

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE
ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

PREVALENCIA DE ARTROPATÍA EN PACIENTES CON
HEMOFILIA, DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL LA RAZA

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:
DRA. ROSALBA FLORES ESCAMILLA

ASESOR DE TESIS:
DRA. GABRIELA JAZMIN FERNANDEZ
CASTILLO

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO:

**PREVALENCIA DE ARTROPATÍA EN PACIENTES CON HEMOFILIA, DEL
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

INVESTIGADOR:

Nombre: Dra. Gabriela Jazmin Fernández Castillo

Lugar de Trabajo: Servicio de Hematología Pediátrica, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.

Teléfono: 57245900

Correo electrónico: gaby2573@hotmail.com

ALUMNO:

Nombre: Rosalba Flores Escamilla

Lugar de Trabajo: Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.

Teléfono: 746 108 4895

Correo electrónico: rosiflores_esca@hotmail.com

INDICE

RESUMEN.....	3
MARCO TEÓRICO	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	11
OBJETIVO GENERAL.....	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
HIPÓTESIS.....	12
MATERIAL Y METODOS.....	13
DISEÑO:.....	13
LUGAR DE ESTUDIO:.....	13
PERIODO DE ESTUDIO.....	13
POBLACIÓN Y MUESTRA.....	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	13
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.....	13
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	13
VARIABLES.....	14
DESCRIPCION DEL ESTUDIO.....	16
ASPECTOS ÉTICOS.....	17
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:	18
ANEXOS.....	19
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

RESUMEN

La hemofilia A y B es un trastorno hemorrágico congénito, provocado por la deficiencia del factor VIII y IX, debido a su herencia ligada al X, se presenta en varones. Se presenta 1 caso por cada 10 000 nacimientos. La artropatía hemofílica es una deformidad articular ocasionada por hemartrosis en repetidas ocasiones en una articulación. En el presente trabajo se determinará la prevalencia de la artropatía hemofílica en pacientes del servicio de hematología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza, por medio de la revisión de expedientes de la totalidad de la población con hemofilia, clasificando así también el estadio de la artropatía, así como la severidad de la Hemofilia. El diseño estadístico es un estudio observacional retrospectivo, transversal y descriptivo, las variables se analizarán con estadística descriptiva. Los resultados se presentarán en un diseño de tesis.

MARCO TEÓRICO

La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII), en el caso de la Hemofilia A y Factor IX de la coagulación (FIX) en la hemofilia B. La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación, que se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma X. (1,2).

En la hemofilia A o B, los hombres son los principales afectados y las mujeres son quienes portan y transmiten la enfermedad, sin embargo en casos raros se pueden presentar mujeres hemofílicas.

La hemofilia tiene una frecuencia de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 nacimientos, y según las estimaciones que surgen de las encuestas mundiales que realiza la Federación Mundial de la Hemofilia cada año, la cantidad de personas con hemofilia en el mundo es de aproximadamente 400 000 individuos (1).

Se estima que en México existe una población afectada de 5100. Aproximadamente el 70% de los pacientes con hemofilia cuentan con una historia familiar positiva para la enfermedad. El 30% restante corresponde a mutaciones de novo(2).

Esta enfermedad probablemente existe desde que aparecieron las primeras generaciones del hombre y seguramente fue ocasionada por una mutación de novo que progresivamente se fue difundiendo (2). Los primeros indicios se remontan a los papiros egipcios y en el libro antiguo sagrado de los judíos, el Talmud, en el siglo II antes de Jesucristo. En este libro se describía cómo algunos varones luego de ser circuncisos, presentaban hemorragias agudas que los llevaban a la muerte. Los rabinos no sabían a qué se debía esa anomalía, pero fueron conscientes de que estos problemas del sangrado solo ocurrían en ciertas familias. Por esta razón, el patriarca RabbiJudah estableció que los terceros varones pertenecientes a una familia en la que los 2 hijos anteriores hubiesen

muerto desangrados, quedaban exentos de este proceder (3). El médico hebreo Moisés Maimónides, en el siglo XII, descubrió que si los niños tenían hemofilia eran las madres las que la transmitían, por lo que aplicó una ley nueva "si una madre tenía hijos con este problema de sangrado y ella se volvía a casar, ninguno de sus nuevos descendientes varones deberían ser circuncisos", lo que demostró ser un reconocimiento temprano de la naturaleza hereditaria del trastorno. (4) Dos de las hijas de la Reina Victoria, Alice y Beatrice, fueron portadoras de la hemofilia; ellas transmitieron el padecimiento a diversas familias de la realeza de Europa, incluida España y Rusia. (5)

Como ya se mencionó previamente la hemofilia tiene una herencia recesiva y ligada al cromosoma X, en el cual se encuentran los genes que codifican los factores hemostáticos VIII y IX. Algunas alteraciones estructurales o moleculares de dichos genes condicionan una deficiencia cuantitativa o funcional del factor VIII y IX en la hemofilia(6).

Los factores VIII y IX son esenciales para una generación eficaz, explosiva y mantenida de trombina en el mecanismo de coagulación. El factor VIII (FVIII) es un cofactor no enzimático que junto al factor IX (FIX), los fosfolípidos plaquetarios y los iones de calcio forman el complejo tenasa que activa al factor X y da lugar a una serie de procesos enzimáticos que concluyen con la formación de un coágulo firme. En el caso de los pacientes con hemofilia, este mecanismo está severamente afectado y es la causa de las manifestaciones hemorrágicas que se presentan. (6,7,8)

Debido a que la hemofilia está ligada a este cromosoma con un patrón recesivo, se manifiesta clínicamente solo en los varones (Fig. 1); las mujeres son las portadoras, si bien, excepcionalmente, la padecen bajo condicionantes muy especiales.

Las alteraciones cromosómicas son, generalmente, mutaciones puntuales en 46% de los casos, rearrreglos (inversiones) en 42%, deleciones en 8%, y mutaciones no identificadas en 4%. (6)

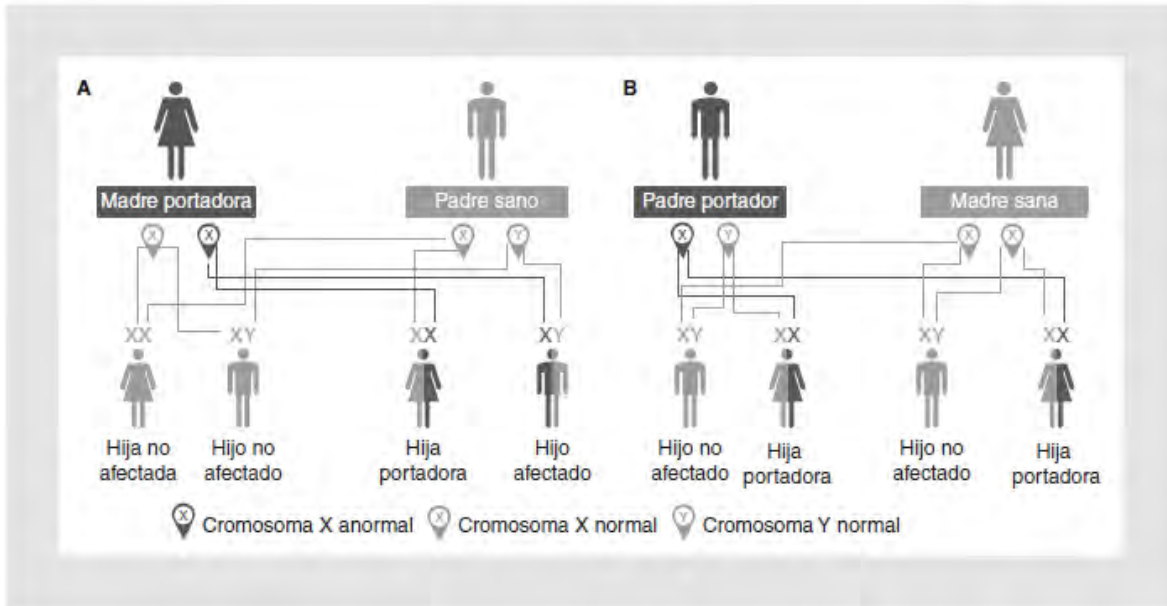


Figura 1. Patrones de herencia en hemofilia.
 J. García-Chávez, A. Majluf-Cruz: Actualización en hemofilia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

El paciente con hemofilia clínicamente presenta hemorragias en diversos sitios del organismo, primordialmente en articulaciones y músculos. El comportamiento clínico va a depender del nivel del factor circulante.

La hemartrosis es la manifestación clínica más frecuente y característica de la enfermedad.

El primer episodio mal tratado de una hemartrosis condiciona la evolución hacia la artropatía hemofílica con pérdida progresiva de la funcionalidad que puede llegar a ser total. (1, 2)

Las articulaciones comprometidas con mayor frecuencia son las rodillas, codos, tobillos y con menor frecuencia las caderas, hombros y muñecas (9,10). La artropatía hemofílica es resultado de los sangrados repetitivos, pero intervienen también otros factores que contribuyen a la destrucción articular tales como: la facilidad para la repetición de hemorragias, por el defecto de coagulación inherente, origina una hipertrofia sinovial (esta inflamación no es tensa ni particularmente dolorosa), que es, a su vez, una fuente de hemorragias por la

facilidad de dañarse debido a su gran tamaño y a su rica vascularización: esta es la sinovitis crónica. (1,9)

También contribuye la fibrinólisis exaltada en la articulación, a causa de la activación del plasminógeno de la sangre intraarticular. El hierro además estimula la producción de citoquinas inflamatorias como las citoquinas IL-6, IL-1, FNT- α y gama interferón, que conllevan a la destrucción del cartílago articular. (9).

En una rodilla normal en reposo la presión intraarticular es igual a la atmosférica y si se contrae el cuádriceps, dicha presión se hace negativa. Cuando hay hemorragia intraarticular, la presión no se negativiza e incluso si la efusión es muy abundante se positiviza. Si ocurre una hemartrosis con elevación de la presión intraarticular, se produce una compresión de los vasos que irrigan el tejido óseo epifisario subcondral y con ello una isquemia y necrosis del mismo. Por consiguiente, se da el hundimiento del cartílago por falta de su base de sustentación.(9)

La artropatía hemofílica crónica puede aparecer en cualquier momento a partir de la segunda década de vida (algunas veces antes), dependiendo de la gravedad de las hemorragias y su tratamiento. El proceso comienza por los efectos inmediatos de la presencia de sangre en el cartílago articular durante la hemartrosis y se refuerza con la sinovitis crónica persistente y hemartrosis recurrentes, lo que causa un daño irreversible. Conforme avanza la pérdida de cartílago, se desarrolla una afección artrítica progresiva que incluye:

- Contracturas secundarias de tejidos blandos.
- Atrofia muscular.
- Deformidades angulares.

Es común la pérdida de movilidad, siendo las contracturas de flexión las que causan la mayor pérdida significativa de función. La movilidad articular y el sostener peso pueden ser extremadamente dolorosos. A medida que la articulación se deteriora, la inflamación disminuye a causa de la fibrosis progresiva de la membrana sinovial y la cápsula. Si la articulación se anquilosa, el dolor

puede disminuir o desaparecer. Las características radiográficas de la artropatía hemofílica crónica dependen de la etapa del involucramiento. (1)

Varias clasificaciones han sido desarrolladas para monitorizar los cambios que surgen en la articulación a través de la clínica y la radiología. Existen escalas específicas para la evaluación de la artropatía hemofílica, como la escala de Arnold-Hilgartner que es una escala progresiva y se basa en criterios tanto clínicos como radiológicos, además estratifica la evolución en estadios (2,9).

**CLASIFICACIÓN DE LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA:
TABLA . ESCALA DE ARNOLD-HILGARTNER**

Estadio	Hallazgos
0	Articulación normal
I	Sin anormalidades óseas Inflamación de los tejidos blandos
II	Osteoporosis y ensanchamiento de las epífisis No hay erosiones ni disminución del espacio articular
III	Quistes óseos subcondrales tempranos, deslizamiento de la rótula, incremento de la escontadura intercondilar del fémur distal o del húmero, espacio cartilaginoso restante conservado.
IV	Hallazgos del estadio III más avanzados, disminución del espacio cartilaginoso
V	Contractura fibrosa de la articulación, pérdida del espacio cartilaginoso articular, aumento marcado de la epífisis

Diagnóstico y tratamiento de Hemofilia Pediátrica México: Secretaría de Salud, 2009. Actualización 2012.

Sin embargo, actualmente se debe complementar la clínica y las imágenes radiológicas con las imágenes ultrasonográficas. A través del ultrasonido músculo-esquelético se puede determinar el daño músculo-esquelético, incluso en pacientes con exploración física y estudio radiográfico normales, por lo que es una herramienta útil en la evaluación inicial de los pacientes con artropatía hemofílica. (9,11)

Las opciones de tratamiento para la artropatía hemofílica crónica dependerán de: la etapa de la condición; los síntomas del paciente; el impacto en su estilo de vida y habilidades funcionales; y los recursos disponibles.

El dolor deberá controlarse con analgésicos adecuados y pueden usarse ciertos inhibidores COX-2. La fisioterapia supervisada y enfocada a preservar la fortaleza muscular y la habilidad funcional constituye una parte muy importante del tratamiento en esta etapa. Podría ser necesaria la profilaxis secundaria si aparecen hemorragias recurrentes como resultado de la fisioterapia. Otras técnicas de tratamiento conservadoras incluyen: series de yesos a fin de ayudar a corregir las deformidades, ortesis y aparatos ortopédicos para apoyar articulaciones inestables y dolorosas; soportes para caminar o moverse para disminuir el esfuerzo en las articulaciones que llevan peso; adaptaciones en la casa, escuela o trabajo para permitir la participación en las actividades de la comunidad y facilitar las actividades de la vida diaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: ¿Cuál es la prevalencia de artropatía en pacientes con hemofilia del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza?

La hemofilia es un problema de alto impacto social, ya que pacientes con un tratamiento inadecuado o sin tratamiento desarrollan complicaciones tales como musculo-esqueléticas, neurológicas o infecciosas, generando un alto costo para las instituciones.

Se considera importante conocer la prevalencia de la artropatía hemofílica en la población con Hemofilia, del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, para medir el impacto sobre nuestros pacientes y posteriormente planear directrices encaminadas a mejorar la calidad de vida de estos pacientes, así como su atención y prevención en pacientes que aún no desarrollan esta complicación.

OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS

OBJETIVO GENERAL

- Conocer la prevalencia de artropatía en pacientes con hemofilia del servicio de hematología pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Señalar la edad del diagnóstico de artropatía en pacientes con hemofilia del servicio de hematología pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.
- Señalar el estadio de la artropatía hemofílica en pacientes con hemofilia del servicio de hematología pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.
- Señalar la gravedad de la hemofilia en pacientes con artropatía hemofílica.

HIPÓTESIS

Por tratarse de un estudio de prevalencia, no precisa hipótesis.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO:

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Los datos se analizarán con estadística descriptiva (media, mediana y moda).

LUGAR DE ESTUDIO:

Servicio de Hematología Pediátrica en las áreas de consulta externa, hospitalización del Hospital General La Raza

PERIODO DE ESTUDIO.

01 enero 2016 al 30 de Junio 2016.

POBLACIÓN Y MUESTRA

La población está constituida por el total de pacientes con diagnóstico de Hemofilia del servicio de hematología pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de Hemofilia del Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

- Pacientes con otra condición que les predisponga a presentar artropatía además de la hemofilia, del Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con expediente incompleto o datos faltantes para el estudio de las variables.

VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES
Edad	Cualitativa nominal	Edad en años desde el nacimiento hasta la fecha del estudio	Edad en años desde el nacimiento registrada en el expediente	1 mes a 2 años 11 meses: 1 3 años a 5 años 11 meses: 2 6 años a 11 años 11 meses: 3 12 años a 15 años 11 meses: 4
Clasificación de Gravedad de Hemofilia	Nominal Independiente	Porcentaje de actividad del Factor VIII ó IX	Grave menos 1% actividad. Moderada 1 a 5% actividad Leve de 5 a 40% de actividad	Grave: 1 Moderada: 2 Leve: 3
Presencia de artropatía hemofílica	Cualitativa nominal dicotómica	Deformidad articular ocasionada por hemartrosis en repetidas ocasiones en una articulación.	Diagnóstico en el expediente de artropatía hemofílica de cualquier grado.	<ul style="list-style-type: none"> • Si : 1 • No : 2
Edad al diagnóstico	Cualitativa ordinal	Número de años	Número de años	<ul style="list-style-type: none"> • 1 mes -2 años 11 meses :1

de la artropatía		transcurridos desde el nacimiento hasta el diagnóstico de artropatía hemofílica	reportados en el expediente al diagnóstico.	<ul style="list-style-type: none"> • 3 años- 5 años 11 meses : 2 • 6 años – 11 años 11 meses: 3 • 12 años - 15 años 11 meses : 4
Estadio de la artropatía	Nominal discreta	De acuerdo a la escala de Arnold-Hilgartner para la clasificación de la artropatía hemofílica.	Diagnóstico en el expediente de artropatía hemofílica del grado I al V en la escala de Arnold-Hilgartner	<ul style="list-style-type: none"> • 0:0 • I: 1 • II: 2 • III: 3 • IV: 4 • V: 5
Articulación afectada	Nominal discreta	Articulación afectada por la artropatía	Nombre de la articulación documentada en el expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Rodilla: 1 • Codo: 2 • Mano: 3 • Hombro:4 • Tobillo: 5 • Otras: 6

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Se realizará una búsqueda en los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Hemofilia A y B manejados en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General La Raza durante el periodo comprendido del 01 de enero al 30 de junio 2016.

Se recolectarán del expediente tanto electrónico como del físico, con revisión de notas, valoraciones por parte del servicio de rehabilitación, ortopedia y las placas radiográficas disponibles.

ASPECTOS ÉTICOS

En el presente protocolo de investigación, no se realizarán intervenciones en el paciente, ya que los estudios y valoraciones requeridas se encuentran dentro de las guías de práctica clínica del manejo del paciente pediátrico con hemofilia.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:

Investigadores:

Dra. Gabriela Jazmín Fernández Castillo

Dra. Rosalba Flores Escamilla

Recursos financieros:

Laptop TOSHIBA para la realización del protocolo..... 5500.00

Hojas para recolección de datos 100.00

Impresiones..... 500.00

Plumas 20.00

Factibilidad: El protocolo es factible ya que los investigadores están disponibles, los recursos financieros también y se tiene acceso a la información del universo de trabajo.

ANEXOS CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2015					2016							
	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Busqueda de información bibliográfica													
Realización del protocolo													
Entrega del protocolo													
Revisión del protocolo													
Recabar información de expedientes													
Análisis estadístico													
Resultados													

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS																																																											
NOMBRE:																																																											
NSS:																																																											
<table border="1"> <tr> <td rowspan="4">Edad:</td> <td>1 mes a 2 años 11 meses</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3 años a 5 años 11 meses</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6 años a 11 años 11 meses</td> <td>3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>12 años a 15 años 11 meses</td> <td>4</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>												Edad:	1 mes a 2 años 11 meses	1										3 años a 5 años 11 meses	2										6 años a 11 años 11 meses	3										12 años a 15 años 11 meses	4												
Edad:	1 mes a 2 años 11 meses	1																																																									
	3 años a 5 años 11 meses	2																																																									
	6 años a 11 años 11 meses	3																																																									
	12 años a 15 años 11 meses	4																																																									
<table border="1"> <tr> <td colspan="12">Clasificación de la gravedad de la hemofilia</td> </tr> <tr> <td>Grave</td> <td><1% de actividad</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Moderada</td> <td>1 a 5% de actividad</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Leve</td> <td>5 a 40% de actividad</td> <td>3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>												Clasificación de la gravedad de la hemofilia												Grave	<1% de actividad	1										Moderada	1 a 5% de actividad	2										Leve	5 a 40% de actividad	3									
Clasificación de la gravedad de la hemofilia																																																											
Grave	<1% de actividad	1																																																									
Moderada	1 a 5% de actividad	2																																																									
Leve	5 a 40% de actividad	3																																																									
<table border="1"> <tr> <td colspan="12">Presencia de artropatía hemofílica</td> </tr> <tr> <td>Sí</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>												Presencia de artropatía hemofílica												Sí	1											No	2																						
Presencia de artropatía hemofílica																																																											
Sí	1																																																										
No	2																																																										

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Articulación afectada

Rodilla	1		
Codo	2		
Mano	3		
Hombro	4		
Tobillo	5		
Otras	6		

Edad al diagnóstico	1 mes a 2 años	1	
	3 años a 5 años	2	
	6 años a 11 años	3	
	12 años a 15 años	4	

Estradio de la artropatía

0	0	
I	1	
II	2	
III	3	
IV	4	
V	5	

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Srivastava A, Brewer A, Mauser-Bunschoten E, Key N, Kitchen S, Llinás A y cols. Guía para el tratamiento de la hemofilia. 2da edición. Montreal Québec. Blackwell Publishing Ltd., 2012.
2. Sandoval Mex A, Valenzuela Flores A. Diagnóstico y tratamiento de Hemofilia Pediátrica. Actualización 2012. México. Secretaría de salud, 2009.
3. Castillo González D. Hemofilia: Aspectos históricos y genéticos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemotév. 2012; 28 (1); 22-23.
4. Bolton Maggs P, Pasi JK. Haemophilias A and B. Lancet. 2003; 361(9371):1801-9.
5. Giangrande P. Cronología de la hemofilia. Montréal, Québec: World Federation of Hemophilia, 2007.
6. García Chávez J, Majluf Cruz A. Hemofilia. Gaceta Médica de México. 2013; 149: 308-21.
7. Roberts H, Monroe D, Oliver J, Chang J, Hoffman M. Newer concepts of blood coagulation. Haemophilia 1998; 4: 331-4.
8. Bowen D. Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. Mol Pathol. 2002; 55(1):1-18.
9. Molina M, Chaverri S, Wong M. Generalidades de la artropatía hemofílica y la importancia del manejo en rehabilitación. Rev CI EMed UCR. 2004; 4: 18-25.
10. Pantoja. Artropatía hemofílica. Rev Esp Reumatol.1993;20:101-110.
11. Barragán Garfias J, Pérez Cristobal M, Camargo Coronel A, Vázquez Zaragoza M, Barile Fabris L, Duarte Mote J, y cols. Evaluación clínica, radiográfica y ultrasonográfica de pacientes con artropatía hemofílica y su correlación con la gravedad de la enfermedad. Med Int Mex. 2013;29:356-362