

ARTÍCULO ORIGINAL

El síndrome de hiperlaxitud articular, un enfoque clínico epidemiológico en Minas de Matahambre

Joint hypermobility syndrome, a clinical-epidemiological approach in Minas de Matahambre

Raúl González García¹, Yinet Oliva López²

¹Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Municipal para el Desarrollo de la Genética Comunitaria. Minas de Matahambre. Profesor Instructor. Master en Asesoramiento Genético.

Correo electrónico: raulgg@princesa.pri.sld.cu

²Licenciada en Enfermería. Master en Asesoramiento Genético. Centro Municipal para el Desarrollo de la Genética Comunitaria. Minas de Matahambre.

Correo electrónico: yinet@princesa.pri.sld.cu

Recibido: 22 de junio del 2013.

Aprobado: 3 de octubre del 2013.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de hiperlaxitud articular, descrito por Rotés-Querol en 1957, se caracteriza por la presencia de hiperlaxitud articular y síntomas relacionados con el aparato locomotor. Su diagnóstico es clínico, basado en las maniobras exploratorias descritas en el Score de Beighton, y no existe tratamiento específico.

Objetivo: analizar el comportamiento de las características clínico-epidemiológicas del síndrome de hiperlaxitud articular en la población de Minas de Matahambre.

Material y Métodos: se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo desde enero del 2011 a enero del 2013, al total de pacientes remitidos a la consulta de genética comunitaria por presentar hiperlaxitud articular acompañado de otra sintomatología, determinándose el comportamiento de las principales características clínico-epidemiológicas de la enfermedad.

Resultados: predomina el sexo femenino y la raza blanca, se presenta en el grupo de 3 a 8 años en el 55,3 %, siendo significativos los casos de zonas rurales, el diagnóstico decrece con la edad, el 78,9% presenta algún familiar de primer orden afectado, y predomina como factores de riesgo el bajo consumo prenatal de ácido fólico, la malnutrición materna y el bajo peso al nacer.

Conclusiones: se determinan las características clínico-epidemiológicas del

síndrome de hiperlaxitud articular, buscando extenderlas a los profesionales de salud y aumentar así sus conocimientos sobre dismorfología para la remisión oportuna de casos de hiperlaxitud articular asociados a enfermedades genéticas, y por tanto implementar estrategias de intervención comunitaria en familias identificadas para la detección precoz, y así disminuir las complicaciones.

DeCS: Inestabilidad de la articulación/epidemiología/genética.

ABSTRACT

Introduction: joint hypermobility syndrome, described by Rotés-Querol in 1957, is characterized by the presence of joint hypermobility and symptoms related to the musculoskeletal system. The diagnosis is clinical, based on exploratory maneuvers specified in Beighton Score, and with no specific treatment.

Objective: to analyze the behavior of the clinical and epidemiological features of joint hypermobility syndrome in the population of Minas de Matahambre.

Material and Methods: a retrospective descriptive study was conducted from January 2011 to January 2013; the total number of patients was referred to consultation with the community genetics for hypermobility together with other symptoms, determining the behavior of the main clinical and epidemiological characteristics of the disease.

Results: predominantly female and white presented in the group of 3-8 years as the 55.3 %, with significant rural cases, diagnosis decreases with age, 78.9 % have some affected first-order relation and risk factors predominate as low prenatal folic acid intake, maternal malnutrition and low birth weight.

Conclusions: the clinical and epidemiological characteristics of joint hypermobility syndrome are determined, seeking to extend health professionals and increase their knowledge of dysmorphology for timely referral of hypermobility associated with genetic diseases, and therefore to implement intervention strategies in the families identified for early detection and thus to reduce complications.

DeCS: Joint instability/epidemiology/genetics.

INTRODUCCIÓN

La hipermovilidad o hiperlaxitud articular (HA) se refiere al aumento exagerado de la movilidad de las articulaciones.¹ Cuando la HA presenta síntomas, constituye el síndrome de hiperlaxitud articular (SHA), el que no sólo afecta articulaciones y tendones, sino también algunos órganos, debido a debilidad de los tejidos, se caracteriza por alteraciones de la piel, artralgias, mialgias, crujido de las articulaciones, subluxaciones, tendinitis recurrentes y dolor de espalda^{1,2}. El dolor del SHA se puede hacer crónico e incapacitante y a veces se asocia a fatiga crónica³. Entre los síndromes genéticos que tienen como sintomatología clínica la HA, se encuentran en mayor frecuencia: el síndrome Ehlers Danlos (ED), el síndrome de Down, el síndrome de Marfan, la neurofibromatosis tipo I y el síndrome frágil X⁴.

El tejido conectivo es la estructura intercelular que da resistencia a los tejidos^{2,4}. Está compuesto por varias proteínas, incluyendo colágenos, proteoglicanos y glicoproteínas.⁵ El colágeno constituye del 50 al 90% del peso seco de cartílagos y huesos y el 25 % de las proteínas del cuerpo. Las alteraciones hereditarias de la

fibra colágena se deben a una alteración genética de la fibra colágena que forma la matriz de la mayoría de los tejidos y que conduce a debilidad de éstos. Estas alteraciones dan cuadros muy diversos, con manifestaciones distintas, dependiendo del tejido afectado.^{4,5}

Su prevalencia es variable^{1,3,4}, entre un 15% y un 25%, afecta predominantemente al sexo femenino y disminuye con la edad⁶, fundamentalmente la herencia es autosómica dominante aunque se plantean otros tipos.^{7,8} Su etiopatogenia no es del todo conocida, existen estudios que demuestran alteraciones del gen COL1A1, COL1A2, COL3A1 y déficit del gen tenascin-X^{8,9}, se ha detectado aumento del ratio colágeno tipo III/III y alteraciones en las proteínas de la matriz extracelular, además la carencia de ácido fólico durante el periodo peri-concepcional o el uso de sustancias reductoras del ácido fólico durante el embarazo podrían ser también la causa de la alta prevalencia. Estas alteraciones aumentan la flexibilidad pero también la fragilidad de los tejidos afectados, y secundariamente la propensión a sufrir lesiones.^{2,3,6,8}

Cada día se reciben pacientes remitidos, fundamentalmente por ortopédicos, reumatólogos o fisiatras con el diagnóstico de SHA, por lo que este trabajo tiene como objetivo analizar el comportamiento de las características clínico-epidemiológicas de este síndrome en el municipio de Minas de Matahambre.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en el municipio Minas de Matahambre a las personas remitidas a la consulta de genética comunitaria, por presentar HA independientemente de su clasificación clínica y de su edad, desde enero del 2011 a enero del 2013. Estos constituyeron el universo a estudiar (56 individuos). Se analizó de forma individual cada paciente, teniendo en cuenta: historia clínica, examen físico, así como exámenes complementarios indispensables. Como técnica de valoración para corroborar la presencia o ausencia de la HA se utilizó el test de Beighton, ya que es el método más utilizado internacionalmente^{2,3,4}, (puntaje que se obtiene sumando un grupo determinado de articulaciones hipermovibles, el puntaje máximo es de 9 sobre 9 (9/9), y generalmente en adultos se usa un punto de corte de 4 sobre 9 (4/9) para considerarlo positivo. Los individuos en que la hiperlaxitud articular se acompañaba de otra sintomatología del sistema osteo-mioarticular fueron los que constituyeron la muestra del estudio (38 individuos), sin incluirse en el estudio los familiares afectados. Se determinaron las siguientes variables para cada paciente previo consentimiento informado del individuo afectado o del tutor: sexo, edad (años cumplidos al detectarse los signos), antecedentes familiares de SHA (grado de parentesco, constatado mediante la elaboración del árbol genealógico). Como familiares de primer grado se consideraron a la madre, padre, hermanos e hijos; de segundo grado, los tíos, sobrinos y abuelos; y de tercero, primos y sobrinos nietos.

Entre los factores de riesgo asociados con la enfermedad se definieron los antecedentes obstétricos mas significativos (malnutrición materna y el uso de ácido fólico) además de eventos perinatales a destacar. Se determinó además la frecuencia de la enfermedad y las principales condiciones clínicas encontradas. Los resultados se presentan mediante tablas y gráficos.

RESULTADOS

En los individuos con SHA articular estudiados existe un predominio del sexo femenino (68,4%), con una relación 2/1. En cuanto a la raza se determinó que predomina la raza blanca con el 86,8 % frente al 13,2 % de la raza negra.

Teniendo en cuenta la distribución de los pacientes con SHA en cuanto a grupos de edades, el 55,3% presentan entre 3 y 8 años de edad. Es significativo cómo a partir del grupo de más de 15 años disminuye el diagnóstico del SHA. En relación con las áreas de salud del municipio de Minas de Matahambre, coincide la mayoría de los casos en el grupo de 3 a 8 años de edad en todas las áreas, y además predomina en las zonas rurales con relación a las urbanas (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los pacientes con hiperlaxitud articular según grupos de edades y por áreas de salud.

Área de salud	Grupos de edades										Total
	3-8	%	9-14	%	15-20	%	21-26	%	+26	%	
Minas	8	30,1	5	41,7	2	50,0	1	100	0	0	16
Santa Lucia	3	14,3	2	16,7	1	25,0	0	0	0	0	6
Sumidero	10	47,6	5	41,7	1	25,0	0	0	0	0	16
TOTAL	21	55,3	12	31,6	4	10,5	1	2,6	0	0	38

Fuente: Base de datos de la investigación.

Al analizar la figura 1, se demuestra la agregación familiar que caracteriza esta enfermedad, pues el 78,9 % de los casos estudiados presentan algún familiar de primer orden afectado con signos clínicos similares independientemente del sexo. Siguiendo en orden de frecuencia los familiares de segundo y tercer grado respectivamente, según la línea familiar con antecedentes de HA. En la figura 2 se observa cómo predomina la línea materna con el 59,2 %.

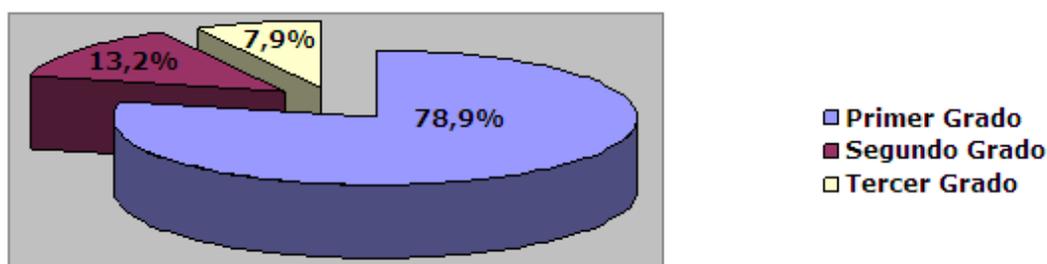


Fig. 1. Grado de parentesco de los familiares afectados.

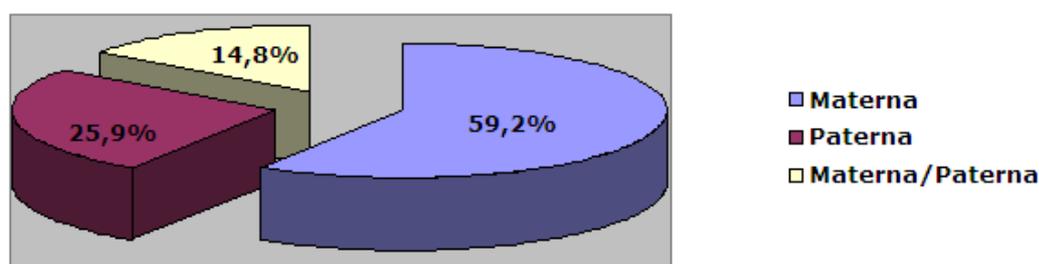


Fig. 2. Antecedentes familiares de Hiperlaxitud articular según línea materna o paterna

De forma general fueron estudiados todos los casos con HA, tanto aquellos en que la HA constituía el único signo clínico, como los que presentaban HA asociado a otra condición clínica. Se demuestra que el 97,4 % de los casos presentan piel suave o laxa, en el 86,8 % se presentan las mialgias de forma significativa, la presencia de

artralgias en diferentes ubicaciones fueron detectadas en el 78,9 %, en el 39,4 % se presentaron hematomas en la piel y el 36,8 % de los casos presentan algún grado de escoliosis o cifosis ya sea congénita o adquirida como consecuencia de la hiper movilidad articular. Esto también puede haber incidido en el 18 % de los casos, en los que se presentan de forma importante las subluxaciones articulares, las alteraciones oftalmológicas como la miopía se presentaron en el 13,2 %, y en el 15,8 % de los casos existió algún tipo de ansiedad o depresión. Otros signos clínicos estudiados como las fracturas múltiples, la alta talla, cardiopatías, trastornos de la coagulación entre otros se presentaron en menor proporción (Tabla 2).

Tabla 2. Condiciones clínicas asociadas a la hiperlaxitud articular.

Sistema	Condiciones clínicas	No	%
Sistema Osteomioarticular	Hiperlaxitud articular	38	100
	Subluxaciones articulares	7	18,2
	Fracturas Óseas	1	2,6
	Artralgias	30	78,9
	Mialgias	33	86,8
	Escoliosis y/o cifosis	14	36,8
	Piel suave, laxa	37	97,4
	Alta talla	3	7,9
Sistema Cardiovascular	Cardiopatía congénita	2	5,3
	Trastornos de la coagulación	1	2,6
	Hemorragias	1	2,6
	Hematomas, equimosis	15	39,4
Generales	Escleras celestes	2	5,3
	Miopía	9	23,7
	Estrabismo	1	2,6
	Fatiga crónica	1	2,6
	Depresión, ansiedad	6	15,8
	Neurofibromas o tumores benignos	0	0
	Discapacidad Intelectual	2	5,3

Fuente: Base de datos de la investigación.

Además de la etiología genética o hereditaria en la génesis del síndrome de hiperlaxitud articular, se invocan algunos factores de riesgo relacionados con la etapa preconcepcional, prenatal y perinatal (Figura 3). Fue significativo el 76,3 % en los que se demuestra el deficiente consumo de ácido fólico en la etapa prenatal, al igual que la malnutrición materna se observó en el 47,4 %. Relacionado con la etapa perinatal se presentó con mayor frecuencia el bajo peso al nacer, la hipoxia al nacer y el parto distócico con: 42,1 %, 23,7 % y 18,4 % respectivamente.

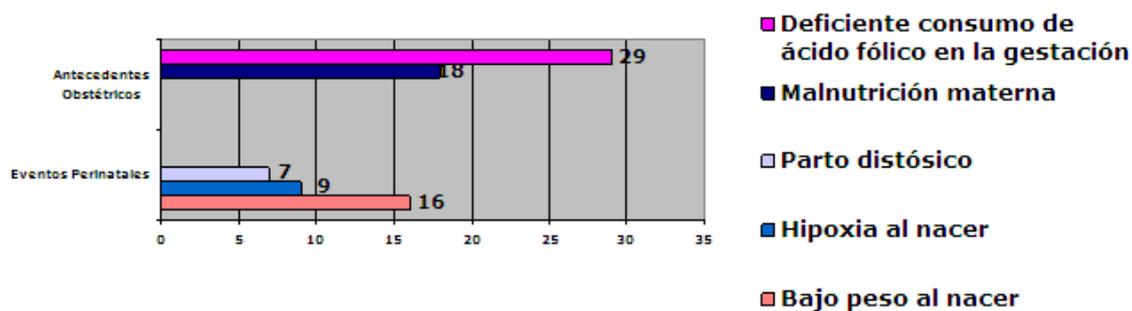


Fig.3. factores de riesgo asociados a la hiperlaxitud articular.

DISCUSIÓN

En general la hiper movilidad articular es considerada como una habilidad en vez de un problema potencialmente serio. La tendencia actual en la bibliografía anglosajona es conocer el SHA como el síndrome de hiper movilidad benigno^{2,5}, aunque no se sabe si constituye una simple variante de la normalidad, o si es una de las formas del síndrome de Ehlers Danlos descritas por Villefrance, anteriormente llamada tipo III y actualmente hiper móvil.⁹ Muchas personas tienen articulaciones hiper móviles, sin síntomas (HA). Cuando la HA presenta síntomas, constituye el SHA, el que no sólo afecta articulaciones y tendones, sino también algunos órganos, debido a debilidad de los tejidos^{2,4,5}. Su prevalencia es difícil de establecer debido a que se han usado diferentes criterios diagnósticos y porque su frecuencia varía dependiendo de la raza, edad y sexo. Se plantea de 5% a 25% de la población occidental. Su frecuencia es mayor en los asiáticos y negros, y en éstos, más que en los caucásicos. Es más frecuente en mujeres y niños.^{6,7}

La frecuencia de casos en el municipio durante el periodo analizado fue de 18,62 %. No tenemos reportes de frecuencia actualizados de estudios realizados en Cuba, solo el de la provincia de Pinar del Río en el año 2005 con 15,3 %¹⁰. Por su parte, en la provincia de Granada en España, la frecuencia en una población escolar fue de 25,4 %, para Inglaterra 10,5%. En el continente americano, los distintos estudios realizados aportan porcentajes muy superiores: el 34% en EE. UU, el 37,3% en Argentina y el 36% en Brasil. Las cifras para el Oriente Próximo provienen de los estudios en Israel, y determinan una prevalencia del 13 % y en Egipto de un 16 %.^{6,7,11}

En el estudio se demostró una mayor prevalencia en el sexo femenino, correspondiéndose con algunos reportes, y aunque se describen iguales proporciones entre los sexos en poblaciones infantiles, los estudios realizados después de esas edades señalan un predominio femenino que asciende hasta llegar a la población adulta.^{6,7,10}

Los resultados obtenidos demuestran un predominio de casos con SHA de origen rural en comparación con los provenientes de zonas urbanas, lo que coincide con el estudio de Granada en España^{2,11}, no se dispone de información suficiente para atribuir esta heterogeneidad geográfica a un factor o a factores concretos, pero sí se considera el componente genético, donde se plantea además una herencia autosómica recesiva fundamentalmente en el síndrome de cutis laxa autosómica recesiva IIA, causado por las mutaciones en el gen ATP6V0A2 del cromosoma 12q24.^{8,12}

También se plantean varias mutaciones responsables de igual sintomatología pero con expresiones diferentes como son: IVS11A, IVS24DS, G-C, y IVS24,G-A en el gen COL1A2 en el Síndrome de Ehlers Danlos autosómico recesivo en su forma cardíaca. La mutación IVS46DS, T-C del gen COL1A2 en el síndrome de Ehlers Danlos con osteogénesis imperfecta. En la osteogénesis imperfecta tipo II se reportan varias mutaciones: sustitución de GLY580ASP del gen COL1A2 en un caso neonatal letal y sustitución de GLY502SER. En la osteogénesis imperfecta tipo III, con delección 9 bp de nucleótidos del 3418 al 3426 del gen COL1A2, sustitución de GLY379ALA, GLY751SER, GLY1090ASP, GLY1099ARG, VAL859SER y VAL255DEL (delección de tres bases del exón 19 de un alelo del gen COL1A2), sustitución de GLY661SER del COL1A2 en la osteoporosis post-menopausica. También se reportan casos de hipermovilidad articular, escleras azules, audición en límites normales, retardo del crecimiento y baja estatura, demostrándose disomía uniparental del cromosoma 7 materno de COL1A1 y COL1A2.^{8,9,12,13}

En cuanto a grupos de edades, el 55,3% presentan entre 3 y 8 años de edad, se puede atribuir este hallazgo al aumento de la cobertura de los servicios de las especialidades médicas a fines con estas alteraciones en la comunidad. Es significativo como a partir del grupo de más de 15 años disminuye el diagnóstico de la H.A. , sin embargo, un aspecto que no suele tenerse en cuenta y que contribuye al infradiagnóstico de la enfermedad es que la HA disminuye con la edad, pero los síntomas y otras complicaciones resultantes como: la osteoartritis secundaria, la osteoporosis con las fracturas resultantes y la pérdida del equilibrio, particularmente en personas mayores, suelen aumentar, pues es conocido que el catabolismo del colágeno se realiza por un conjunto de enzimas proteolíticas del grupo de las metaloproteinasas, las cuales son producidas por los fibroblastos y otros tipos celulares y liberadas al medio intercelular, donde actúan sobre las fibras colágenas y producen su degradación.¹⁴

En el envejecimiento cronológico existe un aumento de los niveles de las enzimas metaloproteinasas de la matriz y sus inhibidores, con alteraciones en el equilibrio entre ellos, lo que pudiera repercutir en el metabolismo del colágeno^{13,14}, derivados de una mayor expresión de los genes correspondientes. Durante el envejecimiento se produce un desbalance entre los mecanismos de síntesis y degradación del colágeno con predominio de este último, también se ha reportado una menor velocidad de síntesis de colágeno.^{10,12}

Estos hallazgos en su conjunto indican que durante el envejecimiento cronológico existe un catabolismo acelerado con síntesis disminuida, lo cual conduciría a la consiguiente atrofia del tejido conectivo^{14,15}. Algunos especialistas opinan que incluso si una sola articulación hiperlaxa causa dolor o inestabilidad, el diagnóstico debe seguir siendo SHA. Otro error común es considerar que los síntomas aparecen en la infancia, lo cierto es que son muchos los afectados que han manifestado sus síntomas en la adolescencia y/o en la edad adulta, pudiendo llevar hasta entonces una vida normal.^{1,2,4,13}

El 78,9% de los casos presentaron algún familiar de primer orden afectado de ambos sexos con signos clínicos similares. Al analizar las diferentes generaciones en cada árbol genealógico se demuestra la herencia autosómico dominante en el 84,2% de las familias. Es de interés señalar que se pone de manifiesto en esta enfermedad la heterogeneidad genética (diferentes mutaciones de un gen provocan la misma consecuencia clínica) y la expresividad variable (diferentes individuos con una misma enfermedad presentan manifestaciones clínicas diferentes), también predominaron los antecedentes familiares de SHA por la línea materna similar a reportes analizados.¹⁶

Dentro de las alteraciones osteo-articulares que se asociaron a la HA, predominó la piel suave o laxa, las mialgias y artralgiás, escoliosis o cifosis y los hematomas en la piel de aparición espontánea o con traumas mínimos correspondiéndose con la literatura revisada^{1,2,13,14}, y con otros estudios realizados en Cuba durante el 2008¹⁴, esto se explica porque se han observado en la patología de la enfermedad diferentes relaciones de proporciones anormales del colágeno tipo I y III, fibras colágenas de menor diámetro que las normales, y las fibras elásticas presentan anormalidad en más del 50%, consistente en fragmentación, microcalcificaciones y acumulaciones de depósitos granulo-filamentosos en la matriz intersticial, lo que explica que muchas veces sus manifestaciones clínicas pueden presentarse en otros órganos y sistemas.^{16,17} Durante el estudio en ninguno de los casos analizados se asoció el SHA a síndromes o enfermedades genéticas específicas.

Se invocan algunos factores de riesgo relacionados con la etapa preconcepcional, prenatal y perinatal.^{2,6} Fue significativo el deficiente consumo de ácido fólico en la etapa prenatal, son las alteraciones congénitas del tejido colágeno debidas a carencia de ácido fólico o uso de sustancias reductoras del ácido fólico (antiepilépticos, Triamterene, Trimetoprina) durante el embarazo las que producen malformaciones congénitas como defectos del tubo neural, cardiopatías y malformaciones renales. El ácido fólico es esencial en la génesis de los ácidos nucleicos (ADN), lo que es de primordial importancia en la herencia genética^{2,6,8}, llegándose a producir muchas de las mutaciones antes mencionadas.

En esta serie la malnutrición materna (47,4%) durante el embarazo fue significativa, no se evidenció relación proporcional de esta con los factores de riesgo postnatales. En la etapa perinatal se presentó con mayor frecuencia el bajo peso al nacer (42,1%), la hipoxia al nacer (23,7%) y el parto distócico (18,4%), estos se corresponden con los reportes revisados.²

El SHA no tiene un tratamiento específico^{18,19} y se basa en la prevención, el tratamiento sintomático y el acondicionamiento físico bajo control médico rehabilitador.^{1,2,5,10,14,19} A nivel mundial, su alta frecuencia, el desconocimiento de las complicaciones, el hecho que el cuadro clínico no sea dramático, no haya signos inflamatorios y no existan exámenes de laboratorio ni signos radiológicos específicos, y que existe la sensación de que el tratamiento no es efectivo, hace que exista poco interés por este diagnóstico.^{19,20,21,22}

Con el presente estudio se han descrito los principales resultados clínico-epidemiológicos relacionados con el SHA en el municipio de Minas de Matahambre, lo que posibilita hacerlos extensivos a todos los profesionales de la salud, logrando aumentar los conocimientos sobre temas de dismorfología para lograr el pesquiasaje oportuno, y que los casos que se asocien a un síndrome o una enfermedad genética se remitan a los servicios municipales de genética médica y a los especialistas de genética clínica, lo que posibilitará tomar acciones preventivas de salud comunitaria dirigidas fundamentalmente a las familias identificadas con riesgo, y brindarles una atención adecuada a los afectados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez JP, Suárez R, Menéndez AF, López G. El Síndrome de hiperlaxitud articular en la práctica clínica diaria. Rev Cubana de Reumatología. [Internet]. 2013 [citado 2 Mayo de 2013]; 15(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/download/62/83>

2. Bravo JF. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III, llamado también Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA): Epidemiología y manifestaciones clínicas. *Rev Chil reumatol* 2010; 26(2): 194-202
3. Castori M, Morlino S, Celletti C, Celli M, Morrone A, Colombi M, et al. Management of Pain and Fatigue in The Joint Hypermobility Syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type): Principles and Proposal for a Multidisciplinary Approach. *Am J Med Genet Part A*. [Internet]. 2012 [citado 2 Mayo de 2013]; 15(8): [aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.35483/pdf>
4. Castori M, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Chronic fatigue syndrome is commonly diagnosed in patients with Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type/joint hypermobility syndrome. *Clinical and experimental rheumatology* 2011; 29(3): 597-598.
5. Castori M, Camerota F, Celletti C, Grammatico P, Padua L. Ehlers_Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: Possible mechanisms and perspectives. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2010 [citado 2 Mayo de 2013]; 152(A): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.33585.pdf>
6. Clark CJ, Simmonds JV. An exploration of the prevalence of hypermobility and joint hypermobility syndrome in Omani women attending a hospital physiotherapy service. *Musculoskeletal Care* 2011; 9(1): 1-10.
7. Vounotrypidis P, Efremidou E, Zezos P, Pitiakoudis M, Maltezos E, Lyratzopoulos N, et al. Prevalence of Joint Hypermobility and Patterns of Articular Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease *Gastroenterol. Gastroenterol Res Pract*. [Internet]. 2010 [citado 24 Enero 2013]; 2009(2009): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2821781/>
8. Tenascin XB; TNXB [Internet]. OMIN: Johns Hopkins University. 2013 [citado 10 Sep 2013]. Disponible en: <http://omim.org/entry/600985?search=600985&highlight=600985>
9. Collagen, Type I, Alpha-2; COL1A2 [Internet]. OMIN: Johns Hopkins University. 2013 [citado 10 Sep 2013]. Disponible en: <http://omim.org/entry/120160?search=120160&highlight=120160>
10. Abascal H, González Y, Fuentes MJ, García R. Hiperlaxitud articular en consulta de genética clínica provincial de Pinar del Río durante el 2005. *Rev. Ciencias Médicas*. [internet]. 2006 [citado 2 Mayo de 2013]; 2(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://publicaciones.pri.sld.cu/rev-estud/rev-estud2-2/rev-estud22-3.htm>
11. Paladino C, Eymann A, LLera J, De Cunto CL. Estimación de la prevalencia de dolor músculo esquelético en niños atendidos en un hospital general de comunidad. *Arch. argent. pediatr*. [Internet]. 2009 [citado 2 Mayo de 2013]; 107(6): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v107n6/v107n6a08.pdf>
12. Cutis Laxa, Autosomal Rcessive, Type IIA [Internet]. OMIN: Johns Hopkins University. 2013 [citado 10 Sep 2013]. Disponible en: <http://omim.org/entry/219200?search=219200&highlight=219200>

13. Joint Laxity, Familiar [Internet]. OMIN: Johns Hopkins University. 2013 [citado 10 Sep 2013]. Disponible en:
<http://omim.org/entry/147900?search=hipermobility%20articular&highlight=hipermobility%20articular>
14. Moreira M, Alvarez G, Falcon DL, Lugo C. Síndrome de Ehlers-Danlos: Presentación de un caso. Rev. Med. Electrón. [Internet]. 2009 [citado 24 Enero 2013]; 31(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242009000100013&lang=pt
15. Castori M. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type: An Underdiagnosed Hereditary Connective Tissue Disorder with Mucocutaneous, Articular, and Systemic Manifestations. ISRN Dermatol. [Internet]. 2012 [citado 2 Mayo de 2013]; [aprox. 16 p.]. Disponible en:
<http://downloads.hindawi.com/isrn/dermatology/2012/751768.pdf>
16. Campo MC, Fortún A, Beades A, Gato Y, Valdés C. Caracterización del síndrome de Ehlers-Danlos tipo III. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2013 [citado 2 Mayo de 2013]; 17(3): [aprox. 9 p.]. Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v17n3/rpr03313.pdf>
17. Quarrier, N. F. Is hypermobility syndrome (HMS) a contributing factor for chronic unspecific wrist pain in a musician? If so, how is it evaluated and managed?. Work: A Journal of Prevention, Assessment and Rehabilitation. [Internet]. 2011 [citado 2 Mayo de 2013]; 40(3): [aprox. 9 p.]. Disponible en:
<https://iospress.metapress.com/content/12450n38m3868526/resource-secured/?target=fulltext.pdf>
18. Baeza C, Gély MC, Vilarrasa AB, Bravo JF. Joint hypermobility syndrome: problems that require psychological intervention. Rheumatology international 2011; 31(9): 1131-1136.
19. Coelho E, Martins G, Laranjeira H, Bonow F, Suita LA. Classical Ehlers-Danlos syndrome: clinical, Histological and ultrastructural aspects. An. Bras. Dermatol. [Internet]. 2011 [citado 2 Mayo de 2013]; 86(4): [aprox. 4 p.]. Disponible en:
<http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n4s1/v86n4s1a43.pdf>
20. Jeremiah HM, Alexander CM. Do hypermobile subjects without pain have alteration to the feedback mechanisms controlling the shoulder girdle?. Musculoskeletal care 2010; 8(3): 157-163
21. Bravo F. Síndrome de Ehlers-Danlos con especial énfasis en el síndrome de hiperlaxitud articular. Rev. méd. Chile. [Internet]. 2009 [citado 2 Mayo de 2013]; 137(11): [aprox. 10 p.]. Disponible en:
<http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v137n11/art13.pdf>
22. Malfait F, Wenstrup RJ, Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. Genetics in Medicine. [Internet]. 2010 [citado 2 Mayo de 2013]; 12(1): [aprox. 10 p.]. Disponible en:
<http://www.nature.com/gim/journal/v12/n10/pdf/gim2010100a.pdf>

Dr. Raúl González García. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Municipal para el Desarrollo de la Genética Comunitaria. Minas de Matahambre. Profesor Instructor. Master en Asesoramiento Genético. Correo electrónico: raulgg@princesa.pri.sld.cu
