

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA**



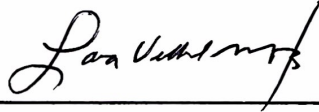
**“MEDICIÓN DE FUERZA MUSCULAR EN LAS RODILLAS DE
PACIENTES ADOLESCENTES CON HEMOFILIA A”.**

POR

DR. RODRIGO GARCÍA PÉREZ

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

Septiembre 2023



Dra. Laura Villarreal Martínez

Director de tesis



Dr. José Angel Garza Cantú

Co-director de tesis



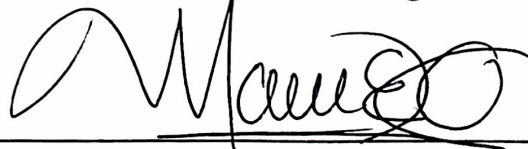
Dra. Med. Consuelo Treviño Garza

Coordinador de enseñanza



Dr. Fernando García Rodríguez

Coordinador de Investigación



Dr. Manuel Enrique de la O Cavazos

Jefe del departamento de Pediatría



Dr Med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi directora de Tesis, la Dra. med Laura Villarreal Martínez por su confianza y acompañamiento en este proyecto de investigación.

Al cuerpo de profesores del Servicio de Medicina del deporte: Dr. José Ángel Garza Cantú, Dr. med. Oscar Salas Fraire, Dra. Karina Salas Longoria por su apoyo durante el proceso.

De igual forma agradezco al departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” encabezado por el Dr. med Manuel de la O Cavazos por las facilidades prestadas para la realización del presente estudio.

Al Dr. Adrián Martínez, Dra. Paola Zamora y Dr. Juan Pablo Ruiz, quienes participaron de forma valiosa en la ejecución y finalización de este proyecto durante su formación académica.

DEDICATORIA

A mi madre por su apoyo incondicional y ejemplo de vida.

A mi padre y hermano por ser una fuente de motivación para mi.

A Martha, por acompañarme en esta etapa y convertirla en la mejor.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I. Resumen	7
Capítulo II. Marco teórico.....	9
1. Marco teórico.....	9
2. Antecedentes	11
3. Planteamiento del problema.....	11
4. Justificación.....	12
5. Pregunta de investigación	12
Capítulo III. Objetivos.....	13
Capítulo IV. Material y métodos.....	14
Capítulo V. Resultados	21
Capítulo VI. Discusión.....	23
Capítulo VII. Conclusión	29
Capítulo VIII. Referencias	30
Capítulo IX. Anexos	33
Anexo 1.	
Tablas.....	33
Anexo 2. Aprobación del Comité de Ética en Investigación.....	38
Anexo 3. Aprobación del Comité de Investigación.....	39

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Edad y antropometría de los participantes	33
Tabla 2. Gravedad de la hemofilia y eventos de hemartrosis.....	34
Tabla 3. Hallazgos clínicos de los pacientes y sujetos sanos.....	35
Tabla 4. Torque máximo en pacientes con hemofilia y sanos.....	36
Tabla 5. Puntaje en el Haemophilia Joint Health Score	37

Capítulo I. Resumen

Introducción: La hemofilia A es una enfermedad hemorrágica con un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X [1]. La hemartrosis es la manifestación clínica más frecuente de la hemofilia severa [2], la fuerza muscular en pacientes con hemofilia disminuye debido a los periodos frecuentes de reposo e inactividad física, en los periodos de recuperación de episodios de hemartrosis [3].

Objetivo: Cuantificar y comparar la fuerza muscular de las rodillas en pacientes adolescentes con hemofilia A y en controles sanos.

Métodos: estudio de diseño longitudinal, prospectivo, se realizó en el departamento de Rehabilitación y Medicina del Deporte del Hospital Universitario Dr José Eleuterio González, se incluyeron 10 pacientes adolescentes con hemofilia A tratados en el Departamento de Hematología Pediátrica y 10 controles sanos con peso, talla y edad similar. Se analizaron las variables isocinéticas de los músculos involucrados en el movimiento de las rodillas y se compararán de acuerdo con la edad del diagnóstico, severidad de la enfermedad, episodios de hemartrosis y contra los controles sanos

Resultados: En los pacientes con hemofilia, 1 (8.3%) presentó atrofia muscular de la rodilla derecha y 2 (16.7%) en la izquierda; 1 (8.3%) presentó crepitantes al movimiento en la rodilla derecha y 1 (8.3%) en la izquierda; 2 (16.7%) limitación a la flexión en la rodilla izquierda; y 1 (8.3%) disminución de la fuerza de la rodilla izquierda. Documentamos una disminución clínicamente significativa de torque máximo a 180° de extensión izquierda en la población con hemofilia A comparado

con los sujetos sanos (71.9 vs. 91.0 Nm/kg, $P=0.086$) sin significancia estadística.

No encontramos diferencias en el resto de las mediciones

Conclusiones: Nuestros resultados son compatibles con lo encontrado por varios autores, donde se demuestra que los pacientes con hemofilia presentaron menor rango de movimiento secundario a eventos de hemartrosis, por lo que en esta población es prioritario su integración a programas de rehabilitación física.

Palabras clave: hemofilia, hemartrosis, fuerza muscular.

Capítulo II. Marco teórico.

1. Marco teórico

La hemofilia A es una enfermedad hemorrágica con un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, en la cual existe una deficiencia del factor VIII de la coagulación. El tratamiento de esta enfermedad consiste en el reemplazo periódico del factor deficiente [1] .

La hemartrosis es la manifestación clínica más frecuente de la hemofilia severa, la cual es dolorosa, incapacitante e incrementa los costos de la atención. Cuando el sangrado ocurre de manera repetitiva en la misma articulación, esta parece ser seleccionada por el organismo como una articulación blanco, la cual será afectada en una mayor proporción que el resto. Esto lleva a un estado de sinovitis crónica, lo cual desencadena un estado de destrucción secundario a mecanismos mecánicos y enzimáticos, que pueden ocasionar daño articular irreversible [2].

En pacientes pediátricos con hemofilia se ha descrito una relación entre la función física, la severidad de la enfermedad y la frecuencia de las hemorragias [4]. La articulación de la rodilla involucrada en pacientes con hemofilia tienen una fuerza disminuida del cuádriceps comparados con pacientes sanos [5].

La medición de la fuerza muscular con un dinamómetro isocinético se ha demostrado ser confiable en pacientes pediátricos [4]. El entrenamiento isocinético

es seguro en niños con hemofilia y aumenta la fuerza muscular, reduce el dolor y mejora la movilidad [6]. La función sensitiva también se encuentra afectada secundario al dolor crónico en la extremidad afectada, lo cual compromete la capacidad propioceptiva y el equilibrio [7].

El trauma articular conduce a la inhibición muscular artrogénica la cual contribuye a la disminución de la fuerza muscular, incluso en la extremidad contralateral [8]. La fuerza muscular en niños está influenciada por la masa muscular, talla y edad [9]. Existe un consenso a favor de la práctica de deportes y del ejercicio físico en personas con hemofilia, se han descrito múltiples propuestas de intervenciones con beneficios potenciales como mejorar la condición física, prevención de patologías musculoesqueléticas y disminución de la necesidad de rehabilitación [10].

Una de las causas de la disminución de la fuerza muscular en pacientes con hemofilia son los periodos frecuentes de reposo e inactividad física, en los periodos de recuperación de episodios de hemartrosis [3].

2. Antecedentes

En pacientes jóvenes con hemofilia que no son físicamente activos, se ha demostrado que disminuye la fuerza muscular en las extremidades inferiores, comparados con controles sanos que realizan la misma cantidad de actividad física [11]. Se ha reportado una relación significativa entre la fuerza muscular y la frecuencia de los episodios de hemartrosis [4].

Las extremidades superiores e inferiores deben ser ejercitadas desde etapas tempranas de la vida, para disminuir la pérdida de fuerza muscular y la limitación del arco de movimiento [12]. Se ha demostrado que episodios agudos de actividad física incrementan los niveles circulantes de Factor VIII, mejorando la coagulación en pacientes con hemofilia leve [7].

La disminución de la fuerza muscular del cuádriceps condiciona inestabilidad de la articulación de la rodilla, lo cual produce más eventos de hemartrosis [8]. La literatura existente sugiere que el ejercicio dinámico de baja intensidad, isocinético o isométrico incrementa la fuerza muscular en pacientes con hemofilia, sin reportar hemartrosis secundaria al ejercicio o aumento del dolor [13].

3. Planteamiento del problema

Debido a las frecuentes hemorragias intraarticulares, pacientes con hemofilia sufren limitaciones de sus actividades físicas desde etapas tempranas de la vida, lo cual condiciona limitaciones funcionales y un estilo de vida sedentario [14].

4. Justificación

La fuerza muscular isométrica es menor en personas con hemofilia que en controles sanos, comparando ambas piernas y cada pierna individualmente [15]. Con episodios múltiples de hemartrosis en un periodo corto de tiempo, la articulación se convierte en inestable y es propensa de generar hemorragias espontáneas aún sin traumatismo u otro desencadenante [2].

Programas estructurados de ejercicio ajustados para esta población generan aumento de la fuerza muscular, balance y resistencia. Es importante integrar programas deportivos terapéuticos dentro del tratamiento integral en personas con hemofilia de manera temprana [16].

5. Pregunta de investigación

¿Los pacientes adolescentes con hemofilia A tienen disminución en la fuerza muscular de sus rodillas comparados con adolescentes sanos?.

Capítulo III. Objetivos

Objetivo principal

Analizar las variables isocinéticas de miembros inferiores (torque máximo, relación cuádriceps – isquiosurales) de pacientes adolescentes con hemofilia A y compararlo con adolescentes sanos.

Objetivos específicos

- Determinar el estado de daño articular con el *Haemophilia joint health score* previo a la evaluación isocinética.
- Comparar las mediciones isocinéticas con la severidad de la hemofilia y episodios previos de hemartrosis.

Capítulo IV. Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio comparativo, transversal y prospectivo.

Lugar de trabajo

Clínica de Hemofilia, Departamento de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey Nuevo León.

Cálculo de muestra

Se realizó un estudio poblacional que incluirá a todos los pacientes adolescentes con diagnóstico de Hemofilia A, tratados en la clínica de hemofilia del departamento de Hematología Pediátrica UANL.

Población de estudio

El estudio se llevó a cabo en pacientes adolescentes de 12 a 16 años con diagnóstico de hemofilia A, quienes son tratados en la clínica de hemofilia del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes masculinos de 12 a 16 años con diagnóstico de hemofilia A que reciben tratamiento en el servicio de Hematología Pediátrica UANL.

Criterios de exclusión

En los casos, se excluyeron del estudio a pacientes que no aceptaron participar en el mismo o firmar el consentimiento y asentimiento informado, así como aquellos con antecedente de hematrosis en los últimos 3 meses. En los controles, se excluyeron a los adolescentes con antecedentes personales quirúrgicos o traumáticos en miembros inferiores, así como deportistas de alto rendimiento.

Variables Cuantitativas:

- Edad: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.
- Peso: cantidad de kilogramos de peso de un individuo.
- Talla: Cantidad de centímetros de altura de un individuo.
- Edad al diagnóstico: Años cumplidos al momento del diagnóstico hemofilia A.
- Severidad de la hemofilia: De acuerdo del porcentaje de la actividad del factor VIII se clasifica como leve (<5 - 40%), moderado (1-5%), severo (<1%)
- Episodio de hemartrosis: Número de eventos de sangrados intraarticulares desde su diagnóstico.

- Torque máximo en piernas: Cantidad de fuerza que causa un efecto de rotación sobre un eje.

Procedimiento

Se reclutaron 12 pacientes con diagnóstico de hemofilia A entre diciembre 2021 a julio 2023 en la clínica de Hemofilia del Departamento de Hematología Pediátrica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” (Monterrey, México). Se incluyeron como controles 12 participantes sanos con un peso, talla y edad similar. Para determinar el estado de afectación articular se realizará el *Haemophilia joint health score* (HJHS). La valoración isocinética se llevará a cabo por el mismo médico especialista en Medicina del Deporte y Rehabilitación mediante un dinamómetro isocinético BIODEX System 4 Pro (New York, EEUU), posterior a 10 minutos de calentamiento muscular con una bicicleta estacionaria, se sentarán en con un ángulo de cadera de 90°, el tronco y pelvis se estabilizarán con cinturones. El torque isocinético relativo de la rodilla se cuantificará usando Nm/kg, la relación H/Q a 180° se calculará dividiendo el torque máximo de los isquiosurales durante la flexión entre el torque máximo del cuádriceps durante la extensión.

Análisis estadístico

El plan de análisis estadístico se realizará en dos fases en la versión 25 del programa SPSS® (Chicago, Illinois, EEUU) para Windows 8.1.

En el análisis de tipo descriptivo se expresarán números absolutos y frecuencia porcentual, para las variables categóricas. Las variables cuantitativas, serán expresadas con media, \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartil, dependiendo de la distribución (normal o no normal). Para el análisis de la distribución de las variables, se usará la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el análisis comparativo, se utilizará la prueba de Chi Cuadrada para variables categóricas. Para las variables cuantitativas, se utilizará, dependiendo de la distribución de las variables, la prueba de T de Student o ANOVA, para variables con distribución normal, U de Mann-Withney o Kruskal-Wallis para variables con distribución anormal. Se utilizará un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Riesgos y beneficios

Conforme al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Título 2°, Capítulo 1°, Artículo 17, Fracción I, el riesgo de ésta investigación fue considerada como investigación de riesgo mínimo ya que en el estudio se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo

y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, patológicas o sociales de los individuos; además no se realizó en una población vulnerable debido a que la información se obtuvo del expediente clínico de los sujetos.

Aspectos éticos

1. Se garantizó que este estudio tuviera apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, lo que brindó mayor protección a los sujetos del estudio.

2. Conforme al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Título 2°, Capítulo 1°, Artículo 17, Fracción I, el riesgo de ésta investigación fue considerada como investigación sin riesgo ya que en el estudio se emplean técnicas y métodos de investigación documental prospectivo y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, patológicas o sociales de los individuos; además no se realizó en una población vulnerable debido a que la información se obtuvo del expediente clínico de los sujetos a investigar.

3. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, Buenas Prácticas Clínicas y se llevó a cabo en plena conformidad con los siguientes Principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.

b. El protocolo fue sometido a evaluación por el Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

c. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.

d. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmaron una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que garantice reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física, mental y su personalidad.

e. Este protocolo se habría suspendido si se comprueba que los riesgos superan los posibles beneficios.

f. La publicación de los resultados de esta investigación preservará la exactitud de los resultados obtenidos.

g. Tomando en cuenta el Artículo 23 del Capítulo 1º, Título 2º del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, cada posible participante fue informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios, posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio pudo acarrear.

h. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nüremberg, y el Informe Belmont.

Capítulo V. Resultados

Se incluyeron 12 pacientes con hemofilia, pareados con 12 sujetos sanos del mismo grupo etario, en una proporción 1 a 1.

La edad media de los pacientes con hemofilia (14.2 años) no fue significativamente diferente a la de los sujetos sanos (14.3 años, $P=0.964$). No encontramos diferencias significativas en el peso, talla e IMC de los participantes (tabla 1).

De los pacientes con hemofilia, se documentó hemofilia leve en 4 (33%), moderada en 1 (9%) y severa en 7 (58%). Además, 3 (25%), 2 (17%) y 5 (41%) presentaron uno a dos, tres a cuatro, 5 o más eventos de hemartrosis en su vida, respectivamente, y 2 (17%) nunca lo han presentado (tabla 2).

Encontramos como hallazgos que de los pacientes con hemofilia, 1 (8.3%) y 2 (16.7%) presentaron atrofia muscular de la rodilla derecha e izquierda, respectivamente; 1 (8.3%) y 1 (8.3%) crepitantes al movimiento en la rodilla derecha e izquierda, respectivamente; 2 (16.7%) limitación a la flexión en la rodilla izquierda; y 1 (8.3%) disminución de la fuerza de la rodilla izquierda. Ningún participante sano presentó alteraciones clínicas en la exploración (tabla 3).

De manera general, encontramos una disminución de torque máximo clínicamente significativo a 180° de flexión izquierda en la población con hemofilia A comparado

con los sujetos sanos (38.7 vs. 60.6 Nm/kg, $P=0.073$) sin significancia estadística. No encontramos diferencias en el resto de las mediciones (tabla 4).

El puntaje en el Haemophilia Joint Health Score de acuerdo a severidad de la hemofilia demostró un mayor puntaje que correlaciona con mayor compromiso articular en pacientes con hemofilia severa (4), moderado (1) y leve (0) (tabla 5).

Capítulo VI. Discusión

La hemofilia ha sido reconocida como la más grave entre los trastornos hereditarios de la coagulación de la sangre desde principios del milenio. El daño articular es el sello distintivo de la enfermedad. A pesar de su frecuencia y gravedad, la fisiopatología de la enfermedad articular inducida por sangre sigue siendo oscura. Aunque el sangrado en la articulación es la provocación final, se desconoce el estímulo dentro de la sangre que incita el proceso y los mecanismos por los cuales el sangrado en una articulación produce inflamación sinovial (sinovitis) y cartílago y destrucción ósea (artropatía) (17).

Los problemas articulares de los pacientes hemofílicos comienzan en la infancia. Estos incluyen hemartrosis recurrentes, sinovitis crónica, deformidades en flexión, hipertrofia de las epífisis de crecimiento, daño al cartílago articular y artropatía hemofílica. Las articulaciones más comúnmente afectadas son el tobillo, la rodilla, el codo y la cadera. Las hemartrosis tienden a persistir a pesar de las propiedades de reabsorción de la membrana sinovial que eventualmente se vuelve hipertrófica y más propensa a lesionarse, lo que lleva a un círculo vicioso de sangrado, sinovitis y más sangrado. El dolor provoca deformidades en flexión en las articulaciones afectadas, primero corregibles, pero luego fijas. La reacción hiperémica a la hemartrosis produce hipertrofia de las epífisis de crecimiento. Esto suele ser asimétrico y produce una deformidad en valgo en la articulación afectada. Ambos

factores conducen al daño del cartílago articular, que evoluciona hacia la destrucción de la articulación, lo que se conoce como artropatía hemofílica (18,19).

Con la finalidad de examinar el grado de discapacidad en la fuerza muscular que presentan los pacientes con hemofilia, comparado con sujetos sanos, llevamos a cabo este estudio, cuyo objetivo fue analizar las variables isocinéticas de miembros inferiores de pacientes adolescentes con hemofilia A y compararlo con adolescentes sanos.

Encontramos, de manera no significativa pero importante, mayor frecuencia de hallazgos clínicos de alteraciones en las rodillas de pacientes con hemofilia, con mayor frecuencia de atrofia muscular, crepitación, limitación a la flexión y disminución de la fuerza muscular en pacientes con hemofilia, comparado con sujetos sanos, en una edad en la que dichas alteraciones no deberían estar presentes.

Además, documentamos una disminución de torque máximo a 60° de flexión izquierda y a 180° de flexión izquierda en pacientes con hemofilia, al compararlos con sujetos sanos, lo que demuestra que los pacientes con hemofilia tienden a desarrollar menor fuerza muscular, lo cual puede ser asociada a su condición y a las implicaciones musculoesqueléticas que conlleva la enfermedad.

Tat et al. llevaron a cabo un estudio con el objetivo fue evaluar la salud de las articulaciones en niños con hemofilia e investigar los efectos de la hemartrosis en el sistema musculoesquelético. Ellos encontraron por examen físico, hallazgos de artropatía en 29 articulaciones de rodilla, 19 de codo y 18 de tobillo. La mediana del ángulo de flexión del lado afectado fue de 120°, 122° y 12° para la rodilla, el codo y el tobillo y las pérdidas de extensión de estas articulaciones fueron de 5°, 7° y 0, respectivamente. Los autores documentaron que la fuerza de los músculos flexores y extensores disminuyó significativamente en 11 pacientes con hemofilia con artropatía unilateral del codo en comparación con el lado no artropático, y que en 15 pacientes con hemofilia con artropatía unilateral de tobillo, hubo disminución de la fuerza muscular extensora (flexores plantares). Los autores también observaron que la fuerza muscular de los flexores/extensores del codo y los extensores del tobillo se redujeron significativamente en comparación con el lado no artropático. Con esto, Tat et al. concluyeron que la hemartrosis puede causar una mayor pérdida de fuerza muscular en la extremidad superior que en la extremidad inferior (20). Sin embargo, la limitante del estudio fue la falta de inclusión de controles sanos, siendo los pacientes sus propios controles.

En otro estudio de Falk et al., con la finalidad de evaluar la fuerza muscular y la potencia anaeróbica en niños pequeños con hemofilia en comparación con niños controles sanos, se encontró que los controles fueron consistentemente más fuertes que los niños con hemofilia en todas las medidas de fuerza dinámica. Además, la

potencia anaeróbica media también fue mayor en los controles en las extremidades superiores e inferiores. La fuerza de las extremidades superiores e inferiores, así como la potencia anaeróbica, aumentaron con la edad en los controles, pero no en los pacientes con hemofilia. Ellos aplicaron el Cuestionario de ejercicio de tiempo libre de Godin, en donde documentaron que los niños con hemofilia eran mucho menos activos, especialmente en actividades intensas, en comparación con los controles sanos. De esta manera, se concluye que los niños y adolescentes con hemofilia se caracterizan por una menor fuerza muscular y potencia anaeróbica en comparación con los controles de la misma edad. Esto puede estar relacionado con su menor actividad en el tiempo libre (21). Esta puede ser una de las razones por las que comenzamos a encontrar tendencias de hallazgos de disminución de fuerza en nuestros casos y controles, y la razón por la que comenzamos a ver hallazgos patológicos musculoesqueléticos de las rodillas de los pacientes con hemofilia que no están presentes en ninguno de nuestros controles sanos.

Existen pocos estudios que han evaluado el grado de fuerza muscular de los pacientes con hemofilia, lo cual limita mucho la discusión. Sin embargo, está bien establecido que la terapia físico se asocia con mejores resultados musculoesqueléticos en los pacientes con hemofilia.

De acuerdo con la revisión sistemática de Chen et al., se ha encontrado que la terapia física es efectiva para reducir el dolor, aumentar el rango de movimiento

articular y mejorar la salud de las articulaciones, así como mejorar la fuerza muscular y la movilidad en pacientes con hemofilia (22).

Por su parte, Kargarfard et al. encontraron que, tras evaluar el efecto de un período de terapia de ejercicios acuáticos sobre la fuerza muscular y el rango de movimiento de las articulaciones en pacientes con hemofilia, la fuerza de los músculos alrededor de la articulación de la rodilla (para realizar movimientos de extensión y flexión) aumentó significativamente en el grupo de casos mientras que el grupo de control experimentó una reducción significativa de la fuerza en la pierna izquierda, pero en la pierna derecha se observó un cambio notable. Ellos vieron que el rango de movimiento en todas las articulaciones mejoró en el grupo de casos, mientras que el grupo de control no mejoró significativamente. Con sus resultados, los autores mostraron que la terapia de ejercicios acuáticos puede ser un método útil para mejorar la fuerza y el rango de movimiento de las articulaciones en pacientes con hemofilia a fin de mejorar su funcionamiento diario y su calidad de vida (23).

En otro estudio de Eid et al., se valoró el efecto del programa de ejercicios aeróbicos y de resistencia sobre la densidad mineral ósea, la fuerza muscular y la capacidad funcional en niños con hemofilia. Se observó una mejora significativa en la densidad mineral ósea, la fuerza de los extensores y flexores de la rodilla y la capacidad funcional en el grupo de estudio al comparar las mediciones previas y posteriores al tratamiento. También hubo una mejora significativa en la capacidad funcional del grupo de control y se observó diferencia significativa entre ambos

grupos al comparar las medidas post tratamiento a favor del grupo de estudio. Con base en los datos obtenidos, se puede concluir por parte de los autores que el programa de entrenamiento de ejercicios aeróbicos y de resistencia es efectivo para aumentar la densidad mineral ósea, la fuerza muscular y la capacidad funcional en niños con hemofilia (24).

Capítulo VII. Conclusión

Nuestros resultados son compatibles con lo encontrado por varios autores, donde se demuestra que los pacientes con hemofilia presentaron menor rango de movimiento, lo cual puede deberse al sedentarismo al que son impuestos por su condición (miedo a complicaciones y secuelas, falta de programas rehabilitación, desconocimiento sobre la realización de ejercicio, etc), así como el antecedente de hemartrosis y la falta de disponibilidad de tratamiento profiláctico efectivo.

Una de las limitantes importantes de nuestro estudio es la pequeña cantidad de pacientes y controles que se incluyeron en el estudio, lo cual dificulta mucho la realización de conclusiones más definidas y claras, y la capacidad para extrapolar los datos. Sin embargo, con los datos que tenemos, podemos observar tendencias grandes importantes que podrían ser conclusivas con un mayor tamaño de muestra.

En general, parece ser que los pacientes con hemofilia presentan menor fuerza muscular en miembros inferiores, así como mayor frecuencia de datos clínicos alterados a la exploración de rodilla, lo cual puede ser prevenido o mejorado con mejor educación al paciente y la familia, el acceso al factor XIII y manejo de los inhibidores, así como el acceso a programas de rehabilitación y acondicionamiento físico.

Capítulo VIII. Referencias

- [1] D. M. Dimichele, “Inhibitor treatment in haemophilias A and B: Inhibitor diagnosis,” *Haemophilia*, vol. 12, no. SUPPL. 6, pp. 37–42, 2006, doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01364.x.
- [2] K. Mulder and A. Llinás, “The target joint,” *Haemophilia, Suppl.*, vol. 10, no. 4, pp. 152–156, 2004, doi: 10.1111/j.1365-2516.2004.00976.x.
- [3] A. Brunner *et al.*, “Quadriceps strength, inter-extremity difference (IED) and joint status in adult persons with severe haemophilia in different age stages,” *Haemophilia*, vol. 19, no. 2, pp. 267–274, 2013, doi: 10.1111/hae.12034.
- [4] D. Stephensen, W. I. Drechsler, and O. M. Scott, “Outcome measures monitoring physical function in children with haemophilia: A systematic review,” *Haemophilia*, vol. 20, no. 3, pp. 306–321, 2014, doi: 10.1111/hae.12299.
- [5] A. Fouasson-Chailloux *et al.*, “Isokinetic knee strength deficit in patients with moderate haemophilia,” *Haemophilia*, vol. 27, no. 4, pp. 634–640, 2021, doi: 10.1111/hae.14279.
- [6] R. Tiktinsky, B. Falk, M. Heim, and U. Martinovitz, “The effect of resistance training on the frequency of bleeding in haemophilia patients: A pilot study,” *Haemophilia*, vol. 8, no. 1, pp. 22–27, 2002, doi: 10.1046/j.1365-2516.2002.00575.x.
- [7] B. Koch, N. L. C. Luban, F. M. Galioto, M. E. Rick, D. Goldstein, and J. F. Kelleher, “Changes in coagulation parameters with exercise in patients with classic hemophilia,” *Am. J. Hematol.*, vol. 16, no. 3, pp. 227–233, 1984, doi: 10.1002/ajh.2830160304.
- [8] J. M. Hart, B. Pietrosimone, J. Hertel, and C. D. Ingersoll, “Quadriceps activation following knee injuries: A systematic review,” *J. Athl. Train.*, vol. 45, no. 1, pp. 87–97, 2010, doi: 10.4085/1062-6050-45.1.87.
- [9] M. Wiggin, K. Wilkinson, S. Habetz, J. Chorley, and M. Watson, “Percentile

values of isokinetic peak torque in children six through thirteen years old,” *Pediatr. Phys. Ther.*, vol. 18, no. 1, pp. 3–18, 2006, doi: 10.1097/01.pep.0000202097.76939.0e.

- [10] M. Gomis, F. Querol, J. E. Gallach, L. M. González, and J. A. Aznar, “Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: A systematic review,” *Haemophilia*, vol. 15, no. 1, pp. 43–54, 2009, doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01867.x.
- [11] B. Falk *et al.*, “Bone properties and muscle strength of young haemophilia patients,” *Haemophilia*, vol. 11, no. 4, pp. 380–386, 2005, doi: 10.1111/j.1365-2516.2005.01116.x.
- [12] N. M. Tat, A. M. Tat, F. Can, B. Antmen, and A. F. Öner, “Muscle strength and joint health in children with hemophilia: A cross-sectional study,” *Turk. J. Pediatr.*, vol. 62, no. 4, pp. 606–613, 2020, doi: 10.24953/turkjped.2020.04.010.
- [13] B. Wagner *et al.*, “The effect of resistance exercise on strength and safety outcome for people with haemophilia: A systematic review,” *Haemophilia*, vol. 26, no. 2, pp. 200–215, 2020, doi: 10.1111/hae.13938.
- [14] E. Sherlock, J. S. O’Donnell, B. White, and C. Blake, “Physical activity levels and participation in sport in Irish people with haemophilia,” *Haemophilia*, vol. 16, no. 1, pp. 202–209, 2010, doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02111.x.
- [15] T. Hilberg, M. Herbsleb, H. H. W. Gabriel, D. Jeschke, and W. Schramm, “Proprioception and isometric muscular strength in haemophilic subjects,” *Haemophilia*, vol. 7, no. 6, pp. 582–588, 2001, doi: 10.1046/j.1365-2516.2001.00563.x.
- [16] B. Runkel, D. Czepa, and T. Hilberg, “RCT of a 6-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia – Improvement of physical fitness,” *Haemophilia*, vol. 22, no. 5, pp. 765–771, 2016, doi: 10.1111/hae.12957.
- 17. L. A. Valentino, N. Hakobyan, C. Enockson *et al.*, “Exploring the biological basis of haemophilic joint disease: experimental studies,” *Haemophilia*, vol. 18, no. 3, pp.

310-318, 2012

18. E. C. Rodríguez-Merchan, "Aspects of current management: orthopaedic surgery of haemophilia," *Haemophilia*, vol. 18, no. 1, pp. 8-16, 2012.
19. E. C. Rodríguez-Merchán, "Effects of hemophilia on articulations of children and adults," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, no. 328, pp. 7-13, 1996.
20. Tat, Necati Muhammed et al. "Muscle strength and joint health in children with hemophilia: a cross-sectional study." *The Turkish journal of pediatrics* vol. 62,4 (2020): 606-613.
21. Falk, B et al. "Anaerobic power and muscle strength in young hemophilia patients." *Medicine and science in sports and exercise* vol. 32,1 (2000): 52-7.
22. Chen, Chien-Min et al. "Effects of Physical Therapy on Joint Pain, Joint Range of Motion, Joint Health, Strength, and Mobility in Patients with Hemophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis." *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 10.1097/PHM.0000000000002212. 20 Feb. 2023,
23. Kargarfard, Mehdi et al. "The Effect of Aquatic Exercise Therapy on Muscle Strength and Joint's Range of Motion in Hemophilia Patients." *International journal of preventive medicine* vol. 4,1 (2013): 50-6.
24. Eid et al. "Effect of resistance and aerobic exercises on bone mineral density, muscle strength and functional ability in children with hemophilia". *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, vol. 15, no. 2, pp. 139-147, 2014.

Capítulo IX. Anexos

Anexo 1. Tablas

Tabla 1. Edad y antropometría de los participantes.

Variable	Pacientes	Sanos	P
----------	-----------	-------	---

Edad (años)	14.2 (13 - 16)	14.3 (14-16)	0.964
Peso (kg)	61.5 (45.9 - 84.8)	62.4 (37.1 - 93.8)	0.523
Talla (cm)	165.6 (153 - 177)	166.6 (150 - 175)	0.953
IMC (kg/m2)	22.3 (20.1 - 26.3)	21.1 (15.8 - 31.8)	0.824

-

Tabla 2. Gravedad de la hemofilia y eventos de hemartrosis.

Variable	
Gravedad de hemofilia	-

Leve	4 (33%)
Moderada	1 (9%)
Severa	7 (58%)
Eventos de hemartrosis	-
Ninguno	2 (17%)
Uno a dos	3 (25%)
Tres a cuatro	2 (17%)
Cinco o mas	5 (41%)

Tabla 3. Hallazgos clínicos de los pacientes y sujetos sanos

Variable	Pacientes	Sanos	P
Rodilla derecha	Pacientes	Sanos	P
Inflamación	0 (0%)	0 (0%)	

Atrofia muscular	1 (8.3%)	0 (0%)	0.398
Crepitantes al movimiento	1 (8.3%)	0 (0%)	0.398
Limitación a la flexión	0 (0%)	0 (0%)	-
Limitación a la extensión	0 (0%)	0 (0%)	-
Dolor articular	0 (0%)	0 (0%)	-
Disminución de fuerza	0 (0%)	0 (0%)	-
Rodilla izquierda	-		
Inflamación	0 (0%)	0 (0%)	-
Atrofia muscular	2 (16.7%)	0 (0%)	0.215
Crepitantes al movimiento	1 (8.3%)	0 (0%)	0.398
Limitación a la flexión	2 (16.7%)	0 (0%)	0.215
Limitación a la extensión	0 (0%)	0 (0%)	-
Dolor articular	0 (0%)	0 (0%)	-
Disminución de fuerza	1 (8.3%)	0 (0%)	0.398

Tabla 4. Torque máximo en pacientes con hemofilia y sanos.

Torque máximo	Pacientes	Controles	P
60° extensión derecha	113.2 (36.9)	118.9 (35.1)	0.703
60° extensión izquierda	104.2 (44.0)	121.6 (34.3)	0.292
60° flexión derecha	54.6 (19.9)	64.4 (22.3)	0.272
60° flexión izquierda	53.1 (16.8)	64.9 (19.8)	0.129
180° extensión derecha	81.7 (25.7)	91.5 (21.9)	0.328
180° extensión izquierda	71.9 (30.9)	91.0 (19.8)	0.086
180° flexión derecha	45.5 (18.0)	50.4 (13.7)	0.468
180° flexión izquierda	39.2 (18.5)	48.4 (13.6)	0.179

Tabla 5. Puntaje en el Haemophilia Joint Health Score.

Severidad	N	Puntaje
Leve	4	0 (0)
Moderada	1	1 (1)
Severa	7	4 (1 – 7)

Anexo 2. Aprobación del Comité de Ética en Investigación



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DRA. LAURA VILLARREAL MARTÍNEZ
Investigador Principal
Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente.-

Estimada Dra. Villarreal:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI22-00132** con fecha del **27 de abril del 2022**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso I, 102, 109 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con los aspectos éticos necesarios para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Titulado "Medición de fuerza muscular en las rodillas de pacientes adolescentes con Hemofilia A "

De igual forma el (los) siguiente(s) documento(s):

- Protocolo en extenso, versión 1.2 de fecha Mayo 2022
- Formato de consentimiento informado para padres, Versión 1.3 de fecha Mayo 2022
- Formato de asentimiento informado, Versión 1.0 de fecha Abril 2022

Por lo tanto usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Departamento de Pediatría** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **PE22-00011** La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **20 de mayo del 2023**.

Participando además el Dr. Rodrigo García Pérez como **tesista**, Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos, Dr. med. Oscar Salas Fraire, Dra. Karina Salas Longoria, Dr. José Ángel Garza Cantú y la Est. Paola Zamora Martínez como Co-Investigadores.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y seguridad de los sujetos en investigación.

El proyecto aprobado será revisado:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 818329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



Anexo 3. Aprobación del Comité de Investigación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DRA. LAURA VILLARREAL MARTÍNEZ
Investigador Principal
Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente.-

Estimada Dra. Villarreal:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI22-00132** con fecha del **27 de abril del 2022**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso II, 102, 111 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con la calidad técnica y el mérito científico para garantizar la correcta conducción que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Titulado "Medición de fuerza muscular en las rodillas de pacientes adolescentes con Hemofilia A "

De igual forma el (los) siguiente(s) documento(s):

- Protocolo en extenso, versión 1.2 de fecha Mayo 2022

Por lo tanto usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Departamento de Pediatría** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **PE22-00011** La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **20 de mayo del 2023**.

Participando además el Dr. Rodrigo García Pérez como **tesista**, Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos, Dr. med. Oscar Salas Fraire, Dra. Karina Salas Longoria, Dr. José Ángel Garza Cantú y la Est. Paola Zamora Martínez como Co-Investigadores.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar la calidad de los datos generados durante la conducción del proyecto.

El proyecto aprobado será revisado:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte calidad técnica, el mérito científico y/o en la conducción del estudio.
3. Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

