Rheumatism* 1986; 29: 379-87.
28. Morris CJ, Earl JR, Trenam CW, Blake DR. Reactive oxygen species and iron – a dangerous partnership in inflammation. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 1995; 27: 109-22.
29. Manco-Johnson MJ, Absire T, Shapiro A, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-44.
30. Morfini M, Haya S, Pollmann H, et al. Preliminary Observations from the European Study on Orthopedic Status (ESOS) in Hemophilia Patients with Inhibitors. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108: 1037.
31. Morfini M, Haya S, Tagariello G, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13 (5): 606-12.
32. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annual Review of Immunology* 2004; 22: 929-79.
33. Van Roon JA, Van Roy JL, Gmelig-Meyling FH, Lafeber FP, Bijlsma JW. Prevention and reversal of cartilage degradation in rheumatoid arthritis by interleukin-10 and interleukin-4. *Arthritis and Rheumatism* 1996; 39: 829-35.
34. Jansen NWD, Roosendaal G, Hooiveld MJ, Bijlsma JW, van Roon JA, Theobald M, Lafeber FP. Interleukin-10 protects against blood-induced joint damage. *British Journal of Haematology* 2008c; 142: 951-63.
35. Jansen NWD, Roosendaal G, Lundin B, Heijnen L, Mauers-Bunschoten EP, Bijlsma JW, Theobald M, Lafeber FPJG. The combination of the biomarkers uCTX-II, sCOMP, and sCS846 reflects cartilage damage in haemophilic arthropathy. *Arthritis & Rheumatism* (2008e). In press.

ECOGRAFÍA ARTICULAR EN HEMOFILIA: ¿UNA PRÁCTICA PARA HEMATÓLOGOS?

F. QUEROL¹, F. APARISI², J. BELTRÁN², C. CIFRIÁN²

¹Universidad de Valencia. Unidad de Hemostasia y Trombosis. Hospital Universitario La Fe. Valencia

²Servicio de Radiodiagnóstico.

Hospital de Rehabilitación La Fe. Valencia

Introducción

Las hemartrosis recurrentes y los hematomas que afectan al aparato locomotor constituyen el problema más importante en el tratamiento y profilaxis de la patología del paciente hemofílico. 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.

El tratamiento básico de la hemofilia es la terapia sustitutiva de los factores de la coagulación. Las modalidades genéricas de tratamiento son dos: “profilaxis” y “a demanda”. En líneas generales, la “profilaxis” consiste en la administración de factor cada 48 horas en la hemofilia A y dos veces a la semana en la hemofilia B; la modalidad “a demanda” consiste en la administración de factor lo más tempranamente posible ante un problema hemorrágico. Ambos conceptos y sus variantes son suficientemente conocidas por el hematólogo, si bien, todavía en la actualidad, múltiples circunstancias implican desacuerdos en relación con las dosis, frecuencias de administración y también en el inicio y final de las diferentes modalidades.

En el paciente afecto de hemofilia grave, aquellos que presentan niveles plasmáticos de factor VIII/IX inferiores al 1%, la profilaxis ha conseguido el control casi total de las hemorragias espontáneas, aunque presumiblemente las mismas puedan aparecer en los niveles valle, es decir, relacionadas con esfuerzos o traumatismos inadvertidos que ocurren lejanos en el tiempo a la administración del factor (más de 24-36 horas). En los pacientes “a demanda” el riesgo es evidentemente mayor.

Respecto a la calidad de vida del hemofílico, los beneficios derivados de las posibilidades terapéuticas comportan que las actividades de la vida diaria sean prácticamente iguales a las de la población general y, por supuesto, los pacientes hemofílicos, con o sin factor, tienen los mismos riesgos de: accidentes traumáticos, lesiones musculoesqueléticas en actividades físicas y deportivas, sobreesfuerzos, etc. Producida la lesión, la hemorragia es prácticamente un hecho, y esta hemorragia, la causada por un traumatismo más o menos grave, incluso inadvertido, requiere dosis suplementarias de factor, es decir, no se cohibe con los niveles plasmáticos de factor que representa la profilaxis en el paciente hemofílico severo (sin profilaxis el problema es lógicamente más grave); tampoco cesa la hemorragia traumática con los niveles basales de factor del paciente con hemofilia moderada o incluso leve. En el paciente que presenta inhibidores el problema es todavía más importante y, en todos los pacientes, la función articular y muscular se altera y los procesos degenerativos, artropatía, se agravan.

La realidad es que, aun hoy, la artropatía hemofílica sigue siendo un problema y su germen, la hemartrosis, parece ser que es y seguirá siendo la principal causa de morbilidad en el paciente hemofílico¹.

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 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”. 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 articulaciones²⁻⁴. Es utilizada sistemáticamente en los procesos reumatológicos y en las lesiones deportivas⁵, esto, claro está, refiriéndonos a problemas musculoesqueléticos. Su indicación como diagnóstico de imagen, en la especialidad de radiodiagnóstico, abarca prácticamente todos los campos de la medicina.

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

1. La tecnología actual aporta aparatos de alto rendimiento que proporcionan imágenes comparables a la resonancia magnética.

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 y biopsias).
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 de factor y las pautas de fisioterapia relacionadas con la recuperación funcional.

En este trabajo se ofrece una descripción resumida de los fundamentos básicos de la ecografía y pretende mostrar la facilidad de obtención diagnóstica de las imágenes normales y su comparación con las patologías comunes en el paciente hemofílico: hemartros, sinovitis y hematomas.

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 (Figura 1). 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 una computadora, 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, 5-10 megahercios (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.

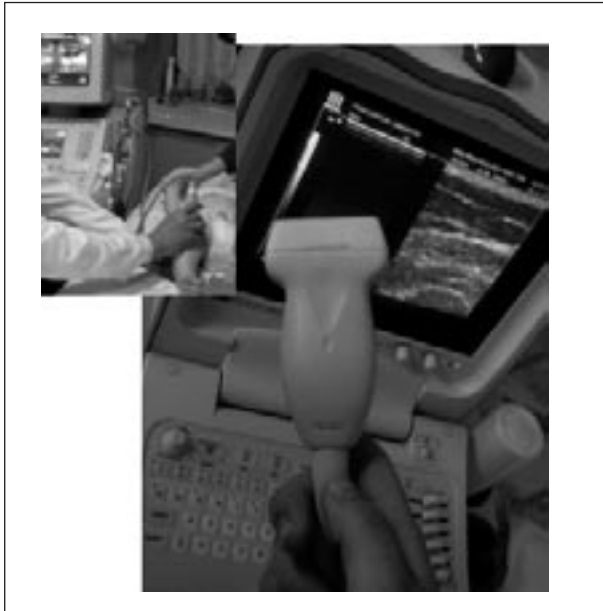


Figura 1. Imagen de un ecógrafo detallando la sonda típica (lineal, 5-10 MHz) utilizada para el estudio musculoesquelético.

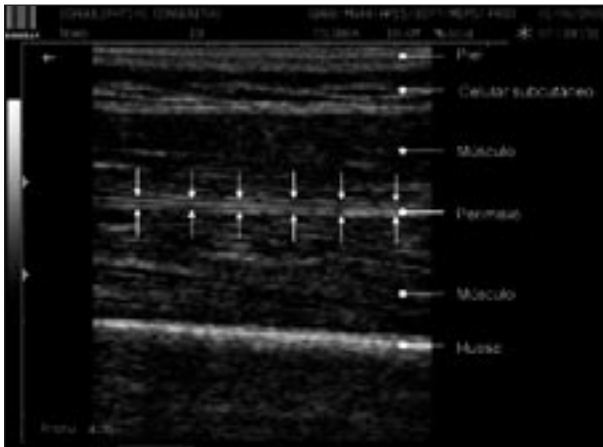


Figura 2. Sección longitudinal en la imagen ecográfica de un músculo normal.



Figura 3. Calcificación provocada por un hematoma en un paciente hemofílico. Se evidencia la proximidad a la línea cortical del hueso.

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 una 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 (en el cuerpo, la sangre es un buen ejemplo). 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.

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 (Figura 2), en la imagen que se obtiene con los cortes longitudinales, tiene el aspecto denominado en “pluma de ave” y está delimitado por una línea hiperecoica, que se corresponde con el tejido conjuntivo (epimysio) que cubre el músculo. Las líneas blancas que se encuentran en el interior corresponden al perimysio, que engloba los haces musculares. En las sufusiones 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 (Figura 3) y puedan dar lugar a un pseudotumor hemofílico.

Arterias y venas (Figura 4) 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, pre-

sionando 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.

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, que 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 del hemartros en rodilla y tobillo.



Figura 4. Imagen ecográfica identificando vasos sanguíneos.

Lesiones comunes en el paciente hemofílico

Los hematomas superficiales preocupan a los padres de los niños hemofílicos, en ocasiones porque son extremadamente aparatosos (Figura 6), pero frecuentemente no precisan administración de factor, tan sólo cuidados físicos. La ecografía nos permite determinar el tamaño y las estructuras que compromete, valorando la evolución del posible resangrado y también el posible encapsulamiento, en cuyo caso sí que requeriría tratamientos especiales.

Los hematomas musculares requieren una atención especial. Primero es importante conocer el músculo o músculos afectados por el hematoma. Con ello aseguramos la inmovilización de la función que corresponda. La ecografía nos permite valorar su extensión y profundidad (Figura 7), 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 (excepto el efecto psicológico).

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 mover después de haber es-

tado en reposo por culpa de un hematoma muscular, puede ser el resultado de un resangrado, cuya objetivación sólo es posible mediante la imagen.

El hemartros, sangre en el interior de una articulación, se visualiza como una imagen negra, anecoica,

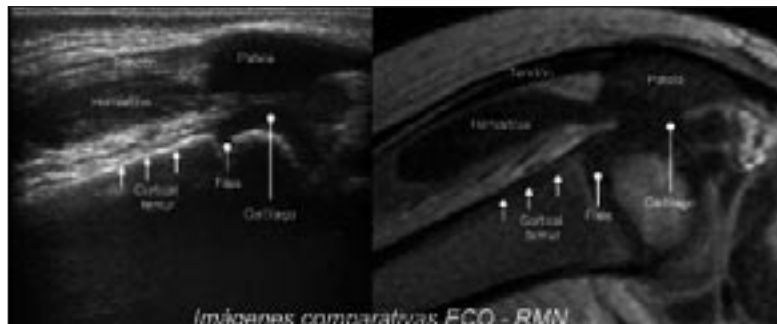


Figura 5. Imagen comparativa de ecografía y RMN en la que se observan diferentes estructuras de la rodilla de un niño hemofílico.

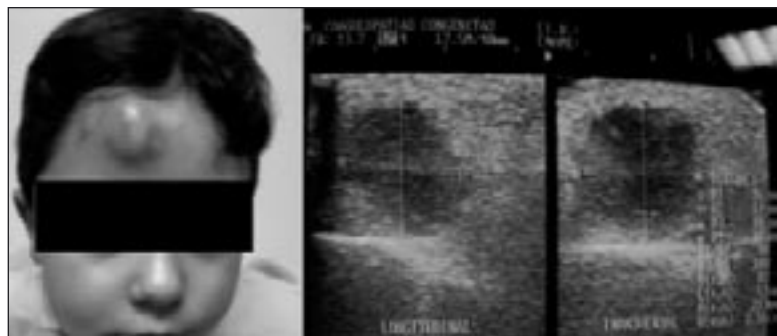


Figura 6. Hematoma superficial en paciente hemofílico.

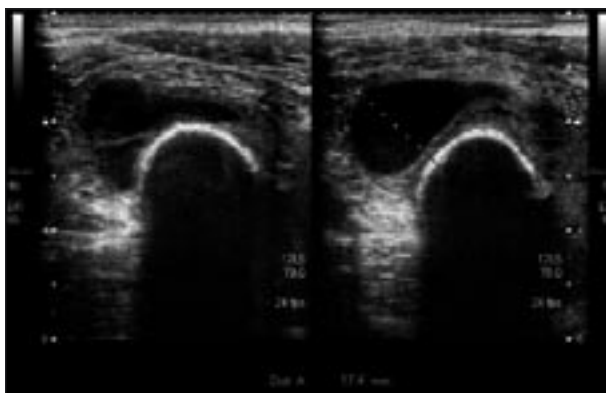


Figura 7. Sección transversal del muslo. Hematoma en el músculo crural. Obsérvese la profundidad del hematoma y la proximidad al fémur (línea hiperecogénica: blanca y brillante).



Figura 8. Imagen de hemartros en tobillo. Las flechas señalan las referencias anatómicas.

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 (Figura 8). En la rodilla se observa igualmente la “ocupación negra” intraarticular, en el fondo de saco cuadricepsital, y que también empuja el tendón (Figura 9).

La importancia de las decisiones terapéuticas respecto al hemartros⁶ 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 hemofílica⁶⁷.

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.

La sinovitis tiene un tratamiento efectivo, la sinoviortesis, que ha mostrado su utilidad en la disminución de la frecuencia hemorrágica y, por ende, en la ralentización del proceso degenerativo. Vigilar la evolución de la sinovitis y, sobre todo, de la vascularización sinovial es extremadamente importante. Una sinovial hipervascularizada es garantía de resangrados, y su prevención un objetivo básico en hemofilia.

La imagen (Figura 10) muestra los grados de lesión sinovial. La presencia de, simplemente, el grado I permite al hematólogo adecuar una terapia sustitutiva acorde con el riesgo de sangrado.



Figura 9. Imagen de hemartros de rodilla. Obsérvese cómo en la rodilla afecta la hemartrosis “abomba” la cavidad y desplaza el tendón.

Ecografía y hemofilia

En 1976, Nowotny y colaboradores⁸ 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, McVerry⁹ publica en *Lancet* el uso de la ecografía para el control y seguimiento de hematomas intramusculares en pacientes con coagulopatías. En 1986 Wilson¹⁰, del Nuffield Orthopaedic Centre, en Oxford, 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 las hemorragias, en tejidos blandos en el paciente hemofílico.

Las publicaciones de las dos últimas décadas, en relación con el uso de la ecografía musculoesquelética en hemofilia, ya señalaban la importancia de la misma para el diagnóstico diferencial y la localización de los hematomas intramusculares¹¹⁻¹⁸, y también en relación con el control de la membrana sinovial^{19,20}.

En relación con la artropatía hemofílica se ha evidenciado la correlación clínica radiológica y ultrasonográfica⁽²¹⁾, señalando la importancia de la ecografía como excepcional herramienta^{19,20,22-24}. Zukotynsky²⁵, en 2007, describe admirablemente el uso protocolizado de la ecografía para el estudio de la artropatía hemofílica.

En España, Rodríguez Merchán²⁶, en 1992, señala la importancia de la ecografía para diferenciar, en relación con la artropatía hemofílica, el derrame y la inflamación sinovial. Es a partir de ese momento, entre otros motivos por nuestra relación personal y profesional con el Dr. Rodríguez Merchán, que tomamos la iniciativa, a nivel nacional, del uso sistemático de la ecografía para el diagnóstico y control rutinario de los problemas hemorrágicos musculoesqueléticos del paciente hemofílico. En sucesivas ocasiones hemos señalado nuestra experiencia en el diagnóstico por la imagen, hemos dictado cursos de formación en ecografía básica para hematólogos^{27,28} y puesto en marcha proyectos de investigación²⁹ para evidenciar los beneficios esta metodología.

Conclusiones

Parece obvio señalar que estamos convencidos de la importancia de la imagen ecográfica en la clínica diaria, pero lo que parece incuestionable es:

- El derrame intraarticular puede ser confirmado mediante la ecografía.
- La ecografía permite valorar la evolución de un hemartros, además de por su ecoestructura, evaluando la disminución de su tamaño hasta obtener la imagen basal de normalidad.
- La sinovitis puede ser confirmada mediante ecografía.
- La gradación de la sinovitis mediante ecografía puede facilitar las decisiones terapéuticas encaminadas a la prevención de la artropatía hemofílica.
- La ecografía permite la identificación y localización intra- o extramuscular de los hematomas.
- La ecografía permite valorar la evolución de los hematomas, evaluando su ecoestructura y su tamaño.
- El uso rutinario de la ecografía puede mejorar el diagnóstico y tratamiento de la artropatía hemofílica.

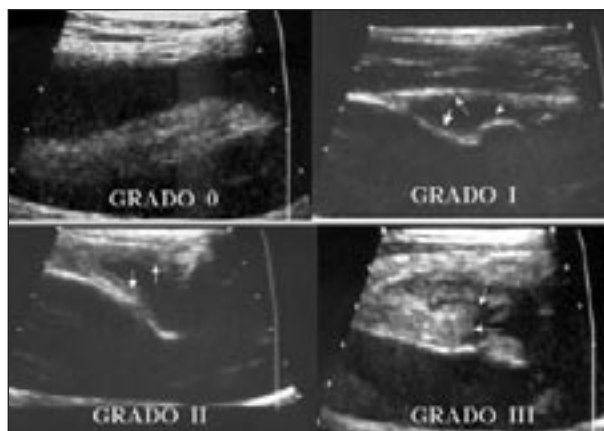


Figura 10. Gradación de la sinovitis acorde a la imagen ecográfica.

Bibliografía

1. Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. *British Journal Haematology* 2007; 136: 777-87.
2. Lefebvre E, Pourcelot L. Ecografía musculotendinosa. Barcelona (España): Masson; 1991.
3. Lecoq B, Fournier L, Carteni M, Morin F, Marcelli C. Ecografía en reumatología. EMC (Elsevier SAS, París). Aparato locomotor; 2005. pp. 140-50.
4. Van Hoolsbeeck MT, Introcaso JH. Ecografía musculoesquelética. Madrid (España): Marbán; 2006.
5. Balias R, Sala X, Álvarez G, Jiménez F. Ecografía musculoesquelética. Barcelona (España): Paidotribo; 2007.
6. Roosendaal G, Cansen NW, Schutgens R, Lafeber FP. Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. *Haemophilia* 2008; 14 (6): 4-10.
7. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006; 12 (3): 117-21.
8. Nowotny C, Niessner H, Thale E, Lechner K. Sonography: a method for localization of hematomas in hemophiliacs. *Haemostasis* 1976; 5 (3): 129-35.
9. McVerry BA, Voke J, Vicary FR, Dormandy KM. Ultrasonography in the management of haemophilia. *Lancet* 1977; 1 (8017): 872-4.
10. Wilson DJ, McLardy-Smith PD, Woodham CH, MacLarnon JC. Diagnostic ultrasound in haemophilia. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1987; 69-B (1): 103-7.
11. Kumari S, Fulco JD, Karayalcin G, Lipton R. Gray scale ultrasound: evaluation of iliopsoas hematomas in hemophiliacs. *American Roentgen Ray Society* 1979; 133: 103-6.
12. Heim M, Horooszwski H, Setigsohn U, Martinowitz U, Strauss S. Ilio-Poas Hematoma-its Detection and Treatment with Special Reference to Hemophilia. *Arch Orthop Traumat Surg* 1982; 99: 195-7.
13. Shirkhoda A, Mauro MA, Staab EV, Blat PM. Soft-tissue hemorrhage in hemophiliac patients. *Radiology* 1983; 147: 811-4.
14. Aspelin P, Pettersson H, Ssigurjonsson S, Nilsson IM. Ultrasonographic examinations of muscle hematomas in hemophiliacs. *Acta Radiol Diagn* 1984; 25 (6): 513-6.
15. Taddeo U, Sighinolfi L, Serino ML, Vita G, Zucchi F. Ultrasonics in the diagnosis of deep hematomas in hemophilia [Abstract]. *Radiol Med* 1986; 72 (10): 738-42.
16. Graif M, Martinowitz U, Strauss S, Heim M, Itzsch Y. Sonographic localization of hematomas in hemophilic patients

- with positive iliopsoas sign. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148 (1): 121-3.
17. MacDonald PB, Loch RC, Lindsay D, Levi C. Haemophilic arthropathy of the shoulder. *J Bone Joint Surg* 1990; 72B: 470-1.
 18. Hermann G, Gilbert MS, Abdelwahab IF. Hemophilia: evaluation of musculoskeletal involvement with CT, sonography and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158 (1): 119-23.
 19. Bagnolesi P, Romagnoli C, Perri G, Trippi D, Marini C. Echography of the knee in the haemophilic [Abstract]. *Radiol Med* 1988; 76 (5): 405-8.
 20. Bagnolesi P, Campassi C, Cilotti A, Lencioni R, Napoli V, Bartolozzi C. Hemophilic arthropathy: echography and radiology [Abstract]. *Radiol Med* 1993; 85 (1-2): 28-33.
 21. Klukowska A, Czyrny Z, Laguna P, Brzewski M, Serafin-Krol MA, Rokicka-Milewska R. Correlation between clinical, radiological and ultrasonographical image of knee joints in children with haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7: 286-92.
 22. Antunes SV, Negrão JR, Lupinacci FL, Kubota E, Fernandes ARC. Sonography for assessment of knee arthropathy in Brazilian haemophilic patients. *Haemophilia* 2008; 14: 145-6.
 23. Acharya SS, Schloss R, Dyke JP, Mintz DN, Christos P, Dimichelle DM, Adler RS. Power Doppler sonography in the diagnosis of hemophilic synovitis – a promising tool. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 6: 2055-61.
 24. Acharya SS. Hemophilic joint disease – current perspective and potential future strategies [Abstract]. *Transfus Apher Sci* 2008; 38 (1): 495-5.
 25. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino J, Stain AM, Doria S. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia* 2007; 13 (3): 293-304.
 26. Merchán EC, De Orbe A, Gago J. Ultrasound in the diagnosis of the early stages of hemophilic arthropathy of the knee. *Acta Orthop Belg* 1992; 58 (2): 122-5.
 27. Querol F, Aparisi F, Aznar JA. Actas de conferencias del I Curso ecografía para hematólogos. 2007 Dic 10-11; Valencia: Departamento de Fisioterapia Universidad de Valencia; 2007.
 28. Querol F, Aparisi F. Actas de conferencias del Curso de ecografía y ultrasonidos terapéuticos. Principios básicos y aplicaciones prácticas. 2009 Ene 13-14; Valencia: Departamento de Fisioterapia Universidad de Valencia; 2009.
 29. Querol F, Cortina V, Cid AR, Haya S, Aznar JA. Clinical and echographical control protocol of haemarthrosis in haemophilia patients with inhibitors: evaluation of the efficacy of recombinant factor VIIa in the evolution process (EFFISEVEN protocol). *Haemophilia* 2008; 14 (6): 36-44.

EL PARTO EN NIÑOS CON HEMOFILIA: ¿TRATAR O NO TRATAR?

C. ALTISENT

Unitat d'Hemofília.

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción

Las hemofilias A y B son coagulopatías congénitas ligadas al cromosoma X. Los genes que codifican las proteínas plasmáticas deficitarias, los factores VIII y IX de la coagulación, se localizan en el brazo largo del

cromosoma X, en las zonas Xq28 y Xq27, respectivamente. La hemofilia tiene una distribución generalizada, sin distinción de razas. Su incidencia es de 1 por cada 5.000 varones para la hemofilia A y de 1 por cada 35.000 para la hemofilia B. En el 80-85% de los casos se trata de hemofilia A y el 15-20% restante de hemofilia B. Según los niveles de FVIII o FIX, se clasifica en grave (<1%), moderada (1-5%) y leve (>5%); las manifestaciones clínicas se correlacionan con los niveles de factor. En un tercio de los casos no existen antecedentes familiares y se consideran casos esporádicos. En la hemofilia grave, la proporción de casos familiares y esporádicos es equiparable; no obstante, en la actualidad, el consejo genético basado en el estudio molecular contribuye a disminuir los casos familiares y está modificando tal proporción.

El tratamiento de la hemofilia consiste en la administración intravenosa del factor deficitario. Existen dos modalidades terapéuticas: según demanda y profilaxis. En los últimos años el tratamiento profiláctico se ha recomendado como la mejor opción terapéutica para la prevención de la artropatía hemofílica y de las hemorragias graves, como la cerebral. Suele iniciarse en edades tempranas (a los 2 años) porque la mitad de los niños suelen presentar la primera hemorragia articular antes de esta edad. Los productos recombinantes disponibles desde el inicio de los años 90 han demostrado una gran eficacia y seguridad; sin embargo, en la actualidad, la principal complicación del tratamiento sustitutivo es la aparición de un inhibidor, hecho que ocurre en un 25-30% de los pacientes con hemofilia grave que reciben tratamiento sustitutivo.

Los factores que predisponen a la aparición de un inhibidor están en relación con las características del paciente, como la etnia, gravedad de la hemofilia, antecedentes familiares de inhibidor, tipo de mutación del gen, genotipo HLA y polimorfismos en las regiones del promotor de la interleucina 10 y factor de necrosis tumoral alfa; no obstante, también se han descrito factores ambientales o relacionados con el tratamiento, como la edad de la primera exposición al fármaco, tratamiento intensivo, tratamiento profiláctico o según demanda y tipo de factor administrado –plasmático o recombinante¹. El estudio CANAL (Concerted Action on Neutralising Antibodies in Severe Haemophilia A) es un estudio multicéntrico y retrospectivo que analizó los potenciales determinantes del desarrollo de inhibidor en 319 pacientes. Evidenció que existía una correlación entre la edad al inicio del tratamiento y la aparición del inhibidor: en el 41% de los pacientes que lo iniciaban antes del primer mes frente a sólo un 18% de los que lo inician a partir de los 18 meses; no obstante, esta asociación desaparecía al ajustarlo según la intensidad del tratamiento y otras variables. Las conclusiones de este estudio fueron que se puede disminuir el riesgo de su aparición evitando intervenciones

quirúrgicas electivas al inicio del tratamiento e indicando la profilaxis de forma temprana². Una publicación posterior en la que se analizó la misma cohorte de pacientes propuso unos índices de riesgo de desarrollo de inhibidor; éstos son: antecedentes familiares de inhibidor (2 puntos), tipo de mutación (2 puntos) y tratamiento intensivo de 5 días en la primera exposición al fármaco (3 puntos). Basados en este cálculo, la incidencia de inhibidor fue del 6% en pacientes sin factores de riesgo, 23% en los que puntuaban 2 y 57% en los que alcanzaban 3 o más puntos³.

Diagnóstico prenatal

En la hemofilia, el diagnóstico prenatal permite dar recomendaciones para el momento del parto y el tratamiento del neonato con hemofilia. En caso de que no se haya realizado tal diagnóstico prenatal en las mujeres portadoras de un feto varón, las recomendaciones deben ser las mismas que en el caso de un feto afectado y confirmar o descartar el diagnóstico lo antes posible mediante la determinación del factor VIII o IX en la sangre de cordón umbilical. La complicación más grave del neonato con hemofilia en el parto es la hemorragia cerebral. Según la evidencia disponible, la vía vaginal sigue siendo la recomendada para el parto, siempre y cuando no existan indicaciones ginecológicas de cesárea⁴, ya que se han descrito hemorragias cerebrales en niños con hemofilia nacidos tanto mediante parto vaginal como cesárea⁵. Están contraindicadas las punciones en cuero cabelludo para la determinación del pH o colocación de electrodos craneales, así como la utilización de extractores tipo fórceps y *vacuum*.

En la población general, la incidencia clínica de hemorragias cerebrales es muy baja y se ha contabilizado en primíparas en 1 de cada 860 y 664 partos con extracción mediante fórceps y *vacuum*, respectivamente, así como en 1 de cada 907 cesáreas indicadas en el momento del parto, 1 de cada 2.750 cesáreas programadas y 1 de cada 1.900 partos espontáneos por vía vaginal⁶. Esta baja incidencia clínica contrasta con el estudio ecográfico publicado por Heibel⁷, quien realizó un control con ecografía craneal a los tres días del parto a 1.000 neonatos consecutivos sin signos de sufrimiento perinatal y halló 35 hemorragias intracraneales y 34 posibles secuelas de hemorragia. No se reporta el seguimiento clínico de estos neonatos. La ecografía craneal es útil para el cribado de hemorragia craneal, pero no es útil para el diagnóstico del hematoma subdural o subaracnoideo, en cuyos casos está indicada la tomografía computarizada o la resonancia magnética. No existe consenso en cuanto a la recomendación de practicar un estudio de imagen en neonatos con hemofilia. En un estudio realizado en 45 hospitales del Reino Unido, un 41% practicaba estudio eco-

gráfico craneal del neonato, un 38% lo practicaba si existían condiciones especiales durante el parto (prolongado o mediante fórceps) y un 21% lo indicaba si existían signos clínicos sugestivos de hemorragia⁸. Los síntomas de la hemorragia cerebral pueden ser graves, con signos neurológicos manifiestos, aunque en ocasiones son vagos y retardan el diagnóstico de la hemorragia.

Hemorragia cerebral

Alrededor del 15-33% de los neonatos con hemofilia presenta complicaciones hemorrágicas y la incidencia de hemorragia intracraneal es del 3,58-12%, con una mortalidad del 0,6-21,9%. Los estudios más recientes sitúan el porcentaje de hemorragia cerebral en el 3,5-4% en los países con unas condiciones de tratamiento óptimas, cifra considerada aún elevada con respecto a la población normal, estimada en 0,03% en partos de bajo riesgo (cesárea electiva) y en 0,1% en los de alto riesgo (parto con extractor *vacuum*)^{9,10}. La causa más frecuente es el traumatismo en el momento del parto. En una revisión de 66 artículos publicados entre los años 1949 y 1999, Kulkarni describió las complicaciones neonatales de 349 niños¹¹; la hemorragia más frecuente se localizaba en el cráneo: intracraneal o extracraneal en el 27 y 14% de los casos, respectivamente. La hemorragia después de la circuncisión se presentó en un 30% y remarcó que esta complicación se reportaba preferentemente en artículos publicados entre los años 1949 y 1966. La hemorragia después de punción venosa se observó en un 16%, y la umbilical en un 6%. Con una frecuencia inferior al 3% fueron la hemorragia en un órgano gastrointestinal y también la articular.

En otra revisión bibliográfica entre los años 1964 y 1996, Kulkarni y Lushe¹² recopilaron 109 hemorragias intra- y extracraneales; identificaron 33 publicaciones que describían 109 episodios: 65% intracraneales, 35% extracraneales y 5% ambos tipos de hemorragia. Los síntomas clínicos fueron: anemia, hipotensión, shock y letargia. Sin embargo, sólo los pacientes con hemorragia intracraneal presentaron déficits neurológicos (15%) y secuelas neurológicas tardías (38%). El tipo de hemofilia se reportaba en 40 neonatos: 35 con hemofilia A y, a su vez, 22 fueron graves, 10 moderadas y tres leves; así como en 5 con hemofilia B, de las cuales una fue grave, dos moderadas y una leve; y en un caso no fue reportado el tipo. Esta revisión confirma que esta complicación se puede presentar en todos los tipos de gravedad de la hemofilia.

Ljung reportó todas las complicaciones neonatales de todos los niños nacidos en Suecia durante el periodo 1970-1999⁴. Así, aunó 117 casos, de los que 12 sufrieron un cefalohematoma subgaleal y cuatro

una hemorragia intracraneal; éstas ocurrieron en pacientes con hemofilia esporádica, y uno de ellos era prematuro.

La prematuridad es un factor de riesgo para la hemorragia intracraneal y la presenta un 7,1% de los neonatos con peso inferior a 1,500 g. Kraft¹³ describió las incidencias acaecidas en tres niños hemofílicos prematuros: dos gemelos con hemofilia A moderada (FVIII del 2%) y uno con hemofilia B leve (FIX del 6%) sometido a tratamiento profiláctico para la prevención de la hemorragia cerebral. Uno de los dos gemelos falleció por sepsis y hemorragia cerebral. Con el tratamiento intensivo instaurado no desarrollaron inhibidor. Con su experiencia, estos autores recomiendan el tratamiento profiláctico en prematuros. No obstante, en la literatura existen pocos datos farmacocinéticos en prematuros y neonatos a término. En un estudio realizado en un prematuro con hemofilia moderada, la recuperación fue del 86% y la vida media fue de 6,43 horas¹⁴.

Con el fin de disminuir el riesgo de hemorragia cerebral durante el parto vaginal, Gilchrist *et al.*¹⁵ administraron tratamiento intrauterino a las 37 semanas de gestación y previo al parto. Después de la administración de 86 UI/kg de FVIIIr, con una teórica recuperación del 160%, el residual de sangre de cordón a las 7 horas fue sólo del 38%. Los autores consideran que estos niveles bajos podría ser secundarios a un excesivo consumo durante la separación de la placenta en el momento del parto o debido a que en el momento de la infusión el factor se distribuyera por la circulación placentaria. El caso de este niño, que tenía una inversión del intrón 22, desarrolló un inhibidor de alto título al año de edad y a los 12 días de exposición. La incidencia de hemofilia en casos de muerte intrauterina y en neonatos debida a hemorragia cerebral es desconocida; en caso de niños prematuros debida a hemorragia intraventricular no se realiza estudio para descartar una coagulopatía.

Los hematomas subgaleales son infrecuentes y, en general, se asocian a la utilización del extractor *vacuum*. Debido a que el hematoma se localiza en una zona de extenso tejido plano, la pérdida hemática puede ser importante y causar shock hipovolémico, compresión cerebral y precisar un desbridamiento quirúrgico¹⁶. Kilani y Wetmore¹⁷ estimaron una mortalidad del 11,8% en 34 neonatos con hematoma subgaleal; el 91,2% había tenido un parto ayudado con *vacuum* o fórceps y con elevada frecuencia se asociaba a hemorragia intracraneal. En una revisión bibliográfica, Plauché¹⁸ la estimó en un 22,8%, después de analizar 123 casos, de los cuales un 64% de los partos fue ayudado con instrumentos, aunque también se presentó en partos vaginales espontáneos y con cesárea.

La presencia de un cefalohematoma importante o un hematoma subgaleal en ausencia de maniobras traumáticas debe orientar hacia la presencia de una posible

coagulopatía¹⁹. El reconocimiento temprano del hematoma subgaleal y la diferenciación del cefalohematoma, junto con un tratamiento sustitutivo adecuado, es lo idóneo para mejorar el pronóstico de esta grave hemorragia extracraneal.

Recientemente se han publicado las consecuencias a largo plazo de la hemorragia intracraneal en un centro de hemofilia en Londres²⁰. De 102 niños con hemofilia leve, moderada o grave, nacidos entre 1994 y 2002, 11 de los 63 con hemofilia grave (17,5%) sufrieron una hemorragia intracraneal; 7 de estos 11 estaban en el periodo neonatal, y 3 de estos 7 fallecieron en el curso de las dos semanas después del parto. Al comparar 6 de estos niños con un promedio de edad de 5,5 años con 11 niños con hemofilia de 7,8 años de edad como promedio y sin antecedentes de hemorragia intracraneal, se identificó un retraso importante en lo que respecta a las actividades motora y psicológica.

Prevención de la hemorragia cerebral

Las consecuencias de la hemorragia intracraneal han planteado la necesidad de administrar dosis bajas de factor a todos los neonatos con diagnóstico prenatal de hemofilia. Buchanan²¹ revisó su experiencia personal en los últimos tres años a partir de siete neonatos con hemofilia grave o moderada; dos de ellos padecieron una hemorragia intracraneal masiva y un tercero un hematoma subgaleal con descenso de la hemoglobina hasta 4,5 g/dL; otro necesitó una intervención quirúrgica urgente a las 30 horas debido a una malrotación y vólvulo. Una de las hemorragias intracraneales la presentó un niño con antecedentes familiares y parto mediante cesárea, a los cuatro días de vida. Ninguno de los niños había recibido tratamiento profiláctico. El autor considera la imposibilidad de realizar un estudio clínico aleatorizado, por lo que, aunque sean recomendaciones con escaso nivel de evidencia, él aconseja administrar una dosis de factor recombinante VIII o IX a todos los niños con sospecha o confirmación de hemofilia en las primeras 24 horas de vida. En un niño de aproximadamente 3 kg de peso, el autor considera que la dosis que contiene menor cantidad de FVIII o FIX (250-300 UI) podría representar un incremento del 150-200% para el FVIII o del 60-80% para el FIX, con lo cual se adquiere un buen nivel hemostático durante las 24 horas y aceptable durante 72 horas. No hay datos en la literatura que confirmen esta recuperación y vida media¹⁴.

Kulkarni²² reportó los resultados de un cuestionario remitido por el Medical and Scientific Advisory Council de la National Hemophilia Foundation remitido a obstetras, hematólogos y neonatólogos colaboradores de centros de tratamiento de hemofilia para conocer las prácticas sobre el parto de portadoras y el trata-

miento del neonato para la prevención de la hemorragia intracraneal. De los 29 neonatólogos y 28 pediatras hematólogos que respondieron al cuestionario, el 89% de los hematólogos estaba a favor de una profilaxis temprana en los recién nacidos con hemofilia, pero el 60% no aceptaba el tratamiento inmediato después del parto para compensar el traumatismo inherente al mismo.

Las recomendaciones aceptadas hasta la actualidad son: a) practicar un parto vaginal siempre que no exista indicación obstétrica para una cesárea; b) obtener sangre de cordón para la determinación de factores; c) determinar el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada y factores de la coagulación a todos los recién nacidos con hemorragia intracraneal que no presenten antecedentes familiares de hemofilia, con el fin de detectar casos esporádicos; d) administrar vitamina K por vía oral, aumentando la dosis o continuándola durante un periodo más prolongado para prevenir la hemorragia del recién nacido debida a deficiencia de esta vitamina; y e) en los niños con hemofilia y hemorragia intracraneal, iniciar el tratamiento profiláctico lo antes posible para evitar recidivas^{11,23}.

No existen datos en la literatura que permitan valorar las ventajas e inconvenientes del tratamiento profiláctico en el neonato con hemofilia, con excepción del niño prematuro, aunque Ljung⁹ considera que debe practicarse el mismo control que en el neonato nacido a término, pero realizando ecografías seriadas. La duda de que el tratamiento temprano pueda incrementar el riesgo de desarrollo de inhibidor ha condicionado una conducta más expectante en situaciones que pueden ser de alto riesgo.

Recomendaciones

Con los datos disponibles hasta la actualidad, tratar o no tratar al neonato sigue siendo una pregunta sin respuesta. No obstante, se pueden plantear las opciones en dos supuestos posibles:

Paciente con diagnóstico prenatal de hemofilia

Deben seguirse las recomendaciones para evitar las maniobras traumáticas y consensuar con el ginecólogo y pediatra neonatólogo las condiciones específicas de cada portadora (primípara, nulípara, complicaciones en anteriores partos...) con el fin de indicar un parto vaginal o por cesárea. Debe considerarse la posibilidad de que la hemorragia cerebral puede no presentarse inmediatamente después del parto y recomendar siempre el estudio ecográfico craneal por la incidencia de anomalías en pacientes sin coagulopatía. Según estu-

dios recientes, el riesgo de aparición de inhibidor inducido por el tratamiento sustitutivo estaría en relación con la intensidad del mismo y la indicación clínica. La utilización en neonatos de una dosis única no elevada (<50 UI/kg) quizás no represente un mayor riesgo de aparición de inhibidor y tiene su indicación ante la sospecha clínica de hemorragia grave.

Paciente con hemofilia esporádica

En este caso, la primera manifestación clínica puede ser grave, por lo que es fundamental confirmar el diagnóstico lo más temprano posible. Si el tratamiento debe ser intensivo (hemorragia cerebral), al finalizar el mismo hay que valorar el inicio precoz de la profilaxis para prevenir el desarrollo de inhibidor.

Conclusión

Dada la baja incidencia de esta coagulopatía es difícil realizar estudios aleatorizados que permitan unas recomendaciones con alto grado de evidencia. Las guías clínicas y el análisis de datos de estudios retrospectivos, así como la inclusión de pacientes en estudios abiertos y prospectivos es el camino para resolver las dudas que plantea el tratamiento del neonato hemofílico.

Bibliografía

1. Astermark J, Lacroix-Desmazes S, Reding MT. Inhibitor development. *Haemophilia* 2008; 14 (supl 3): S36-S42.
2. Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg, for the CANAL Study group. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4648-54.
3. Ter Avest PC, Fischer K, Mancuso ME, Santagostino E, Yueste VJ, vanden Berg HM et al. Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: a tool for clinical practice. *J Thromb Haemost* 2008; 6 (12): 2048-54.
4. Ljung R, Lindgren AC, Petrini P, Tengborn L. Normal vaginal delivery is to be recommended for haemophilia carrier gravidae. *Acta Paediatr* 1994; 83 (6): 609-11.
5. Michaud JL, Rivard GE, Chessex P. Intracranial hemorrhage in a newborn with hemophilia following elective cesarean section. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13 (4): 473-5.
6. Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med* 1999; 341 (23): 1709-14.
7. Heibel M, Heber R, Bechinger D, Kornhuber HH. Early diagnosis of perinatal cerebral lesions in apparently normal full-term newborns by ultrasound of the brain. *Neuroradiology* 1993; 35 (2): 85-91.
8. Chalmers EA, Williams MD, Richards M, Brown SA, Liesner R, Thomas A et al. Management of neonates with inherited bleeding disorders – a survey of current UK practice. *Haemophilia* 2005; 11: 186-7.
9. Ljung RCR. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2007; 140: 378-384.

10. Ljung R, Chambost H, Stain AM, DiMichele D. Haemophilia in the first years of life. *Haemophilia* 2008; 14 (supl 3): S188-S195.
11. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112: 264-74.
12. Kulkarni R, Lusher JM. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21 (4): 289-95.
13. Kraft KE, Verlaak R, van Heijst AF, Nováková I, Brons PP. Management of haemophilia in three premature infants. *Haemophilia* 2008; 14 (2): 378-80.
14. Gale RF, Hird MF, Colvin BT. Management of a premature infant with moderate haemophilia A using recombinant factor VIII. *Haemophilia* 1998; 4: 850-3.
15. Gilchrist GS, Wilke JL, Muehlenbein LR et al. Intrauterine correction of factor VIII deficiency. *Haemophilia* 2001; 7: 497-9.
16. Amar AP, Aryan HE, Meltzer HS, Levy ML. Neonatal subgaleal hematoma causing brain compression: report of two cases and review of the literature. *Neurosurgery* 2003; 52 (6): 1470-4.
17. Kilani RA, Wetmore J. Neonatal subgaleal hematoma: presentation and outcome-radiological findings and factors associated with mortality. *Am J Perinatol* 2006; 23 (1): 41-8.
18. Plauché WC. Subgaleal hematoma. A complication of instrumental delivery. *JAMA* 1980; 244 (14): 1597-8.
19. Chia CC, Huang SC. Neonatal coagulopathy presents as unusual and severe subgaleal hematomas after vacuum delivery. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47 (4): 435-7.
20. Bladen M, Khair K, Liesner R, et al. Long-term consequences of intracranial haemorrhage in children with haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15: 184-92.
21. Buchanan GR. Factor concentrate prophylaxis for neonates with hemophilia. Twelfth annual American Society of Pediatric Hematology/Oncology meeting: something different this year (guest commentaries). *J Pediatric Hematol Oncol* 1999; 21 (4): 254-5.
22. Kulkarni R, Lusher JM, Henry RC, Kallen DJ. Current practices regarding newborn intracranial haemorrhage and obstetrical care and mode of delivery of pregnant haemophilia carriers: a survey of obstetricians, neonatologists and haematologists in the United States, on behalf of the National Hemophilia Foundation's Medical and Scientific Advisory Council. *Haemophilia* 1999; 5: 410-5.
23. Street AM, Ljung R, Lavery SA. Management of carriers and babies with haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14 (supl 3): S181-S187.

VALORACIÓN CRÍTICA DE LOS MODELOS DE PROFILAXIS PRIMARIA

C. SEDANO

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Resumen

En los pacientes hemofílicos, la artropatía ocasionada por repetidas hemorragias articulares es la causa más importante de morbilidad, y su prevención, dada la irreversibilidad del proceso, es uno de los objetivos primordiales a conseguir.

Está demostrado, tanto por estudios observacionales como prospectivos, que la mejor forma de conservar la integridad articular es evitando que se produzcan las hemorragias; y para conseguirlo, la profilaxis primaria iniciada antes de que exista ningún daño en la articulación es el tratamiento de elección.

Sin embargo, hay toda una serie de circunstancias individuales, como son el fenotipo clínico, los accesos venosos disponibles, el soporte familiar y social y la relación coste-beneficio que, sobre todo en los primeros momentos de la implantación, pueden condicionar este régimen terapéutico. Y se han buscado otras pautas más individualizadas y asumibles por cada paciente y su medio, que puedan ser igualmente eficaces.

Introducción

El tratamiento profiláctico tuvo sus orígenes en Suecia en 1958, tras la observación de que los pacientes con hemofilia moderada y, por tanto, con niveles de factor VIII por encima del 1%, raramente desarrollaban una artropatía crónica¹. Intentando reproducir una situación similar en los pacientes con hemofilia grave, se administró a un pequeño número de pacientes con hemorragias de repetición, concentrados de factor VIII de forma continuada para elevar sus niveles plasmáticos por encima del 1% y determinar si de esta manera se frenaban las hemorragias y la progresión de la artropatía. Sus buenos resultados fueron la base para luego aplicarlo de forma más extensa, y en 1972 se comenzó a utilizar también en la hemofilia B.

En 1976 se publicaron los primeros resultados de la experiencia sueca; se mostró su efectividad y se observó que, para evitar el daño articular, debía iniciarse a una edad muy temprana². Esta opción terapéutica se extendió a otros países europeos, que implantaron modelos más individualizados, atendiendo antes al patrón hemorrágico del paciente y al acceso venoso disponible que al nivel alcanzado del factor VIII plasmático, y observaron que con dosis menores también se obtenían resultados satisfactorios³.

En 1982 se diagnosticó el primer caso de sida en un paciente hemofílico, y durante esa década, debido a los desgraciados acontecimientos surgidos como consecuencia de las transmisiones víricas provocadas por los hemoderivados administrados, se frenó de forma importante la aplicación de la profilaxis.

Pero desde que a comienzos de los años noventa se aprobaron los primeros concentrados de factores recombinantes, y los procedimientos de purificación de los derivados plasmáticos consiguieron aportar un alto grado de seguridad, se retomó con ímpetu la aplicación de la profilaxis.

En 1992 se comunicaron los primeros resultados de la experiencia sueca tras 25 años de seguimiento. Ad-

ministrando dosis de 20-40 UI/kg de concentrado de factor VIII, tres veces a la semana en el caso de hemofilia A, o 30-40 UI/kg de concentrado de factor IX, dos veces a la semana en la hemofilia B, e iniciándolo antes de los 2 años de edad, los pacientes presentaban menos de un hemartros al año y su evaluación ortopédico-radiológica a los 10 años de la implantación fue normal en un alto porcentaje de ellos^{4,5}.

Otros estudios europeos también mostraron la necesidad de comenzar la profilaxis antes de que se produzca el daño articular, para evitar que éste sea irreversible⁶.

Aledort, en 1994, publicó un estudio longitudinal, de 6 años de seguimiento, donde confirmó el beneficio de la profilaxis y observó que está más relacionado con su mantenimiento ininterrumpido que con la dosis administrada. También resaltó que, si ya existe daño articular antes de iniciar la profilaxis, ésta puede retrasar o estabilizar la progresión de la artropatía, pero no revertirla⁷.

Estado actual de su aplicación

Desde 1994 es el tratamiento recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Federación Mundial de Hemofilia (WHF), Fundación Nacional de Hemofilia (MASAC), entre otros, para los pacientes con hemofilia A y B grave⁸⁻¹⁰.

De gran importancia ha sido el primer estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico, tras 49 meses de seguimiento, publicado en 2007 (the US Joint Outcome Study: JOS), que comparó los beneficios, sobre todo articulares, de la profilaxis *versus* tratamiento a demanda. Mostró que el 93% de los hemofílicos que utilizaban profilaxis mantenían las articulaciones conservadas y un descenso significativo de cualquier tipo de hemorragia, frente al 55% de los que seguían el tratamiento a demanda¹¹.

El estudio ESPRIT, prospectivo y que también compara la profilaxis *versus* demanda, ha publicado recientemente los primeros resultados de 10 años de seguimiento, y también encuentran una significativa reducción de la clínica hemorrágica y del daño articular en los pacientes que están con profilaxis¹².

La profilaxis primaria se ha definido, según diferentes autores, en función de la edad de inicio o de la aparición del primer hemartros.

El grupo PEDNET considera que la profilaxis es primaria si ésta se inicia antes de los 2 años. Si se inicia después de los 2 años o después de 2 o más hemorragias articulares, ya se considera profilaxis secundaria A¹³.

Otros autores definen la profilaxis primaria como el tratamiento continuado (más de 46 semanas/año) y a largo plazo, que puede estar determinado por la edad,

si se inicia antes de los 2 años y antes de cualquier evidencia clínica de hemorragia, o por la primera hemorragia, independientemente de la edad, si se inicia antes de que exista daño articular, para lo que no debe haber habido más de un hemartros^{14,15}.

A la hora de decidir la aplicación de la profilaxis primaria, hay tres factores fundamentales a considerar: el momento del inicio (en función de la edad o del número de hemartros previos), la dosis y la frecuencia de administración.

Está demostrado que la mayor eficacia se consigue cuando la profilaxis se inicia en el primer año de vida, antes de que se haya producido ninguna hemorragia articular, y cuando se aplican los regímenes que utilizan las dosis más altas, con mayor frecuencia de administración y se mantiene de forma ininterrumpida, según el protocolo sueco; y respecto a este modelo se comparan los demás.

Distintos estudios han mostrado que la edad media del primer sangrado articular es de 1,9 años¹⁶. Pero ya en 1980, Pettersson puso en evidencia que algunos pacientes presentan alteraciones articulares radiológicas al iniciar la profilaxis a pesar de que no haya existido constancia clínica de hemorragias articulares previas, sospechando que puede deberse a hemorragias subclínicas que pasan desapercibidas pero que deterioran la articulación¹⁷. Por ello hay autores que son partidarios de iniciarla en el primer año de vida, sin esperar que acontezca la primera hemorragia articular¹⁸.

Pero el patrón hemorrágico de los pacientes hemofílicos no sólo está determinado por el nivel plasmático del factor deficiente. Existen otros condicionantes que pueden modificarlo, y su conocimiento puede determinar el mejor momento de inicio y el mejor régimen de la profilaxis.

También se ha puesto de manifiesto que entre el 10 y el 15% de los pacientes diagnosticados de hemofilia severa, cuando utilizan tratamiento a demanda, presentan menos manifestaciones hemorrágicas y mejor conservación articular y radiológica que el resto.

Hasta ahora no se conocen con claridad las causas que dan lugar a este diferente comportamiento, aunque parece que el origen de esta heterogeneidad fenotípica puede ser multifactorial. Se ha relacionado con la coexistencia de factores genéticos protrombóticos (factor V Leiden, FII20210A, MTHFR y los déficits de PC, PS y AT); o con el tipo de mutación en el gen del FVIII o IX, como por ejemplo la inversión en el intrón 22, que se asocia con el fenotipo hemorrágico más severo, mientras que las mutaciones missenses suelen tener fenotipos moderados. Y también se ha observado que las variaciones farmacocinéticas de los pacientes pueden estar en relación con la variabilidad fenotípica¹⁹.

Con los conocimientos actuales, el factor que más puede orientar el posible fenotipo es la edad en la que

ocurre la primera hemorragia articular espontánea, así como la frecuencia y la gravedad de la misma²⁰. Si se inicia la profilaxis antes de que ésta ocurra, el fenotipo puede enmascararse; por ello, otros autores recomiendan comenzar tras la aparición de la primera hemorragia articular, individualizando cada caso y eligiendo el régimen que mejor se adapte al patrón hemorrágico y al acceso venoso del paciente²¹.

En cuanto a las dosis a utilizar, existen distintas opciones. Una de ellas son los regímenes clásicos implantados en Suecia de 30-40 UI/kg dos veces por semana en la hemofilia B y 20-40 UI/kg tres veces a la semana en la hemofilia A, que se considera “el modelo comparativo”. El estudio JOS utilizó 25 U/kg cada dos días, basándose en estudios farmacocinéticos y en su experiencia clínica. Estudios holandeses han objetivado que con la administración de dosis intermedias de 15-25 U/kg una o dos veces a la semana, adaptado al patrón hemorrágico del paciente, se obtienen resultados equiparables a los conseguidos con dosis más altas²².

Aledort advirtió que no era el mantenimiento de los niveles de factor VIII plasmático por encima del 1% y, por tanto, la dosis y frecuencia en la pauta, un factor determinante para conseguir buenos resultados, sino su administración de forma continuada. En 1999, Astermark también puso de manifiesto que, aunque el inicio de la profilaxis debe ser precoz, la dosis y la frecuencia de administración pueden individualizarse y adaptarse a las características de cada paciente²³.

La frecuencia de administración, sobre todo en los primeros tres años, está muy influida por la disponibilidad del acceso venoso. Éste es uno de los condicionantes que más puede modificar el régimen en los primeros años de vida. Si se aplica la profilaxis primaria clásica con infusiones cada 2 o 3 días, el acceso venoso periférico en muchos casos es insuficiente y hay que recurrir al catéter venoso central, o la creación de una fístula arteriovenosa. Pero los riesgos que conllevan estas alternativas, como son las infecciones, el mal funcionamiento del dispositivo o las trombosis nos llevan a buscar regímenes terapéuticos más flexibles, que permitan la utilización de las vías periféricas como primera opción.

En Canadá, el 53% de los niños entre 0 y 2 años están en profilaxis y lo inician antes de los 2 años utilizando un régimen escalonado, en la mayoría de los casos con una frecuencia de una vez a la semana, la cual va aumentando en función del patrón hemorrágico individual hasta conseguir dosis de 25 UI/kg tres veces a la semana, generalmente a partir de los 3 años. Tras 5 años de seguimiento observaron una media de 0,9 hemorragias articulares al año con un mínimo daño articular²⁴.

Esta opción terapéutica de profilaxis primaria iniciada precozmente, pero individualizada en función del fenotipo hemorrágico del paciente y la disponibilidad

del acceso venoso, es seguida actualmente por muchos centros de hemofilia.

Su beneficio se extiende también a las hemorragias no articulares, que pueden ser graves como la hemorragia cerebral, que precisan dosis altas e intensivas de concentrado del factor deficiente. Estas dosis en los primeros momentos de la vida se relacionan con la aparición de inhibidores, por lo que la profilaxis primaria puede tener también un efecto protector ante el riesgo de su aparición²⁵.

A la hora de valorar la eficacia de la profilaxis, es importante disponer de métodos objetivos de interpretación de los resultados. En la actualidad, la resonancia magnética es la técnica de imagen que mejor revela los primeros signos de deterioro articular, incluso en ausencia de evidencia clínica de hemartros. Pero la necesidad de recurrir a la anestesia hace difícil su utilización en los primeros años de vida.

La elección del tratamiento profiláctico también está condicionado por la repercusión económica. Distintos trabajos han valorado y confirmado que el coste de la profilaxis primaria es claramente superior al del tratamiento a demanda; pero cuando su implantación es de manera escalonada, éste disminuye y el coste indirecto derivado de la morbilidad es mucho menor²⁶.

Un peligro que se está poniendo de manifiesto en los pacientes a los que se aplica la profilaxis primaria es su interrupción. El buen cumplimiento es muy elevado en la primera década, pero a partir de la adolescencia se inician importantes cambios físicos y psíquicos en los pacientes que favorecen los abandonos temporales. Hay estudios que constatan que casi dos tercios de los jóvenes incumplen el régimen de la profilaxis al llegar a la veintena. El peligro de los daños articulares, que con tanto esfuerzo se habían evitado, reaparece. Por tanto, se debe intentar mantener por lo menos hasta alcanzar la edad adulta, cuando ya el estilo de vida se hace más sedentario y la articulación es menos vulnerable, comparada con la del niño en periodo de crecimiento. Faltan estudios que definan claramente como se debe proseguir la profilaxis primaria después de la adolescencia, pero parece razonable individualizar el tratamiento en función de las manifestaciones hemorrágicas y el régimen de vida²⁷.

Profilaxis primaria en pacientes con inhibidor

Los buenos resultados obtenidos cuando se aplica la profilaxis primaria en los pacientes sin inhibidor evitando la artropatía son también un objetivo a conseguir en los que presentan inhibidor. Hasta hace pocos años, los productos disponibles, los agentes *bypass* (concentrados del complejo protrombínico activado [CCPa] y factor VII activado recombinante [rFVIIa]) se

han utilizado en el tratamiento a demanda. Posiblemente pensando en la corta vida media que tienen, y la necesidad, por tanto, de administraciones muy frecuentes, no se planteaba con ellos instaurar una profilaxis para evitar la artropatía.

En los últimos años, distintas publicaciones están mostrando que también se puede aportar un beneficio a estos pacientes y comienzan a aplicarse como profilaxis secundaria en aquellos pacientes con artropatía desarrollada²⁸, y también como profilaxis primaria en niños a los que se acaba de diagnosticar un inhibidor y están pendientes de iniciar (o durante) el tratamiento de inmunotolerancia. Mantener las articulaciones indemnes hasta conseguir la erradicación del inhibidor y comenzar la profilaxis convencional debe ser también un objetivo a conseguir^{29,30}.

Consideraciones finales

Hoy en día, está demostrado que, ante un episodio hemorrágico, el tratamiento administrado a demanda de forma adecuada en dosis y tiempo de duración no evita, en un elevado porcentaje de pacientes, el desarrollo de la artropatía. Incluso una buena profilaxis no es capaz de revertirla, si ésta ya existía previamente. Sólo la profilaxis muy temprana, que impida que se produzcan hemorragias en articulaciones indemnes, es eficaz, evitando su desarrollo, por lo que actualmente la profilaxis primaria es el tratamiento de elección en los pacientes diagnosticados de hemofilia grave.

Los factores más determinantes para obtener los mejores resultados clínicos y radiológicos al aplicar la profilaxis primaria son, el momento del inicio (que puede estar determinado por la edad, antes de los 2 años y de la aparición de cualquier hemorragia articular o en función de la aparición de hemartros, independientemente de la edad) y su aplicación de forma continuada. Los rasgos fenotípicos observados pueden orientar sobre la elección del momento de inicio.

Otros condicionantes, como el acceso venoso periférico y el soporte familiar y social, deben valorarse también para aplicar un régimen profiláctico individualizado y asumible.

Se recomienda la utilización del acceso venoso periférico frente al catéter venoso central como primera opción, debido al riesgo de complicaciones, fundamentalmente las infecciones y trombosis de este último.

Los regímenes que aplican dosis escalonadas, sobre todo en los tres primeros años de vida y permiten utilizar los accesos venosos periféricos, pueden conseguir resultados similares a pautas más intensivas.

Todos los estudios orientados a valorar la calidad de vida de los niños a los que se les implanta la profilaxis primaria han mostrado buenos resultados.

El beneficio de la profilaxis primaria se extiende también a la prevención de otras hemorragias graves. Y también pueden tener un efecto preventivo ante la aparición de inhibidores.

Se debe insistir en la necesidad de la continuar la profilaxis en la adolescencia, ya que su abandono puede borrar todo beneficio obtenido en la infancia.

Bibliografía

- Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculoskeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand* 1965; 77 (Suppl.): 3-132.
- Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 129-35.
- Van Creveld S. Prophylaxis of joint hemorrhages in haemophilia. *Acta Haematol* 1971; 45: 120-7.
- Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232: 25-32.
- Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, et al. Haemophilia prophylaxis in young patients-a long term follow-up. *J Intern Med* 1997; 241: 395-400.
- Brackman HH, Eickhoff HJ, Oldenburg, et al. Long-term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe hemophilia A: 12 years of experience. *Haemostasis* 1992; 22: 251-8.
- Aledort LM, Haschemeyer RH, Pettersson H; The Orthopaedic Outcome Study Group. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor VIII deficient haemophiliacs. *J Int Med* 1994; 236: 391-9.
- Bertorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 691-701.
- World Federation of Hemophilia WFH. Guidelines for the Management of Hemophilia, 2005. Available at: http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/Gudelines_Mng_Hemophilia.pdf.
- Nacional Hemophilia Foundation. MASAC Recommendations Concerning Prophylaxis (Regular Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding). Document nº 179. 2007.
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357 (6): 535-44.
- Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. A 10-yr, randomized clinical trial on prophylaxis vs. on demand treatment in children with haemophilia A: the E.S.P.R.I.T. study. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 2): 99 (Abstract).
- Donadle-Claeyssens S. European Paediatric Network for Haemophilia Management. Current co-ordinated activities of the PETNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management) 2006; 12 (2): 124-7.
- Berntorp E, Astermark J, Bjorkman, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* 2003; 9: 1-4.
- Ota S, Mclimont M, Carcao M, et al. Definitions for haemophilia prophylaxis and its outcomes: the Canadian Consensus Study. *Haemophilia* 2007; 13 (1): 12-20.
- Pollman H, Richter H, Ringkamp H, Jurgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (Suppl. 3): S166-70.
- Pettersson H, Alberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilia arthropathy. *Clin Orthopedics* 1980; 149: 153-9.

18. Kreuz W, Escuriola-Ettinghausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start? The German experience. *Haemophilia* 1998; 4: 413-7.
19. Jayandharan, Giridhara Rao, Srivastava, et al. The phenotypic heterogeneity of severe hemophilia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2008; 34 (1): 128-41.
20. Van Den Berg HM, Groot PHG, Fischer K. Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; 5 (Suppl. 1): 151-6.
21. Fischer K, Valentino L, Ljung R, Blanchette V. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical challenges in the absence as well as in the presence of inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl. 3): 196-201.
22. Fischer K, Astermark J, Van der Bom JG, et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high dose regimen. *Haemophilia* 2002; 8: 753-60.
23. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Bernthorpe E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol.* 1999; 105: 1109-13.
24. Hilliard P, McLimont M, Mulder K, et al. Musculoskeletal status of the Canadian Hemophilia Prophylaxis Study cohort after 10 years. *Haemophilia* 2008; 14 (2): 412.
25. Mancuso ME, Graca L, Auerswald G, Santagostino E. Haemophilia care in children-benefits of early prophylaxis for inhibitor prevention. *Haemophilia* 2009; 15 (Suppl. 1): 8-14.
26. Nicholson A, Berger K, Bohn R, Carcao M, Fischer K, Gringeri A, Hoots K, et al. Recommendations for reporting economic evaluations of haemophilia prophylaxis: a nominal groups consensus statement on behalf of the Economics Expert Working Group of The International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia* 2008; 14: 127-32.
27. Van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, et al. Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *Br J Haematol* 2005; 130: 107-12.
28. Valentino LA. The benefits of prophylactic treatment with APCC in patients with haemophilia and high-titre inhibitors: a retrospective case series. *Haemophilia* 2009: 1-10.
29. Rodríguez-Merchan EC, Hedner U, Heijnen L, Jiménez-Yuste V, Lee CA, Morfini M, et al. Prevention of haemophilic arthropathy during childhood. May common orthopaedic management be extrapolated from patients without inhibitors to patients with inhibitors? *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl. 6): 68-81.
30. López Fernández ME, Andon Saavedra C, Amor Otero MA, Batlle J. "Primary" prophylactic treatment with recombinant activated factor VII (rFVIIa) during immune tolerance in a haemophilic child (abstract). Abstract no. P-M-161, XXIst ISTH Congress. Geneva, July 6-11, 2007.