

Artropatía hemofílica. Enfoques terapéuticos en la clínica de hemofilia

RAUL AMBRIZ-FERNANDEZ*
HECTOR RODRIGUEZ-MOYADO
ROSA MARIA VILLANUEVA
RODRIGO MUÑOZ-OLVERA
SONIA GACITUA-ZAMBRANO

Con el tratamiento ambulatorio de la artropatía hemofílica se logró abatir el consumo total de factor VIII de 3,220,000 U en 1984 a 2,217,700 U (32 %) en 1988. Otro programa con sinovectomía radioactiva disminuyó las hemartrosis hasta en 97 por ciento y con aplicar dexametasona intraarticular también las hemartrosis y la movilidad articular mejoraron hasta en 48 por ciento. Con terapia intraarticular se logró ahorrar el uso de hemoderivados entre 68 y 97 por ciento. La aplicación de estos procedimientos en la artropatía hemofílica permite integrar mejor al hemofílico a la sociedad, disminuye las transfusiones y sus riesgos.

CLAVES: Hemofilia, artropatía hemofílica, factor VIII, oro coloidal, dexametasona.

SUMMARY

The ambulatory treatment of hemophilic arthropathy decreased the amount of replacement therapy with factor VIII from 3,220,000 U in 1984 to 2,217,700 U (32 %) in 1988. Radioactive synovectomy diminished the number of hemarthroses in 97 per cent. Intraarticular dexamethasone reduced bleeding episodes and improved joint function in 48 per cent. These procedures for hemophilic arthropathy allowed to integrate the patient into society and diminished transfusion risks.

KEY WORDS: Hemophilia, hemophilic arthropathy, factor VIII, colloidal gold, dexamethasone.

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria descrita por vez primera en los tratados egipcios, el Talmud hebreo, y la mencionan los escritos de los médicos árabes antiguos. Sin embargo, no fue sino hasta mediados del siglo XIX cuando se observó que los pa-

cientes con desórdenes hemorrágicos sangraban al interior de sus articulaciones. En 1892 se describen las modificaciones articulares causadas por hemorragias intraarticulares y se intenta la corrección quirúrgica de las deformidades, pero desafortunadamente las hemorragias no se podían controlar y los pacientes se desangraban. No deseando repetir estos errores, los ortopedistas rehuyeron a los infortunados hemofílicos hasta 1950 cuando se trató de controlar la hemorragia y de corregir las deformidades con moldes y tensores. En la siguiente década se lograron grandes avances en el control hematológico de la hemofilia. La disponibilidad de crioprecipitados y concentrados hizo posible el cuidado osteoarticular a partir del año de 1964.^{1,3}

La hemartrosis "espontánea" y otros problemas hemorrágicos que afectan a los músculos y a los tejidos

Trabajo de ingreso del doctor Raúl Ambriz-Fernández presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 19 de septiembre de 1990.

* Académico numerario.

Raúl Ambriz-Fernández y Héctor Rodríguez-Moyado. Banco Central de Sangre. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Rosa María Villanueva y Rodrigo Muñoz-Olvera. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Sonia Gacitúa-Zambrano. Servicio de Reumatología. Hospital General de Zona N° 1 "Gabriel Mancera". Instituto Mexicano del Seguro Social.

blandos, durante mucho tiempo se han considerado características clínicas de la hemofilia grave y son la causa principal de morbilidad e invalidez asociadas a hemofilia. Casi todas las personas que padecen hemofilia sufren uno o más episodios de hemartrosis durante su vida, y las tres cuartas partes de los hemofílicos adultos presentan problemas musculoesqueléticos.

La patogenia de la artropatía hemofílica empieza con una reacción sinovial inicial a la hemorragia intra-articular, y progresa hasta una posterior degeneración cartilaginosa parecida a la de osteoartritis. La reacción sinovial inicial histológicamente se caracteriza por inflamación, depósitos de hemosiderina, proliferación fibrovascular; clínicamente por sinovitis, derrame sinovial y tendencia a repetir episodios de hemartrosis en la articulación afectada. En las fases posteriores del proceso la fibrosis y la hemosiderosis de los tejidos sinovial y periarticular dan lugar a contracturas, se desarrollan quistes óseos subcondrales y, finalmente, se consume el cartilago articular que es substituído por tejido fibroso. Se ha informado que existen enzimas hidrolíticas con niveles significativamente elevados en el líquido y los tejidos sinoviales de pacientes con artritis hemofílica crónica y parecería que estas enzimas contribuyen a la reacción inflamatoria y a la posterior destrucción de cartilago y hueso. En las fases tardías de la artropatía hemofílica los hallazgos clínicos son: dolor, pérdida de la amplitud de movimiento, crepitación y deformidades articulares. La articulación afectada con más frecuencia es la rodilla, seguida del codo, tobillo, hombro y cadera.³

La prevención de los problemas musculoesqueléticos incluye comprender y aplicar dos conceptos básicos. El primero es reconocer y tratar temprano la mayoría de las hemorragias articulares, en particular las de articulaciones que soportan peso. El pronto reconocimiento y el inicio de la terapia sustitutiva del factor VIII, así como otras medidas de rehabilitación, evitan la reacción sinovial, la sinovitis, y restauran tanto la articulación como la musculatura circundante.^{1,3} Como la parte fundamental del tratamiento es la aplicación del factor coagulante con objeto de cohibir las hemorragias, los pacientes se volvieron dependientes de estos derivados de la sangre, lo que tuvo una importante repercusión económica e hizo del paciente hemofílico un sujeto de alto riesgo para contraer infecciones como la hepatitis y el SIDA.⁴

Material y métodos

Clínica de Hemofilia. A consecuencia del terremoto de 1985, desaparecieron las unidades hospitalarias que tenía el Centro Médico Nacional. Por esta razón en el

IMSS se dió prioridad al tratamiento ambulatorio de los enfermos en el Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en donde se han integrado diversos especialistas provenientes del Centro Médico Nacional. La estructura de la Clínica de Hemofilia se muestran en el cuadro I.

| Cuadro I | |
|--|---------------------------------------|
| Tratamiento multidisciplinario en hemofilia Banco Central de Sangre, C.M.N. Siglo XXI | |
| Recursos integrados: | |
| | Tratamiento oportuno D.F. y provincia |
| | Laboratorio de Coagulación |
| | Laboratorio de Serología |
| | Laboratorio de Inmunohematología |
| | Promotoras Voluntarias |
| Coordinación en Banco de Sangre a través de Trabajo Social y Servicio de Hematología | Fisiatría |
| | Psicología |
| | Medicina Nuclear |
| | Ortopedia |
| | Odontología |
| | Dietología |
| | Epidemiología |
| | Infectología |

Pacientes. De 1986 a 1988 llegaron a esta clínica 230 hemofílicos, 97 niños (42 %) y 133 adultos (58 %).

Los pacientes con hemofilia A constituyen el mayor número, 220 (96 %). Los enfermos se caracterizaron como hemofílicos con estudios de coagulación de escrutinio a base de tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de protrombina, tiempo de trombina, cuenta de plaquetas y del tiempo de sangrado. La enfermedad de von Willebrand fue descartada con estudios de agregación plaquetaria con ristocetina en el agregómetro y dosificación del antígeno del factor VIII por inmuno-electroforesis; también se descartaron trombo-citopatías y otras deficiencias de la coagulación, particularmente la tipo V-VIII, mediante estudios convencionales.

Las determinaciones del factor VIII: C ó IX:C, se hicieron por una etapa tanto en condiciones basales como en el momento del fenómeno hemorrágico, y variaron de 1 a 15 por ciento. Los inhibidores fueron investigados con estudios cinéticos: 25 pacientes (11 %) tienen inhibidores del factor VIII:C con cifras entre 5 a 1,750 U.B.⁵⁻¹³ Entre otros estudios los hemofílicos fueron examinados con dosificaciones de isoanticuerpos, anticuerpos linfocitotóxicos, autoanticuerpos antiplaquetas por IgG asociada, linfocitos TyB con anticuerpos monoclonales, inmunoglobulinas, estudios de receptor-

Fc de IgG en células mononucleares, anti-VIH por ELISA, Western Blot y estudios serológicos para la hepatitis B, resultados motivo de otras comunicaciones.

Enfoques terapéuticos:

1. Tratamiento ambulatorio y precoz de las hemartrosis. En la hemofilia A se realizó con concentrados del factor VIII y principalmente con crioprecipitados. En la hemofilia B se utilizó plasma fresco congelado.¹⁴⁻¹⁹ En los años de 1986 y 1987 la dosis promedio fue 15 U/kg y en el año de 1988 10 U/kg.¹⁴⁻¹⁹

2. Sinovectomía radioactiva. Se utilizó 198-Au coloidal. El oro coloidal produce fibrosis sinovial que consigue disminuir la frecuencia de las hemartrosis, y con ello, evitar la progresión de la artropatía. El 198-Au coloidal tiene radiaciones beta con 0.962 MeV; sus partículas coloidales miden 300 Å con una vida media física (T 1/2) de 2.7 días. La radiación beta es la que actúa en la sinovial en máximo grado, con una penetrabilidad al cartilago de 0.9 mm con máximo de 2.7 mm. Debido al gran tamaño (300 Å) la diseminación extrarticular de las partículas coloidales es prácticamente nula. Para la administración del oro coloidal primero se aplicó factor VIII o IX a razón de 20 U/kg (en los pacientes con inhibidor de 40 U/kg), luego se colocó una férula de reposo y el paciente se trasladó al Servicio de Medicina Nuclear en donde el reumatólogo aplicó el oro coloidal intraarticular. La dosis de oro coloidal en promedio fue 10 mCi. El radiocoluido intraarticular se confirmó mediante centelleograma de la articulación infiltrada inmediatamente después de la administración de radiofármaco y en los días siguientes se hizo rastreo centelleográfico en la articulación y en los ganglios inguinales ipsilaterales. El paciente siguió cinco días inmovilizado, y evitó el apoyo durante 21 días; al cabo de ese tiempo inició rehabilitación progresiva con ejercicios isométricos.^{1,20-25}

3. Corticosteroide intraarticular. Se utilizó dexametasona por sus propiedades antiinflamatorias. El programa incluyó administrar factor coagulante deficiente a razón de 20 U/kg (con inhibidor 40 U/kg), férula de reposo y dexametasona intraarticular en dosis de 4mg; hielo local por tres días, y al cuarto calor local e inicio de medicina física progresiva sin cobertura del factor deficiente. En este programa se aplicó dexametasona intraarticular en tres ocasiones, una cada seis semanas.²²⁻²⁵

Articulación candidato a la terapia intraarticular. Se escogieron las articulaciones grandes (rodilla, hombro, codo o tobillo) que sufrían hemartrosis recurrentes. El oro coloidal se utilizó en estadios tempranos de la artropatía, cuando se sospechó sinovitis hipertrófica por hemartrosis recurrentes, y al encontrarse el perime-

tro articular aumentado con dolor al efectuar movimientos activos. El punto de vista radiológico apoyó cuando hubo ensanchamiento de las epífisis y del espacio articular, sin lesión cartilaginosa.

La dexametasona intraarticular se usó cuando existieron hemartrosis recurrentes, la mayor afectación articular con disminución en el arco de movilidad y radiológicamente desorganización articular evidente con irregularidades y erosiones en el hueso, que se acompañan de quistes subcondrales y de disminución del espacio articular, generalmente asimétrico por destrucción cartilaginosa.

Resultados

Tratamiento ambulatorio. Los cuadros II y III muestran el impacto del tratamiento sustituto precoz, administrado en forma ambulatoria a enfermos con hemofilia A por el Banco Central de Sangre en los años que siguieron al terremoto de 1985. Afortunadamente, entre 1986 y 1988 se dió una drástica reducción, de 1 a 2/mes, en los internamientos de pacientes hemofílicos por hemorragias (pues antes de 1985 los pacientes se internaban en los hospitales de Pediatría y General del Centro Médico Nacional) y que, de 1986 a 1988 únicamente fue necesario el internamiento cuando los pacientes tenían hemorragias graves, potencialmente mortales, o por cirugía mayor. Comparando con el año de 1984,¹⁴ entre 1986 y 1988¹⁷⁻¹⁹ disminuyó en forma importante el requerimiento de factor VIII utilizado por los pacientes hemofílicos en las hospitalizaciones (Cuadro II). Esto reflejó un cambio, pues con el factor VIII existente en mayor cantidad en 1984 apenas era posible tratar a los pacientes avecinados en el Valle de México y, debido al ahorro condicionado por el programa de tratamiento ambulatorio, en 1988 ya fue posible abastecer en forma constante a los hemofílicos situados en varios estados de la República Mexicana (Cuadro II). A pesar de que cada año aumentó el número de pacientes atendidos y el número de hemorragias tratadas en enfermos con hemofilia A, como muestra el Cuadro III, en 1988 se documentó reducción en el consumo de factor VIII paciente/año, debido a que para el manejo de las hemartrosis fue posible reducir las dosis terapéuticas de 15 a 10 U/kg.

Sinovectomía radioactiva. El Cuadro IV muestra que tras la aplicación de oro coloidal intraarticular, los resultados con reducción de las hemartrosis en los hemofílicos fueron satisfactorios ($p < 0.001$). La terapia intraarticular con 198-Au coloidal produjo dolor leve o moderado en el 20 por ciento de los casos. Cuando se apoyó la articulación antes de transcurrir 3 semanas de aplicado el oro coloidal, el dolor duró 2 a 3 semanas post-

Cuadro II

| Características del consumo de factor VIII de 1984 a 1988 | | | | | |
|---|-------------|-------|----------------|--------|------------|
| Factor VIII U | | | | | |
| Año | Ambulatorio | | Hospitalizados | | Total |
| 1984 | 289.530 | (9%) | 2,930.470 | (91%) | 3,220.000* |
| 1985** | | | | | |
| 1986 | 975.000 | (38%) | 1 570.600 | (62%) | 2,545.600+ |
| 1987 | 1 109.400 | (39%) | 1 737.600 | (61%) | 2,847.000+ |
| 1988 | 1 240.800 | (56%) | 976.900 | (44%)* | 2,217.700+ |

* Todo se consumía únicamente en el Valle de México.

** Año no valorable debido a las distorsiones producidas por el terremoto.

*** Cifra de la que se hicieron envíos constantes a 8 Estados de la República Mexicana.

+ Como crioprecipitado de donador VIH negativo, el 81% en 1986, 68% en 1987 y 97% en 1988. El 100% se completó a base de concentrados purificados de factor VIII fabricados por empresas privadas, tanto nacionales en 1986, como internacionales en 1987 y 1988.

Cuadro III

| Tratamiento ambulatorio en hemofilia A. Banco Central de Sangre CMN Siglo XXI | | | |
|--|-----------------|--------------------|--|
| Factor VIII U | | | |
| Año | Nº de pacientes | Nº de hemorragias* | Consumo de factor VIII U Paciente/Año |
| 1986 | 170 | 1560 | 14,974 |
| 1987 | 190 | 1775 | 14,984 |
| 1988 | 220 | 1805 | 9,397 |

* 80% correspondieron a hemartrosis

Cuadro IV

| Resultados de los tratamientos intraarticulares en hemofilia. Banco Central de Sangre, CMN Siglo XXI | | | | | |
|---|-----------------|-----------------|----------|--------------------|-----------|
| Tratamiento | Nº Pacientes | Hemartrosis/Mes | | Movilidad promedio | |
| | | Pre | Post | Pre | Post |
| Sinovectomía* radioactiva | 35 | 177 | 5 (2.8%) | 75° | 81° (8%) |
| Corticosteroide** | 38 | 67 | 22 (32%) | 60° | 89° (48%) |

* Período de observación 12 meses

** Período de observación 6 meses

sinovectomía.

El dolor se pudo controlar mediante reposo y dosis bajas de corticosteroides por vía oral. Cinco casos requirieron una segunda aplicación de oro coloidal. Fue muy importante, que antes de realizar la sinovectomía radioactiva el consumo de factor VIII o IX de estos enfermos era de 132,750 U/mes y que después de aplicar el oro coloidal dicho consumo cayó hasta 4500 U/mes. Con la sinovectomía radioactiva fue posible que la articulación tratada redujera el consumo terapéutico de factor VIII o IX hasta en 97 por ciento.

Corticosteroide intrarticular. Aunque menos espectacular que la sinovectomía radioactiva, la terapéutica intrarticular con dexametasona en la artropatía hemofílica también tuvo resultados satisfactorios (cuadro IV). Por un lado, en la articulación tratada la frecuencia de las hemartrosis disminuyó hasta en 32 por ciento y por el otro, la movilidad ($p < 0.01$) en dicha articulación aumentó sobre todo en los casos con artropatía avanzada. El aumento de la movilidad se logró gracias a que los pacientes siguieron el programa durante 4.5 meses con manejo intensivo por medicina física. Con la aplicación de la dexametasona el consumo de factor VIII o IX se redujo en forma proporcional a la disminución (68 %) de las hemartrosis y la mejoría de la movilidad. Tres enfermos tratados con dexametasona continuaron presentando hemartrosis, por lo que se les aplicó oro coloidal y obtuvieron resultados satisfactorios.

Comentarios

El tratamiento moderno de la hemofilia se hizo posible en la década de 1960 con la aparición del crioprecipitado para la terapia de la hemofilia A. Muy pronto le siguió la elaboración de los concentrados del factor VIII y IX mucho más purificados. La introducción de estos recursos terapéuticos ha dado lugar a un cambio importante en la calidad de vida de los individuos afectados. La disponibilidad de los crioprecipitados y de los concentrados purificados de los factores VIII y IX convirtió en rutina el tratamiento de los episodios hemorrágicos de los pacientes, este tratamiento finalmente se realizó por más de 15 años con los concentrados purificados.^{1,3,4} Los concentrados purificados de los factores de la coagulación se obtienen de *pools* de plasmas. Dependiendo de su manufactura y lote, cada vial de factor VIII proviene de entre 2,500 y 25,000 donadores. Debido a lo anterior tanto en nuestro país como a nivel internacional ocurrió que los pacientes hemofílicos, particularmente los tratados con concentrados purificados, se infectaron con el virus de inmunodeficiencia humana.⁴

En los países industrializados se llegó al exceso de

que un hemofílico A consumía de 60,000 a 80,000 U de factor VIII/año, por lo cual no sorprende que cerca del 90 por ciento de esos hemofílicos estén infectados con el virus de inmunodeficiencia humana. Como consecuencia del SIDA en 1988 la comunidad hemofílica del mundo se conmovió con la noticia de la escasez de los concentrados. El producto purificado es de importación, y en 1988 prácticamente no se importó, pues no lo hay en los países productores. En la actualidad se ha informado de un aumento en el costo de los concentrados que llega al dólar por unidad de factor VIII. Por todo lo anterior, existe un proceso internacional de revaloración del tratamiento de la hemofilia, el cual busca emplear recursos con menos riesgo y encontrar nuevas formas de tratamiento. El terremoto de 1985 cambió totalmente las perspectivas del tratamiento para la hemofilia pues se afectó la planta para captación, fraccionamiento y distribución de sangre. Por un lado no era posible producir crioprecipitados lo que incrementó la utilización de concentrados purificados, y con ello la contaminación de SIDA a los pacientes.⁴ Por otro lado, el mismo determinó carencia de hospitales y que el tratamiento ambulatorio de la hemofilia se convirtiera en una prioridad.

Ya en 1986 la disponibilidad de pruebas para investigar VIH hizo notar la proporción de hemofílicos y de donadores remunerados, portadores de SIDA y en 1987 la nueva Ley de Salud evitó la comercialización de sangre. De esta manera resultó afortunado que los beneficios médicos, económicos y sociales del tratamiento ambulatorio junto con una mejor integración del paciente a la sociedad, se obtuvieran acompañados al haber utilizado principalmente crioprecipitados. Con este programa, al evitar las hospitalizaciones innecesarias y prolongadas, se logró eliminar el dispendio de factor VIII. A manera de ejemplo para comprender esto último se refiere que antes de 1984 cualquier hemorragia de los hemofílicos se trataba tardíamente con el paciente hospitalizado durante varios días. Ese sistema propició un mayor deterioro osteoarticular en los pacientes y consumo exagerado de factor VIII ó IX para cualquier hemorragia. Con el tratamiento ambulatorio se ha logrado racionalizarla y optimizar los recursos indispensables para el mismo, usando cada vez dosis más pequeñas del factor VIII pero que resultan hemostáticamente efectivas.¹⁴ El avance más significativo para el manejo de la artropatía hemofílica logrado en nuestro país es la integración de un grupo multidisciplinario que ha podido abatir el consumo de hemoderivados.

La experiencia aquí reportada resulta útil para países en desarrollo, con grandes deudas nacionales, ya que demuestra que los hemofílicos se pueden manejar con recursos propios, evitando así la dependencia de productos

purificados de costo inaccesible. Como se utilizaron parcialmente crioprecipitados, y en razón de haber disminuido el consumo, es posible que esta comunidad de hemofílicos se haya expuesto a menos riesgos.

La hemofilia es también una enfermedad ortopédica; su principal problema musculoesquelético lo constituye la artropatía hemofílica.^{1,3,14-18} La sinovitis crónica es una complicación inevitable de las hemartrosis recurrentes, cuando la sinovial se vuelve hipertrófica, el paciente presenta hemartrosis más frecuentes e intensas, que incrementan el daño osteoarticular aumentando la invalidez.^{1,3,16} En las hemartrosis recurrentes y debido a la sinovitis hipertrófica asociada con hemofilia, se han aplicado diversos enfoques terapéuticos, como la sinovectomía quirúrgica, la sinovectomía química con ácido ósmico y la sinovectomía radioactiva con radiofármacos.^{1,3,16}

La sinovectomía quirúrgica logró disminuir la frecuencia de hemartrosis en el 80 por ciento de los casos; su uso ha disminuido porque deja secuelas con limitación en los arcos de movimiento y porque requiere tratamiento sustitutivo con factor VIII o IX muy intensivo (100% para la operación, 50% en la primera semana postoperatoria y 30% hasta la cuarta semana), en la actualidad la sinovectomía se encuentra en proceso de verificación mediante un procedimiento artroscópico.^{1,3,16}

La sinovectomía química con ácido ósmico ya no se usa pues sus resultados eran muy pobres y sus efectos secundarios determinaban mayor lesión del cartilago articular.

La sinovectomía radioactiva se ha logrado realizar con diversos materiales como 90-Y, 32-P, 186-Re y 198-Au. El 198-Au coloidal produce atrofia y fibrosis de la sinovial. Nuestros resultados confirman que en la mayoría de los casos se consigue disminuir significativamente la frecuencia de la hemartrosis y posiblemente evitar la progresión de la artropatía. El 198-Au coloidal produce alteraciones cromosómicas en forma transitoria por lo que su aplicación debe limitarse a los casos con indicación precisa.^{1,16}

Los corticosteroides intraarticulares tienen muchos años de emplearse en pacientes con diversas artropatías. Su uso no se había indicado en los pacientes hemofílicos hasta que, debido al SIDA, se han buscado nuevas formas de manejo en estos pacientes.²⁵ Pueden ser útiles en estadios avanzados de la artropatía porque ayudan a mejorar la amplitud de los movimientos. Nuestros resultados indican que en la hemofilia la terapia intraarticular con sinovectomía radioactiva permite eliminar las hemartrosis y con dexametasona la movilidad mejora notablemente. La aplicación de estos recursos disminuye el consumo de factores VIII y IX, favorece la integra-

ción social del paciente hemofílico y, sobre todo, reduce los riesgos de las transfusiones.

Referencias

1. XVth World Federation of Hemophilia Congress: New frontiers in haemophilic research. *Scand J Haematol* 1984; 40 (Suppl): 1.
2. Ronner F. Hemophilia in the Talmud and rabbinic writings. *Ann Intern Med* 1969; 70: 833.
3. Gilbert MS. Tratamiento de la hemofilia. *Ortopedia*. Fundación Nacional de Hemofilia, 1975.
4. Eyster E, Gail MH, Ballard JO, Al-Mondhairy H, Goedert JJ. Natural history of human immunodeficiency virus infection in hemophiliacs: effects of T-cell subsets, platelet counts, and age. *Ann Intern Med* 1987; 106: 1.
5. Ambríz FR, Avilés MA, Reyna FMP y col. Utilidad de un perfil básico para la certeza diagnóstica en la hemofilia A. *Gac Med Méx* 1983; 119: 477.
6. Ambríz FR, Reyna FMP, Cruz ML, Avilés A, García M, Morales M. Utilidad de los factores VIII: Cy VIII R: Ag en la búsqueda de portadoras en hemofilia clásica. *Rev Invest Clin* 1984; 36: 257.
7. Ambríz FR, Reyna MP, Pizzuto J y col. Cinética del inhibidor del factor VIII: C en pacientes con hemofilia A. *Estudio del Grupo Cooperativo de Hemofilia*. *Arch Invest Med* 1985; 16: 225.
8. Ambríz FR, Avilés MA, Reyna FMP, Ballesteros L, Pizzuto J. Enfermedad de von Willebrand. Informe de 60 casos de 24 familias de México. *Rev Med IMSS* 1984; 22: 241.
9. Pizzuto J, Ambríz R, Reyna MP, Morales M, Avilés A. Acquired von Willebrand's syndrome during autoimmune disorder. *Thromb Haemost* 1980; 42: 1523.
10. Dorantes S, Moran A, Ambríz FR, Márquez JL, Rodríguez MH. Expediente portátil. Manual de atención. México. Asociación Mexicana de Hemofilia A. C., 1983.
11. Sinco A, Conte G, Ambríz FR, Avilés A, Morales M, Pizzuto J. Cimetidinay neutropenia transitoria en un paciente con hemofilia. *Rev Invest Clin* 1981; 33: 289.
12. Ambríz FR, Rodríguez MH, Quintanar E, "y col". Hemorragia grave en hemofilia con inhibidor de alta respuesta. Disminución en la afinidad del inhibidor. *Sangre* 1988; 33: 66.
13. Ambríz FR, Quintana GS, Martínez MC, Rodríguez MH, Quintanar GE, Domínguez GV. Hemofilia IV. Efecto de la cimetidina en los inhibidores de alta respuesta de pacientes con hemofilia A. *Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología A. C.* 1989; 30: 17.
14. Rodríguez MH, Ambríz FR, Pizzuto Ch J, y col. Tratamiento oportuno de la hemorragia en hemofilia clásica. *Estudio del Grupo Cooperativo de Hemofilia*. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1986; 43: 742.
15. Ambríz FR, Guillén C, Pizzuto J. Danazol in hemophilia. *JAMA* 1985; 254: 754.
16. Ambríz FR, Rodríguez MH. Modalidades del tratamiento sustitutivo de la hemofilia. *FIODS Rev* 1986; 4: 57.
17. Rodríguez MH, Ambríz FR, Quintanar GE, García NE. Hemofilia en México I. Éxito de tres años con tratamiento ambulatorio. *Hematología Iberoamericana* 1989; La Habana, Cuba Pág. 256.
18. Rodríguez MH, Ambríz FR, Quintanar GE, García NE, López GS, Vázquez PC. Hemofilia I. Efectos del Tratamiento ambulatorio (1986-1988): Disminución en el consumo del factor VIII. *Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.* 1989; 30: 13.
19. Rodríguez MH, Ambríz FR, Quintanar GE, Novelo GB, Hernández VME, Vázquez PC. Hemofilia III. Manejo de pacientes con inhibidores del factor VIII. *Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A. C.* 1989; 30: 15.

20. Ambríz FR, Rodríguez MH, Bayo MR y col. Sinoviortesis con 198-Au coloidal en hemofilia. *Sangre* 1988; 33: 67.
21. Ambríz FR, Rodríguez MH, Muñoz OR y col. Sinoviólisis para hemartrosis recurrentes en artropatía hemofílica. Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología A.C. 1988; 29: 11.
22. Ambríz FR, Rodríguez MH, Gacitúa S y col. Dexametasona intraarticular en artropatía hemofílica. Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología A. C. 1988; 29: 12.
23. Ambríz FR, Rodríguez MH, Quintanar GE, Muñoz R, Gacitúa S. Hemofilia en México. II. Selección de la Terapéutica articular. Hematología Iberoamericana, La Habana, Cuba, 1989; 257.
24. Ambríz FR, Rodríguez MH, Muñoz OR y col. Hemofilia II. Selección de la Terapéutica articular en 73 pacientes. Agrupación Mexicana para el Estudio de Hematología A. C. 1989; 30: 14.
25. Shupack R, Teitel J, Sarbey MB, Freedman J. Intraarticular methylprednisolone therapy in hemophilic arthropathy. *Am J Hematol* 1988; 27: 26.

COMENTARIO

MANUEL R. MORALES-POLANCO*

A pesar de que la hemofilia es una enfermedad poco frecuente se puede considerar que, en virtud de sus múltiples implicaciones, constituye un importante problema desde el punto de vista clínico y terapéutico. Ello se debe en primer lugar a su elevada morbilidad originada sobre todo por su manifestación cardinal que es, como ya se ha mencionado, la hemartrosis. Esta complicación a corto o mediano plazo, dependiendo de la calidad de la atención médica que el paciente reciba, da lugar a la artropatía hemofílica responsable de graves deformidades articulares, contracturas y atrofia muscular, pérdida de la movilidad y finalmente incapacidad total.

En segundo término se debe considerar que a consecuencia del tratamiento substitutivo empleado muy liberalmente a partir de la época en que fueron disponibles los concentrados de factores específicos de la coagulación, en especial el VIII, aparecieron con frecuencia creciente complicaciones tales como las infecciones por virus de la hepatitis con sus secuelas correspondientes y, en época relativamente reciente, la infección por virus humano del síndrome de inmunodeficiencia adquirida cuyas repercusiones son de todos conocidos.

También a consecuencia de utilizar de tales concentrados del factor VIII, se observó aumento del número de pacientes hemofílicos que desarrollaron aloanticuerpos específicos en contra del mismo factor. Todo lo anterior dió lugar a nuevas complicaciones y a mayores dificultades en el control y tratamiento de los problemas hemorrágicos en los pacientes hemofílicos.

Ante tales circunstancias se hubo de recurrir a medidas diferentes como emplear concentrados de factores prácticamente estériles o deprivados del riesgo de transmisión de enfermedades virales. Su preparación con técnicas costosas elevó el precio de cada concentrado en forma muy importante y provocó que su disponibilidad fuera restringida a grupos de enfermos con posibilidades económicas mayores. También se utilizaron concentrados del factor VIII provenientes de especies animales diferentes a la humana y concentrados de otros factores de la coagulación del plasma humano, no necesariamente el deficiente en los pacientes con hemofilia, pero con los que se presentaron los mismos problemas mencionados a propósito del factor VIII. En consecuencia se han tenido que utilizar inmunosupresión, intercambio de plasma y otras medidas terapéuticas, cada una con sus correspondientes efectos colaterales.¹

Por último, y no por ello deberá considerarse como menos importante, hay que tomar en cuenta la repercusión que desde el punto de vista anímico reviste el establecimiento del diagnóstico de hemofilia tanto para el paciente como para sus familiares. Además la estigmatización que en todos ellos provoca, sobre todo cuando ocurren complicaciones iatrogénicas, en particular si el paciente se vuelve portador del virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

De acuerdo con lo anterior es evidente que todo programa terapéutico en pacientes hemofílicos encaminado por un lado a disminuir la frecuencia y gravedad de sus manifestaciones hemorrágicas, sobre todo de las hemartrosis, y por otro que permita reducir el empleo de los concentrados del factor deficiente, debe ser motivo de interés y de indudable apoyo, como es el caso del presente trabajo.

La importancia de este tipo de programa es obvia pues su aplicación alcanza objetivos tales como disminuir la frecuencia de los fenómenos hemorrágicos, en particular las hemartrosis; de esta manera se abate el consumo de los concentrados de factores de la coagulación y con ello se reducen también los riesgos derivados de su administración. Así, el paciente hemofílico tendrá oportunidad para integrarse plenamente a la sociedad en forma productiva.

Lo anterior sólo es factible mediante la participación organizada de un equipo numeroso de profesionales en el que participen diferentes expertos en reconocer la enfermedad y sus complicaciones, que desde luego cuenten con apoyo económico y facilidades materiales, técnicas y de hospitalización ilimitadas, como es el caso del trabajo que nos ha sido presentado. En él se conjugaron todas las circunstancias para que de esta experiencia se obtuvieran resultados excelentes en el enfoque terapéu-

* Académico numerario. Servicio de Hematología. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

tico de la artropatía hemofílica.

Esta observación sin duda es muy interesante pero, igual que con otras investigaciones desarrolladas por autores mexicanos, en ésta se ha olvidado mencionar que, con anterioridad a las referencias utilizadas en el trabajo en nuestro medio también se han hecho intentos encaminados a disminuir el consumo de globulina anti-hemofílica,² y a manejar en forma multidisciplinaria las hemartrosis y la gravedad de sus secuelas. Tal es el caso de nueve pacientes que padecieron 15 hemartrosis durante un período de observación en el año de 1973. El informe lo hizo el grupo multidisciplinario para el tratamiento de la hemofilia en el entonces Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social.³ Los nueve pacientes recibieron tratamiento durante los episodios de hemartrosis combinando inmovilización de la articulación afectada, aplicación del frío sobre la misma y administración de prednisona y ácido epsilon aminocaproico. Todos mejoraron en un lapso promedio de tres días siendo importante enfatizar que sólo un paciente requirió globulina antihemofílica durante el manejo de la hemartrosis. Esta experiencia

fue dada a conocer en el año de 1973 y su logro más importante sin duda alguna fue la disminución del consumo del factor VIII de un total teórico mínimo de 30,000 U para todo el grupo, a sólo 2,500 U aplicadas al paciente ya referido, o sea que se logró un ahorro aproximado del 90 por ciento de tal factor.

Como ya se mencionó, los resultados del trabajo del doctor Ambriz y sus colaboradores son de valor indudable y, seguramente, serán motivo de aplicación en otros centros dedicados al estudio y tratamiento de enfermos con padecimiento tan ominoso como el que nos ocupa.

Referencias

1. Mannucci PM, Schimpf K, Bretter DG et al the International Study Group. Low risk for hepatitis C in hemophiles given a high purity, pasteurized factor VIII concentrate. *Ann Intern Med* 1990; 113: 27.
2. Pizzuto J, Díaz Maqueo JC, Morates Polanco MR, Reyna Ma de la P y Tufiño A. Uso de crioprecipitados en cirugía mayor del hemofílico. *Gac Med Mex* 1976; 112: 133.
3. Morales M. Tratamiento del sangrado agudo del hemofílico sin globulina antihemofílica (GAIH). Primera Reunión de Trabajo Sobre Hemofilia. Centros Internacionales para el Tratamiento de la Hemofilia de la Federación Mundial de la Hemofilia. IMSS; 1973: 24.

