

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA



**“CORRELACIÓN DE LA DEFICIENCIA DEL FACTOR VIII Y LA
DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON
HEMOFILIA SEVERA”**

POR

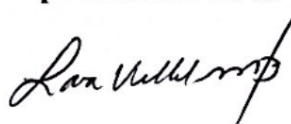
DR. OSCAR ULISES GALINDO AGUILAR

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

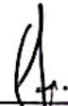
DICIEMBRE 2020

**CORRELACIÓN DE LA DEFICIENCIA DEL FACTOR VIII
Y LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON
HEMOFILIA SEVERA**

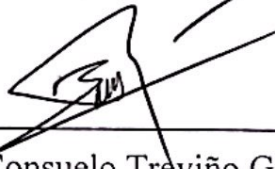
Aprobación de la Tesis:



Dra. Laura Villarreal Martínez
Director de Tesis
Profesor adscrito al Departamento de Pediatría y Servicio de Hematología



Dr. Fernando García Rodríguez
Coordinador de Investigación



Dr. med. Consuelo Treviño Garza
Coordinador de Enseñanza



Dr. Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe del Departamento de Pediatría



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a las facilidades que prestaron tanto los departamentos de Hematología, Endocrinología y Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la ciudad de Monterrey, Nuevo León, para que este estudio se pudiera llevar a cabo, facilitando el proceso de la investigación clínica. A mi directora de tesis la Dra. Laura Villarreal, por todas las enseñanzas médicas y no médicas y a los estudiantes y pasantes de medicina que me apoyaron en la realización de este proyecto .

DEDICATORIA

Es para mí un honor y una gran alegría dedicar este trabajo a todos mis seres queridos los cuales me apoyaron a seguir adelante cada día. En primer lugar, a mi esposa Perla, gracias por estar todos los días de este largo camino a un lado mío, siempre apoyándome con todo tu corazón. Te amo. A mis papas, y hermano que siempre han estado apoyándome. A todos mis profesores y compañeros por todas las enseñanzas. Y a nuestros pacientes, por permitirnos aprender y recordarnos día a día porque estamos aquí

.....

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I. Resumen	8
Capítulo II. Marco teórico.	10
1. Antecedentes	10
2. Justificación	14
3. Pregunta de investigación	15
Capítulo III. Objetivos	16
Capítulo IV. Material y métodos	17
1. Diseño del estudio	17
2. Criterios de selección	17
Capítulo V. Resultados	21
Tabla 1. Características basales de los pacientes con hemofilia A.	22
Tabla 2. Comparación de Z-score de columna y cadera con características de los pacientes con hemofilia A.	23
Tabla 3. Comparación del Z-score de columna y cadera de acuerdo con el tipo de severidad de la hemofilia en pacientes que recibían tratamiento con profilaxis o a demanda.	24
Tabla 4. Comparación del Z-score de columna y cadera de acuerdo con el tipo de el tipo de tratamiento de la hemofilia en pacientes con hemofilia moderada y severa.	25
Tabla 5. Asociación del Z-score de columna y cadera entre pacientes con hemofilia y controles.....	26
Tabla 6. Correlación entre porcentaje de actividad de factor VIII, y Z-score de cadera y columna.	27
Capítulo VI. Discusión	28
Capítulo VIII. Referencias.....	33

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características basales de los pacientes con hemofilia A.	22
Tabla 2. Comparación de Z-score de columna y cadera con características de los pacientes con hemofilia A.	23
Tabla 3. Comparación del Z-score de columna y cadera de acuerdo con el tipo de severidad de la hemofilia en pacientes que recibían tratamiento con profilaxis o a demanda.	24
Tabla 4. Comparación del Z-score de columna y cadera de acuerdo con el tipo de el tipo de tratamiento de la hemofilia en pacientes con hemofilia moderada y severa.	25
Tabla 5. Asociación del Z-score de columna y cadera entre pacientes con hemofilia y controles.....	26
Tabla 6. Correlación entre porcentaje de actividad de factor VIII, y Z-score de cadera y columna.	27

Capítulo I. Resumen

Introducción: Se ha observado que existe una tendencia de los pacientes con hemofilia de tener una reducción en la densidad mineral ósea. Se acepta generalmente que la etiología de esto es una baja actividad física asociada a artropatía por hemofilia que pueden llegar a presentar. Algunos estudios han propuesto que la deficiencia del factor VIII se correlaciona de forma independiente con la reducción de la densidad mineral ósea, aún en ausencia de hemorragia y artropatía hemofílica.

Objetivo: Evaluar la densidad mineral ósea en niños con hemofilia en tratamiento, y determinar la diferencia entre la densidad mineral ósea en pacientes con hemofilia moderada y severa.

Material y método: Estudio observacional, transversal, en el que se incluyeron un total de 22 pacientes con hemofilia entre 3 y 15 años. Los pacientes con hemofilia fueron divididos en dos grupos, de acuerdo con la severidad de la hemofilia (moderado y severo). Cada paciente fue sometido a densitometría ósea y se compararon con los 68 controles de una base de datos histórica.

Resultados: Diecisiete pacientes tenían hemofilia severa y cinco, enfermedad moderada. El Z-score de columna en el grupo “hemofilia moderada” fue -1.88 y en el grupo de “hemofilia severa” de -0.4471, con un valor de $P = 0.008$. Cuatro pacientes recibiendo terapia a demanda fueron comparados con el grupo control, con una media de Z-score de cadera de -2.10 y -0.77, respectivamente ($P = 0.032$).

Conclusiones: Observamos que el Z-score de columna de los pacientes con hemofilia severa que se encontraban en profilaxis se encontraban en niveles de mayor densidad ósea comparado con los pacientes moderados que recibían terapia a demanda, los cuales presentaron niveles significativamente menores de densidad ósea que los niños sanos.

Además, encontramos una correlación entre el nivel de Z-score de columna y cadera inversamente proporcional al nivel de actividad del factor VIII. Estos resultados se pudieran explicar debido a que la mayoría de los pacientes de nuestra población recibían terapia sustitutiva con factor VIII, lo cual podría impactar con una mayor funcionalidad del factor, teniendo un mejor desarrollo físico y disminuyendo el riesgo de osteoporosis.

Palabras claves: hemofilia A; osteoporosis; densidad mineral ósea; factor VIII; osteopenia

Capítulo II. Marco teórico.

1. Antecedentes

La hemofilia es una enfermedad de la coagulación ligada al cromosoma X caracterizada por la deficiencia de factores de coagulación. De acuerdo con la Federación Mundial de la Hemofilia se estima que esta patología se presenta en 1 caso por cada 10,000 nacimientos aproximadamente teniendo alrededor de 400,000 personas en el mundo que padecen esta enfermedad.

La hemofilia A es causada por la deficiencia de factor VIII presente en el 85% de los casos siendo esta el tipo más común de hemofilia, en cambio, la hemofilia B es causada por la deficiencia de factor IX, presentándose en el 15% de los casos.

En los últimos años debido a los avances en el tratamiento la hemofilia, la esperanza de vida de estos pacientes se ha incrementado considerablemente. Actualmente la reposición profiláctica del factor VIII está disponible para prevenir los episodios de hemorragia en estos pacientes produciendo que la incidencia de sangrado disminuya considerablemente.

Esta mejora en la esperanza de vida de los pacientes ha dado pie a desarrollar complicaciones que en épocas pasadas era infrecuentes encontrar.

Una de las complicaciones más frecuentes de este padecimiento es la hemartrosis recurrente, la cual lleva a hipertrofia y destrucción del cartílago articular generando una destrucción progresiva de esta llamada artropatía hemofílica. Esta complicación produce alteraciones en la movilidad y por lo tanto provoca que el paciente evite ejercicios de carga de peso por el temor a generar hemorragia.

Aunado al daño articular, se ha observado una disminución en la densidad mineral ósea tanto en adultos como en niños con hemofilia produciendo diferentes grados de osteopenia, incluso pudiendo llegar a desarrollar osteoporosis.

Como definición la osteoporosis es una enfermedad sistémica de los huesos caracterizada por una densidad mineral disminuida y un deterioro de la microarquitectura del hueso incrementando la fragilidad del mismo llegando a producir fracturas.

La niñez y adolescencia son periodos importantes para la adecuada mineralización ósea. Personas con una mayor masa ósea al final de la adolescencia tienen la mayor protección contra un deterioro óseo que ocurre progresivamente con la edad.

Aunque la causa más frecuente de osteoporosis es postmenopáusica, existen factores secundarios como enfermedades crónicas, alcoholismo, tabaquismo, hipogonadismo o exceso de glucocorticoides que pueden llegar a producirla en edades tempranas.

A pesar de que la hemofilia no se considera como una de las causas secundarias principales que genera osteoporosis, estos pacientes pueden estar en riesgo de tener una densidad mineral ósea disminuida por diferentes motivos.

Estudios en adultos demuestran que hasta el 70% de los pacientes con hemofilia presentan osteopenia y un 27% llegan a presentar osteoporosis. Una teoría se basa en la disminución de la actividad física en este tipo de pacientes debido a la artropatía hemofílica generada a lo largo de su vida pudiendo comprometer la adquisición de la masa ósea máxima durante la infancia y afectando la densidad mineral ósea en los adultos.

En un estudio realizado en ratones con hemofilia se observó que el reemplazo agresivo de factor VIII previno el deterioro de estos parámetros morfológicos del hueso, así como la mineralización rápida en los tejidos de la articulación después del sangrado y con niveles de actividad física similares. Llevando estos hallazgos a generar la hipótesis de que la reducción de la densidad ósea en el contexto de la hemofilia puede ser al menos en parte generada por la deficiencia del factor VIII.

Los factores de coagulación juegan un papel importante inhibiendo la osteoclastogénesis. En un estudio in vitro se demostró que el factor de Von Willebrand (fVW) inhibió la diferenciación de células mononucleares a osteoclastos en 45% y el complejo fVW con factor VIII inhibieron en 53%.

Otra teoría sugiere que infecciones virales como hepatitis C o VIH (las cuales son altamente prevalente en pacientes con hemofilia) se asocian a la disminución de la densidad mineral ósea.

2. Justificación

En los últimos años, el tratamiento de la hemofilia además de evitar hemorragias se ha centrado en prevenir las complicaciones que esta enfermedad genera a largo plazo.

En múltiples estudios se ha demostrado que tanto niños como adultos con hemofilia A presentan una densidad mineral ósea disminuida comparada con pacientes sanos de su misma edad.

Aun y cuando se ha estudiado la relación que existe entre la artropatía hemofílica, producto de los sangrados de repetición con la disminución de la densidad ósea en estos pacientes se proponen nuevas teorías para entender el mecanismo de esta deficiencia.

Actualmente se ha propuesto que la deficiencia del factor VIII está relacionada de manera independiente con la disminución de la densidad ósea aun y cuando no se presente hemorragia y artropatía hemofílica en los pacientes.

Por medio de este estudio, se pretende con su resultado determinar la asociación que existe entre la deficiencia de factor VIII y la disminución de la densidad ósea basándose en los resultados de estudios que evaluaron la densidad ósea en ratones genéticamente diseñados para presentar una deficiencia de este factor comparándolo con controles sanos de las mismas características.

3. Pregunta de investigación

¿Cuál es la correlación entre la deficiencia congénita de factor VIII con la densidad mineral ósea en pacientes pediátricos con hemofilia A?

Capítulo III. Objetivos

Objetivo general

Correlacionar la deficiencia congénita del factor VIII con la densidad mineral ósea en pacientes pediátricos.

Objetivos específicos

1. Determinar la diferencia de densidad mineral ósea en pacientes con hemofilia A severa con y sin profilaxis
2. Comparar la densidad mineral ósea de los pacientes con hemofilia A severa con la población general de la misma edad.

Capítulo IV. Material y métodos

1. Diseño del estudio

Estudio prospectivo, descriptivo, observacional, transversal.

2. Criterios de selección

1. Criterios de inclusión

- a. Sexo Masculino
- b. Hemofilia A severa con o sin profilaxis
- c. Rango de 2 a 18 años

2. Criterios de exclusión

- a. Pacientes menores de 2 años y mayores de 18 años.
- b. Pacientes con alguna enfermedad en la que se necesite la ingesta de esteroides
- c. Pacientes con inhibidores (resistencia a las proteínas al factor ajeno)
- d. Enfermedad renal o hepática diagnosticada previamente
- e. Pacientes con ingesta de antiepilépticos
- f. Pacientes con enfermedades de tiroides y paratiroides
- g. Pacientes que ingieran suplementos de calcio y vitamina D
- h. Pacientes que no tengan hemofilia severa

3. Criterios de eliminación

- a. Pacientes que no acepte la realización de la densitometría mineral ósea

3. Procedimientos

En este estudio se hicieron tres grupos de pacientes; En el primer grupo se incluyeron pacientes de entre 2-18 años de edad reclutados en la consulta del Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José E. González” con diagnóstico de hemofilia A severa que nunca hubiesen recibido profilaxis con factor VIII, un segundo grupo de pacientes entre 2 a 18 años de edad con diagnóstico de hemofilia A que recibiesen profilaxis con factor VIII y un tercer grupo de pacientes del mismo rango de edad, sanos históricos reclutados de la consulta de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José E. González” que fueron elegidos de manera aleatoria emparejados a los casos respecto a edad, sexo, etnia y residencia.

Se realizó una historia clínica completa que incluya antecedentes heredofamiliares, personales patológicos y no patológicos, nivel de actividad física que realizan además de registrar la cantidad de factor VIII administrado a cada paciente según sea el caso y una densitometría ósea a los pacientes con hemofilia. El equipo para realizar la densitometría utiliza rayos X. Las especificaciones del densitómetro se

listan a continuación: Marca Hologic, modelo Horizon Wi, N/S 200822, versión 13.6.0.2:5.

En el proceso de obtención del consentimiento informado se invitó al paciente a participar en el protocolo, se tomó el tiempo necesario para que los padres o responsables lean cada uno de los puntos y al final serán aclaradas dudas en caso de que existan.

4. Tamaño de la muestra

DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES				
$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$				
valor P1	0.27	0.1971		n = 78.4806228
valor Q1	0.73		0.0289	
valor P2	0.1	0.09		
valor Q2	0.9			
valor K	7.9			

Se utilizó una fórmula de diferencia de dos proporciones para el cálculo de tamaño de muestra entre el grupo control con una proporción del 27% y el grupo experimental con una proporción esperada del 10% en la prevalencia de osteoporosis. Se tomó un valor de significancia de 0.05 y un poder del 80%, por lo que se utilizó un valor de K de 7.9. Se requiere un tamaño de muestra de 79 pacientes por grupo de estudio. Los parámetros fueron establecidos con base en literatura y a criterio del investigador.

5. Análisis estadístico: herramientas estadísticas, tamaño de la muestra y programas estadísticos

Se realizará estadística descriptiva de los tres grupos (media, mediana, desviación estándar y/o rangos) dependiendo de su distribución ya sea paramétrica o no paramétrica. Al igual se realizará pruebas estadísticas inferenciales (T de student o ANOVA para variables de distribución paramétrica o U de Mann Whitney o Kruskal-Wallis para distribución no paramétrica) de variables dependientes como por ejemplo la densidad mineral ósea. Si los resultados lo permiten se podrá medir la afinidad entre la deficiencia del factor VIII y la densidad mineral ósea a través de la Correlación de Spearman o una Correlación de Coeficientes de Contingencia. El análisis estadístico se realizará con IBM SPSS versión 22 (SPSS, Inc., Armon, NY)

Capítulo V. Resultados

Se incluyeron un total de 90 sujetos de estudio que cumplieron los criterios de selección, de los cuales 22 (24.4%) fueron pacientes con hemofilia A y 68 (75.5%) sujetos controles.

De los pacientes con hemofilia, 17 (77.3%) tuvieron hemofilia A severa y 5 (22.7%), hemofilia A moderada.

En la tabla 1 se describen las características de los pacientes con hemofilia. En 9 (40.9%) pacientes identificamos la presencia de inhibidor de factor VIII. Además, 17 (77.3%) estuvieron recibiendo tratamiento de profilaxis con factor VIII, y el resto, 5 (22.7%), recibían factor VIII a demanda. El porcentaje de actividad del factor VIII fue 0.35% (0.07-1.00).

De acuerdo con la densitometría ósea, se encontró un Z-score de columna de *-0.7 (-1.7 a 0.02) y un Z-score de cadera de -1.4 (-1.93 a -0.28) (tabla 1).

Tabla 1. Características basales de los pacientes con hemofilia A.

Variable	
Severidad	
Moderada	5 (22.7%)
Severa	17 (77.3%)
Inhibidor	
Presente	9 (40.9%)
Ausente	13 (59.1%)
Tratamiento	
Profilaxis	17 (77.3%)
Demanda	5 (22.7%)
Porcentaje de factor	0.35 (0.07-1.00)
Z-score de columna	-0.7 (-1.7 a 0.02)
Z-score de cadera	-1.4 (-1.93 a -0.28)

Encontramos un nivel menor de Z-score de columna en pacientes con hemofilia moderada (-1.7 [-2.6 a -1.25]) comparado con los pacientes con hemofilia severa (-0.2 [-1.0 a 0.15]), con un valor de P = 0.006. No encontramos diferencias en el Z-score de cadera con la severidad de la hemofilia (tabla 2).

No se encontró una diferencia en el Z-score de columna (P = 0.401) y de cadera (P = 0.127) con el tipo de tratamiento que recibían los pacientes (tabla 2), ni entre ambos puntajes de densitometría con la presencia o ausencia de inhibidor (P = 0.144, y P = 0.666, respectivamente).

Tabla 2. Comparación de Z-score de columna y cadera con características de los pacientes con hemofilia A.

Variable	Características		P
Severidad	Moderado	Severo	
Z-score de columna	*-1.7 (-2.6 a -1.25)	*-0.2 (-1.0 a 0.15)	0.006
Z-score de cadera	*1.5 (-2.75 a -1.1)	*-1.1 (-2.05 a -0.15)	0.336
Tratamiento	Profilaxis	Demanda	
Z-score de columna	*-0.8 (-1.7 a -0.05)	*-0.1 (-1.65 a 0.2)	0.401
Z-score de cadera	*-1.25 (-1.65 a -0.18)	*-2.05 (-3.5 a -0.75)	0.127

No se encontró una diferencia significativa con el Z-score de columna y cadera de acuerdo con el tipo de severidad de la hemofilia (tabla 3).

Tabla 3. Comparación del Z-score de columna y cadera de acuerdo con el tipo de severidad de la hemofilia en pacientes que recibían tratamiento con profilaxis o a demanda. .

Tipo de tratamiento del paciente	P
Severidad moderada	
Z-score de columna	0.4
Z-score de cadera	0.4
Severidad severa	
Z-score de columna	0.202
Z-score de cadera	0.371

Tampoco se encontró una diferencia significativa del con el Z-score de columna y cadera de acuerdo con el tipo de tratamiento de la hemofilia (tabla 4).

Tabla 4. Comparación del Z-score de columna y cadera de acuerdo con el tipo de el tipo de tratamiento de la hemofilia en pacientes con hemofilia moderada y severa.

Severidad de la hemofilia	
P	
Tratamiento con profilaxis	
Z-score de columna	0.573
Z-score de cadera	0.525
Tratamiento con demanda	
Z-score de columna	0.8
Z-score de cadera	0.5

De forma general, no encontramos una diferencia en el Z-score de columna y cadera entre pacientes con hemofilia y controles, sin embargo, específicamente en pacientes con tratamiento a demanda vs controles, encontramos una diferencia en puntajes de Z score ($P = 0.032$) (tabla 5).

Tabla 5. Asociación del Z-score de columna y cadera entre pacientes con hemofilia y controles.

Variable	P
Hemofilia vs controles	
Z-score de columna	0.414
Z-score de cadera	0.87
Tratamiento de demanda vs controles	
Z-score de columna	0.947
Z-score de cadera	0.032
Tratamiento de profilaxis vs controles	
Z-score de columna	0.363
Z-score de cadera	0.298

Encontramos un grado de asociación moderado negativo entre el Z-score de columna y el porcentaje de actividad del factor VIII, con un coeficiente de correlación de Pearson de -0.522 ($P = 0.013$), y un grado de asociación moderado negativo entre el Z-score de cadera y el porcentaje de actividad del factor VIII, con un coeficiente de correlación de Pearson de -0.455, sin embargo, este último no fue estadísticamente significativo ($P = 0.058$).

Encontramos también un grado de asociación moderado positivo entre los Z-score de columna y cadera, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0.628 ($P = 0.005$) (tabla 6).

Tabla 6. Correlación entre porcentaje de actividad de factor VIII, y Z-score de cadera y columna.

Correlaciones	% de factor VIII	Z-score de columna	Z-score de cadera
% de factor VIII	-	$r = -0.522, P = 0.013$	$r = -0.455, P = 0.058$
Z-score de columna	$r = -0.522, P = 0.013$	-	$r = 0.628, P = 0.005$
Z-score de cadera	$r = -0.455, P = 0.058$	$r = 0.628, P = 0.005$	-

Capítulo VI. Discusión

Se ha reportado que el 27% de las personas con hemofilia padecen osteoporosis y 43% tienen osteopenia (10), además de que se ha identificado un grado significativo de osteopenia asociado con la hemofilia A (11). Los niños que padecen hemofilia severa pueden tener una densidad mineral ósea reducida (12).

De acuerdo con Nair et al., la incidencia de osteoporosis es significativamente mayor en pacientes con hemofilia comparado con resto de la población, y la incidencia de fracturas en la vida adulta es significativamente mayor en pacientes con hemofilia, alcanzando un 12% que en la población general con un 0% (13).

Además, se ha descrito que un numero pequeño de niños y adultos jóvenes con hemofilia tienen propiedades óseas deterioradas identificables por densitometría (14).

De acuerdo con una revisión sistemática, se ha confirmado que existe una correlación entre la severidad de la hemofilia con una densidad mineral ósea disminuida (15), y en niños con hemofilia pudiera haber también una densidad mineral ósea disminuida aunque esta no se asocie con un aumento en la incidencia de fracturas en general (16).

La osteopenia en hemofilia puede deberse a una disfunción hepática, así como otros factores relacionados con la inmovilización relativa (12). Además, el sobre esfuerzo del sistema hematopoyético puede resultar en una necesidad excesiva para la producción sanguínea, jugando un rol importante en la presentación de osteoporosis en este tipo de pacientes (17).

Por otro lado, la artropatía por hemofilia puede asociarse también como causa de disminución de la densidad mineral ósea, asociada con dolor crónico y pérdida de la función de la articulación, causando inactividad en el paciente (18).

Sin embargo, no existe evidencia que demuestre que la fisiopatología de la hemofilia tiene un efecto directo sobre el desarrollo de osteoclastos y/o pérdida de osteoblastos, ya que la hemofilia no afecta la movilización mineral de calcio, potasio y fósforo, ni sus metabolismos, ni tiene un efecto en el sistema endócrino, ni tampoco existe una asociación del tratamiento sustitutivo de factores con el tratamiento de osteoporosis (19).

En nuestro estudio incluimos a una población de pacientes con hemofilia A, de los cuales la mayoría tenía un grado de severidad moderado de su enfermedad (77.3%). Dos cuartas partes de los pacientes presentaban inhibidores para factor VII y la mayoría se trataba con terapia sustitutiva profiláctica desde el inicio de la enfermedad.

En nuestro trabajo, encontramos que los pacientes con hemofilia A moderada se asociaban con menor Z-score de columna, pero no de cadera, comparado con los pacientes con hemofilia A severa. Por otro lado, el nivel de densidad mineral ósea no se asoció con la presencia de inhibidores en los pacientes, ni con el tipo de tratamiento que estaban recibiendo.

Tras comparar el grado de densidad mineral ósea entre pacientes con hemofilia y controles sanos, no encontramos diferencias significativas entre ambas poblaciones de pacientes, sin embargo, encontramos que los pacientes en tratamiento sustitutivo a demanda presentaban niveles significativamente menores en el puntaje de Z-score de cadera, comparado con los controles sanos.

Otro hallazgo en nuestro estudio fue encontrar una asociación inversamente proporcional moderada entre el grado de densitometría ósea y el porcentaje de actividad del factor VIII, es decir, que los pacientes con hemofilia de menor severidad (o mayor actividad del factor VIII) se asocian con menores niveles de densidad mineral ósea. Por si mismo, la actividad del factor VIII podría no ser un factor contribuyente a la densidad mineral ósea y estudios posteriores con muestras más grandes en población abierta deberían confirmar el hallazgo, sin embargo podríamos explicar estos hallazgos en que la mayoría de nuestros pacientes recibían terapia sustitutiva con factor VIII de manera profiláctica desde inicios de su enfermedad teniendo mayores niveles de factor circulante en la sangre en comparación con pacientes con hemofilias menos severa o en tratamiento a demanda.

Incluso en pacientes con hemofilia B severa se ha encontrado una asociación de reducción de la densidad mineral ósea similar a lo aparente en pacientes con hemofilia A severa (21). También se ha encontrado que la severidad de la osteoporosis se relaciona con la severidad de artropatía en pacientes con hemofilia, lo cual puede incrementarse con infección con VIH, de tal forma que infección por VIH y el puntaje clínico de la Federación Mundial de Hemofilia se relacionan como factores de riesgo independientes para el desarrollo de osteoporosis (22).

En modelos animales en ratón, se ha encontrado hallazgos similares, en el que existe una reducción en la formación de hueso en ratones varones, y un incremento en la resorción ósea en ratones hembra, lo cual se asocia con una pérdida ósea (23).

Una manera en la que se puede prevenir la pérdida ósea en pacientes hemofílicos se puede lograr a través de una reducción del daño articular desde tempranas edades, lo cual puede permitir un desarrollo normal en la actividad física, y probablemente, también bajo el uso de fármacos antiosteoporóticos en pacientes con hemofilia severa y artritis crónica (24). En nuestro estudio, otro factor de un hallazgo diferente a lo reportado en la literatura es que todos los pacientes recibieron en mayor o menor grado tratamiento sustitutivo antihemofílico, lo cual pudo haber impactado con el desarrollo de artropatía por hemofilia, así como una actividad física normal en estos pacientes.

Capítulo VII. Conclusión

Observamos que el Z-score de columna de los pacientes con hemofilia severa que se encontraban en profilaxis presentaron niveles de mayor densidad ósea comparado con los pacientes moderados que recibían terapia a demanda, los cuales presentaron niveles significativamente menores de densidad ósea que los niños sanos.

Además, encontramos una correlación entre el nivel de Z-score de columna y cadera inversamente proporcional al nivel de actividad del factor VIII. Estos resultados se pudieran explicar debido a que la mayoría de los pacientes de nuestra población recibían terapia sustitutiva con factor VIII, lo cual podría impactar con una mayor funcionalidad del factor, teniendo un mejor desarrollo físico y disminuyendo el riesgo de osteoporosis.

Sin embargo, los hallazgos anteriores deberían ser correlacionados en un grupo de muestra más grande, en el que se calcule el grado clínico de funcionalidad de los pacientes con hemofilia, en una muestra más grande de pacientes, además de el nivel de limitación articular y de actividad física de los pacientes.

Nuestro estudio sugiere que la ausencia de factor VIII por si mismo no es un factor responsable independiente de la reducción de la densidad mineral ósea, sin embargo la presencia de este en niveles adecuados aún en pacientes con hemofilia severa mejora la densidad mineral ósea reportando en la densitometría mejores niveles en comparación con pacientes que tienen menores niveles de factor o que su terapia de reemplazo no es profiláctica.

Capítulo VIII. Referencias

1. A. J . Wells, P. M. (2015). A case–control study assessing bone mineral density in severe haemophilia A in the UK. *Haemophilia*, 109–115.
2. Alfonso Iorio, G. F. (2010). Bone mineral density in haemophilia patients. *Thrombosis and Haemostasis*, 103.3.
3. Anthony G. Lau, J. S. (2014). Joint bleeding in factor VIII deficient mice causes an acute loss of trabecular bone and calcification of joint soft tissues which is prevented with aggressive factor replacement. *Haemophilia*, 716–722.
4. Dr. Alok Srivastava, D. A.-B. (2010). Guías para el tratamiento de la hemofilia. World Federation of Hemophilia.
5. Hatice Demet Kiper Unal, M. C. (2017). Evaluation of bone mineral density and related parameters in patients with haemophilia: a single center cross-sectional study. *American Journal of Blood Research*, 59-66.
6. Panagiotis Anagnostisa, S. K. (2015). Haemophilia A and B as a cause for secondary osteoporosis and increased fracture risk. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 599-603.
7. Resorption, T. b. (2013). M. RECHT, M. S. LIEL, R. T. TURNER, R. F. KLEIN and J . A. TAYLOR. *Haemophilia*, 908–912.

8. S. A. Paschou, P. A. (2014). Bone mineral density in men and children with haemophilia A and B: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis*, 2399–2407.
9. S. Lancellotti (2018) *The Bone Disease in Haemophilia: The Role of von Willebrand Factor, Factor VIII and Thrombin*. ISTH Academy.
10. Gerstner G, Damiano ML, Tom A, Worman C, Schultz W, Recht M, Stopeck AT. Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density inpatients with haemophilia. *Haemophilia*.2009;15:559-65.
11. Gallacher SJ, Deighan C, Wallace AM, Cowan RA, Fraser WD, Fenner JA, Lowe GD, Boyle IT. Association of severe haemophilia A with osteoporosis: a densitometric and biochemical study. *Q J Med*.1994;87:181-6.
12. Barnes C, Wong P, Egan B, Speller T, Cameron F, Jones G, Ekert H, Monagle P. Reduced bone density among children with severe hemophilia. *Pediatrics*.2004;114:e177-81.
13. Nair AP, Jijina F, Ghosh K, Madkaikar M, Shrikhande M, Nema M. Osteoporosis in young haemophiliacs from western India. *Am J Hematol*.2007;82:453-7.
14. Christoforidis A, Economou M, Papadopoulou E, Kazantzidou E, Gompakis N, Athanassiou-Metaxa M. Bone status of children with hemophilia A assessed

with quantitative ultrasound sonography (QUS) and dual energy X-ray absorptiometry(DXA).J Pediatr Hematol Oncol.2010;32:e259-63.

15. Iorio A, Fabbriciani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients. A meta-analysis. Thromb Haemost.2010;103:596-603.

16. Ranta S, Viljakainen H, Mäkipernaa A, Mäkitie O. Hypercalciuria in children with haemophilia suggests primary skeletal pathology.Br J Haematol.2011;153:364-71.

17. Gurevitch O, Slavin S. The hematological etiology of osteoporosis. Med Hypotheses.2006;67:729-35.

18. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, Nicolay C, Ezziddin S, Pennekamp PH, Stoffel-Wagner B ,Kraft CN. Osteoporosis in haemophilia-an underestimated comorbidity?Haemophilia.2007;13:79-84

19. Rodríguez-Merchan EC. Osteoporosis in Hemophilia. Int Blood Res Rev. 2014;2(2):48-55.

20. Barnes C, Wong P, Egan B, Speller T, Cameron F, Jones G, et al. Reduced Bone Density Among Children With Severe Hemophilia. *Pediatrics* 2004;114(2):e177-e181.

21. Mansouritorghabeh H, Rezaieyazdi Z, Saadati N, Saghafi M, Mirfeizi Z, Rezai J. Reduced bone density in individuals with severe hemophilia B. *Int J Rheumatic Dis.* 2009;12(2):125-9.

22. Katsarou O, Terpos E, Chatzismalis P, Provelengios S, Adraktas T, Hadjidakis D, et al. Increased bone resorption is implicated in the pathogenesis of bone loss in hemophiliacs: correlations with hemophilic arthropathy and HIV infection. *Annals Hematol* 2010;89:67.

23. Weitzmann MN, Roser-Page S, Vikulina T, Weiss D, Hao L, Baldwin WH, et al. Reduced bone formation in males and increased bone resorption in females drive bone loss in hemophilia A mice. *Blood Adv.* 2019;3(3):288-300.

24. Ouarhlent Y, Hamza H, Brakta F, Nacer S, Zaid S, Yahoui FZ. Hemophilia and reduction of bone mineral density (BMD). Poster presentado en la WFH 2016 World Congress. doi: 10.3252/pso.eu.WFH2016.2016