

Clorhidrato de Oxitetraciclina: Un Nuevo Agente en Sinovectomía Química

Mención Honorífica. Trabajos de Grado
Jornadas Científicas de fin de año "Tres Épocas". 8 Diciembre 2001

Dr. Francisco José Salcedo G,* Dr. Federico Fernández Palazzi**

Dr. Francisco José Salcedo G, Dr. Federico Fernández Palazzi. **Clorhidrato de Oxitetraciclina: Un Nuevo Agente en Sinovectomía Química.** Revista Venezolana de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Vol. 34 N° 1, Marzo 2002

RESUMEN

Se realizó un estudio clínico prospectivo experimental no controlado, en el cual se obtuvo resultados satisfactorios en la *sinovectomía química con clorhidrato de oxitetraciclina*, en distintas articulaciones; demostrando que es un método eficaz para el manejo de pacientes con diagnóstico de sinovitis directas como en la artritis reumatoidea, osteoartritis, monoartritis y postraumáticas, e indirectas como la hemofílica.

Se evaluaron 44 pacientes con 53 articulaciones infiltradas, de las cuales 43 fueron sinovitis indirectas o hemofílicas y 10 sinovitis directas. Los resultados globales se valoraron con parámetros subjetivos (dolor, movilidad y uso de la articulación) y parámetros objetivos (diámetro y rango articular).

Las múltiples ventajas de este procedimiento, a saber bajo costo, técnica sencilla, efecto terapéutico mediato, periodo corto de tratamiento, entre otras; y el hecho que en los pacientes hemofílicos requiere un porcentaje mucho menor de cobertura (30 % del nivel de coagulación) de factor antihemofílico, lo convierte en una alternativa de primera elección para dichos pacientes.

Palabras clave: hemofilia, sinovitis crónica, sinoviortesis, clorhidrato de oxitetraciclina.

ABSTRACT

We performed a prospective experimental not controlled clinical study, in which we obtain satisfactory results in *chemical synovectomy with oxytetracycline chlorhydrate* in different Joints; demonstrating that this is an efficient method to deal patients with diagnosis of direct synovitis, such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, monoarthritis and postraumatic, and indirect such as in haemophilia.

We evaluated 44 patients with 53 joints injected, of there 43 were indirect or haemophilic and 10 direct. Global results were evaluated on subjective parameters (pain, mobility and use of the joint) and objective parameters (diameter and range of motion).

The multiple advantages of this procedure such as: low cost, easy technique, mediate therapeutic effect, short period of treatment, and the fact that in the haemophilia patients the requeriment of less antihemophilic factor (30% above level of coagulation), makes this method a joint election of treatment for these patients.

KEY WORDS: haemophilia, chronic synovitis, synoviorthesis, oxytetracycline chlorhydrate.

INTRODUCCIÓN

La membrana sinovial es una estructura intrarticular de revestimiento constituida por un tejido conjuntivo laxo que

reacciona rápidamente ante cualquier estímulo irritativo por pequeño que éste sea; desde inyección de suero fisiológico según Guicciardi (1967)¹, hasta la hemartrosis.

Esta estructura anatómica se ve afectada ante la presencia de patologías como la hemofilia, la artritis reumatoidea, la osteoartritis, la monoartritis y los traumatismos. En la hemartrosis, por ejemplo, después de que la sangre tiene su entrada en la cavidad articular la sinovial reacciona con una respuesta inflamatoria inespecífica secundaria a la reabsorción de hemosiderina que en ella ocurre ¹.

* Residente de postgrado. Servicio de Traumatología y Ortopedia. Hospital General "Dr. Jesús Yerena". Lídice. Caracas.

** Jefe Unidad de Ortopedia Pediátrica. Hospital General «Dr. Jesús Yerena». Lídice. Caracas. Jefe Unidad de Ortopedia del Centro Nacional de Hemofilia del Banco Municipal de Sangre de Caracas.

Aceptado Diciembre 2001

Dichas afecciones sinoviales limitan significativamente las articulaciones comprometidas, independientemente de la enfermedad que las produzca; y representan un problema de salud pública por todas las consecuencias que de ellas se derivan, tanto para el paciente, los familiares, la sociedad y el estado.

En la práctica médica las afecciones sinoviales se podrían dividir en directas e indirectas (Fernández-Palazzi. Comunicación personal, 2001). Entre las primeras donde se afecta directamente la sinovial, tenemos a la artritis reumatoidea, la sinovitis vellonodular, las sinovitis de otros tipos como la osteoartritis, la monoartritis y las post-traumáticas entre otras. En las segundas la sinovial está indemne y sólo se afecta secundariamente como en la hemofilia, por el sangramiento repetido proveniente del plexo venoso subsinovial.

La hemofilia es un trastorno hemorrágico por una deficiencia congénita del factor VIII (Hemofilia A—80% casos) y del factor IX (Hemofilia B—10% casos), caracterizada por sangrado excesivo, que suele presentarse durante la infancia. La incidencia es de aproximadamente 1:10000².

El sangramiento suele ser intracapsular por afectación del plexo venoso subsinovial. Astrup y Sjolin³ sugieren que la ausencia de actividad tromboplástica en el tejido sinovial es un agravante de la hemartrosis. Los episodios repetidos de hemartrosis producen una hipertrofia e hipervascularización de la sinovial, que a su vez hará más fácil el sangramiento.

La clínica de la hemartrosis hemofílica es semejante a la de cualquier hemartrosis; distensión, dolor e impotencia funcional.

El dolor se debe, además de la irritación de la sinovial producida por la sangre, a la rápida distensión sobre las partes blandas articulares (sinovial y cápsula) que están ricamente inervadas.³ Cuando la sinovial está engrosada e hipertrófica podrá distenderse menos y al estar sometida a mayor presión, dolerá más, aún ante hemartrosis pequeñas.

La hemartrosis coloca a la articulación en posición de máxima capacidad (generalmente en ligera flexión),⁴ alterando así la normal actividad funcional articular, con disminución del rango y dando lugar a una impotencia funcional, que si persiste, desarrollará una atrofia muscular. La recuperación del rango articular revelará la medida en que la hemartrosis va desapareciendo.

Para controlar la mayor parte de los sangramientos espontáneos de pequeña fuente, debemos llevar el factor

VIII o IX a niveles de 15%. Con niveles de 30% o mayores controlamos sangramientos intensos en articulaciones y músculos, pero si el sangramiento es muy grave o de gran superficie deberemos obtener un nivel mayor de 40%.

Ningún hemartros hemofílico debe ser aspirado sin la previa cobertura del factor, que logra detener el hemartros, y por ende alivia el dolor; aunque la aspiración se hace con mucho menos frecuencia que en hemartros de otra etiología. En 354 hemartrosis de codo sólo se aspiró 1 y en 494 de rodilla sólo 12,³ ya que, al ser cubierto con factor antihemofílico la mayoría se resuelve.

El paciente hemofílico es tratado actualmente por un equipo multidisciplinario, constituido por hematólogos, cirujanos ortopédicos, fisiatras y otros profesionales de la medicina, ya que, sin control hemostático los cirujanos ortopédicos están limitados en sus actuaciones para hacer reversible los estragos producidos por décadas de hemartrosis a repetición en codos, caderas, rodillas y tobillos entre otras.

La prevención de la sinovitis crónica, es la clave en el manejo de la artropatía hemofílica,⁵ pero en vista de las condiciones que prevalecen en la mayoría de países del tercer mundo, los cuidados hemofílicos se ven alterados debido a los siguientes problemas:

1. Elevado costo del factor.
2. Dificil disponibilidad del factor.
3. Falta de conocimiento por parte de los pacientes y médicos, acerca de la historia natural de la artropatía hemofílica y su manejo.
4. Dificil acceso a centros especializados.

Lo cual hace mucho más difícil el tratamiento preventivo de la sinovitis, con el consiguiente progreso de la artropatía hemofílica.

La artropatía hemofílica se ha clasificado en cuatro grados,⁶ a saber:

- **Grado I:** SINOVISITIS TRANSITORIA, después de haber cedido la hemartrosis no queda ninguna secuela. En estos casos la sinoviortesis está indicada preventivamente cuando hay más de 3 episodios de hemartrosis en 6 meses.
- **Grado II:** SINOVISITIS PERMANENTE, persiste una tumefacción articular con engrosamiento sinovial y limitación de movimientos por el aumento de volumen articular. En estos casos la sinoviortesis es la elección.
- **Grado III:** ARTROPATIA CRÓNICA, cuando además de la clínica de grado II, se agregan deformidades

axiales y atrofia muscular. La sinoviortesis es útil como recurso, pero está discutido.

- **Grado IV: ANQUILOSIS**, estado final de la evolución de la artropatía en anquilosis fibrosa o en grados extremos, anquilosis ósea. La sinoviortesis está contraindicada.

Por lo tanto, el significado de los avances de la ortopedia en el hemofílico son de *inmovilidad a movilidad* (caminar nuevamente), de *intolerable a tolerable* (alivio del dolor) y *prevención en lugar de corrección*; esto último se logra muy en conjunto con los médicos fisiatras y fisioterapeutas, ya que, fomentan y proporcionan un programa reglado de ejercicios que deben realizarse de por vida.

Así, ante los sangramientos masculoesqueléticos, como una de las manifestaciones más evidentes de la hemofilia, y de allí la hemartrosis como el episodio sangrante más, frecuente de la enfermedad, debida a que más del 80% de los pacientes la experimentan en algún momento de su vida;⁷ lo cual conlleva a alteraciones sinoviales desde transitorias hasta crónicas, según la frecuencia y duración de las mismas: se convierte en el principal reto del cirujano ortopédico en la hemofilia.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, que afecta a muchas articulaciones como principal manifestación, con un patrón simétrico y aditivo; donde el compromiso sinovial es de primordial importancia, responsable de la mayoría de los síntomas y de la incapacidad crónica de la enfermedad. La incidencia actual es de 2-4/10000 adultos.⁸

La causa y patogenia de la AR se desconoce en la actualidad, aunque existen teorías que tratan de explicar el desarrollo de la enfermedad y que podemos agruparlas en tres grandes categorías: genética, ambiental y hormonal.

La responsabilidad de la cronicidad y persistencia de la inflamación en la AR, puede ser la presencia de complejos inmunológicos en el líquido sinovial, cartílago articular y sangre.

El cambio más precoz que se identifica en la membrana sinovial reumatoidea es la hiperplasia de las células sinoviales superficiales, con grados variables de hipertrofia vascular subsinovial, edema e infiltrado perivascular con células mononucleares y polimorfonucleares.

El crecimiento de las vellosidades sinoviales conduce a la formación del pannus y la génesis de los procesos destructivos correspondientes en el cartílago y el hueso.

La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa articular de etiología multifactorial, que lleva al deterioro y abrasión del cartílago articular y del hueso subcondral. Se acompaña de osteofitos, con escasa respuesta inflamatoria sinovial, y que puede generar síntomas en su ciclo evolutivo.

Tiene una correlación estrecha con la edad, siendo rara por debajo de los 40 años y muy común por encima de los 60 años de edad.⁸

Los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo y progresión de la OA incluyen: factores genéticos, traumatismos, inflamación, agentes biológicos, factores metabólicos, la posibilidad de elementos inmunológicos, factores ocupacionales y ambientales, y determinados factores recreacionales.

Los dos principales cambios que se asocian a la OA son: primero el ablandamiento progresivo del cartílago, con ulceración y desintegración focal, y segundo la formación de excrescencias cartilaginosas y óseas en los márgenes articulares (osteofitos). No obstante, los cambios no sólo comprometen al cartílago sino a otras estructuras articulares, tal como la membrana sinovial. En este sentido, la inflamación sinovial es responsable por algunos de los síntomas de la enfermedad.

Entonces, se observan varias diferencias en los diferentes tipos de desordenes articulares:⁹ *Degenerativos* (como en la osteoartritis), *Mediadores inflamatorios* (como en la artritis reumatoidea), e *inductores del sangramiento* (como en la artropatía hemofílica); trayendo como resultados daños en el cartílago y cambios en la membrana sinovial.

En cuanto al tratamiento general de las afecciones sinoviales, se realiza, por una parte sinovectomías mediante método artroscópico o a cielo abierto, las cuales ameritan cirugía, hospitalización, rehabilitación y suele tener como complicaciones las rigideces. El otro tratamiento indicado es la sinoviortesis, que puede ser química o radioactiva.

En las químicas contamos con el ácido ósmico, la rifampicina y actualmente en fase experimental por nosotros el *clorhidrato de oxitetraciclina*, que es un antibiótico de amplio espectro antimicrobiano, derivado del actinomiceto, pero que nos interesa actualmente por su capacidad fibrosante en las sinovitis. En las radiosinoviortesis contamos con el Au198, Re189, Y90 y el P32.

Las sinoviortesis en general tienen las ventajas de ser ambulatoria y de bajo costo, exceptuando la radioactiva,

por ser muy costosa al tener que importar el material del extranjero.

La experiencia previa cuenta con estudios de sinoviortesis tanto radioactiva como con rifampicina. Carusso en 1980, fue uno de los primeros que trabajó con el uso de rifampicina como un agente químico para el tratamiento de la sinovitis asociada con artritis reumatoidea,¹⁰ donde encontró en su modelo experimental un efecto antimicótico, que impide la síntesis de ARN y ADN polimerasa en células inmunocompetentes.

Posteriormente el Dr. Pietrogrande en el Primer Congreso Mundial del Grupo musculoesquelético de la Federación Mundial de Hemofilia en San José de Costa Rica en 1985, señaló que la rifampicina reducía el derrame y producía fibrosis subsinovial, lo que beneficiaba importantemente el tratamiento de la sinovitis hemofílica.

Otros dos investigadores también han obtenido buenos resultados por separado con esta droga, utilizando diferentes protocolos, ellos son Linamara Battistella de Sao Paulo en Brasil y Federico Fernández Palazzi de Caracas en Venezuela.

Hoy en día, debido a la dificultad para obtener la rifampicina, se crea la necesidad de buscar nuevos agentes para tratar la sinovitis, encontrando dentro de la literatura información sobre las tetraciclinas en las pleurodesis como agente esclerosante;¹¹⁻¹⁴ es así que, en base a los resultados obtenidos en dichos estudios e investigaciones surge la inquietud de experimentar con el clorhidrato de oxitetraciclina en las sinovitis tanto directas como indirectas.

Por todo lo antes expuesto, se decide realizar un trabajo clínico de investigación prospectivo experimental no controlado,⁵ como tesis de grado para optar al título de especialista en ortopedia y traumatología, titulado *Clorhidrato de oxitetraciclina: un nuevo agente en sinoviectomía química*, haciendo hincapié en que es un tratamiento viable, tanto por su bajo costo y fácil aplicación en procesos sinoviales sin cirugía; en sinovitis indirectas como la hemofílica, y en las sinovitis directas como en la artritis reumatoidea y la osteoartrosis entre otras.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un trabajo clínico de investigación prospectivo experimental no controlado, para demostrar que el clorhidrato de oxitetraciclina es un agente válido en el tratamiento de las sinovitis directas e indirectas

La muestra de pacientes se obtuvo de la consulta de la Unidad de Ortopedia del Centro Nacional de Hemofilia

del Banco Municipal de Sangre de Caracas y la consulta de Ortopedia Pediátrica del Hospital General "Dr. Jesús Yerena" de Lídice en Caracas, bajo las siguientes indicaciones:

- Hemofílicos → Grado I: sinovitis transitoria
Grado II: sinovitis permanente.
Grado III: sinovitis permanente más deformidad y atrofia.
- Artritis reumatoidea → sinovitis hipertrófica resistente a tratamiento médico, seronegativa o seropositiva y dolorosa.
- Osteoartritis → hipertrofia sinovial dolorosa.
- Monoartritis → seronegativas recidivantes y dolorosas.
- Postrumáticas → recidivantes y dolorosas.

El primer reto a que nos enfrentamos fue el cálculo de la dosis para las diferentes articulaciones, llegando a tener los siguientes parámetros tomando en cuenta que el medicamento viene en solución inyectable a concentración de 50 mg. por c.c., y de acuerdo al volumen intrarticular de cada articulación, se consideraron dosis que oscilan entre 50 a 250 mg. de clorhidrato de oxitetraciclina, a saber:

- Rodilla → 5 c.c. de clorhidrato de oxitetraciclina + 5 c.c. de anestesia
- Codo → 2 c.c. de clorhidrato de oxitetraciclina + 2 c.c. de anestesia.
- Hombro → 4 c.c. de clorhidrato de oxitetraciclina + 4 c.c. de anestesia.
- Tobillo → 1 c.c. de clorhidrato de oxitetraciclina + 1 c.c. de anestesia.

El esquema de infiltraciones fue de una dosis por semana hasta cumplir tres semanas y un refuerzo al mes de la última dosis, en caso de ser necesario.

Los parámetros de evaluación fueron subjetivos y objetivos. Los primeros basados en dolor, movilidad y uso. El dolor se midió por la escala de Likert del 0 al 10, donde 0 representa ningún dolor y 10 mucho dolor que amerita analgésico parenteral. La movilidad y uso se midieron con la escala del 0 hasta el 10, en donde el 10 representó buena movilidad y uso, mientras el 0 representó movilidad y uso nulos.

Los parámetros objetivos se basaron en los rangos articulares y el diámetro articular de la articulación afectada, tomando en cuenta el tiempo de remisión y la evolución postratamiento para obtener los resultados finales con sus conclusiones

Para una mejor evaluación y valoración de los resultados de las sinovitis indirectas por el componente de hemartros, se utilizó una escala objetiva,^{6,7,16} desarrollada por Fernández-Palazzi y colaboradores, que es reconocida y aceptada por la Federación Mundial de Hemofilia, a saber:

- Excelente: recuperación de la función, sin hemartrosis, ni sinovitis.
- Bueno: sinovitis, disminución de la hemartrosis con recuperación de la función.
- Regular: sinovitis, disminución de la hemartrosis sin recuperación de la función.
- Malo: sinovitis y recurrencia de la hemartrosis.

RESULTADOS

Entre Octubre de 2000 y Septiembre de 2001, se trataron y evaluaron 44 pacientes con afecciones sinoviales, de las cuales 36 pacientes (81.8%) presentaron sinovitis hemofílica o indirecta y 8 pacientes (18.2%) con sinovitis directas, distribuidos en 3 con artritis reumatoidea, 3 con osteoartritis, 1 con monoartritis y 1 postraumática recidivante. El 90.9% son del sexo masculino y 9.1% del femenino.

El promedio de edad se ubicó en 20.5 años, con un rango desde los 2 hasta los 62 años. En los pacientes con sinovitis indirecta o hemofílica la edad promedio fue de 14.5 años, con rango de 2 a 37 años y en los pacientes con sinovitis directas es 47.6 años, con rango de 8 a 62.

El total de articulaciones tratadas y evaluadas fue de 53, con 43 que representó el 81.1% correspondiente al grupo de afecciones sinoviales hemofílicas y 10 articulaciones que representa el 18.9% del total correspondió al grupo de afecciones sinoviales directas.

De las 43 articulaciones de los hemofílicos: 21 (48.8%) fueron rodillas, 14 (32.6%) codos y 8 (18.6%) tobillos. De las 10 articulaciones de las sinovitis directas todas fueron rodillas.

De acuerdo a los grados de artropatía hemofílica se trataron del grado I a 11 rodillas, 8 codos y 5 tobillos; del grado

II a 6 rodillas, 6 codos y 3 tobillos; y del grado III sólo 4 rodillas. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución por Grado de Artropatía Hemofílica

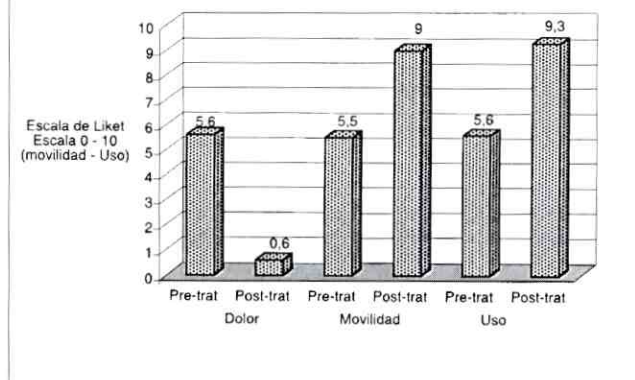
Articulación	Numero	Grado I	Grado II	Grado III
Rodillas	21	11	06	04
Codos	14	08	06	–
Tobillos	08	05	03	–

El tiempo de seguimiento tuvo un promedio de 7 meses, con un mínimo de un mes y un máximo de 11 meses.

El número de dosis administradas presentó un promedio de 3, con un mínimo de una dosis (un caso) y un máximo de 7 dosis (un caso). Sólo 5 casos ameritaron refuerzos y un solo caso repitió el esquema de 3 dosis, así como 2 casos que terminaron en resolución quirúrgica.

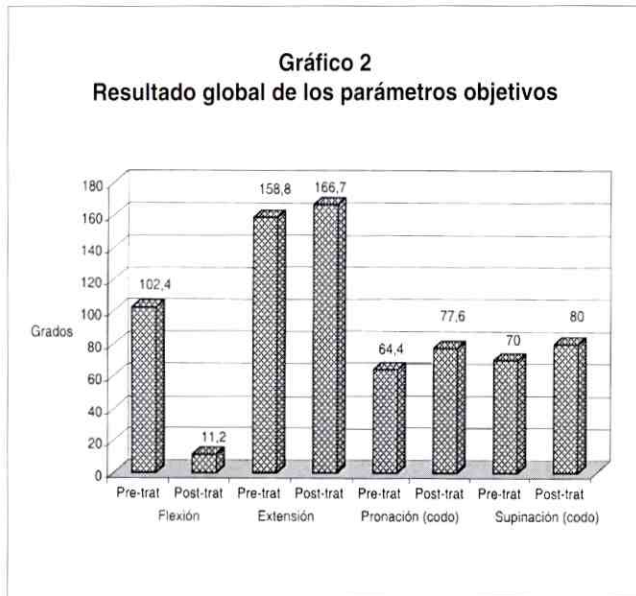
En los parámetros subjetivos se obtuvo un promedio para el dolor previo al tratamiento de 5.6 puntos en la escala de Likert, que disminuyó a 0.5 posterior al esquema. La movilidad promedio 5.5 puntos, que aumentó a 9.0 después de cumplir el protocolo. El uso de la articulación presentó 5.6 puntos previos, que aumentó posteriormente a 9.3. (Gráfico 1)

Gráfico 1
Resultado global de los parámetros subjetivos



En los parámetros objetivos, el promedio del diámetro articular fue de 31.5 cm antes del tratamiento y de 30.2 posterior al mismo.

Los rangos articulares tuvieron como promedio previo de flexión y extensión al protocolo valores de 102.4° - 158.8° respectivamente, y de 111.2° - 166.7° después del mismo; lo que representa un rango de mejoría a la flexo-extensión de 8.8° y 7.9°. (Gráfico 2)



La pronosupinación de los codos, tuvo un promedio previo al esquema de tratamiento 64.4° y 70.0° respectivamente, y posteriormente promedió valores de 77.5° y 80.0°; lo que representa una mejoría en la pronosupinación de 13.1° y 10.0°. (Gráfico 2)

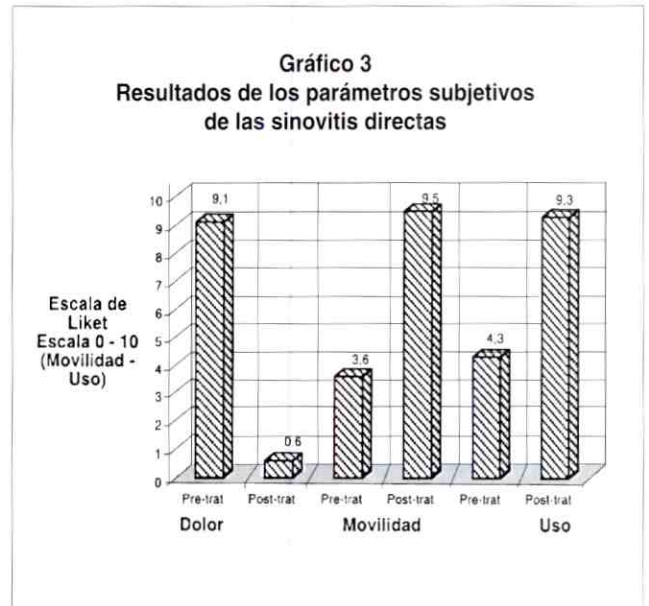
Los resultados aparte de las sinovitis indirectas fue: Excelentes: 22 articulaciones que represento el 51.1%; Buenas. 15 articulaciones que representó el 34.9%; Moderado: 2 articulaciones con el 4.7% y Malos: 4 articulaciones con el 9.3%. (Tabla 2)

Los resultados aparte de las sinovitis directas en cuanto a los parámetros subjetivos, para el dolor pre 9.1 y post

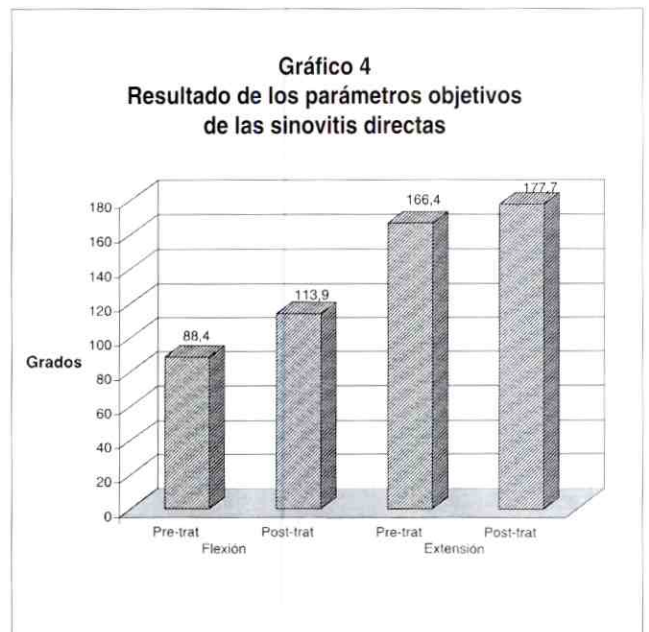
Tabla 2. Resultados Objetivos de las Sinovitis Indirectas (Hemofílica)

Evaluación	Total (%)	Nº de Rodillas	Nº de Codos	Nº de Tobillos
Excelente	27 (51.1%)	10	07	05
Buena	15 (34.9%)	06	06	03
Moderado	2 (4.7%)	02	-	-
Malo	4 (9.3%)	03	01	-

0.6, la movilidad pre 3.6 y post 9.5, y el uso pre 4.3 y post 9.3. (Gráfico 3)



En los parámetros objetivos las directas en diámetro articular pre 45 cm y post 42 cm y los rangos articulares de flexo-extensión previos fue 88.4° - 169.4° respectivamente y post de 113.9° - 177.7°, lo que represento una mejoría de 25.54 a la flexión y de 8.3° a la extensión. (Gráfico 4)



DISCUSIÓN

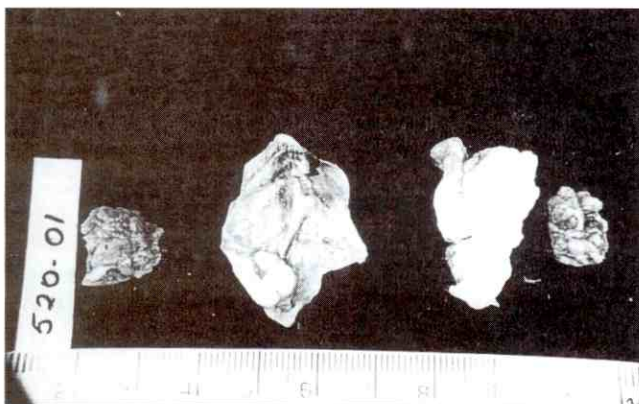
Los resultados obtenidos con el clorhidrato de oxitetraciclina son mejores que los de rifampicina y la radiosinovioresis.^{6,7,16,16} La mayoría de los pacientes ameritó 3 dosis de clorhidrato de oxitetraciclina, mientras con rifampicina los buenos resultados se vieron luego de 6 infiltraciones⁵.

La diferencia de los resultados aparte de las sinovitis directas con la indirecta, es comprensible por el componente de hemartrosis constante en las hemofílicas, debido a su patología de base, no disminuyendo así el éxito del tratamiento de las mismas.

La sinovectomía química es un método fácil de practicar, y puede realizarse en cualquier momento, sin preparación previa en las sinovitis directas y en la indirectas, además; requiere un porcentaje mucho menor de cobertura de factor antihemofílico (30% del nivel de coagulación).

Es un procedimiento económico y ambulatorio, que sólo necesita del material para la infiltración, el medicamento y la anestesia, al contrario de la cirugía o la radiosinovioresis.

En los 2 casos quirúrgicos, se tornaron muestras de la sinovial para estudio anatomopatológico, evidenciándose en ambas un franco engrosamiento de la misma. (Foto 1)



Las múltiples ventajas de este procedimiento, a saber bajo costo, técnica sencilla, efecto terapéutico mediato, periodo corto de tratamiento, ambulatorio, entre otras; lo convierte en una alternativa de primera elección para dichos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marqués-Gassol P. Artropatía Hemofílica, Fisiopatología e Histología. In: Fernández-Palazzi, ed. Tratamiento Ortopédico de las Lesiones Hemofílicas del Aparato Locomotor. FK Schattauer Verlag. Caracas. 1981:19-72.
2. Shirle y P. Levine. Trastornos Hematológicos. In; Stein, ed. Medicina Interna, Diagnóstico y Tratamiento. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires. 1996: 418-24.
3. Fernández-Palazzi Lesiones Musculo-esqueléticas en Hemofílicos. In. Pe-dezPah-, ed. Tratamiento Ortopédico de las Lesiones Hemofílicas del Aparato Locomotor. PK Schattauer Verlag. Stuttgart. 1983: 73-101.
4. Rodríguez-Merchan, Goddard N J. Haemophilic Hemarthroses. In: Rodríguez Merchan, Goddard N J, Lee C A, ed. Musculoskeletal Aspects of Haemophilia. Blackwell Science Ltd. London. 2000:37-42.
5. Kale J, Ghosh K, Mahanty D, Jijina F. Management of Chronic Synovitis and Haemophilic Arthropathy in Developing Countries. In: Tariq Sohail M, Heijnen L. ed. Comprehensive Haemophilia Care in Developing Countries. Ferozsons Limited. Pakistan. 2001:86-101.
6. Fernández-Palazzi, Caviglia H. On the Safety of Sinovioresis in Haemophilia. In. Rodríguez-Merchan, Goddard N J, Lee CA, ed. Musculoskeletal Aspects of Haemophilia. Blackwell Science Ltd. London. 2000:50-6.
7. Fernández-Palazzi, Caviglia H, Bernal R, Tariq M. Physiotherapy Resistant Synovitis, Treatment Options in Developing Countries. In: Tariq Sohail M, Heijnen L, ed. Comprehensive Haemophilia Care in Developing Countries. Ferozsons Limited. Pakistan. 2001:102-09.
8. Hernández L. Artritis Reumatoidea. In. Hernández L, ed. Reumatología, en la Práctica Clínica Diana. Norma Color C.A. Caracas. 1999:114-28.
9. Roosendaal &, Van Den Berg H, Lafeber F and Bijlsma J. Blood-Induced Joint Damage: an Overview of Musculoskeletal Research in Haemophilia. In: Rodríguez-Merchan, Goddard NJ, Bee CA, ed. Musculoskeletal Aspects of Haemophilia. Blackwell Science Ltd. London. 2000:18-26.
10. Rodríguez-Merchan, Goddard NJ. Chronic Haemophilic Synovitis. In: Rodríguez-Merchan, Goddard NJ, Lee CA, ed. Musculoskeletal Aspects of Haemophilia. Blackwell Science Ltd. London. 2000:43-9.
11. Molinuevo-Romero MP. Drenaje Percutáneo en Patología Pleural: 3 Años de Experiencia con el Uso de una Nueva Técnica. Rev Argent Radiol. 1994; 58(2) 111-22.
12. Mitchem RE, Herodon BL, Fiorella RM, Molteni A, Battie CN, Reisz GR. Pleurodesis by Autologous Blood, Doxycycline and Talc in Rabbit Model. Ann Thorac Surg. 1999; 67(4): 917-21.
13. Wu W, Teixeira LR, Light RW. Doxycycline Pleurodesis in Rabbits: Comparison of Results with and Without Chest Tube. Chest. 1998; 114(21): 563-8.
14. Prevost A, Nazeyrollas P, Milosevic D, Fernandez-Valoni A. Malignant Pleural Effusions Treated with High Dose Intrapleural Doxycycline: Clinical Efficacy and Tolerance. Oncol Rep. 5(2): 363-6, 1998.
15. Dawson-Saunders B, Trapp R. Diseño de Estudios en Investigación Médica. En: Dawson-Saunders B, Trapp R. Bioestadística Médica. Manual Moderno. México. 1999:07-23.
16. Fernández-Palazzi F. Treatment of Acute and Chronic Synovitis by Non-surgical Means. Haemophilia. 4(4):518-23, 1998.
17. Rodríguez-Merchan E, Caviglia H, Magallon M, Perez-Bianco R. Chemical Synovectomy vs. Radioactive Synovectomy for the Treatment of Chronic Haemophilic Synovitis: a Prospective Short-Term Study. Haemophilia. 1997; 3(3): 118-22