



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

TEMA V

COAGULACION - HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Dr. Gonzalo Grebe B.

I.- GENERALIDADES:

1.- HEMOSTASIA

2.- TROMBOSIS

II.- FUNCION PLAQUETARIA:

III.- DINAMICA DEL PROCESO DE LA COAGULACION:

1.- INTERACCION DE LOS FACTORES DE COAGULACION

2.- SISTEMA INTRINSECO

3.- SISTEMA EXTRINSECO

4.- FORMACION DE LA FIBRINA

5.- FIBRINOLISIS

IV.- DIAGNOSTICO DE ALTERACION DE LA HEMOSTASIA:

- 1.- ANAMNESIS
- 2.- DIAGNOSTICO DE DIATESIS HEMORRAGICA
- 3.- LABORATORIO DE LAS ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA

V.- FISIOPATOLOGIA DE LA TROMBOSIS:

VI.- COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA:

- 1.- CONSECUENCIAS DE LA DESFIBRINACION
- 2.- PATOGENIA
- 3.- CUADRO CLINICO
- 4.- PRINCIPIOS TERAPEUTICOS

I.- GENERALIDADES:

1.- MECANISMO DE LA HEMOSTASIA

"En todos los idiomas hemostasia significa lo mismo: estancamiento de la sangre, contención de una hemorragia". (R. Honorato).

La hemostasia es uno de los mecanismos esenciales de la Hemostasia de todos los animales y como tal, su historia evolutiva es de las más fascinantes. En el hombre, como en otros mamíferos, depende de la coagulación del plasma sanguíneo y de la agregación de células circulantes muy particulares, las plaquetas. Estas últimas poseen dos funciones fisiológicas muy bien establecidas: formar un tapón hemostático en vasos dañados y entregar un material fosfolipídico que acelera la coagulación plasmática. Esta última función es dependiente de la primera. Por lo tanto, el primer hecho dependiente de la función plaquetaria es un cambio desde el estadio de no-adhesión a un estadio de adhesión, en el cual se adhieren entre la pared vascular y entre sí para formar agregados. Las reacciones bioquímicas que provocan agregación plaquetaria no han sido totalmente clarificadas aún.

Para estudiar el mecanismo de la hemostasia hay que considerar el vaso sanguíneo y la sangre que circula por estos vasos. Si se trata de una persona normal, sin defecto vascular y sin alteración de factores plasmáticos y figurados de la sangre, se puede estimar que la Hemostasia se produce recurriendo a los siguientes mecanismos en los que en líneas generales se está de acuerdo:

a) Vaso-contricción refleja

Producida casi instantáneamente y que dura algunos segun

dos, y que luego es mantenida por contracción de la musculatura de arterias y venas, la que puede mantenerse por minutos.

b) Aumento de la presión en los tejidos

Por acumulación de sangre que salió de los vasos dañados. Este aumento de presión contrarresta la presión de la sangre que sale de los vasos.

c) Adosamiento de las paredes de los capilares y de los vasos pequeños.

(Venas en especial).

Este adosamiento se hace por alteración del endotelio, con precipitación de una proteína adhesiva que le da pegajosidad a la célula endotelial.

d) Adhesión de las plaquetas a la superficie lesionada.

Las plaquetas tienen cargas positivas y negativas. Al pH de la sangre, ellas migran hacia el ánodo. Por otra parte, por ser corpúsculos más pequeños y más livianos, 1/6 del peso de un eritrocito, y mucho menor que un leucocito, circulan suspendidas en el plasma, separadas del endotelio vascular solamente por una delgada capa de plasma. Esto significa que si se produce una lesión endotelial, las plaquetas migran rápidamente hacia ella por la carga positiva de la región subendotelial. Al fijarse las plaquetas por este fenómeno eléctrico, se ponen en contacto a colágeno y se inicia el fenómeno de agrupación plaquetaria, con la consiguiente liberación del Factor Plaquetario 3, necesario para la coagulación de la sangre. Las plaquetas que sigan llegando al sitio de injuria endotelial, se fijarán por su carga negativa y se exaltará la característica positiva, lo que servirá para que las plaquetas in-

tactas que lleguen a este sitio se fijan sobre las primeras. Este acúmulo plaquetario que cubre la superficie de daño endotelial se ha llamado tapón plaquetario.

- e) Por último producida la alteración plaquetaria, se inicia el proceso de coagulación de la sangre.

La formación de fibrina permitirá la oclusión de la herida especialmente cuando las plaquetas atrapadas en la malla de fibrina retraigan el coágulo, lo que permitirá cerrar la brecha inicial. La coagulación sanguínea se puede producir dentro y fuera del vaso sanguíneo dañado. El coágulo que aparezca en el interior del vaso será el que contribuirá a la hemostasia. El que se forma fuera, en la sangre extravasada, será de poca o mínima utilidad para detener la hemorragia, porque no podrá resistir la presión de la corriente sanguínea.

Es importante recordar lo que decía Morawitz en 1904, "la coagulación de la sangre no es el único factor que controla las hemorragias y posiblemente no es siquiera el más importante. Se debe considerar que en el control de los sangramientos, sangre y vasos sanguíneos constituyen una unidad inseparable, siendo erróneo atribuir todas las anomalías de la Hemostasia a la sangre, como igualmente erróneo atribuirlo solamente a los vasos".

Actualmente se puede decir que la función plaquetaria, la función vascular y la coagulación de la sangre son componentes que en forma independiente o en forma coordinada e integrada intervienen para hacer cesar una hemorragia.

A pesar de lo que se ha avanzado, es evidente que no se ha dicho la última palabra, como lo muestran algunas discrepancias entre la clínica y los estudios de laboratorio. En la deficiencia de Factor XII (F. Hageman), por

ejemplo, la coagulación de la sangre en un tubo de vidrio y especialmente en uno siliconado, está extraordinariamente prolongada, sin que se encuentre sintomatología hemorragípara. Son enfermos según el laboratorio, pero son normales de acuerdo a la carencia total de hemorragias espontáneas o traumáticas. En las afibrinogemias congénitas, enfermos sin ninguna posibilidad de coagulación, está descrito que la tendencia hemorrágica es significativamente menor que en la Hemofilia A clásica.

2.- MECANISMO DE LA TROMBOSIS

Por definición, un trombo es un coágulo que obtura parcial o totalmente un vaso sanguíneo. En este caso, la coagulación de la sangre es fundamental. La participación de los vasos es importante, pero no como en el caso de Hemostasia en que se puede detener una hemorragia sin recurrir a la coagulación sanguínea, simplemente por vasoconstricción y adhesividad de los endotelios vasculares, de los vasos pequeños y de los capilares.

Antes que nada es importante notar la diferencia que existe entre un coágulo producido dentro de un vaso sanguíneo y el producido dentro de un tubo de vidrio en un baño a 37°C estando la sangre inmóvil.

En el trombo natural, intravascular, las plaquetas se agregan y forman grandes masas amorfas rodeadas por leucocitos y glóbulos rojos, pero en escaso número, en el interior de la malla de fibrina.

En el coágulo in vitro no se ven las masas de plaquetas, sino que leucocitos y glóbulos rojos distribuidos en la masa de fibrina y sólo pequeños conglomerados de plaquetas distribuidas al azar.

Esto indica que la agregación de las plaquetas puede ser tan importante como la coagulación en el caso del trombo natural.

Para estudiar el mecanismo de la trombosis es indispensable revisar primero las condiciones que afectan la estabilidad de las plaquetas.

Las plaquetas circulan suspendidas en el plasma en la superficie de los vasos sanguíneos separadas de los glóbulos rojos y leucocitos que van en el centro de la corriente. Sólo se exceptúan de esto los capilares: aquí las plaquetas y los otros elementos figurados circulan en fila india. Las plaquetas suspendidas en plasma, sin glóbulos rojos son escasamente retenidas por resinas de intercambio catiónico, no más de un 20 %. En cambio, más de 80 % de las plaquetas son retenidas cuando se pasa por la resina la sangre completa. Lo mismo sucede con la adhesividad de las plaquetas al vidrio.

Si el hematocrito es de orden del 20 % las plaquetas se comportan como si no hubiera glóbulos rojos. Si el hematocrito es de 44 %, se adhieren en gran cantidad a las resinas y al vidrio.

El aumento en la concentración de CO_2 en el plasma disminuye también la estabilidad de las plaquetas. Si se unen estos hechos, se puede concluir que las plaquetas se inestabilizan cuando la circulación se hace lenta, es el caso de venas varicosas, en que la circulación venosa de retorno se hace con dificultad. En este caso las plaquetas están en contacto con un número importante de glóbulos rojos y habrá también aumento de la concentración de CO_2 . Esto puede ser un punto de partida de una trombosis.

También hay otro hecho que puede jugar un papel en la producción de trombos. La adhesividad de las plaquetas va

ría según la época del año, sin que hasta ahora se haya en contrado una explicación satisfactoria para ésto. En prima vera y parte del verano la adhesividad disminuye claramente. De acuerdo con ésto, la probabilidad de trombosis se rá máxima en otoño e invierno y menor en primavera y verano.

Por último se ha observado que en animales trata dos con metilxantinas (cafeína, aminofilina, teobromina) o con digitálicos, la incidencia de trombosis, cuando se les somete a operaciones que afecten venas, es claramente mayor que en animales no tratados. Se sabe que estos fármacos aumentan la cantidad de Factor V y de Fibrinógeno. Hay quienes le restan importancia a este fenómeno porque la inyección endovenosa de Factor V, así como de Protrombina o de Factor X, no se traduce en hipercoagulabilidad en los test in vitro con plasma sin diluir. Sin embargo, se obse va un acortamiento significativo del Tiempo de Protrombina con plasma diluido al 10 % en conejos y humanos bajo el efecto de metilxantinas y digitálicos.

Para terminar esta introducción al conocimiento de los mecanismos de Hemostasia y Trombosis es fundamental revisar la dinámica del sistema de la coagulación sanguínea que finalmente se traduce en la transformación de una proteína soluble, como es el fibrinógeno en una insoluble, la fibrina.

El sistema circulatorio mantiene su indemnidad gracias a la habilidad coagulante de la sangre y la contra ctibilidad de la pared vascular. Pérdidas desde hemorragias puntiformes hasta exsanguinantes pueden producirse con el quiebre del mecanismo de coagulación. Por otro lado, la for mación patológica de coágulo en el sistema circulatorio in tacto es igualmente grave. La causa y naturaleza de la for mación de coágulos dentro del sistema circulatorio varía según el sitio.

El "trombo blanco" está constituido por plaquetas atrapadas en la malla de fibrinas y formado en sistema arterial de flujo rápido en el sitio de disrupción del endotelio.

El "trombo rojo" tiene una cabeza blanca con una cola roja desarrollada en contra corriente y se encuentra en el sistema venoso como resultado de lentificación del flujo. Los coágulos formados en grandes vasos tienden a la organización fibrosa y recanalización, mientras que aquéllos constituidos en el vaso pequeño son disueltos por la presencia, en la pared vascular, de activadores potentes del sistema fibrinolítico.

Aunque las plaquetas son las responsables iniciales de la formación del trombo blanco, la base y consistencia del coágulo es dependiente de las características físicas de la fibrina que se forma como producto final de una serie de reacciones complejas y controladas de los factores plasmáticos de coagulación.

El concepto de cascada de la coagulación, propuesta por Davies, Ratnoff y Macfarlane, ha permitido comprender mejor esta compleja serie de reacciones.

En forma resumida, esta hipótesis concibe a los factores de coagulación existiendo en estado inactivo (precoagulante) y activo. La forma activada de un factor activa específicamente el siguiente, en forma secuencial, con una amplificación progresiva del efecto y culminando con la formación de un coágulo de fibrina.

El fibrinógeno, materia prima para la formación del coágulo, es el componente mayor del plasma, con una concentración normal de 200 a 400 mg por 100 ml. Los otros factores plasmáticos están presente en concentraciones muy menores.

Uno de los factores que ha condicionado dificultad en la comprensión de la coagulación ha sido lo anárquico de su nomenclatura. Esta situación se ha resuelto en forma importante en los últimos años con la utilización de la nomenclatura numeral Romana. Los siguientes puntos deben tenerse presente en esta Nomenclatura:

1. La secuencia numérica corresponde al orden de descubrimiento de los factores.
2. No existe Factor VI.
3. Existe factores que se sigue denominando por su nombre: Factor IV (Calcio), Factor tisular (Factor II), Fibrinógeno (Factor I), etc.
4. Un elemento reactivo esencial en la coagulación sanguínea, como es el Factor Plaquetario 3, no es representado con el sistema numeral Romano.

Debemos subrayar que casi todos nuestros conocimientos básicos referentes a la interacción de factores plasmáticos de coagulación derivan de ensayos en sangre que ha sido removida de su ambiente fisiológico (sistema circulatorio) y sujeto a tratamientos más o menos drásticos dirigidos a aislar el fenómeno en estudio. Desde el punto de vista práctico, gran parte de nuestro conocimiento ha estado dirigido a alteraciones clínicas por deficiencias de factores de coagulación y existe una importante correlación entre la demostración de actividad deficiente in vitro y enfermedades hemorragíparas.

II.- FUNCION PLAQUETARIA:

Los trombocitos tienen una función primordial en la mantención de integridad vascular. Si existe trombopenia, los glóbulos rojos migran a través de la pared vascular en gran número.

Además, las plaquetas juegan un papel importante en la respuesta hemostática en la secuencia siguiente:

1. Adhesión a la membrana basal subendotelial expuesta y tejido conectivo en el sitio de injuria vascular.
2. Agregación de las plaquetas a las adheridas, mediados por ADP.
3. Formación del tapón hemostático por fusión irreversible de plaquetas acumuladas inducido por trombina, estas plaquetas se destruyen, liberando ADP, lisozomas y aminas vaso activas (serotonina, adrenalina e histamina).
4. Formación de fibrina desde los factores plasmáticos de coagulación, gran parte adsorbidos a la superficie plaquetaria y liberación de factor plaquetario 3. Esta fibrina consolida el tapón plaquetario y lo ancla firmemente a la pared vascular como el tapón hemostático definitivo.
5. Retracción del coágulo, que se debe a la contracción de la proteína plaquetaria, la trombostenina, que refuerza el tapón hemostático.

III.- DINAMICA DEL PROCESO DE COAGULACION:

1.- Interacción de Factores de Coagulación (Figura N° 1)

El modelo generalmente aceptado divide a la coagulación en dos sistemas que se sobreponen, el intrínseco y el extrínseco.

Todos los factores requeridos para el sistema intrínseco están presentes en la sangre circulante, mientras que el sistema extrínseco depende de la liberación de las células dañadas de lipoproteínas tisulares (Factor III, o tromboplastina tisular).

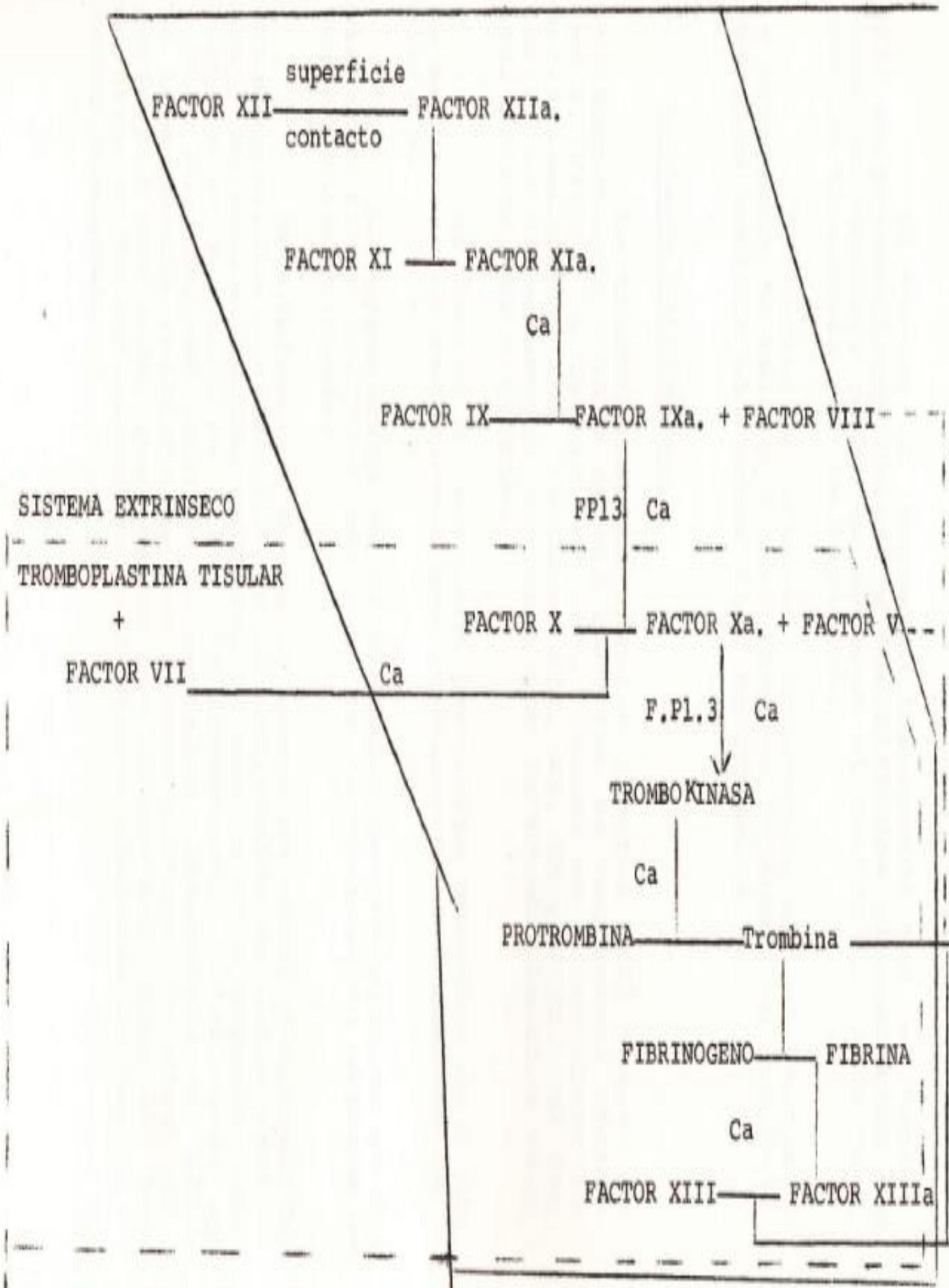
Este Factor parece tener dos componentes activos, una proteína y un fosfolípido, quienes junto al Factor VII activan el Factor X. Puesto que el endotelio vascular contiene también tromboplastina tisular, el sistema extrínseco también se activa a nivel intravascular.

2.- Sistema Intrínseco

Es activado in vivo en forma desconocida, posiblemente por activación del Factor XII, por el colágeno, o por pequeñas cantidades de tromboplastina y también como resultado de la activación del Factor VIII por la trombina o por un factor plaquetario no identificado.

Una vez que el Factor XII es activado, convierte el Factor XI en su forma activa, el cual enzimáticamente convierte su sustrato, el Factor IX en su forma activada. Estas reacciones son Calcio dependiente, por lo que los anticoagulantes como el citrato y oxalato inhiben la activación del Factor IX.

SISTEMA INTRINSECO



El Factor IX activado interactúa con el Factor VIII en presencia de Calcio y fosfolípidos plaquetarios formando un complejo capaz de activar el Factor X. Esta reacción es bloqueada por la heparina.

El Factor X activado interactúa con el Factor V en presencia de Calcio y fosfolípidos formando un complejo capaz de activar el Factor II (Protrombina).

3.- Sistema Extrínseco

La tromboplastina tisular (Factor III) juega un rol importante y sólo otros 4 factores se requieren: Factores V, VII, X y Calcio. En este sistema no se requiere la participación de los factores XII, XI, IX y VIII. El factor X es directamente activado por la tromboplastina tisular, Factor VII y Calcio.

El Factor X activado participa entonces en la misma secuencia de reacciones que conducen a la formación de fibrina.

La separación de la dinámica de coagulación en dos sistemas tiene utilidad más bien en la evaluación clínica de factores individuales.

Probablemente desde el punto de vista funcional la tromboplastina tisular inicia la activación de ambos sistemas y la participación relativa de uno u otro depende más bien de la cantidad de ella. La importancia relativa de uno y otro depende más bien de la cantidad disponible de ella. La importancia relativa de uno u otro sistema in vivo no puede ser evaluada, pero ambas son necesarias, como se demuestra en las deficiencias de factores aisladas de uno u otros sistemas.

La capacidad funcional de ambos puede ser evaluada por tests in vitro. En el test para el sistema extrínseco (tiempo de Protrombina), se agrega tromboplastina tisular y calcio al plasma; mientras que el sistema intrínseco es evaluado por el tiempo de tromboplastina parcial en que se agrega calcio y cefalina (fosfolípidos) al plasma. Sólo se requieren 12 segundos para coagular en el tiempo de protrombina, mientras que la generación de la trombina en el tiempo de tromboplastina parcial se demora 2 a 3 minutos.

4.- Formación de la Fibrina

Ambos sistemas (extrínseco e intrínseco) convergen con la activación del Factor X que actúa sobre el Factor II (Protrombina), que se transforma en trombina. Esta enzima convierte al Fibrinógeno en Fibrina por una proteólisis parcial de su molécula.

La trombina actúa a nivel de las uniones arginina-glicina, liberando dos fibrinopéptidos diferentes: A y B que constituyen alrededor del 3 % de la molécula de Fibrinógeno. Se sabe que el Fibrinopéptido B estimula la vasoconstricción disminuyendo el flujo sanguíneo.

El próximo paso es la polimerización espontánea de los monómeros de fibrina formando la malla de fibrina. Esta agregación es tanto término terminal como latero - lateral unidas por puentes de Hidrógeno.

En la etapa final se activa por la trombina el Factor XIII (Factor estabilizador de la fibrina) que convierte los puentes de Hidrógeno en uniones covalentes y le da firmeza a la malla de fibrina, función que también es realizada por la proteína contráctil de las plaquetas, la trombostenina.

5.- Fibrinólisis

La sangre contiene un sistema proteolítico poderoso capaz de dirigir la fibrina con el propósito de reestablecer la circulación después de una oclusión trombótica. Este sistema está formado por profactores inactivos, activadores e inhibidores.

La sustancia efectora es la plasmina, una enzima proteolítica similar a la tripsina que tiene capacidad de dirigir muchas proteínas, tales como la fibrina, fibrinógeno, Factor V, Factor VIII, etc. El sitio de hidrólisis es las uniones arginina lisina. In vivo, la plasmina actúa preferencialmente sobre la fibrina, durante la fibrinólisis quebrándola en fragmentos progresivamente de menor tamaño hasta liberar fragmentos que son resistentes a la plasmina y que se denominan "productos de degradación de la fibrina" (PDF). Ellos desaparecen de la circulación con un $T \frac{1}{2}$ de alrededor de 10 horas.

Dos explicaciones se han dado para la acción específica de la plasmina. Se ha sugerido que el plasminógeno (el profactor) penetra y se adhiere al coágulo mientras que los antiactivadores no se concentran a nivel del coágulo; otros sugieren que la plasmina forma complejos inactivos en contacto con la fibrina por su mayor afinidad a ella.

Existen activadores del plasminógeno en los tejidos, plasma y orina. El activador tisular se ha descrito especialmente en la adventicia y endotelio de la pared de los vasos. El activador plasmático es una euglobulina, que puede tener su origen en la pared vascular y puede representar la forma circulante del activador tisular. El activador urinario es la Urokinasa.

Activación fisiológica del sistema fibrinolítico se ha demostrado después de ejercicios violentos, anoxia y stress (adrenalina).

La fibrinólisis se relaciona con la coagulación por mecanismos diferentes: daño tisular y activación del Factor XII que estimula ambos sistemas y la trombina activa directamente el plasminógeno.

Generalmente la activación de la fibrinólisis es consecuencia de la activación del sistema de coagulación. Por ejemplo, en la coagulación intravascular diseminada se provoca una activación fibrinolítica máxima. En esta cir - cunstancia la plasmina circula intravascular y provoca queebre proteolítico del fibrinógeno plasmático, Factor V y VIII tanto como de Fibrina, produciendo consumo de estos factores y disminución de su concentración plasmática. El aumento de los productos de degradación de la fibrina y fibrinógeno provoca inhibición de la polimerización de los monómeros de fibrina, alterando por consecuencia más aún la hememostasia.

IV.- DIAGNOSTICO DE ALTERACION DE LA HEMOSTASIA;

El diagnóstico de alteración de la hemostasia es clínico, en el cual los test de laboratorio son utilizados e interpretados a la luz del cuadro clínico. Aunque la interpretación de muchos tests de hemostasia ha sido simplificado por las teorías de Macfarlane y Davies y Ratnoff, el número de tests de función plaquetaria y de coagulación han aumentado en los últimos años. Por lo que existe la necesidad de seleccionar un grupo de exámenes que evalúen los diferentes sistemas de la hemostasia y las diferentes etapas de coagulación.

1.- Anamnesis

Es de gran importancia en la investigación de un sangramiento. Se pretende obtener información en dos niveles diferentes. Primero, si existe evidencia de sangramiento espontáneo. Segundo, cuán eficiente es el mecanismo hemostático frente a un traumatismo.

Los episodios de sangramiento espontáneo y recurrente son propios de las deficiencias severas. Las deficiencias moderadas en general presentan hemorragias frente a algún traumatismo. Se debe también determinar si el defecto hemostático es desde la infancia o recientemente adquirido y si hay otro proceso patológico que puede condicionar la alteración sanguínea.

a) Sangramiento espontáneo

Desde el punto de vista clínico llamamos sangramiento espontáneo aquél que aparece en forma imprevista sin causa inmediata.

La hemartrosis recurrente y espontánea y los hematomas musculares profundos, a menudo sin cambio importante de la coloración de la piel, son características de defectos de coagulación severa, como la Hemofilia A y B. Las articulaciones más frecuentemente comprometidas son las rodillas, cadera y codo.

Los sangramientos superficiales por el contrario son más característicos de alteración de función plaquetaria; sin embargo, equinosis pequeñas especialmente en extremidades son frecuentes en mujeres sin alteración de los test de laboratorio. Equinosis de más de 6 cms en extremidades y particularmente si aparecen en áreas de cuerpo que normalmente no están expuestos a traumatismos, como el tórax y abdomen, sugieren una alteración de la hemostasia.

Menorragia generalmente ocurre en mujeres sin una alteración demostrable de la Hemostasia; cuando es secundario a un trastorno generalizado de ella, existen otras evidencias de sangramiento anormal.

Las epistaxis son frecuentes en los niños como resultado probablemente de traumatismos pequeños. En el adulto son poco frecuentes y son sugerentes de patología si son prolongadas y bilaterales.

La aparición de púrpura local puede ser normal en algunas mujeres y de igual significación que los hematomas pequeños. Si es generalizado, lo más probable que sea traducción de alteración plaquetaria.

La hematuria y el sangramiento digestivo generalmente son manifestaciones de patología local.

b) Sangramiento post-traumático

La gran mayoría de los adultos han sufrido extracciones

dentarias, hecho anaméstico de gran utilidad informativa de eficiencia de la hemostasia.

Los vasos sanguíneos dañados generalmente cesan de sangrar dentro de una a dos horas. En algunos pacientes como consecuencia de una extracción laboriosa o infección local pueden mantener el sangramiento hasta por 24 horas.

Contrariamente a la opinión popular, un hemofílico no sangra más rápidamente que un sujeto normal después de una extracción dentaria; después de un período inicial que puede ser igual de un normal (probablemente por vasoconstricción y la formación del tapón plaquetario), se manifiesta sangramiento continuo o intermitente por días o semanas.

También es importante el registro cronológico de operaciones quirúrgicas previas, evaluando los días de Hospitalización y el uso de transfusiones. El sangramiento prolongado como consecuencia de heridas pequeñas superficiales es más propio de alteraciones plaquetarias que de factores de coagulación.

El análisis de la historia familiar es esencial. La Hemofilia A y B son heredadas con caracteres ligados al sexo y en forma recesiva.

La enfermedad de Von Willebrand es heredada con caracteres autosómicos y dominante.

2.- Diagnóstico de una Diátesis Hemorrágica

En Cirugía con relativa frecuencia nos enfrentamos al diagnóstico diferencial de un sangramiento inesperado durante o con posterioridad a la intervención.

En general el diagnóstico diferencial se debe en focar a tres mecanismos :

- a) Causa local
- b) Coagulopatía congénita
- c) Defecto de la hemostasia adquirido.

Al menos que la causa local sea evidente, el diagnóstico de certeza se obtiene una vez que una coagulopatía haya sido excluída por exámenes de laboratorio. Las deficiencias congénitas leves o moderadas pueden pasar inadvertidas hasta la edad adulta, hasta que algún proceso quirúrgico o traumatismo nos revele su presencia. Las alteraciones adquiridas, como coagulación intravascular diseminada (DIC), enfermedad hepática (déficit de factores vitamina K dependientes), Uremia (Trombopatía) o sobredosis de anti-coagulante son sugeridos por sangramiento multifocal, especialmente en sitios de venipuntura, sonda naso-gástrica, vesical, etc.

¿ Qué estudios debemos realizar como orientación de una alteración de la hemostasia y que evalúen sus diferentes sistemas y mecanismos que intervienen en ella, así como su normalidad traduzca una normalidad del sistema ?.

Puesto que la coagulación se inicia generalmente por activación plaquetaria, como primer paso debe efectuar se un recuento de plaquetas y un tiempo de sangría. Ambos test permiten evaluar alteraciones cuantitativas (trombopenia, trombocitosis) y cualitativas (trombopatías). Si el re cuento plaquetario demuestra una trombopenia, los otros tests de coagulación pierden su importancia, salvo que se sospeche una coagulación intravascular diseminada.

Simultáneamente se debe realizar un frotis sanguíneo que confirmará el recuento plaquetario y que permite

analizar la morfología plaquetaria y también la presencia o ausencia de compromiso de los eritrocitos y leucocitos.

Toda evaluación de la hemostasia debe comprender exámenes que valoren las diferentes etapas del mecanismo de coagulación. Los test que sugieren alteraciones de las diferentes etapas de coagulación son:

- a) Tiempo de Tromboplastina Parcial
- b) Tiempo de Protrombina
- c) Tiempo de Trombina

Todo Laboratorio que es capaz de realizar un tiempo de Protrombina puede efectuar los otros dos exámenes.

Aunque el coágulo de fibrina es siempre el producto final de ellos, cada uno mide etapas diferentes del mecanismo de coagulación.

El tiempo de Trombina (T.T.) mide la reacción final, es decir, la capacidad de la trombina de convertir el fibrinógeno en fibrina.

El Tiempo de Protrombina (T.P.) mide el sistema extrínseco de la formación de la fibrina, el cual es iniciado por la Tromboplastina Tisular.

El Tiempo de Tromboplastina Parcial (T.T.P.) examina el mecanismo intrínseco. Dado lo prolongado de este examen en sujetos normales y que la activación del Factor XII que inicia el proceso de coagulación se realiza al azar, se emplea un activador artificial (Kaolín), que permite acortar el tiempo de reacción por activación uniforme y rápida del Factor XII (T.T.P.K.).

El uso del conjunto de estos exámenes permite tener una información global de la hemostasia y pesquisar la gran mayoría de la coagulación sean congénitas o adquiridas.

3.- Laboratorio de las alteraciones de la Hemostasia

1.- Recuento de Plaquetas

Debe realizarse en cámara, en microscopio de contraste de fase. La disminución del número de plaquetas (trombopenia) debe ser corroborado por un frotis sanguíneo que además permite estudiar la morfología de ellas. La presencia de plaquetas gigantes sugieren aumento de producción de plaquetas y por lo tanto un mecanismo de destrucción periférica responsable de la disminución.

También es útil el frotis para estudio de la morfología de los eritrocitos; la frecuencia de poiquilocitosis importante con presencia de glóbulos rojos fragmentados puede ser sugerente de una coagulación intravascular. La presencia de pancitopenia, de síndrome leucoeritroblástico o elementos inmaduros de series leucocitarias, junto a trombopenia, orientará a un mecanismo central por disminución de producción, ya sea aplasia medular o desplazamiento de la médula ósea por proceso maligno extra o hematológico.

2.- Tiempo de Sangría

Se prefiere el método de Ivy (en el antebrazo) por su standarización y reproductibilidad. En ausencia de trombopenia es sugerente de alteración en la función de las plaquetas. Esta alteración puede ser consecuencia de trombotopatía congénita, adquirida como en el Síndrome Urémico, o bien con secuencia de la administración previa de aspirina.

3.- Tiempo de Protrombina

El método más frecuentemente empleado consiste en agregar Calcio, tromboplastina tisular a plasma citratado y cronometrar el tiempo que se requiere para la formación del coágulo de fibrina. La secuencia de activación comprende el Factor VII, el Factor X, el Factor II y Fibrinógeno. Una disminución significativa de actividades de uno de estos factores prolonga el Tiempo de Protrombina, y es consecuencia de disminución de síntesis, aumento de utilización o inhibición de su acción.

Con mayor frecuencia dicha prolongación es reflejo de alteración adquirida de origen hepático (síntesis alterada de factores K dependiente y Factor V), síndrome mala absorción (disminución de absorción de vitamina K), tratamiento con cumarínicos (inhibición de síntesis de Factores K dependiente) y coagulación intravascular diseminada (consumo de factores de coagulación).

4.- Tiempo de Tromboplastina Parcial

El método más frecuentemente empleado consiste en la adición de cefalina (fosfolípidos) Calcio y Kaolín (activador del Factor XII) al plasma citratado.

La activación secuencial comprende a los siguientes Factores: XII, XI, IX y VIII para seguir a la activación del complejo protrombínico y la transformación de fibrinógeno en fibrina.

Alteraciones de actividad de cualquiera de estos factores se traducirá en una prolongación del tiempo de Tromboplastina Parcial. Si solamente se pesquisa una prolongación de este test y normalidad del Tiempo de Protrombina y de Trombina seguramente se debe a una deficiencia de algunos de

los factores de la 1° fase de coagulación que generalmente son de origen congénito, como la Hemofilia A, o Hemofilia B (Enfermedad de Christmas).

Menos frecuentemente esta disminución de actividad obedece a la presencia de un inhibidor circulante (embarazo, edad avanzada, mesenquimopatía, etc.)

5.- Tiempo de Trombina

Es un test bastante útil y simple. Al agregar trombina comercial diluida (concentración standarizada) a un plasma citratado se mide el tiempo de conversión del fibrinógeno en fibrina.

Las condiciones que más frecuentemente condicionan una prolongación son:

- a) Hipofibrinogenemias severas
- b) Hiper heparinemia
- c) La presencia de productos de degradación del fibrinógeno-fibrina como resultado de una hiperfibrinólisis generalmente a consecuencias de coagulación intravascular diseminada.
- d) Anticoagulantes endógenos, por ejemplo en el Lupus eritematoso.

Todos estos exámenes pueden ser realizados con pocos ml de sangre y su procesamiento es relativamente simple y rápido. Del análisis del conjunto de resultados en la gran mayoría de los casos se obtendrá una orientación fisiopatológica y sospecha etiológica en la pesquisa de diagnóstico de alteraciones subclínicas de la hemostasia y también en el diagnóstico de urgencia de una diátesis hemorrágica.

Con posterioridad el estudio será orientado de acuerdo al sistema o mecanismo comprometido.

Tradicionalmente se ha utilizado para evaluar la eficiencia de la hemostasia, el tiempo de coagulación en vidrio, la retracción del coágulo y el tiempo de sangría generalmente por el método de Duke (punción del lóbulo de la oreja). En el primer examen se mide el tiempo que transcurre desde la extracción venosa hasta observar la formación de un coágulo en un tubo de vidrio. Mide el sistema intrínseco "in toto" y sólo se prolonga en deficiencias severas de factores plasmáticos (que generalmente se traducen en una historia florida de accidentes hemorrágicos), y en la presencia de anticoagulantes (heparina). Es muy poco sensible y por ejemplo puede ser normal con niveles extremadamente bajos como deficiencias severas de factor VIII.

La retracción del coágulo se considera alterada, sólo después de dos horas de observación a 37° C y es un parámetro de disfunción plaquetaria que igualmente debe ser severa. El tiempo de sangría de Duke es de difícil estandarización, por lo que ha sido reemplazado por el método de Ivy. Dado que las alteraciones cualitativas de las plaquetas son bastante menos frecuente que las cuantitativas, este estudio debe ser siempre realizado una vez que se ha realizado una cuantificación aproximada (observación de un frotis sanguíneo habitual) y mejor aún cuantificación directa (recuento por contraste de fase).

V.- FISIOPATOLOGIA DE LA TROMBOSIS

Las enfermedades trombóticas han adquirido una importancia creciente a causa de las incapacidades y muertes que acarrear en un momento, que las enfermedades infecciosas se dominan con los modernos quimioterápicos.

De hecho el fenómeno trombótico ocupa el primer lugar en las estadísticas de mortalidad en los últimos años en los Estados Unidos.

A pesar de los avances incuestionables en las últimas décadas sigue oscuro el mecanismo de la coagulación intravascular. Evidentemente han contribuido al conocimiento y manejo, los datos obtenidos del diagnóstico de las deficiencias congénitas, del desarrollo de mejores anticoagulantes y el desarrollo de pruebas de coagulación sensibles y específicas. Hemos adquirido conocimientos del mecanismo de coagulación y de los efectos de sus alteraciones, pero por cada paciente que fallece como resultado de una coagulación deficiente hay miles que mueren de trombosis. Mientras que el investigador clínico está frenado por las dificultades en el diagnóstico de la trombosis, el científico básico se ha apartado de las complejidades del organismo vivo para trabajar con sistemas modelos que comprendan un mínimo de variables desconocidas. Entre las mayores deficiencias presentes en el campo de la trombosis está la falta de "puentes" entre los estudios in vivo de la coagulación intravascular y los datos in vitro que conciernen a las reacciones enzimáticas secuenciales que comprenden la coagulación de la sangre.

Los factores patológicos que teóricamente pueden provocar coagulación intravascular son :

- a) Alteraciones de la pared vascular.
- b) Disminución del flujo sanguíneo.
- c) Alteración de factores sanguíneos celulares y no celulares.

El daño endotelial y la exposición del colágeno de la pared vascular se traduce en un estímulo de adhesión y

agregación plaquetaria. Esto representa el primer paso de la trombosis arterial y de menor relevancia probablemente en la trombosis venosa. El efecto del flujo es ilustrado por la morfología del trombo en diferentes partes del sistema vascular. En territorios de alto flujo el coágulo es rápidamente defibrinado o bien es de alto contenido plaquetario. En áreas de flujo lento la tendencia es hacia la formación de coágulo rojo sólido.

Puesto que el sistema venoso es el de flujo más lento, es el más susceptible a la trombosis. La compresión venosa puede causar obstrucción de flujo y daño vascular. La trombocitosis puede favorecer la trombosis arterial y posiblemente la venosa. El aumento de factores de coagulación per se, como en la inflamación y en el embarazo, no aparecen como factores condicionantes de trombosis. La disminución de la fibrinólisis y de inhibidores de factores plasmáticos activos se han correlacionado con la mayor incidencia de trombosis en algunas patologías, especialmente tumorales.

El aumento de la viscosidad sanguínea, ya sea por aumento de elementos figurados o por aumento de proteínas, puede contribuir a la formación de trombos. Uno de los factores teóricos más importantes en la génesis de la coagulación intravascular es la presencia de factores activados en circulación. Estas sustancias se asocian con acortamiento de los tiempos de coagulación, y experimentalmente se ha demostrado en animales la producción de trombosis a distancia después de la inyección intravenosa de suero fresco. Este mecanismo puede ser importante en seres humanos después de traumatismos, actos quirúrgicos, neoplasias e infecciones graves. En estas situaciones el ingreso al torrente circulatorio de sustancias activadoras (precoagulantes, tromboplastina tisular) puede condicionar trombosis, especialmente en territorio de flujo lento (sistema venosos).

Es por tanto aconsejable pensar que la trombosis es el resultado final de mecanismos acumulativos y sinérgicos. Así la trombosis venosa post-operatoria es debida probablemente al lento flujo venoso condicionado por el reposo, por el daño vascular y la activación de factores de coagulación en el post-operatorio. La trombosis arterial en cambio es favorecida por cambios en la pared vascular, primordialmente contribuyendo secundariamente cambios en función plaquetaria, factores de coagulación y fibrinólisis.

VI.- COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA

Es difícil postular una coagulación intravascular continua fisiológica por dos razones :

- a) Exposición limitada de la sangre circulante a agentes capaces de activar la coagulación.
- b) Existencia de mecanismos celulares, efectivos para remover pequeñas cantidades de factores activados de la circulación, especialmente a nivel hepático.

En la coagulación intravascular diseminada se produce un incremento de actividad procoagulante en circulación ya sea de origen intravascular o bien por invasión desde el extravascular.

Los fenómenos que se producen son los siguientes:

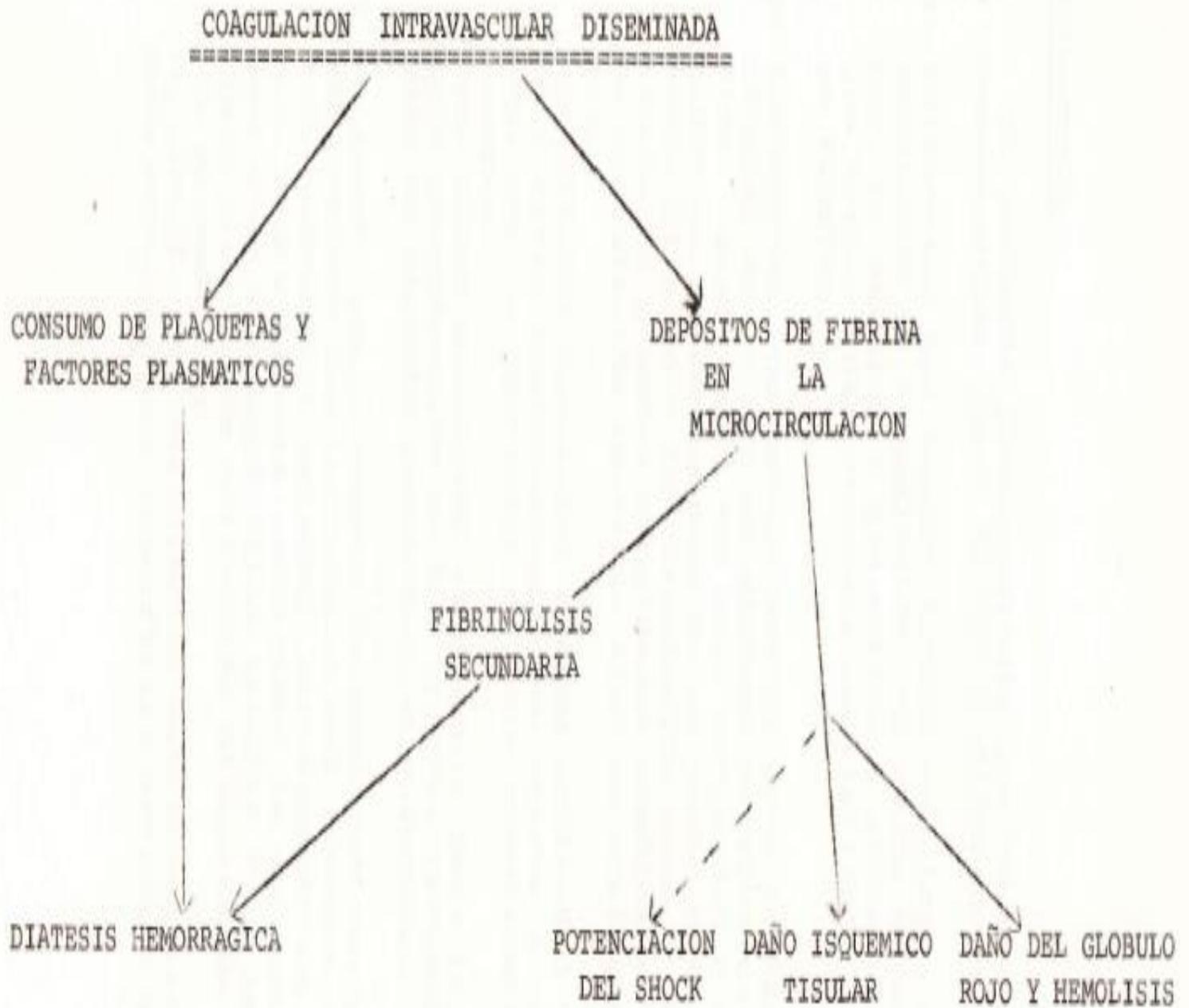
- 1.- Consumo de plaquetas y factores de coagulación.
- 2.- Depósitos de fibrina en vasos pequeños.
- 3.- Lisis de fibrina y producción de productos de degradación de la fibrina (P.D.F.)

Las manifestaciones clínicas y de laboratorio varía con la intensidad y velocidad de producción de la coagulación intravascular. Además influye la intensidad de la fibrinólisis secundaria y la efectividad de la lisis de fibrina depositada en la microcirculación y por último es dependiente de la enfermedad causal de la activación de los mecanismos de coagulación.

La coagulación intravascular diseminada (síndrome de desfibrinización), se presenta sólo como complicación de diferentes patologías que deben ser diagnosticadas si se pretende controlar.

1.- Consecuencias de la desfibrinización (Figura N° 2)

- a) Consumo de plaquetas y de factores de coagulación, que junto a las propiedades anticoagulantes de los P.D.F., condiciona tendencia hemorragípara.
- b) Depósito de fibrina que bloquea el flujo capilar en órganos que conduce a daño isquémico tisular. El riñón es particularmente vulnerable a la isquemia, las lesiones producidas varían de intensidad, desde la necrosis tubular reversible hasta la necrosis cortical bilateral irreversible. Otros órganos afectados son las suprarrenales, la hipófisis, pulmón, hígado, médula ósea, etc. En resumen las manifestaciones de daño isquémico tisular son equivalentes clínicos de la reacción de Schwartzman experimental.
- c) Si la obstrucción de la microcirculación no es total el flujo sanguíneo sólo disminuye pero los eritrocitos son dañados por la fibrina. Se puede producir una anemia hemolítica intravascular. Los eritrocitos aparecen fragmentados y se observan micro-esferocitos. Esta anemia es llamada microangiopática.



2.- Patogenia

El estímulo precoagulante que desencadena la coagulación intravascular puede actuar a diferentes niveles:

- a) Sustancias que pueden actuar en etapas avanzadas del mecanismo de coagulación. El mejor ejemplo es el veneno de serpiente que contiene enzimas proteolíticas que actúan directamente convirtiendo el fibrinógeno en fibrina.
- b) Sustancias que pueden actuar como la tromboplastina tisular activando el sistema extrínseco de coagulación. Sustancias con esta actividad han sido reconocidas en suero después de un parto normal y probablemente el paso a la circulación materna de esta sustancia en grandes cantidades condiciona la aparición de coagulación intravascular en accidentes obstétricos.
Las células tumorales tienen actividad tromboplástica y estas sustancias pueden entrar a circulación y explicar la aparición de esta complicación en algunos tumores.
Este mismo mecanismo se postula para la aparición de esta complicación en los grandes traumatizados y después de cirugía prostática o pulmonar.
- c) La sangre puede entrar en contacto con superficies que activan las reacciones del sistema intrínseco. El daño endotelial extenso, por ejemplo en las vasculitis, probablemente condiciona la exposición de colágeno y de tromboplastina tisular a la sangre circulante provocando activación plaquetaria y de factores plasmáticos.

En cirugía con circulación extracorpórea, la sangre toma contacto con superficies extrañas que también

pueden activar el sistema intrínseco vía Factor XII, y daño plaquetario.

d) La endotoxina de bacterias Gram negativos puede provocar coagulación sistémica en muchos animales de experimentación y es una de las causas etiológicas más frecuentes en clínica. Los mecanismos postulados son los siguientes : (Figura N° 3)

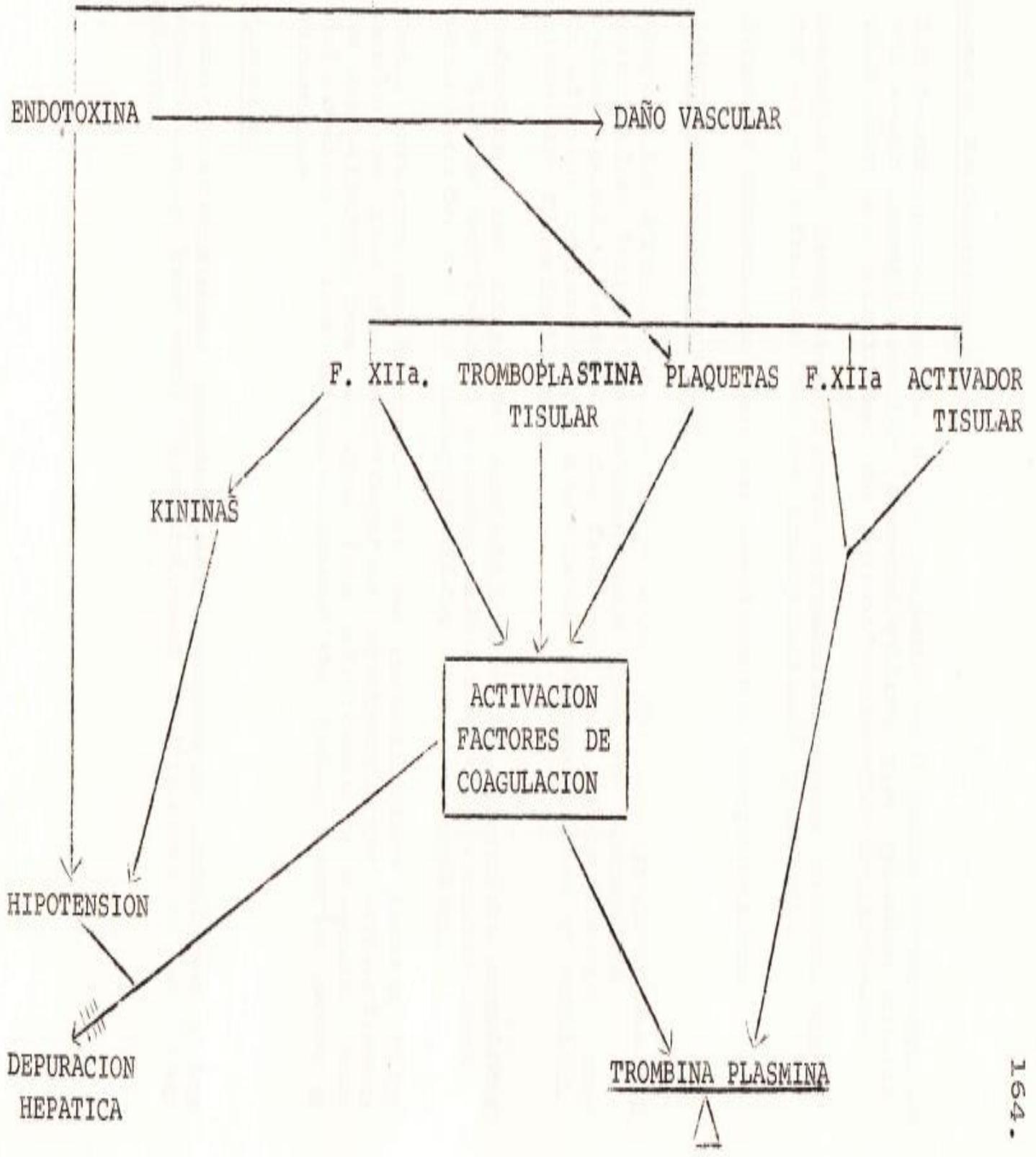
- Activación del Factor XII.
- Liberación de actividad procoagulante de las plaquetas a través de daño plaquetario y producción de Factor Plaquetario 3.
- Interacción con los granulocitos. Aparentemente son necesarios para el desencadenamiento del fenómeno de coagulación inducido por la endotoxina o bien son necesarios para la precipitación de los complejos de monómeros de fibrina.
- Daño endotelial; la endotoxemia experimental provoca daño extenso del epitelio vascular.

e) Desde el punto de vista experimental y clínico se ha observado coagulación intravascular iniciada por reacción antígeno-anticuerpo. El shock anafiláctico experimental produce trombopenia marcada y cambios de factores plasmáticos sugerentes de coagulación intravascular. Se ha observado en clínica en reacciones agudas graves a droga y en crisis hemolíticas de origen inmunológico.

A.- Etiología de la coagulación intravascular diseminada

Es fundamental para sospechar la existencia de una coagulación intravascular diseminada conocer aquellas patologías más frecuentes que pueden complicarse de ella:

SEPSIS A GRAM NEGATIVO



a) Agentes Infecciosos

1. La Meningococcemia se acompaña con gran frecuencia de esta complicación hemostática que pueden culminar con el síndrome de Waterhouse-Friderichsen.
2. Sepsis a Gram negativos especialmente cuando existe gran liberación de endotoxinas y shock.
3. Sepsis Neumocócica en pacientes asplénicos.

b) Accidentes Obstétricos

1. Abruption Placentae.- 30 - 40% de los pacientes desarrollan hipofibrinogenemia que se acompaña de trombopenia, además de índices de laboratorio que traducen consumo de factores plasmáticos y activación de fibrinólisis.
2. Embolías de líquido amniótico.- El líquido amniótico tiene actividad tromboplástica que condiciona activación de la coagulación intravascular.
3. Feto muerto en útero.- Es de desarrollo lento, diferente de los dos accidentes obstétricos anteriormente señalados, por lo que los síntomas y signos son solapados y las alteraciones de laboratorio poco evidentes.

c) Neoplasias

Las manifestaciones pueden ser agudas o crónicas y puede predominar las manifestaciones oclusivas o de sangramiento.

B.- Diagnóstico de Laboratorio

Tradicionalmente el énfasis ha estado dirigido a la depleción o consumo de factores plasmáticos de coagulación tanto en la patogenia como en el diagnóstico del síndrome clínico (coagulopatía de consumo).

Es importante tener presente que en algunas condiciones nosológicas que potencialmente se acompañan de coagulación intravascular, producen aumento de algunos factores plasmáticos (fibrinógeno, Factor VIII, etc.), como es en el embarazo e infecciones graves.

Existen exámenes que detectan anomalías de coagulación que en conjunto pueden explicarse por una coagulación intravascular diseminada. Son procedimientos tecnológicos rápidos de fácil standarización:

a) Recuento de Plaquetas

Orientado a pesquisar una disminución. Se debe efectuar en conjunto a un frotis sanguíneo que además de corroborar el recuento absoluto, es de utilidad para observar la morfología de los eritrocitos en busca de elementos de anemia microangiopática.

b) Tiempo de Protrombina

Uno de los factores que se consumen con mayor importancia es el Factor V, que junto a una disminución significativa del Fibrinógeno, puede condicionar un alargamiento del Tiempo de Protrombina.

c) Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (T.T.P.K.)

El Factor VIII es también uno de los factores que se consume en forma rápida y precoz, disminuyendo su concentración plasmática y condicionando un alargamiento del tiempo de la formación del coágulo de fibrina in vitro.

d) Tiempo de Trombina

Disminución de la concentración de fibrinógeno en forma importante, junto a la existencia de Productos de Degradación del Fibrinógeno en el plasma del paciente, condiciona un tiempo de trombina prolongado.

3.- Cuadro Clínico

El cuadro clínico es extremadamente variable en la coagulación intravascular y generalmente depende de la severidad del síndrome. Si el proceso es agudo, el paciente estará extremadamente grave con hemorragias profusas cutáneas y mucosas. En el otro extremo el proceso puede ser solapado y sólo presentar equimosis espontáneas ocasionales.

No existen muchas causas de sangramiento generalizado en pacientes con mecanismos hemostáticos normales previos. Las causas más frecuentes observadas en un Servicio hospitalario, son secundarias a :

- a) Insuficiencia hepática severa.
- b) Transfusión masiva.
- c) Inhibidor circulante de algún factor plasmático.
- d) Drogas, fundamentalmente por mecanismo inmunológico, antiplaquetario.

En los últimos años se reconoce con frecuencia creciente que un porcentaje importante de los accidentes hemorrágicos son consecuencia de un complejo descarrilamiento del mecanismo hemostático y la activación del sistema fibrinolítico con manifestaciones simultáneas de hemorragia y trombosis. El desafío clínico de este síndrome es triple :

- a) Comprender la fisiopatología del trastorno de hemostasia.

- b) Planificar métodos de diagnóstico rápidos, sensibles y seguros.
- c) Establecer criterio que juzgue la eficiencia de la terapia.

La asociación de la alteración de tests que miden las diferentes etapas de coagulación a trombopenia en un paciente con patología que se asocia a coagulación intravascular diseminada, es frecuentemente sugerente de la presencia de dicho síndrome. En accidentes agudos generalmente nos encontramos con estas alteraciones de laboratorio. En coagulación intravascular crónica el consumo es compensado por un aumento de síntesis y nos encontraremos con leves alteraciones de estos tests, debiendo recurrir a métodos de laboratorio que por un lado permitan cuantificar aquellos factores plasmáticos que precozmente y más intensamente se comprometen y además otros exámenes que confirmen la existencia de una coagulación intravascular.

Exámenes confirmatorios de consumo de factores y de coagulación intravascular diseminada.

- a) Determinación de Fibrinógeno.
- b) Cuantificación Factor V y VIII.
- c) Determinación de productos de degradación del fibrinógeno.

4.- Principios Terapéuticos

El síndrome de coagulación intravascular diseminada tiene múltiples formas de expresión. Es opinión unánime que no todo paciente con diagnóstico de este síndrome requiere terapia específica dirigida a compensar los defectos de la hemostasia. Pacientes portadores de coagulopatía compensada o balanceada, generalmente no presentan sangramiento

severo , por lo que se aconseja dirigir el tratamiento a la enfermedad basal. Por otro lado en pacientes con coagulopatía fulminante, no cabe duda la indicación terapéutica de ella.

La terapéutica racional se basa en el concepto que el estímulo responsable del sangramiento es la activación de la coagulación y que la activación del sistema fibrinolítico es una reacción secundaria y compensadora. En base a esta premisa se sustenta que el tratamiento debe estar dirigido a frenar la coagulación intravascular. Se ha observado que la administración de heparina puede llevar a una rápida normalización de la tasa de fibrinógeno plasmático y recuento plaquetario concomitantemente con desaparición del síndrome hemorrágico. Por otro lado el uso de drogas antifibrinolíticas pueden destruir el balance compensador entre la actividad de la trombina y la plasmina, produciéndose depósitos de fibrina generalizados.

En todos los casos la coagulopatía es secundaria, por lo que todo tratamiento dirigido a frenar el proceso de coagulación será beneficioso si la terapia del proceso causal es efectiva.

B I B L I O G R A F I A

1. Erslev, A.J.; Gabuzda, T.G.
Plasma Coagulation Factors
Pathophysiology of Blood.
Chapter 7, 154
W.B. Saunders Company, Phil. 1975
2. Deykin, D.
The Clinical Challenge of Disseminated intravascular
Coagulation.
N. Eng. J. of Med. 283: 636, 1970
3. Mac Farlane, R.G.
An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and
its function as a biochemical amplifier.
Nature. 202: 498, 1964
4. Merskey, C.; Johnson, A.J.; Kleiner, G.J. and Wohe, H.
The defibrination syndrome: clinical features and la
boratory diagnosis.
Brit. J. Haemat. 13: 528, 1967
5. Sherrey, S.
Mechanism of Fibrinolysis. In
Williams, W.J. et al. (Eds.) Hematology.
New York, Mc Graw-Hill Book Co. pág. 1104, 1972
6. Rapaport, S.J.
Defibrination Syndromes.
Williams, W.J. et al. (Eds.)
Hematology. N.York, Mc Graw-Hill Book Co. pág.1234.1972

7. Williams, W.J.
Sequence of Coagulation Reactions.
Williams, W.J. et. al. (Eds.) Hematology
N. York, Mc Graw-Hill Book Co. pág. 1085, 1972
8. Wessler, S; Thye Yin E.,
Sobre el mecanismo de la trombosis. Progresos en Hematología.
Brown, E.,; Moore, C., Ed. Científico Médico, pág.205. 1972
9. R. Honorato C.
Mecanismo de la Hemostasia y de la trombosis.
En Técnicas de Hemostasia y Trombosis.
Dr. M. Pavlovski
Grupo CLAHIT. Cap.II, 1976