

Hemofilia y osteoporosis

Claudia Lucía Sossa Melo, MD*¹
María Helena Solano, MD^{††}
Edwin Antonio Wandurraga, MD^{†††}

Sara Inés Jiménez Sanguino, MD*
Hernán Darío Galvis Cárdenas, MD*
Carlos Andrés Pérez Martínez, MD*

Resumen

Una relación entre la hemofilia y la osteoporosis ha sido sugerida, lo cual ha conducido a la iniciativa de realizar tanto revisiones como estudios acerca de este tema. Las hemofilias son un trastorno de la coagulación hereditario, causado por deficiencia o defecto en la actividad coagulante de los factores VIII (hemofilia A) y IX (hemofilia B). La hemartrosis o hemorragia dentro de las articulaciones representa entre el 65-80% de todas las hemorragias en hemofílicos y determinan en gran parte el deterioro en la calidad de vida por su curso crónico e incapacitante. La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por compromiso de la resistencia ósea que aumenta el riesgo de fractura. La hemofilia y la osteoporosis tienen varios aspectos en común: ambas enfermedades están acompañadas de dolor crónico, invalidez, pérdida de la independencia, aumento de la mortalidad y tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes. La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en la población mayor, con alcances socioeconómicos importantes. No obstante, las hemofilias son menos comunes, pero los costos de su tratamiento global son más elevados. Aparte de estas obvias similitudes entre la hemofilia y la osteoporosis, se considera que hay una fuerte relación entre estas dos entidades más que la que se suponía antes, y los pacientes con hemofilia severa y artropatía hemofílica tienen mayor riesgo de tener un pico de masa ósea bajo. La hemofilia está asociada a varios factores que predicen un pico de masa ósea bajo y, ciertos de estos factores, también pueden predecir un aumento en la pérdida de la masa ósea; sin embargo, aún no se ha demostrado que la pérdida ósea sea mayor en hemofílicos más que en los controles sanos, ni el grado en el cual el pico de masa ósea baja confiere un aumento en el riesgo de fractura. Se necesitan estudios prospectivos antes de establecer guías acerca de la prevención o tratamiento de la osteoporosis en hemofílicos, las cuales no pueden solamente basarse en el resultado de la densitometría ósea (DMO) aislada. [Sossa CL, Solano MH, Wandurraga EA, Jiménez SI, Galvis HD, Pérez CA. Hemofilia y osteoporosis. *MedUNAB* 2008; 11: 218-224].

Palabras clave: Hemofilia, Osteopenia, Osteoporosis, Artropatía hemofílica.

Summary

A relationship between haemophilia and osteoporosis has been suggested. This association has driven an initiative to do literature reviews and clinical trials. Haemophilia is a disease characterized by inherited coagulation disorders caused by factor VIII (haemophilia A) and factor IX (haemophilia B) defect or deficiency. Haemarthrosis or bleeding inside the articulation represents between 65 and 80% of all bleeding episodes in haemophiliacs and cause a decrease in the quality of life because of the chronic and incapacitating properties. Osteoporosis is a bone disease characterized by a progressive decrease in bone quality and increase in the fracture risk. Haemophilia and osteoporosis have various common features; both diseases are associated with chronic pain, disability, lost of independency, increase in mortality and a negative impact in the quality of life. Osteoporosis is a bone metabolic disease more often presented in the elder population with a high socioeconomic burden. Even that haemophilia is a less frequent disease than osteoporosis the cost of treatment is more expensive than osteoporosis. It has been described that patients with severe haemophilia and haemophilic arthropathy are at risk of a low bone mass peak; however currently there has not been confirmed by clinical trials that haemophilic patients have a higher risk of fractures and decreased bone mass than healthy controls, and more prospective trials are needed before conclusions to develop clinical guidelines. [Sossa CL, Solano MH, Wandurraga EA, Jiménez SI, Galvis HD, Pérez CA. Haemophilia and osteoporosis. *MedUNAB* 2008; 11: 218-224].

Key words: Haemophilia, Osteoporosis, Haemophilic arthropathy.

* Centro de Cáncer y Enfermedades Hematológicas Virgilio Galvis Ramírez, Clínica Carlos Ardila Lülle, Bucaramanga, Colombia.

¹ Profesor Asociado, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

^{††} Profesor Asociado, Programa de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

^{†††} Estudiante, Programa de Especialización en Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dra. Sossa, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Calle 157 # 19-55, Cañaveral Parque, Bucaramanga, Colombia. E-mail: claudiasossa@gmail.com

Artículo recibido: junio 23 de 2008; aceptado: septiembre 28 de 2008.

Introducción

La hemofilia y la osteoporosis tienen varias semejanzas: ambas enfermedades están acompañadas de dolor crónico, invalidez, pérdida de la independencia, mala calidad de vida y aumento de la mortalidad. La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en la población mayor, con implicaciones socioeconómicas importantes y aunque la hemofilia es menos frecuente, los costos del tratamiento global de los pacientes con hemofilia son marcadamente elevados. Aparte de estas similitudes entre la hemofilia y la osteoporosis, se considera actualmente la existencia de una relación fuerte entre estas dos entidades, y ha sido sugerido que los pacientes con hemofilia severa y artropatía hemofílica, con pérdida de la movilidad presentan mayor probabilidad de presentar osteopenia y osteoporosis, al igual que los pacientes hemofílicos con alteración del metabolismo hepático por hepatitis crónicas, con mayor riesgo de fractura por fragilidad ósea y degeneración articular.

Dadas las implicaciones que tienen ambos desórdenes, no únicamente en los pacientes sino también desde el punto de vista socioeconómico y la existencia de pocos datos en la literatura, consideramos que el sistema de salud en general y los pacientes deben informarse al respecto y trabajar en la prevención y en la intervención de la osteoporosis en niños y jóvenes con hemofilia.

En este artículo de revisión presentamos información general sobre la hemofilia y la osteopenia/osteoporosis, y un acercamiento a la prevención de la osteopenia/osteoporosis en hemofílicos y su tratamiento.

Las hemofilias

Las hemofilias son un trastorno de la coagulación hereditario ligado al cromosoma X causado por deficiencia o defecto en la actividad coagulante de los factores VIII (hemofilia A) o IX (hemofilia B). Ocupa el segundo lugar dentro de los desórdenes heredados de la coagulación, con una prevalencia que se estima entre 1 en 10,000 hasta 1 en 20,000 personas.¹ La hemofilia A afecta a uno de cada 5,000-10,000 varones, mientras que la hemofilia B lo hace en uno de cada 30,000.¹ Los síntomas dependen en gran parte de los niveles de actividad del factor de coagulación afectado, por lo que se clasifican según la concentración de factor VIII plasmático en severa (<1%), moderada (entre 1 y 5%) y leve 5 y 40%.² Se estima que la mortalidad en pacientes con hemofilia no infectados por VIH es 2.9 veces mayor que en la población general (intervalo de confianza del 95% 2.37 a 3.05); la expectativa de vida en pacientes con hemofilia severa es de 63 años, mientras que con hemofilia moderada o leve es de 73 años.³

La hemartrosis representa cerca del 65-80% de todas las hemorragias en hemofílicos y determina en gran parte el deterioro en la calidad de vida por su curso crónico e

incapacitante.⁴ El 90% de personas con hemofilia severa presentan episodios recurrentes de hemorragias en una o varias articulaciones, lo que lleva, finalmente, al desarrollo de artropatía degenerativa, siendo la rodilla la articulación más frecuentemente afectada hasta en un 50%, seguido por el codo y tobillo, este último con el 14.5% de las hemorragias intraarticulares.⁴

La fisiopatología de la artropatía hemofílica secundaria a hemartrosis recurrentes no está completamente entendida, pero se caracteriza por sinovitis inflamatoria y destrucción del cartilago. El depósito de hemosiderina en el tejido sinovial induce proliferación de la sinovial y neovascularización de la capa subsinovial, lo cual lleva a inflamación del tejido sinovial. Esta sinovial inflamada es altamente vascular y friable, siendo finalmente más susceptible a hemorragias adicionales ante mínimo estrés, entrando en un ciclo vicioso difícil de romper.⁵

El hierro parece jugar un papel importante en el desarrollo de la artropatía a través de la inducción de genes comprometidos en la proliferación celular y la estimulación de citoquinas inflamatorias.⁵ Estudios *in vitro* en los que se evalúa el efecto del hierro sobre el tejido sinovial han mostrado aumento dependiente de la dosis de la expresión de protooncogenes *c-myc* y proliferación sinovial; esta proliferación sinovial puede ser bloqueada usando ceramidas, las cuales inducen apoptosis.⁵ Estudios, tanto *in vivo* e *in vitro*, sugieren que la sangre puede ejercer un efecto tóxico más directo por inhibir la síntesis de los proteoglicanos. A medida que la sinovitis hipertrófica progresa, la articulación puede permanecer constantemente inflamada.⁵ La sinovial engrosada y la degeneración del cartilago conducen a erosión ósea que eventualmente termina en artropatía avanzada, rigidez articular, dolor crónico y severa limitación de los rangos de movimiento con discapacidad, disminución de la masa muscular, debilidad y osteopenia.⁵ Muchos pacientes experimentan enfermedad poliarticular y pueden desarrollar artropatía severa en una o ambas extremidades inferiores o superiores con mayor discapacidad y pésima calidad de vida.⁵ El número de episodios de sangrado requeridos para causar daño irreversible del cartilago articular es desconocido y probablemente es variable de paciente a paciente.⁵ La progresión a artropatía hemofílica también está influenciada por el tratamiento recibido para los episodios de hemartrosis y el reemplazo temprano del factor deficiente lleva a mejores resultados más que los tardíos o la ausencia de terapia.^{5,6}

Las hemartrosis se clasifican en agudas cuando se presentan en una articulación previamente sana y se desarrollan en pocas horas, haciendo que el paciente tome una posición de flexión antiálgica por el dolor, lo cual conduce a limitación para la movilización. La hemartrosis subaguda se asocia a una sinovitis previa o artropatía que persiste a pesar del tratamiento hematológico adecuado, el dolor es tolerable y se asocia a hipertrofia sinovial y disminución leve de la movilidad articular.⁷

Una vez se instauran los cambios degenerativos causados por la sinovitis, se genera la artropatía hemofílica, la cual presenta tres estadios radiológicos. La forma temprana se caracteriza por expansión de la cápsula articular, aumento de la densidad articular y osteopenia; en la moderada, hay disminución del espacio intraarticular, irregularidades subcondrales y formación de quistes; finalmente, en la severa, en la cual los cambios son similares a los de la osteoartritis, se presenta con esclerosis severa de la articulación y degeneración ósea.⁸

Osteoporosis

La osteoporosis y la hemofilia son dos entidades de gran impacto socioeconómico puesto que alteran la calidad de vida de los individuos; ambas enfermedades se acompañan de dolor crónico, invalidez, pérdida de la independencia y aumento de la mortalidad. Las fracturas causadas por la osteoporosis afectan a una de cada dos mujeres y a uno de cada cinco hombres por encima de los 50 años.⁹ En Estados Unidos ocurren en promedio 1.5 millones de fracturas secundarias a osteoporosis.¹⁰

La revisión de la literatura sobre las fracturas en hemofílicos muestra que hay muy poca información sobre la magnitud de este problema y la mayoría al tratamiento de estos casos, en la serie publicada por el centro de Mumbai (India), de 500 casos de pacientes hemofílicos severos revisados en un período de cinco años, 20 pacientes tenían fracturas de huesos largos (22 episodios).¹¹

Pico de masa ósea

La masa ósea es la cantidad de hueso que presenta una persona en su esqueleto en un momento determinado. La masa ósea aumenta durante la infancia y la adolescencia, hasta una fase de meseta (masa ósea máxima) alrededor de los 20 años de edad. La masa ósea máxima es determinada por numerosos factores, tales como, genéticos, nutricionales, peso corporal y actividad física (tabla 1). Un adolescente con peso y talla por encima del promedio tendrá generalmente un pico de masa ósea mayor, desarrollando un

Tabla 1. Determinantes del pico de masa ósea

Raza
Género femenino vs masculino
Desarrollo de la pubertad normal
Talla
Peso
Ingesta de calcio y vitamina D
Actividad física de resistencia
Enfermedades crónicas
Tabaquismo

Tabla 2. Algunos factores que aumentan la resorción ósea mediada por los osteoclastos y pérdida de hueso

Influencias genéticas
Bajos niveles de estrógenos en mujeres (menopausia, amenorrea hipotalámica)
Bajos niveles de testosterona en hombres
Tratamiento con corticoides
Hiperparatiroidismo
Baja ingesta de calcio y vitamina D
Hipercalciuria
Síndromes de malabsorción
Malignidad
Inmovilización
Pérdida de peso

esqueleto con huesos de diámetro proporcionalmente más amplios. A la inversa, un adolescente de baja talla tiene más probabilidad de alcanzar una masa ósea máxima inferior, desarrollando huesos largos que tienen un diámetro proporcionalmente más pequeño comparado con el promedio.¹²

Después de los 20 años, la masa ósea es relativamente constante en las mujeres, hasta que se inicia la pérdida de hueso relacionada con la menopausia. En los hombres esta pérdida de masa ósea, relacionada con la edad, es más gradual e inicia después de los 50 años.¹²

En el hueso se realizan continuamente procesos de remodelamiento, con una alternancia equilibrada de procesos de destrucción ósea mediados por la acción de los osteoclastos, los cuales reabsorben el hueso en las áreas debilitadas del mismo y del proceso de formación ósea a cargo de los osteoblastos, los cuales depositan igual cantidad de hueso nuevo en los sitios de acción de los osteoclastos.¹²

La masa ósea se mantiene hasta aproximadamente los 50 años de edad, independiente de si ésta fue baja, normal o alta. Cuando existen factores que aceleran la pérdida de la masa ósea (tabla 2), los osteoclastos exceden la actividad de los osteoblastos, provocando una pérdida neta de la masa ósea. Si estos factores están presentes antes de los años 20 años, la masa ósea máxima será menor a la esperada y si esto ocurre después de los años 20 años, sobreviene una pérdida progresiva de la masa ósea que puede conducir eventualmente a fragilidad ósea (osteoporosis).

La osteoporosis es el resultado de la disminución de la masa ósea y de la alteración de la microarquitectura del hueso, lo que genera disminución en la resistencia ósea e incremento del riesgo de fractura, principalmente en la columna, cadera, muñeca, húmero y pelvis.¹⁰ Con la exagerada resorción ósea mediada por los osteoclastos hay adelgazamiento y ruptura de las trabéculas óseas y la cortical del hueso se adelgaza, estos cambios debilitan la estructura ósea y aumentan el riesgo de fractura.¹²

Un individuo sano que alcanzó una masa ósea máxima baja, tendrá la microarquitectura trabecular normal en huesos de diámetros proporcionalmente más pequeños, mientras que un individuo que ha perdido la masa ósea producto de la excesiva actividad de los osteoclastos, tendrá la arquitectura microtrabecular y cortical alterada. Es importante distinguir aquellos que simplemente tienen la masa ósea máxima baja de aquellos que han perdido su masa ósea desde una masa ósea anterior mayor. Los primeros, por lo general, no tienen un desorden en la fragilidad del hueso, mientras que los segundos tienen mayor probabilidad de tener fragilidad ósea. Una masa ósea máxima baja predispone a osteoporosis en la vejez puesto que un hueso de diámetro pequeño puede romperse más fácilmente que uno de diámetro mayor. Sin embargo, por debajo de los 50 años, el impacto de la masa ósea máxima baja en el aumento del riesgo de fractura es casi insignificante.

¿Por qué ocurren las fracturas?

Las fracturas son causadas por factores que son intrínsecos y extrínsecos al hueso, dentro de los intrínsecos están: fuerza, elasticidad y fragilidad ósea, arquitectura y geometría de los huesos, densidad o masa ósea, tasa de recambio ósea. Dentro de los extrínsecos al hueso están las caídas súbitas con trauma en muñeca o cadera, el riesgo de caída y el estado físico.¹²

De estos factores, sólo la masa o densidad ósea y la edad pueden ser cuantificados actualmente en la clínica, la edad es un factor de riesgo independiente mayor para la fractura y está relacionada con varios de los otros factores.

Con el transcurrir de los años, hay pérdida de la masa ósea, así como también existe una tendencia a las caídas. Al contrario, por debajo de los 45 años, las fracturas osteoporóticas son poco frecuentes y una masa ósea considerada

osteoporótica a la edad de 50 años no es un factor de riesgo para fractura en personas más jóvenes.¹²

En la etiología de la osteoporosis, hay varios factores involucrados, dentro de estos están: trastornos genéticos de la osteogénesis, carencia de ciertos elementos nutricionales, disminución en la actividad física y deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas (tabla 3).

También se ha sugerido una etiología hematológica como causa de la osteoporosis en la que la pérdida crónica de sangre genera incremento en la producción de factores de crecimiento hematopoyéticos, incluyendo el factor estimulante de las colonias de los macrófagos el cual estimula a la célula madre formadora de la colonia de granulocitos y macrófagos, dando origen a los osteoclastos. Incrementando de esta forma la reabsorción del tejido óseo; de igual forma se estimula la unidad formadora de colonia de fibroblastos, generándose proliferación de osteoblastos, los cuales inducen la formación de hueso nuevo. La resorción ósea se acompaña por sí misma de liberación de proteína morfogénica ósea, que induce la proliferación de células osteogénicas con aumento en la producción y activación de osteoclastos, los cuales participan nuevamente en el ciclo de resorción ósea.¹³

En cuanto el diagnóstico, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que el diagnóstico de osteoporosis sea realizado por medio de densitometría ósea (DMO) de la columna y cuello femoral. Para valorar la DMO se utiliza la comparación de los resultados del paciente con los de individuos sanos de 20 a 40 años de edad (*T-score*) y con los individuos de la misma edad (*Z-score*). La densidad de la masa ósea es el parámetro más útil para el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis. Aunque el riesgo de fractura no depende únicamente de la masa ósea y es difícil de evaluar y predecir, ya que influyen gran cantidad de factores, el grupo de trabajo de la OMS utiliza el valor T de las mediciones en columna lumbar y el

Tabla 3. Factores de riesgo para osteoporosis

Independientes de la densidad mineral ósea	Dependientes de la densidad mineral ósea
Edad	Hipogonadismo sin tratamiento
Fractura previa por fragilidad	Malabsorción
Historia materna de fractura de cadera	Enfermedad endocrina
Terapia con glucocorticoides	Enfermedad renal crónica
Tabaquismo	Enfermedad hepática crónica
Alcoholismo	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Artritis reumatoide	Inmovilidad
Índice de masa corporal < 19 kg/m ²	Antiandrógenos e inhibidores de la aromatasa

Tabla 4. Criterios de diagnóstico de osteoporosis según densitometría ósea.

Diagnóstico	T score	Riesgo de fractura
Normal	Entre -1 y +1. Cifras de DMO que no se desvíen más de 1 desviaciones estándar (DE) de la cifra media de un adulto joven (20-50 años, pico de masa ósea).	Normal
Osteopenia	Entre -1 y 2.5. cifras de DMO entre 1 y 2.5 DE por debajo del pico de masa ósea del adulto joven.	Doble que normal
Osteoporosis	Por debajo de -2.5. Cifras de densidad mineral ósea por debajo de 2.5 DE con respecto al pico de masa ósea del adulto joven.	Cuádruplo que normal
Osteoporosis establecida	Por debajo de -2.5 y presencia de una o más fracturas relacionadas con fragilidad ósea.	Cada desviación estándar que disminuye la masa ósea, multiplica el riesgo de fractura por 2
Osteoporosis severa	Entre -3.5 y -4.5	

cuello femoral para clasificar la masa ósea de las mujeres mayores a 50 años y estratificar el riesgo de fractura de la manera que aparece en la tabla 4.

Estas definiciones aplican para individuos que cumplan uno de estos tres criterios: mayores de 50 años, postmenopáusicas, o aquellos en los cuales se conozca la existencia de pérdida de la masa ósea antes de los 50 años de edad.¹⁴ No han sido establecidas categorías de riesgo de fractura para hombres y mujeres por debajo de los 45 años, principalmente porque el riesgo de fractura en este grupo en particular es bajo, pero pudiera ser que los valores de DMO que incrementen el riesgo de fractura podrían ser inferiores.¹²

Como ya se describió, un individuo pequeño puede tener huesos con diámetro menor, comparado con el promedio y estos huesos pueden tener una DMO aparentemente disminuida y puede ser interpretado erróneamente como osteopenia u osteoporosis por el resultado de la DMO.¹² Para niños y adolescentes, quienes no han alcanzado todavía el pico de masa ósea es aún más incierto como interpretar los resultados de la DMO, especialmente porque estos valores pueden ser siempre inferiores. Los *T-score* no deben ser usados en estos grupos de edad, y el término osteopenia y osteoporosis debe ser evitado.¹

Como norma, en niños y adolescentes y menores de 50 años debe utilizarse el *Z-score*. Según la Sociedad Internacional de Densitometría Ósea (ISCD), un *Z-score* de más de -2.0 desviaciones debe interpretarse como “baja masa ósea para la edad” estándar y sugiere que la cantidad de mineral acumulado ha sido menos de la esperada o que los diámetros del esqueleto son más pequeños, producto de un cuerpo pequeño.¹² Otra posible aproximación para identificar pacientes con osteopenia que tienen pérdida ósea acelerada es medir los marcadores bioquímicos de recambio óseo, ya que los procesos de resorción y de formación del hueso están conectados. Marcadores de la resorción (telopéptidos del tipo colágeno I urinarios y séricos) y formación (fosfatasa alcalina específica para el hueso, osteocalcina, y propéptido de N-terminal del tipo

colágeno I) pueden ser utilizados para evaluar la tasa de remodelamiento óseo.¹⁴

En estudios basados en la población, el aumento en el recambio óseo está asociado con un aumento del riesgo de fractura independientemente de la densidad mineral ósea y de acelerada pérdida ósea, sin embargo la utilidad de los marcadores de recambio óseo para mejorar la habilidad en predecir el riesgo de fractura en pacientes individuales ha sido obstaculizado por la variabilidad biológica y los ensayos. El uso de rutina de estos marcadores en la evaluación de pacientes con osteopenia no es recomendado actualmente.¹⁴ Otras pruebas de laboratorio en pacientes con sospecha de osteoporosis secundaria pueden ser solicitados a juicio clínico, tales como niveles de calcio sérico, fósforo, y pruebas de función hepática y renal las cuales pueden estar indicadas en algunos casos; también puede haber estudios específicos como medir la hormona subclínica. Algunos clínicos realizan estudios más agresivos en pacientes con DMO que están más de -2 desviaciones estándar por debajo del valor normal para pacientes de la misma edad (ejemplo, un *Z-score* de -2 o más bajo).¹⁴

Dado el aumento del reconocimiento que la deficiencia de vitamina D (nivel de 25-hydroxyvitamin D menor a 15 ng/ml [37 nmol /L]) y la insuficiencia (nivel de 25-hidroxitamina D menor de 25 a 30 ng/ml [62 a 75 nmol /L]) son comunes en la población en general y pueden contribuir a la pérdida de hueso, niveles séricos de 25-hidroxitamina D deben ser medidos con un ensayo confiable. La deficiencia de vitamina D debería ser tratada antes de iniciar otras terapias farmacológicas para osteoporosis. La osteoporosis puede debutar como una fractura clínicamente evidente.

Se entiende por fractura osteoporótica o por fragilidad ósea la ocasionada por un traumatismo de bajo impacto, como puede ser una caída en bipedestación o en sedestación. Se excluyen las fracturas que ocurren como consecuencia de una práctica deportiva o un accidente.¹⁵ En otros casos, la osteoporosis se presenta como dolor lumbar, pérdida de peso, deformidad en la columna u osteopenia en los hallazgos radiológicos.⁹

¿Hay una relación entre hemofilia y osteoporosis?

La hemofilia puede conducir a un pico de masa ósea menor y a un *score* de DMO más bajo por el simple hecho que los niños y adolescentes con hemofilia evitan las actividades físicas de resistencia y rara vez participan en deportes.¹⁶ La hemartrosis aguda y la artropatía hemofílica pueden llevar a desuso local, atrofia muscular y a disminución generalizada de la actividad física. Este hecho puede afectar el pico de masa ósea si ocurre antes de los 20 años y producir pérdida de masa ósea después de los 20 años de edad. Sin embargo, la artropatía no supone inevitablemente que la osteopenia o la osteoporosis resulte, ya que la inactividad física conduce también a un aumento del peso, sobrepeso y obesidad los cuales ayudan a mantener la masa ósea. La grasa depositada sobre las superficies óseas hace el papel de colchón y reduce la probabilidad de fracturas con las caídas.¹²

La causa más probable de disminución de la densidad mineral ósea en pacientes con hemofilia es la artropatía hemofílica, la cual frecuentemente se asocia con dolor crónico y pérdida de la movilidad articular, disminución de la masa muscular, discapacidad y reposo prolongado.¹⁷⁻¹⁹ La infección concomitante con el virus de la hepatitis C, al igual que la edad y el bajo índice de masa corporal, podrían ser considerados factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis en el paciente con hemofilia.¹⁹

La hemofilia también está asociada con factores que predicen un pico de masa ósea bajo (baja talla, bajo peso, actividad física reducida, atrofia muscular seropositividad para hepatitis C y VIH). Algunos de estos factores también pueden predecir un aumento en la pérdida de hueso, pero ninguno de los estudios realizados realmente ha evaluado si la pérdida de hueso es mayor en los pacientes más que en los controles.¹²

El grado en el cual el pico de masa ósea baja confiere aumento en el riesgo de fractura tampoco ha sido determinado y necesita ser evaluado con estudios prospectivos antes de establecer guías acerca de la prevención o tratamiento de la osteoporosis en pacientes hemofílicos.¹²

Para conocer si la hemofilia aumenta o disminuye el riesgo de fractura, es necesario un estudio de la incidencia y prevalencia de fractura en hemofílicos frente a controles, y no es posible obtener esta información sólo con la evaluación estática de la DMO a cualquier edad.

¿Deberían los pacientes con la hemofilia recibir tratamiento para prevenir la pérdida de hueso?

Estimular la actividad física, tratar la enfermedad articular, mantener la movilización y consumir adecuadas cantidades

de vitamina D pueden ser recomendaciones universales. En la ausencia de datos prospectivos para determinar el riesgo de fractura en pacientes hemofílicos, es necesario tener en cuenta lo siguiente; primero: ¿la baja DMO encontrada es el pico de masa ósea del paciente y será mantenida hasta su edad media? Si la respuesta es sí, ni medicamentos antiresortivos o anabólicas están indicados mientras la masa ósea se mantenga estable.¹² Segundo: ¿está el paciente actualmente perdiendo una cantidad significativa de DMO identificada en dos medidas de la DMO separadas 18 a 24 meses? Si la respuesta es positiva, la decisión de tratar con medicación antiresortiva debe estar balanceada con el riesgo de fractura individual estimado. Para pacientes menores de 40 años, el tratamiento puede no estar indicado hasta que la DMO esté por debajo de 2.5 desviaciones estándar del pico de masa ósea, a menos que el paciente ya haya demostrado fragilidad ósea a través de fracturas.¹² Tercero: ningún tratamiento es completamente seguro y debe sopesarse el beneficio contra el potencial daño de los tratamientos disponibles.¹²

Los bifosfonatos son medicamentos potentes que se depositan en el esqueleto con una vida media que ha sido estimada en 10 a 20 años para el alendronato y es desconocido si la presencia por tanto tiempo en el esqueleto de los bifosfonatos está asociada con efectos adversos, es conocido que la dosis acumulativa de bifosfonato está asociada con un aumento del riesgo de condiciones serias como la osteonecrosis de la mandíbula.¹²

En cuanto al uso de bifosfonatos en población pediátrica, una revisión sistemática que incluye niños y adolescentes con patologías donde se encuentra aumentada la resorción ósea concluye que a corto plazo (menos de 3 años), el uso de bifosfonatos parece tener una adecuada tolerancia, sin existir alteración a nivel de cicatrización de fracturas, aparición de núcleos de osificación, velocidad de crecimiento óseo o la instauración de la pubertad. Sin embargo, la eficacia de estos medicamentos en población joven aún es controvertida ya que los estudios con mejor poder estadístico no mostraron diferencia significativa frente a terapia estándar (calcio y vitamina D).²⁰ Faltaría conocer el estado de resorción ósea de los pacientes con baja masa ósea y hemofilia para determinar un potencial beneficio de la terapia antiresortiva.

Conclusiones

Esta revisión resume conceptos sobre la hemofilia, la artropatía hemofílica y el comportamiento de la masa ósea, también describe cómo algunas condiciones de los pacientes hemofílicos pueden estar asociadas con un más bajo pico de masa ósea, pero no necesariamente con un aumento de fractura en los jóvenes. Varios estudios han confirmado que pacientes seleccionados con hemofilia tienen bajo peso y talla y no realizan actividad física, y también pueden tener otros factores como la

seropositividad para hepatitis C y VIH que también los predispone a tener un pico de masa ósea baja.¹¹

Algunos de estos factores pueden acelerar la pérdida de la masa ósea entre los 20 y 50 años de edad cuando la masa ósea debe estar estable, pero no existen estudios aún que confirmen esto en los pacientes con hemofilia.¹¹

Medidas como estimular la actividad física de resistencia, fisioterapia, tratamiento oportuno de los eventos hemorrágicos, cirugía para reparar la enfermedad articular avanzada y suplementos de vitamina D son recomendadas para todos los hemofílicos, independiente de la edad.¹¹

Fármacos antiresortivos (usualmente bifosfonato) no están indicados para los pacientes con un pico de masa ósea bajo, ya que éste puede ser mantenido por el paciente durante los años reproductivos de los 20 a los 50. Por otro contrario, el tratamiento antiresortivo si puede estar indicado para los pacientes en quienes se confirme una pérdida rápida de la masa ósea, con la medición secuencial de la DMO, o para quienes ya han sufrido fracturas por fragilidad o tienen una DMO en relación con la edad que los coloca en la categoría de alto riesgo de padecer una fractura a 10 años.¹¹ Finalmente, es evidente la falta de investigación en esta área lo cual justifica la realización de estudios en pacientes con hemofilia.

Referencias

1. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AH, Ploos van Amstel HK, van der Bom JG, van Diemen-Homan JE, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006; 108:52-6.
2. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the Scientific and Standardizations Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2007; 85:75-560.
3. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, et al. Mortality rates, life expectancy and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007; 110:815-25.
4. Aznar JA, Magallon M, Querol F, Gorina E, Tusell JM. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia* 2000; 6:170-6.
5. Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. *Br J Haematol* 2007; 136:777-87.
6. Manco-Johnson MJ, Kilcoyne RF. Magnetic resonance imaging/joint outcome assessment. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (ed). *Textbook of hemophilia*. Oxford, Blackwell, 2005:182-46.
7. Rodríguez EC. Hemorragias articulares en hemofilia. Hospital Universitario La Paz Madrid, España. *W Fed Hemophilia* 2000; 23:1-4.
8. Pettersson H. Radiology assessment. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (ed). *Textbook of hemophilia* Oxford, Blackwell, 2005:177-416.
9. Poole KE, Compston JE. Osteoporosis and its management. *Br Med J* 2006; 333:1251-6.
10. Raisz LG. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:164-71.
11. Ghosh K, Madkaikar M, Jijina F, Shetty S. Fractures of long bones in severe haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13:337-9.
12. Kovacs C. Low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apheresis Sci* 2008; 38:33-40.
13. Gurevitch O, Slavin S. The hematological etiology of osteoporosis. *Med Hypoth* 2006; 67:729-35.
14. Khosla S, Melton LJ. Osteopenia. *N Engl J Med* 2007; 356:2293-3000.
15. Documento de Consenso 2006 de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusica. *Reumatol Clin* 2007; 3(Supl 1):26-32.
16. 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.
17. Gallacher SJ, Deighan C, Wallace AM, Cowan RA, Frazer WD, Fenner JA et al. Association of severe haemophilia A with osteoporosis: a densitometric and biochemical study. *Q J Med* 1994; 87:181-6.
18. Tlacuilo-Parra A, Morales-Zambrano R, Tostado-Rabago N, Esparza-Florez MA, López-Guido B, Orozco-Alcala J. Inactivity is a risk factor for low bone mineral density among haemophilic children. *Br J Haematology* 2008; 140:262-7.
19. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburt J, Nicolay C, Ezziddin S, Pennekamp PH, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007; 13:79-84.
20. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Datab Syst Rev* 2007, issue 4:CD005324.