

SEVERIDAD CLÍNICA DE LA HEMOFILIA EN CUMANÁ, ESTADO SUCRE

CLINICAL SEVERITY OF HEMOPHILIA IN CUMANA, STATE OF SUCRE

¹OSMARY SULBARÁN, ¹OSMARILYS SULBARÁN, ¹MARIVIT RODRÍGUEZ, ²CHELITA HERNÁNDEZ, ¹MILAGROS FIGUEROA, ¹MIGUEL CAMPOS
Y ¹MARIA AGUILERA

¹Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, Escuela de Ciencias, Departamento de Bioanálisis.

² Consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá". Cumaná-Edo Sucre.
E-mail: osmarysulbaran@hotmail.com

RESUMEN

Para evaluar la severidad clínica de la hemofilia y señalar su clasificación, se estudiaron pacientes con hemofilia A y hemofilia B que acudieron a la consulta de hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, durante los meses de junio-julio de 2003. Fueron procesadas 26 muestras de plasma sanguíneo de pacientes de sexo masculino con edades comprendidas entre 1 a 40 años. Se utilizó el método de cuantificación de los factores VIII y IX (en una etapa) para la determinación de la actividad coagulante del factor deficiente en cada muestra. El 84,6% (22 casos) correspondió a hemofilia A, y el 15,4% (4 casos) a la hemofilia B en el grupo estudiado. Con respecto a la clasificación clínica, de acuerdo al grado de severidad en pacientes con hemofilia A, la más frecuente fue la hemofilia severa representando el 50% (11 casos), seguida de la moderada con un 27,3% (6 casos) y la leve con 22,7% (5 casos). En la hemofilia B predominó la hemofilia severa con un 75% (3 casos). La manifestación clínica de mayor frecuencia en este estudio, fueron las hemartrosis en rodillas, tobillos y codos (77%), siendo la afectación de mayor porcentaje en los hemofílicos severos.

PALABRAS CLAVES: Hemofilia, Factor VIII, Factor IX, Hemartrosis.

ABSTRACT

Twenty-six hemophilia patients of the hematology service of the Antonio Patricio de Alcalá University Hospital, in the city of Cumaná, state of Sucre, were evaluated during the period June-July 2003 in order to ascertain the type and clinical severity of their illness. All patients were male, their age ranging between 1 and 40. A one-stage quantification assay was used to determine the blood clotting activity of factor VIII and factor IX deficiencies in each sample. Twenty-two cases, or 84.6%, resulted in type A hemophilia, and four cases, or 15.4%, in hemophilia B. As for the clinical classification, severe hemophilia was predominant among both groups, namely, 11 cases, or 50%, among the former, and three cases, or 75%, among the latter. Six moderate cases, or 27.3%, and five slight cases, or 22.7%, completed the hemophilia A group. Hemarthrosis in knees, ankles, and elbows was the most frequent clinical manifestation, severe hemophiliacs being the most affected group.

Key words: Hemophilia, Factor VIII, Factor IX, hemarthrosis

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una enfermedad hematológica que consiste en la deficiencia congénita de la actividad de los factores plasmáticos de la coagulación VIII (globulina anti-hemofílica) y IX (componente tromboplástico del

plasma) (Blanco, 1992; Sans-sabrafen *et al.*, 1994).

En Venezuela, los datos sobre pacientes diagnosticados en el Centro de Hemofilia del Banco Municipal de Sangre de Caracas y otros centros de transfusión, permiten calcular cuatro (4) casos de hemofilia (A y B) por 100 000

habitantes, con una proporción de un (1) caso de hemofilia B por cada 5 casos de A (Ichaso, 1995).

Las hemofilias A y B se clasifican clínicamente según la gravedad, la cual depende del nivel de actividad coagulante del factor deficiente o ausente en la sangre. Entre los hemofílicos se reconocen hemofilias severas, moderadas y leves, según el factor deficiente. Un nivel de actividad del factor menor del 1% se considera deficiencia severa, entre 1,1 y 5% deficiencia moderada y entre 5,1 y 30% deficiencia leve. La gravedad de los síntomas en la hemofilia A y B está en relación directa con el nivel residual de actividad coagulante en el plasma (Golden *et al.*, 1997; Casañas y Espinos, 1999; Boadas y Oriol, 2002).

Los hemofílicos leves, no son diagnosticados precozmente, tienen muy pocos problemas de sangramiento, ocurriendo estos después de un traumatismo importante o de una intervención quirúrgica, raramente presentan hemartrosis. Generalmente el primer indicador de la presencia de una hemofilia leve son los sangramientos prolongados después de extracciones dentales (Rigoni *et al.*, 1989; Greene *et al.*, 1990; Ghosh *et al.*, 2001).

Los pacientes con hemofilia moderada, frecuentemente sufren de sangramientos en las articulaciones y músculos o después de una herida leve, con episodios de este tipo varias veces al año; raramente estos pacientes sangran de forma espontánea y las lesiones mayores o cirugía requerirán de un reemplazo adicional del factor para controlar la hemorragia (Rigoni *et al.*, 1989; Greene *et al.*, 1990; Ghosh *et al.*, 2001).

Los pacientes hemofílicos severos, se caracterizan por tener manifestaciones de sangrado espontáneo o después de traumatismos muy ligeros no percibidos, desarrollan frecuentes hemartrosis, incluso sin traumatismos identificables. Si los episodios de sangramiento no son tratados oportunamente pueden ocurrir deformaciones en las articulaciones y músculos; estos episodios se controlan con administración del factor carente, lo cual es suficiente para detener la hemorragia (Rigoni *et al.*, 1989; Greene *et al.*, 1990; Ghosh *et al.*, 2001).

Las hemartrosis o hemorragias articulares, se les ha considerado como una de las características clínicas más típicas de la hemofilia, presentándose con dolor ligero, inflamación, molestia en la articulación y limitación del movimiento. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las articulaciones bisagra: rodillas, codos, tobillos, hombros, caderas y muñecas; con una frecuencia

de ocurrencia en ese orden. Las hemorragias musculares, bucales, hematomas, epistaxis, hematurias y hemoptisis son otras manifestaciones clínicas de hemofilia, siendo los hematomas y las hemorragias bucales, en el caso de las hemofilias sin antecedentes familiares de esta patología, la primera causa de asistencia médica que proporciona sospecha diagnóstica de la enfermedad (Aznar y Querol, 2001; Rodríguez-Merchán, 2001; Querol *et al.*, 2001).

La cuantificación de los factores VIII y IX de la coagulación son pruebas específicas de gran importancia en el diagnóstico de pacientes con hemofilia, ya que permiten determinar el tipo y nivel de actividad de dichos factores en estos pacientes, y así, clasificarlos de acuerdo con la severidad de la enfermedad en sus formas clínicas; el objetivo de este trabajo fue: Clasificar, de acuerdo a la deficiencia del factor VIII o IX a los pacientes hemofílicos atendidos en la consulta externa de hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" (SAHUAPA), Cumaná, estado Sucre, durante los meses junio-julio de 2003.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio estuvo constituido por 26 pacientes de sexo masculino con edades entre 1 a 40 años. A cada paciente se le extrajo 3 ml de sangre, la cual se recolectó en tubos con anticoagulante Citrato de sodio al 3,8%, en una proporción 1:9, estos se centrifugaron a 3 500 rpm durante 15 minutos, para la separación del plasma; el cual fue colocado en tubos plásticos y mantenidos en baño de hielo, hasta su procesamiento (Gaudens, 1984; Bauer, 1986). Las pruebas se practicaron en el Laboratorio de Hematología Clínica del Departamento de Bioanálisis de la Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre.

Cuantificación del factor VIII (Método en una etapa)

Este método está basado en la determinación de la actividad coagulante del factor VIII en presencia de un plasma sustrato que va a aportar todos los factores de la coagulación con excepción del factor a estudiar. La técnica consiste en medir el tiempo de coagulación en un sistema formado por un plasma sustrato deficiente en el factor VIII, diluciones crecientes del "pool" de plasma normal o plasma problema, en presencia de la mezcla cefalina-caolin y de calcio. El tiempo de coagulación del sistema es inversamente proporcional a la concentración del factor en la muestra problema (Gaudens, 1984).

Se prepararon diluciones del plasma normal y plasma

problema (1/10, 1/20, 1/50 y 1/250) en Buffer Imidazol, manteniéndose en baño de hielo hasta ser empleadas. En tubos colocados en baño de agua a 37°C, se agregaron: 0,1 ml de plasma sustrato; 0,1 ml de dilución del plasma control (pool) o plasma problema; 0,1 ml de mezcla cefalina-caolin. Se incubaron durante 3 minutos, luego se agregó 0,1 ml de cloruro de calcio 0,025 mol.l⁻¹. Se mezcló y se controló el tiempo de formación del coágulo a los 30 segundos de agregado el calcio.

Obtenidos los tiempos de coagulación se graficó en escala doble logarítmica llevando en las abscisas los porcentajes de actividad (estándar) y en las ordenadas los tiempos de coagulación correspondientes del pool del plasma normal y los del plasma problema. Las diluciones del pool de plasma normal fueron utilizadas para construir la curva de calibración, la cual sirvió para analizar las diluciones del plasma problema. Obtenida una recta paralela, se extrapoló la actividad del factor VIII, presente en cada muestra problema (Kordich *et al.*, 1990).

Por definición la dilución 1/10 representó el 100% de actividad; la 1/20 representa el 50%; la 1/50 representa el 20%; la 1/250 representa el 4%. Los valores de referencia de la cantidad de factor VIII circulante en la sangre van de 50 a 150%. De acuerdo al % de factor deficiente, se conoció el grado de severidad de la hemofilia de cada paciente por la siguiente escala: severos menor del 1%, moderados entre 1,1-5% y leves entre el 5,1-30%.

Para la cuantificación del factor IX, el método es similar al descrito en la cuantificación del factor VIII en una etapa, pero se utilizó, un plasma sustrato deficiente de dicho factor.

Análisis de datos

Los resultados obtenidos en la investigación se representaron en tablas y figuras utilizando un análisis porcentual según Mortón *et al.* (1993).

RESULTADOS

Se analizaron 26 muestras de pacientes con hemofilia que acudieron a la consulta de hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre, entre junio-julio de 2003, observándose que la hemofilia más frecuente fue la hemofilia A con 22 casos (84,6%), y de la hemofilia B se registraron 4 casos (15,4%).

Con respecto al grado de severidad en la hemofilia A se

encontró que un 50% de los pacientes mostraron un nivel de actividad de factor VIII entre el 0≤1% clasificándolos como severos, un 27,3% de pacientes con un nivel de actividad de factor VIII entre el 1,1 y 5% clasificándolos como moderados y un 22,7% de pacientes con nivel de actividad de factor VIII entre 5,1 y 30% clasificándolos como leves (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución porcentual según el grado de severidad en pacientes con Hemofilia A atendidos en la consulta externa de hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio-julio de 2003.

Hemofilia A	Actividad del factor VIII (%)	Número de casos (N)	Porcentaje (%)
Severa	0≤1	11	50
Moderada	1,1-5	6	27,3
Leve	5,1-30	5	22,7
Total		22	100

Los resultados obtenidos para la hemofilia B demostró que el 75% de los pacientes presentaron un nivel de actividad de factor IX entre el 0≤1% considerando los como una hemofilia severa, y un 25% de los pacientes mostró un nivel de actividad de factor IX entre el 1,1 y 5% considerándose como una hemofilia moderada. No se obtuvo ningún caso (0%) con hemofilia leve (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución porcentual según el grado de severidad en pacientes con Hemofilia B atendidos en la consulta externa de hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio-julio de 2003.

Hemofilia B	Actividad del factor IX (%)	Número de casos (N)	Porcentaje (%)
Severa	0≤1	3	75
Moderada	1,1-5	1	25
Leve	5,1-30	-	-
Total		4	100

Entre las manifestaciones clínicas presentadas en estos pacientes la predominante (77%) fue la hemartrosis en rodillas, tobillos y codos, seguida por la presencia de hematomas con un 73% de los casos. Las epistaxis, hemoptisis y hematurias se presentaron en

porcentajes menores: 35%, 16% y 19% respectivamente. Solo el 19% de los pacientes no presentaron manifestación clínica aparente de la enfermedad (Figura 1).

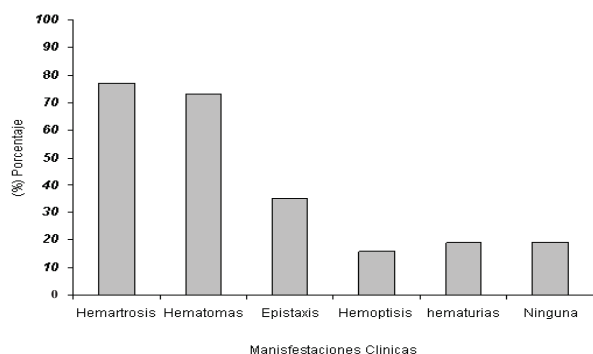


Figura 1. Porcentaje de pacientes hemofílicos de acuerdo a las manifestaciones clínicas más frecuentes atendidos en la consulta externa de hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre. J/unio-julio de 2003.

Del total de hemofílicos con afectación severa (14 casos) el 67% presentó mayor porcentaje de deformidades articulares en comparación con las formas moderadas (33%). No se reportó ningún caso de hemofilia leve que presentara hemartrosis (Figura 2).

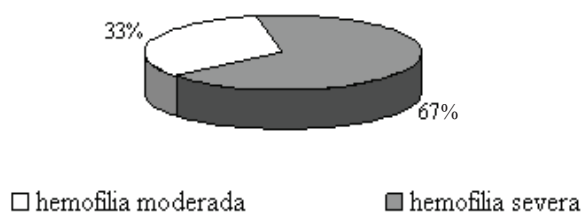


Figura 2. Porcentaje de pacientes con hemartrosis de rodillas, tobillos y codos según la severidad de la hemofilia, atendidos en la consulta externa de hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre. Junio-julio de 2003.

DISCUSIÓN

La hemofilia tipo A fue la más frecuente con un 84,6% de los casos presentados, estos resultados coinciden con los reportados por Quintana *et al.* (1992), quienes en estudios realizados sobre coagulopatías congénitas y hemoterapia del Hospital “La Paz” de Madrid, encontraron que el 86% de los pacientes hemofílicos padecían la hemofilia tipo A y un 14% hemofilia tipo B.

Los datos encontrados en este estudio se asemejan con los resultados obtenidos por Ichaso (1995), López (1988) y Saturno (1988), quienes en estudios realizados en el Banco Municipal de Sangre y Hospital Vargas de Caracas, respectivamente, señalaron que más del 90% de los pacientes hemofílicos padecían la hemofilia A. Otros autores señalan que la hemofilia A se presenta con una frecuencia de 5 a 7 veces mayor que la hemofilia B (Jones (1995); Mc Kusick (1995); Blanco *et al.* (2001).

En la hemofilia A según el grado de severidad de la enfermedad, se destacó con un 50% de hemofilia severa, seguida por la hemofilia moderada con 27,3% y 22,3% la hemofilia leve. Estos resultados concuerdan con los descritos por Quintana *et al.* (1992) quienes señalaron que más de la mitad de las hemofilias A se clasificaban como severas (55%).

Batler *et al.* (2001), reportaron en su estudio realizado en la Unidad de hemofilia, Madrid, que el 90% de los casos de hemofilia A correspondían a una deficiencia severa. Mientras que Oranwroon *et al.* (2001), en una investigación realizada en el Instituto Molecular de Biología y Genética, Tailandia, en pacientes con hemofilia A, determinaron que la mayoría de los pacientes presentaban una deficiencia severa (71%) y el resto una deficiencia moderada (29%).

Con respecto a la evaluación clínica según el grado de severidad en los pacientes con hemofilia B, se encontró que un 75% de los casos presentaron hemofilia severa, estos resultados coinciden por los obtenidos por Quintana *et al.* (1992) e Ichaso (1995) quienes obtuvieron mayor porcentaje de pacientes con hemofilia tipo B con deficiencia severa en sus estudios. Pero difieren por los obtenidos en una investigación realizada en el Hospital Universitario en Londres, en donde se reportó que el 35% de los pacientes con hemofilia B presentaban una deficiencia severa y el 55% una deficiencia moderada (Thomas *et al.*, 1995).

Dentro de las manifestaciones clínicas presentadas por el grupo de pacientes hemofílicos que formaron parte de este estudio, las hemartrosis predominaron con un 77%, seguido por la presencia de hematomas con un 73%, otras hemorragias como epistaxis, hematuria y hemoptisis se presentaron en porcentajes menores, coincidiendo con Magallón *et al.* (1978) quienes reportaron, en una investigación realizada en el Centro de Hemofilia, España, que el 70% de los pacientes con hemofilia sufrían de hemartrosis, al igual que Aznar y Querol (2001), quienes indicaron que el 80% de los hemofílicos padecen lesiones

músculo-esqueléticas. Querol *et al.* (2001) reportaron que los hematomas aparecen en el 90% de los hemofílicos, siendo ésta la primera causa de asistencia médica que proporciona sospecha diagnóstica de la enfermedad.

Los hematomas, en orden de frecuencia, son el segundo tipo de hemorragia en la hemofilia, usualmente ocurren después de un traumatismo. Mientras que las epistaxis, hemoptisis y hematurias, se presentan en pocos casos de hemofilia, pueden deberse a procesos infecciosos o ser consecuencia de traumatismos de la mucosa, pero si son frecuentes debe investigarse alguna lesión estructural (Lusher, 1995; Martínez *et al.*, 2001).

Los hemofílicos con afectación severa presentaron mayor porcentaje (67%) de deformidades articulares, en comparación con la formas moderadas y leves, estos resultados coinciden con Ichaso (1995) y Fernández *et al.* (1996), quienes señalaron que el 68% de los pacientes hemofílicos severos presentaban hemartrosis en rodilla, tobillos y codos. Este tipo de lesiones van a originar incapacidad en el individuo, limitándolo en el desarrollo de sus actividades regulares y laborales, repercutiendo esta situación en el desarrollo social del paciente.

Weissman (1977), describió que la hemartrosis de rodilla afecta a más del 80% de los hemofílicos severos y un 50% de los hemofílicos con afectación moderada. Las rodillas se ven sometidas a considerables movimiento y carga de peso, y de esta manera se inicia un círculo vicioso de sangramientos articulares recurrentes seguidos de mayor sinovitis, perpetuándose la atrofia muscular que conlleva a la instauración de una severa artropatía. De allí la importancia de establecer un diagnóstico temprano y clasificación clínica de la hemofilia, a fin de aplicar medidas terapéuticas necesarias que reduzcan las consecuencias sociales de dicha enfermedad

CONCLUSIÓN

La hemofilia, a pesar de ser una patología con baja prevalencia, las complicaciones inherentes al defecto coagulativo, y las secundarias a su tratamiento plantean la necesidad de que sean atendidas en unidades especiales multidisciplinarias.

RECOMENDACIONES

A todos aquellos pacientes que presenten trastornos hemorrágicos, se les debe realizar las pruebas utilizadas en este estudio, ya que un diagnóstico a tiempo de esta enfermedad, mejoraría el curso clínico y la calidad de

vida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZNAR, J. Y QUEROL, F. 2001. Lesiones músculo-esqueléticas en hemofilia: hemartrosis. *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia*, 14(1):50-57.
- BATLER, J.; LOPÉZ, M.; MAGALLÓN, M. Y MORENO, M. 2001. Registro español de pacientes con hemofilia A e inhibidor sometidos a régimen de inmunotolerancia. *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia*, 4:55-62.
- BAUER, J. 1986. *Análisis Clínico. Métodos e Interpretación*. Editorial Reverté. Barcelona, España. 1302 pp.
- BLANCO, A. 1992. "Genética y frecuencia de las hemofilias". *Enciclopedia Iberoamericana de Hematológica*. Tomo III. p. 291.
- BLANCO, P.; AMANTE, P.; BOSCH, N.; SCROPPO, D. Y MENDOZA, J. 2001. Tratamiento de pacientes con inhibidores en América latina. *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia*, 14(1):84-90.
- BOADAS, A. Y ORIOL, O. 2002. *Manual de cuidado del hemofílico*. Hemofilia. Baxter de Venezuela, Caracas. 27pp.
- FERNANDEZ, F.; BOSCH, N.; SAEZ, A. Y VISO, J. 1996. Sivectomia con rifampicina en pacientes hemofílicos. *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia*, 9:167-171.
- GAUDENS, L. 1984. *Manual de hemostasia y coagulación sanguínea*. UCV. Ediciones de la Biblioteca. Caracas. 484 pp.
- GHOSH, K.; SHELLY, S. & MOHANTY, D. 2001. Milder clinical presentation of haemophilia A with severe deficiency of Factor VIII as measured by one-stage assay. *Haemophilia*, 7:9-12.
- GOLDEN, N.; KALAFATIS, M.; VAN'T VERR, C.; SIMIONI, P.; BERTINA, R. & MANN, K. 1997. An In vitro Analysis of the Combination of hemophilia A and factor V Leiden. *Blood*, 90(8):3067-3072.
- GREENE, W.; YENKASKAS, B. & GUILFORD, B. 1990.

- Roentgenographic classification of hemophilia arthropathy. Comparison of three systems and correlation with clinical parameter. *Bono Joint*, 71(2):237-244.
- ICHASO, A. 1995. Beneficios de la rehabilitación en enfermos hemofílicos con artropatía de rodilla. Trabajo de Postgrado. Departamento de Rehabilitación Médica M.S.A.S., Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela, 55 pp.
- KORDICH, L.; SANCHEZ, J. Y VIDAL, H. 1990. Manual de Hemostasia Trombosis. Segunda Edición. Grupo Clah. Argentina. 542 pp.
- JONES, P. 1995. Haemophilia: a global challenge. *Haemophilia*, 1:11-13.
- LÓPEZ, J.L. 1988. Estudio de hemofílicos venezolanos como grupo de riesgo para infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Trabajo de Post-grado de Medicina interna. Hospital Vargas de Caracas. 50 pp.
- LUSHER, J. 1995. Considerations tour current and future management of haemophilia and its complications. *Haemophilia*, 1: 2-10.
- MAGALLÓN, M.; ORTEGA, F.; GAGO, J. Y MARTÍN, J. 1998. Valoración sobre el estado del sistema Músculo-Esquelético en un grupo de hemofílicos. *Sangre*, 23:756-773.
- MARTÍNEZ, C.; QUINTANA, S.; AMBRIZ, R. Y KASPER, C. 2001. Hemofilia. Editorial Prado., S.A. de C.V. México. 415 pp.
- Mc KUSICK, V. 1995. Mendelian inheritance in man. A catalog of human genes and genetics disorders. Eleventh. Baltimore: The John Hopkins University Press. Vol II. 2384 pp.
- MORTON, R.; HEBEL, J. Y MCATER, R. 1993. Bioestadística y Epidemiología. Tercera Edición. Interamericana Mac Grawhill. Mexico, D.F. 184 pp.
- ORANWROON, S.; AKKARAPATUMWONG, V.; PUNG-AMRITT, P. Y VEERAKUL, C. 2001. Determination of Haemophilia A carrier status by mutation análisis. *Haemophilia*, 7: 20-25.
- QUEROL, F.; HAYA, S. Y AZNAR, J. 2001. Lesiones músculo-esqueléticas en hemofilia: hematomas musculares. *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia*, 14(2):111-117.
- QUINTANA, M.; ORTEGA, F.; SANJURO, M.J. Y VILLAR, A. 1992. Estudio de las coagulopatías congénitas diagnosticadas y controladas en el Centro de hemofilia del Servicio de hematología y hemoterapia del Hospital "La paz", de Madrid. *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia*, 1:27-34.
- RIGONI, M.; RODRÍGUEZ, J. Y RON, B. 1989. Adiestramiento Conductual del niño hemofílico en el manejo de su enfermedad. Departamento de Psicología Clínica. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela, 96 pp.
- RODRÍGUEZ-MERCHÁN, E. 2001. Las hemorragias articulares (hemartrosis) en la hemofilia. *Fedhemo*, 26:37-40.
- SANS-SABRAFEN, J.; BESSES, C. ; CASTILLO, R. ; FLORENSA, L. ; PARDO, P.; VIVES, J.L. Y WOESSNER, S. 1994. Hematología Clínica. Tercera Edición. Doyma Libros, S.A. Barcelona, España. 614 pp.
- SATURNO, D. 1988. Aspecto de la infección por virus de inmunodeficiencia humana en hemofilia. Trabajo de post-grado. Banco Municipal de Sangre del Distrito Federal. 54 pp.
- THOMAS, D.P.; LEE, B.; COLVIN, H. Y DASANI, G. 1995. Clinical experience with a purified factor IX concentrate in patients undergoing surgical operations. *Haemophilia*, 1:17-23.
- WEISSMAN, J. 1977. Rehabilitation medicine and the hemophilia patient. *Journal Medical*. 44:359-370.