

# EVALUACIÓN ECOGRÁFICA DEL HEMARTROS EN LA HEMOFILIA GRAVE CON TRATAMIENTO SUSTITUTIVO A DEMANDA

**Tipo:** Presentación Electrónica Científica

**Autores:** Silvia Caparrós Cánovas, Carolina Martínez Gamarra, Mar Tapia Viñé, Daniel Bernabéu Taboada, Víctor Jiménez Yuste

## Objetivos

### Introducción

La hemofilia es un desorden congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII), en la hemofilia A, o del factor IX (FIX), en la hemofilia B. La hemofilia A es la más frecuente, representando el 80-85% de las hemofilias.

Existen unas 400000 personas en el mundo afectadas, siendo la incidencia en España de 1 por cada 15000 nacimientos [1].

Las manifestaciones clínicas de la hemofilia son consecuencia directa de su síntoma principal, la hemorragia, dependiendo su frecuencia e intensidad de los niveles del factor de coagulación deficitario. Las hemorragias pueden ser externas e internas, pudiendo afectar a mucosas, tejido celular subcutáneo, serosas, sistema nervioso central y sistema músculo-esquelético.

La hemartrosis o sangrado articular es la manifestación más frecuente y de mayor morbilidad que presenta el paciente hemofílico. Puede afectar a cualquier articulación, aunque es más frecuente en las articulaciones de la rodilla, codo y tobillo (80% de los sangrados articulares). Con frecuencia la aparición de hemartrosis viene precedida de un "aura" con sensación de hormigueo, que progresivamente pasa a ser dolorosa. El examen físico revela entonces los signos clásicos de inflamación, con calor, rubor, distensión articular y limitación de la movilidad [2].

La detección y el tratamiento precoz de la hemartrosis, son las únicas estrategias demostradas que evitan la progresión de la enfermedad articular y el desarrollo de cambios irreversibles. Los hemartros de repetición conducen a una proliferación vascular en la sinovial que favorece nuevos episodios de resangrado. La degradación de la sangre intraarticular genera hemosiderina, que se acumula en la sinovial, perpetuando una sinovitis crónica. A su vez, el contacto de la sangre con el cartílago articular, provoca la destrucción de los condrocitos, con la consiguiente desestructuración articular [3].

El tratamiento consiste en la administración del factor de coagulación deficitario (FVIII o FIX) tras el episodio de sangrado articular. Desgraciadamente, algunos pacientes desarrollan anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) que neutralizan los factores de la coagulación; a estos anticuerpos se les conoce como "Inhibidores". Los inhibidores del FVIII y FIX son la complicación más grave en relación

con el tratamiento de la hemofilia. Se presentan con mayor frecuencia en personas con hemofilia A grave y se debe sospechar en cualquier paciente que no responda clínicamente a los factores de coagulación. En esta situación, se disminuye seriamente la expectativa de recuperación y de vida media del factor de coagulación transfundido, administrándose concentrados de complejo de protrombina y su forma activada como tratamiento del hemartros [4].

La ecografía ha demostrado ser una de las mejores pruebas diagnósticas para determinar la presencia, extensión e inflamación de los tejidos blandos, el engrosamiento e hiperemia sinovial, detectar líquido intraarticular y hacer el seguimiento y los ajustes del tratamiento en las hemartrosis [5]. Estas características la hacen especialmente útil en el manejo más delicado de los pacientes con “inhibidor”.

El objetivo de este estudio es evaluar temporalmente con ecografía los cambios articulares tras un hemartros en pacientes con hemofilia grave, a los que se les administra tratamiento sustitutivo a demanda. Forma parte de un estudio más amplio, conducido por el Servicio de Hematología de nuestro hospital, en el que se intenta la identificación de marcadores a nivel plasmático y/u orina, generados durante la fase inflamatoria que se produce en los sangrados intrarticulares, y que permitirían diagnosticar un hemartros precozmente, y hacer un seguimiento de su evolución.

## Material y métodos

Se incluyeron 6 pacientes adultos (> 18 años), todos varones, 4 de ellos con hemofilia A grave, dentro de los cuales uno era inhibidor, y 2 con hemofilia B grave, que presentaban distintos grados de artropatía hemofílica, determinados en la ecografía basal. Todos ellos estaban con tratamiento a demanda.

Tras un episodio de hemartros, 5 de ellos en codo y uno en tobillo, se administró FVIII recombinante en los pacientes con hemofilia A, complejo protrombínico activado de origen plasmático (FEIBA) en paciente inhibidor, y FIX en los pacientes con hemofilia B.

Se realizó el estudio ecográfico en el momento del sangrado articular, y tres estudios consecutivos, a los 2 días (+2), a los 7 días (+7) y a los 15 días (+15). Se llevó a cabo en un único equipo Philips iU22, el estudio en modo B con sonda lineal multifrecuencia 15/8 para codo y tobillo y el estudio Doppler con los siguientes parámetros de calibración: optimización para flujos bajos y uso de Doppler-color y Doppler-potencia.

El hemartros se exploró: en el codo, en el área radio-humeral con el brazo en extensión y en la fosita olecraniana con el brazo en flexión de 45° y en el tobillo, en el receso anterior de la mortaja, sobre el cuello astragalino con el paciente en decúbito supino, rodilla en flexión y planta del pie apoyada en la camilla, y en el receso postero-interno con el paciente en decúbito lateral y la cara externa del tobillo apoyada sobre la camilla (Fig. 1). La hipertrofia y la vascularización sinovial se valoraron en idénticos puntos [5].

Se evaluaron los siguientes parámetros: daño estructural del cartílago articular, severidad del hemartros, grosor de la hipertrofia sinovial (milímetros) y presencia de vascularización en el estudio Doppler-color (número de vasos por centímetro). Se valoró cualitativamente cada uno de los items según la severidad, como mostramos en la Tabla 1.

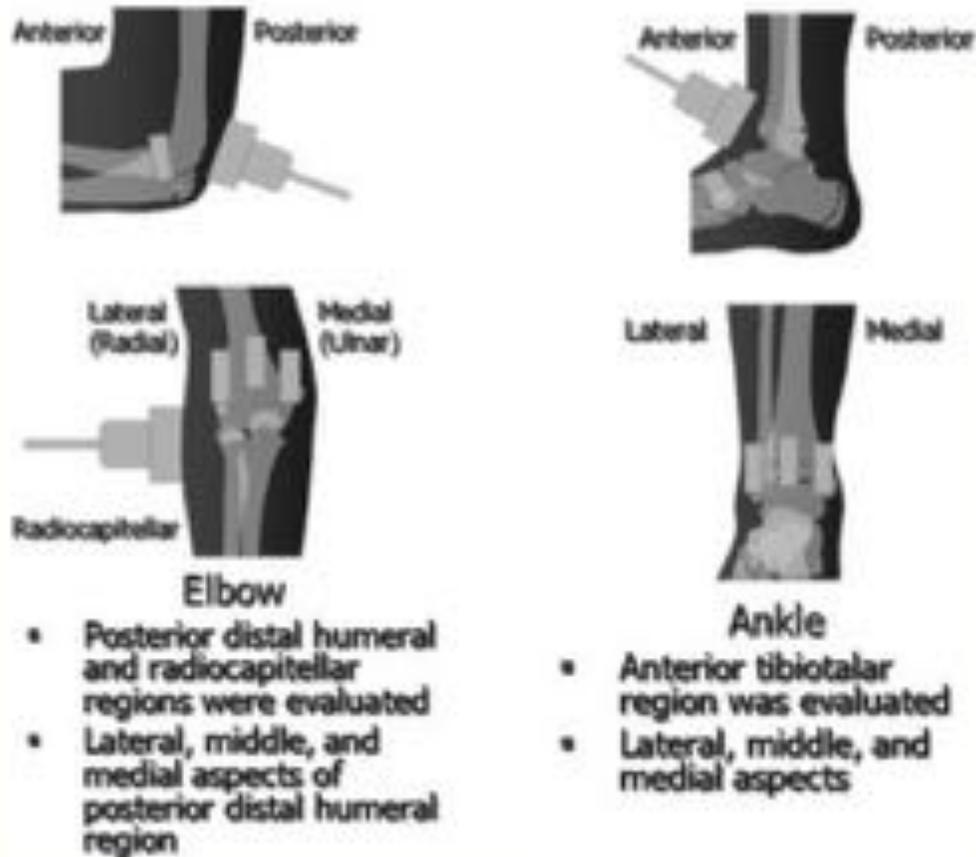
	+	cartílago bien, pequeño osteofito
	++	cartílago irregular, osteofito

<b>DAÑO ESTRUCTURAL CARTÍLAGO ARTICULAR</b>	+++	pinzamiento, osteofito prominente
	++++	más erosiones
<b>HEMARTROS</b>	+	leve, líquido con algunos ecos
	++	moderado, líquido con sangre móvil
	+++	importante, coágulos y sangre ecogénica
	++++	severo, tensión con sangre ecogénica
<b>HIPERTROFIA SINOVIOL</b>	+	leve, 0-3 mm
	++	moderado, 3-6 mm
	+++	importante, 7-10 mm
	++++	severo, >10 mm
<b>VASCULARIZACIÓN</b>	+	leve, 1-2 vasos/cm
	++	moderado, 3-4 vasos/cm
	+++	importante, 5-6 vasos/cm
	++++	severo, >7 vasos/cm

Tabla 1. Parámetro evaluados por ecografía en el seguimiento del hemartros

En el Servicio de Hematología se evaluaron los siguientes parámetros, en el mismo intervalo de tiempo: factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), interleucina 10 (IL-10), interleucina 17A (IL-17A), interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina 2 (IL-2), interleucina 4 (IL-4), interleucina 6 (IL-6), proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), y ligando soluble del CD40 (sCD40L).

**Imágenes en esta sección:**



**Fig. 1:** Exploración ecográfica en codo y tobillo

## Resultados

El hemartros fue importante o severo en 4 pacientes y moderado en 2. En la ecografía +2, todos los pacientes presentaron una disminución del grado de severidad del sangrado articular, respecto al inicio, tanto de la cantidad como de la ecogenicidad (Fig. 2), desapareciendo a los 15 días en el 50%. Es consistente con las evidencias que muestran que la reposición del factor de coagulación deficitario potencia la reabsorción del hemartros llevada a cabo por los capilares, vasos linfáticos y macrófagos de la membrana sinovial [6].

En el momento del hemartros, se observó un aumento del grosor de la sinovial de entre 2-4 mm respecto de su valor basal, en 5 de los 6 pacientes (de los que se disponía de ecografía basal). Ésta disminuyó de forma significativa a partir de la ecografía +7, volviendo a su grosor basal en la ecografía +15 en 5 de los 6 pacientes (Fig. 3).

En la ecografía del sangrado, todos los pacientes presentaban un aumento de la vascularización con índices de resistencia (IR) elevados, que fue disminuyendo a partir del segundo día, quedando similar al basal en 4 de los 6 pacientes, con IR normales (Fig. 4). Es probable que, al inicio del sangrado articular,

la distensión capsular provocada por el hemartros oblitere los vasos, lo que se traduciría en el IR aumentado detectado [7]. Conforme disminuye la presión se aprecia una proliferación vascular de la sinovial por el efecto inflamatorio de la sangre, que va disminuyendo en los siguientes días por la reabsorción del hemartros bajo el efecto del tratamiento.

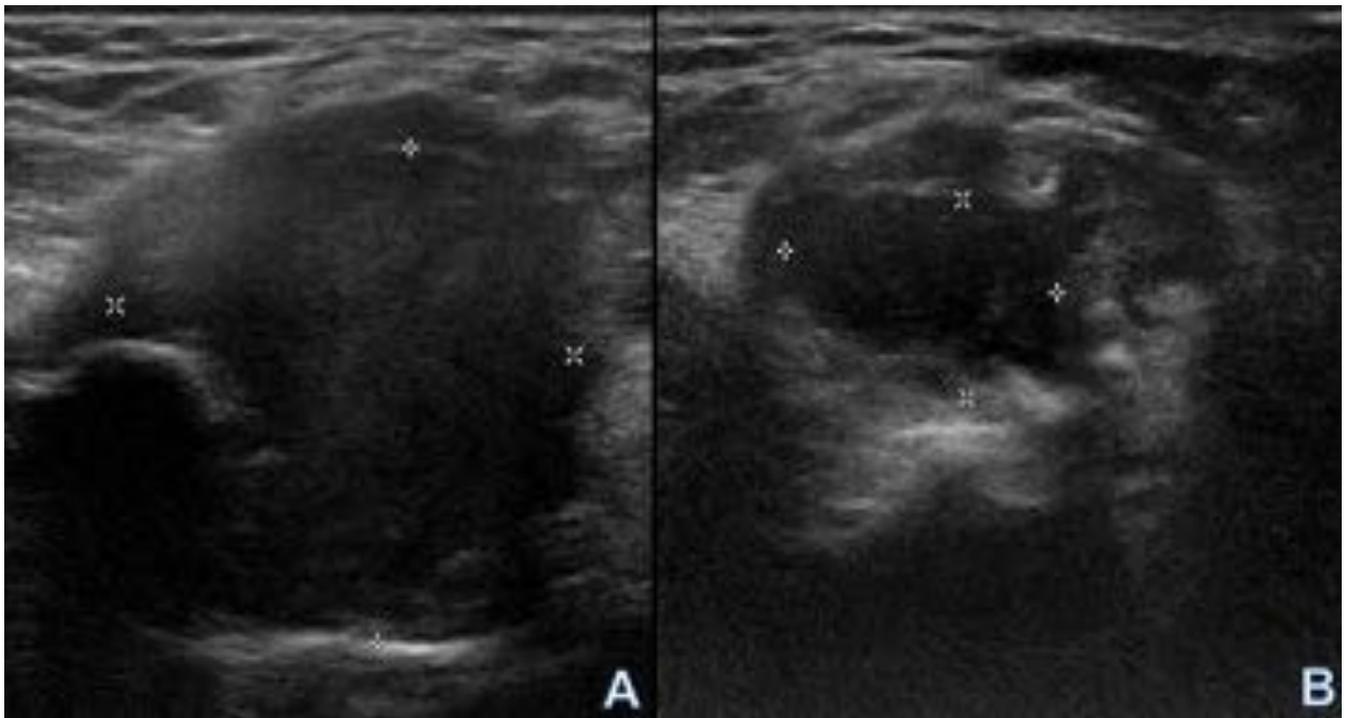
El daño estructural del cartílago articular no se modificó en el transcurso del seguimiento. Se recogieron los resultados del estudio en la Tabla 2.

CASO	ARTICULACIÓN	ECO	CARTÍLAGO	HEMARTROS	SINOVIAL mm	DOPPLER
1	CODO	Basal	++	0	6 (++)	+
		Hemartros	++	++	10 (+++)	++
		2 días	++	+	7 (+++)	+
		7 días	++	0	6 (++)	0
		15 días	++	0	6 (++)	+
2	CODO	Basal	++++	+	10 (+++)	+
		Hemartros	++++	+++	12 (++++)	++
		7 días	++++	++	11 (++++)	++
		15 días	++++	++	10 (+++)	+
3	CODO	Basal	++	0	6 (++)	+
		Hemartros	++	++++	10 (+++)	++
		2 días	++	++	8 (+++)	+++
		7 días	++	0	6 (++)	++
		15 días	++	0	6 (++)	+
4	CODO	Basal	++++	+	14 (++++)	+
		Hemartros	++++	++++	18 (++++)	+
		2 días	++++	+++	16 (++++)	++
		7 días	++++	++	12 (++++)	++
		15 días	++++	++	14 (++++)	+
5	TOBILLO	Hemartros	++	+++	6 (++)	0
		2 días	++	++	4 (++)	+
		7 días	++	0	4 (++)	+
6	CODO	Basal	++++	0	2 (+)	0
		Hemartros	++++	++	4 (++)	++
		2 días	++++	+	2 (+)	+++
		7 días	++++	+	2 (+)	++
		15 días	++++	+	2 (+)	++

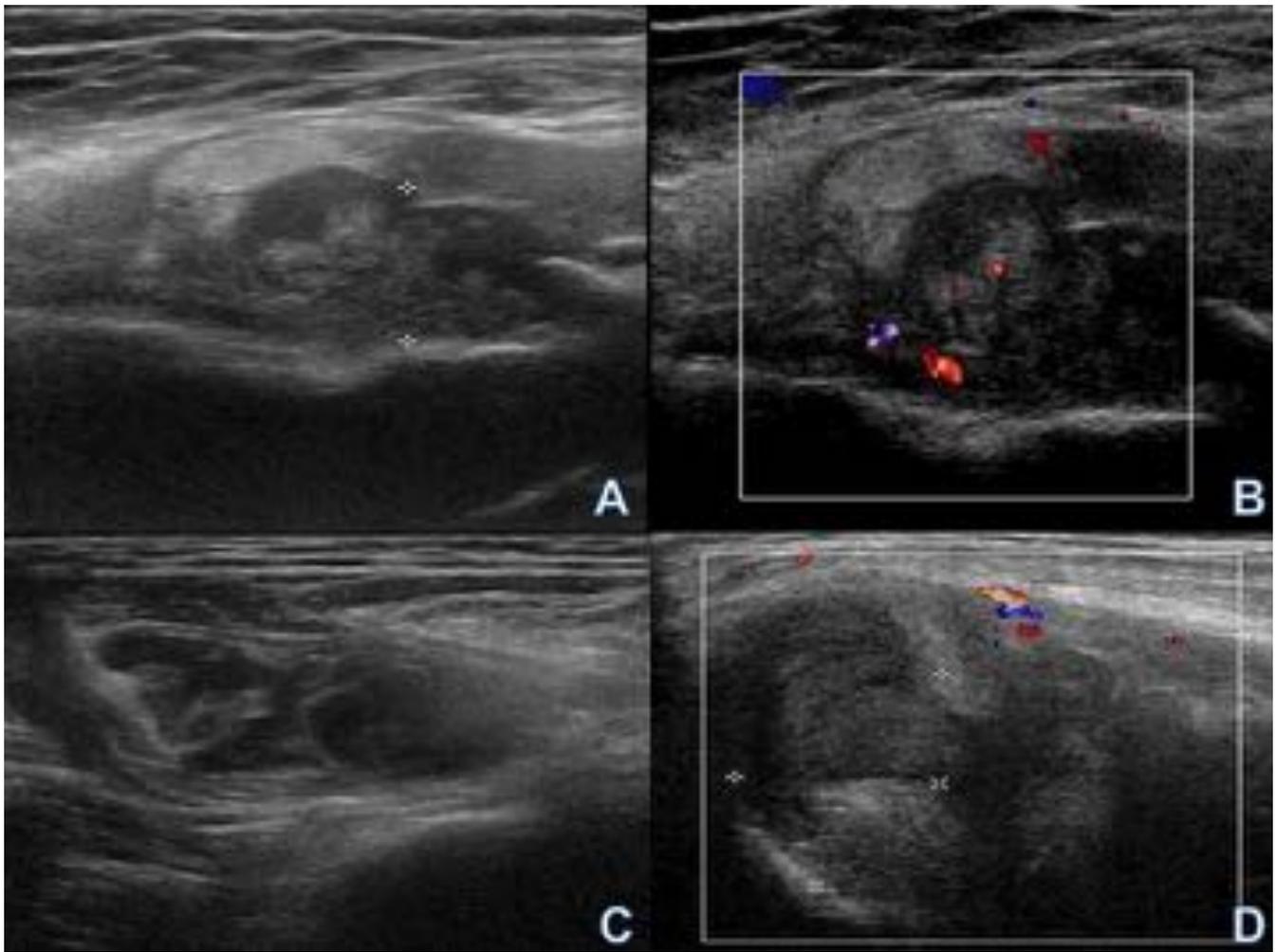
Tabla 2. Resultados del estudio

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, respecto a los controles ni en función del tiempo, de los parámetros hematológicos evaluados.

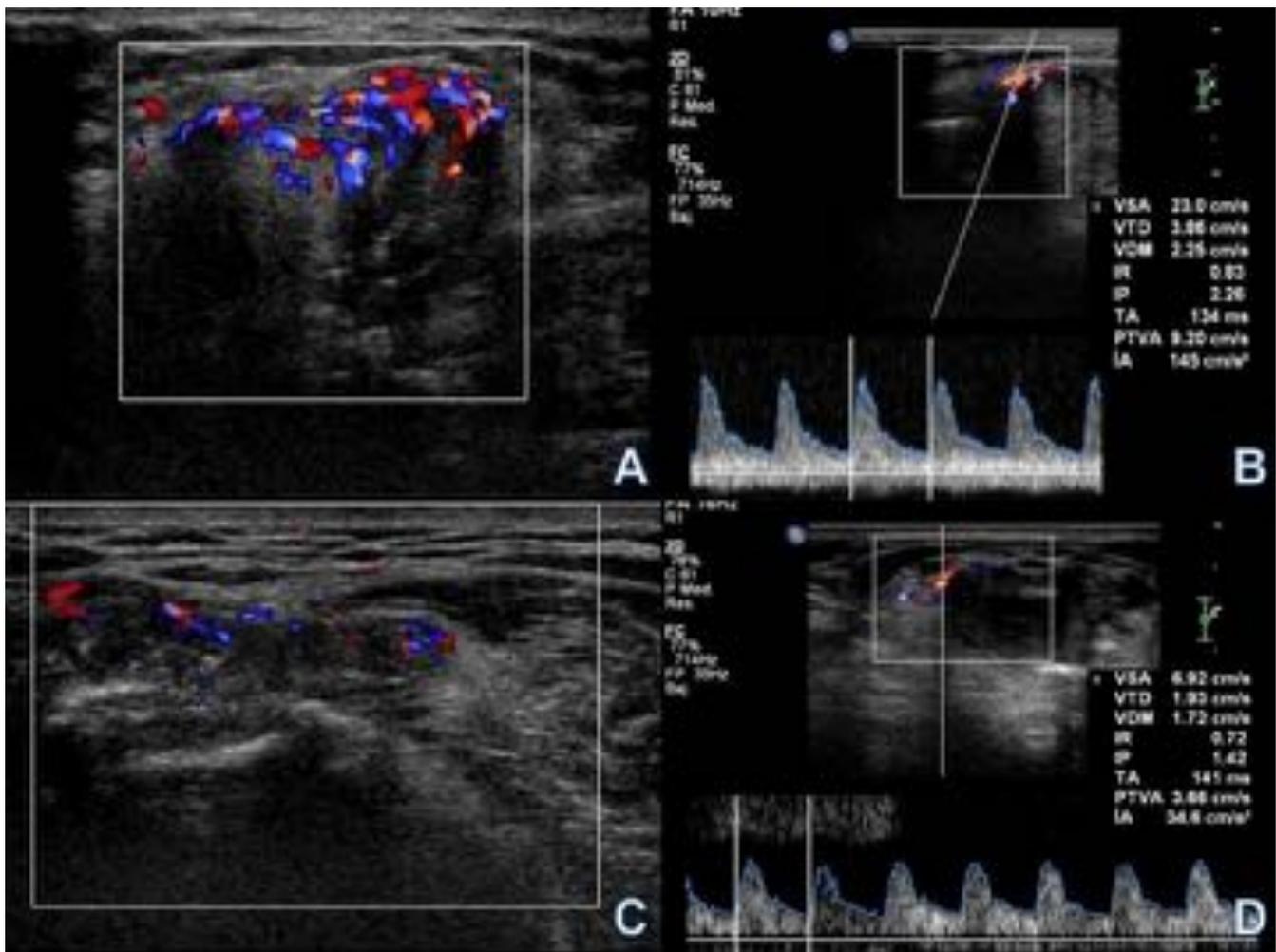
**Imágenes en esta sección:**



**Fig. 2:** Caso 2: Ecografía del codo derecho. A: Hemartros severo a tensión en el receso postero-medial del codo. B: Marcada disminución del hemartros en la ecografía +7



**Fig. 3:** Caso 4 (ecografía del hemartros y +7 días del codo derecho) A y B: Marcada hipertrofia sinovial con abundante hemartros en el receso externo. C y D: Diminución de la hipertrofia sinovial, del hemartros y de la vascularización



**Fig. 4:** Caso 2: Ecografía del codo derecho. A y B: Importante vascularización sinovial en el Doppler-color, con IR elevados, en el momento del hematros,. C y D: Disminución de la vascularización, con IR dentro de la normalidad

## Conclusiones

Pese a la escasa muestra estudiada, la ecografía parece reflejar un patrón morfológico y Doppler acorde con la evolución “fisiológica” esperable en un hemartros.

El tratamiento sustitutivo a demanda con el factor de coagulación deficitario limita la duración y la gravedad del sangrado, disminuyendo las secuelas del mismo.

Las técnicas de diagnóstico por imagen juegan un papel importante en la valoración del sangrado articular y de la artropatía hemofílica. Dentro de éstas, la ecografía mostró ser una herramienta útil para el diagnóstico del hemartros y su seguimiento tras la administración del tratamiento.

De momento, no se ha identificado un parámetro plasmático o urinario capaz de diagnosticar un hemartros, ni útil para el seguimiento del mismo.

## Bibliografía / Referencias

1. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, et al. A study of variations in the reported haemophilia. A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010;16(1):20-32.
2. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012.
3. Acharya S.S. Exploration of the pathogenesis of haemophilic joint arthropathy: understanding implications for optimal clinical management. *Br J Haematol* 2012 Jan 3;156(1):13-23.
4. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al. European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010;16(5):747-66.
5. Bernabeu D, Martín C. Sonography of haemophilic joints. In *Haemophilic Arthropathy New perspectives*. Rodriguez-Merchán ed. Blackwell Ed. London. 2003.
6. Garnero P: Noninvasive biochemical markers in osteoarthritis. In *Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management*. 4th edition. Edited by Moskowitz RW, Raltman RD, Hochberg MC, Buckwalter JA, Goldberg VM. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:215-232.
7. Mulè G, Giuseppe G, et al. "The renal resistive index: is it a misnomer?." *Internal and Emergency Medicine* 10.8 (2015): 889-891.