

VISION EN CONJUNTO DE LOS TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA

Importancia de su evaluación en el preoperatorio.

*Dr. Fernando Atmetlla **

*Dr. Germán F. Sáenz **

INTRODUCCION

Hemostasia es el nombre que se aplica al conjunto de fenómenos que combaten y detienen el sangrado por un vaso sanguíneo lesionado. La coagulación de la sangre es uno de los hechos importantes del proceso hemostático, pero no debe interpretarse o equipararse como la serie completa de hechos que caracterizan al mismo. Un paciente puede tener un gran defecto en la coagulación de la sangre —el paciente heparinizado, por ejemplo, o el paciente con afibrinogenemia congénita—y mantener una hemostasia relativamente buena (17). El mantenimiento de una hemostasia normal por lo tanto, depende de una variedad de factores. Estos incluyen el estado clínico general del paciente, la naturaleza del stress o insulto hemostático, el tipo de vaso o vasos sanguíneos afectados, el lugar anatómico de la lesión, el mecanismo de coagulación y, ocasionalmente, la actividad fibrinolítica. Cualquiera que sea el mecanismo o factor que se afecte, la hemostasia puede resultar defectuosa.

Biología de la hemostasia normal. Secuencia de hechos.

1.—Los vasos sanguíneos y los tejidos sufren una lesión y se inicia el sangrado.

2.—Se produce la constricción de los vasos lesionados (fenómeno neurovegetativo), provocándose una disminución de la velocidad de la corriente sanguínea, lo cual a su vez hace que las plaquetas, que normalmente circulan por el centro del vaso, lo hagan por la periferia del mismo.

* Cátedra de Hematología, Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

3.—Al pasar la sangre por los tejidos lesionados se activa el factor XII de contacto, iniciándose así en forma escalonada y amplificada la activación de todos los factores que intervienen en la fase intrínseca de la coagulación (XII-XI-IX-VIII, factor 3 plaquetario, X y V), hasta llegar a convertirse parte de la protrombina en trombina. A su vez las plaquetas se adhieren a ese tejido lesionado e inician una serie de cambios.

4.—Por otra parte los tejidos lesionados liberan tromboplastina tisular la cual reacciona con los factores VII, X y V formándose el “activador protrombínico extrínseco” que también transforma parte de la protrombina plasmática en trombina. Este mecanismo es mucho más rápido que el mecanismo intrínseco ya que en este último no está presente la tromboplastina como en el extrínseco sino que se debe generar tromboplastina intrínseca por la activación propia de los factores plasmáticos.

5.—La trombina producida primariamente por el sistema extrínseco entra en contacto con las plaquetas adheridas a los labios de la herida y provoca en ellas el inicio de la metamorfosis viscosa (MV), fenómeno favorecedor para que las plaquetas liberen sustancias como la serotonina (vasoconstrictor que puede prolongar la constricción del vaso seccionado), y el factor 3 plaquetario que juega un papel importante en el sistema intrínseco de la coagulación.

6.—El tapón hemostático de plaquetas sigue creciendo hasta cerrar la abertura en el vaso.

7.—Las plaquetas del tapón metabolizan glucosa y producen trifosfato de adenosina (ATP) de alta energía; éste inicia la contracción de una proteína de las plaquetas parecida a la actinmiosina muscular llamada trombostenina (6). Esta contracción de las plaquetas es más fácil en presencia de concentraciones relativamente altas de trombina. (En los estados que se acompañan de formación insuficiente de trombina, como las hemofilias, no es satisfactoria la contracción de las plaquetas; el tapón de las mismas sigue blando y se desprende fácilmente, lo que significa reanudación del sangrado. Puesto que el sistema extrínseco puede para entonces haberse agotado, este sangrado “secundario” resulta más difícil de vencer, pues ya no se forma tapón de plaquetas).

8.—Entre tanto, se ha activado el mecanismo intrínseco de formación de tromboplastina, lo que tiene como resultados la producción de cantidades relativamente grandes de trombina.

9.—La trombina producida transforma el fibrinógeno en fibrina y al mismo tiempo activa el factor XIII (factor estabilizante de la fibrina). Mediante el primer paso ocurre polimerización de los monómeros de fibrina y, posteriormente, el factor XIII ya activado provoca el intercambio de los grupos sulfhidrilo de la fibrina a grupos disulfuro, lo cual determina la transformación de la fibrina soluble en urea a fibrina insoluble y fisiológica (2). La fibrina absorbe gran parte del exceso de trombina, siendo neutralizado el resto por las antitrombinas.

10.—La red de fibrina producida dentro y alrededor del tapón de plaquetas se polimeriza y se retrae, fijando enérgicamente el tapón de plaquetas y sellando la abertura vascular.

11.—Finalmente, el endotelio del vaso crece sobre el tapón de fibrina, y cualquier coágulo que se haya formado en la luz del vaso, ve abrirse en su interior gracias al sistema fibrinolítico un nuevo canal que restablece la continuidad de la luz vascular. La fibrina se transforma len-

tamente en colágena, y se sigue contrayendo hasta que la lesión de la pared del vaso queda reducida a una pequeña cicatriz.

Frecuentemente, cuando aparece un fallo hemostático adquirido, hay más de un solo factor que resulta implicado. Por ejemplo, la tendencia hemorrágica anormal que se halla en un paciente con una hepatopatía severa puede ser la consecuencia combinada de trombocitopenia, síntesis defectuosa de varios factores sanguíneos de coagulación y una variedad de defectos relacionados como el aumento de la actividad fibrinolítica (17). De forma similar, la tendencia hemorrágica de un paciente con insuficiencia renal severa puede ser consecuencia de pobre turgencia tisular, trombocitopenia, anormalidades plaquetarias cualitativas y déficit de ciertos factores de coagulación hemáticos.

No todos los fallos de la hemostasia se deben necesariamente a múltiples causas. En los síndromes hemorrágicos hereditarios, generalmente sólo un factor falta o está disminuido. Así, el paciente con hemofilia clásica severa (déficit de factor VIII) sangrará por este único defecto, ocurriendo lo mismo en las deficiencias hereditarias de los demás factores, excluyendo al XII.

Valoración clínica del paciente (17)

A pesar de que nuestra comprensión de la hemostasia continúa siendo incompleta, se han acumulado suficientes conocimientos de tal forma que el problema de un paciente suele poder resolverse lógicamente y tratarse de modo racional. Muy a menudo la historia del paciente proporciona una información altamente significativa. El examen físico siempre es útil; por último, el informe del laboratorio suele ser confirmatorio y específico.

Historia clínica

Tiene importancia fundamental. Una buena historia clínica y familiar puede suministrar datos de gran valor en cuanto a la naturaleza del trastorno y ahorra mucho tiempo. Generalmente, una púrpura cutánea o los hematomas superficiales, sobre todo en las zonas donde los traumatismos son frecuentes, sugieren una anomalía del componente vascular de la hemostasia. Los hematomas más profundos y amplios, el sangrado articular, y el sangrado prolongado o continuo por las membranas, los cortes y las heridas, harán pensar en una anomalía del sistema de coagulación de la sangre misma.

Una hemorragia tras la circuncisión es un hecho muy corriente en varones con alteraciones hemostáticas heredadas. Por lo tanto, debe investigarse la historia de circuncisión. La historia dental puede tener cierta importancia. La información puede revelar que seguían hemorragias importantes a las intervenciones dentarias. Las hemorragias posamigdalectomía en pacientes con defectos hemostáticos importantes suelen ser profundas. La historia menstrual es particularmente importante en las mujeres en las que se halla trombocitopenia. Esta no suele causar hemorragia intermenstrual, pero a menudo produce menorragia (17).

La aparición brusca de petequias muy difundidas acompañada de fiebre y choque, sobre todo en un niño, puede indicar septicemia por me-

ningococo. La púrpura o las petequias que se acompañan de urticaria, eczema, hinchazón dolorosa de las articulaciones o cólicos abdominales probablemente corresponden a un cuadro de tipo Schönlein-Henoch. Los hematomas sobre el dorso de las manos o de los pies en los ancianos se deben probablemente a púrpura senil. Un niño pálido, que se queja al ser movido o levantado, tal vez tenga escorbuto; las encías hinchadas y sangrantes alrededor de los dientes cariados también deben hacer sospechar esta enfermedad en los adultos que tienen una dieta a base de alimentos fritos.

La presencia de numerosos angiomas capilares pequeños (de 1 a 3 mm.), rojos o rosados en los labios, las yemas de los dedos, etc., con una historia familiar de lesiones semejantes en parientes cercanos, indica una telangiectasia hemorrágica hereditaria. La palidez, el sangrado de las encías hinchadas, la ulceración de la faringe, la linfadenopatía con o sin hepatoesplenomegalia y la infiltración púrpura de la piel deben hacer pensar que las petequias o la púrpura pueden tener una base leucémica. Si el enfermo es un hombre, con datos de sangrado articular o de alguna otra hemorragia anormal, más una historia familiar positiva de hermanos o tíos que hayan padecido trastornos similares, se pensará en la hemofilia clásica o en una deficiencia de factor IX; también es posible, pero menos probable, que se trate de una insuficiencia de XI. Los hematomas o el sangrado en un paciente icterico o, que recibe derivados del dicumarol, o en un alcohólico grave, pueden deberse a falta de factores VII, IX, X, o II, o una combinación de estas causas.

La trombocitopenia puede acompañar al déficit severo de ácido fólico. Si el paciente consume cantidades significativas de alcohol y el déficit de folato se debe a una dietética pobre, entonces el paciente se encuentra con un doble riesgo. Sabemos actualmente que el alcohol, por sí mismo, puede bajar significativamente la producción de plaquetas.

El sangrado excesivo después del parto o asociado con retención de un feto muerto, hemotórax o sangrado prolongado después de cirugía pulmonar, deben hacer pensar en la posibilidad de un síndrome de coagulación intravascular; estos hechos, así como la presencia de anticoagulantes en la sangre, deben tenerse presentes en caso de sangrado excesivo en quemados u otros pacientes en choque. Las hemorragias pequeñas en las orejas, los dedos y los pies pueden deberse al efecto del frío sobre enfermos que presentan globulinas anormales en la sangre.

La importancia de la ingestión de medicaciones en pacientes con fallo hemostático se ha hecho progresivamente más evidente. No es suficiente con preguntar qué fármacos ha tomado el enfermo recientemente; es mejor preguntar específicamente por agentes conocidos relacionados con hemorragia anormal (17). Quizás el primero de la lista sea la aspirina. Hoy día sabemos que el ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria inducida por colágeno, impidiendo la liberación de los componentes plaquetarios (12, 15). Los efectos de la aspirina sobre las plaquetas pueden notarse hasta una semana después de la ingestión de cantidades moderadas de aspirina. En el paciente que toma cumarínicos y que empieza a sangrar, al parecer espontáneamente, a veces se descubre que la alteración que desequilibra el balance hemostático es la aspirina (4, 17). Es de gran importancia, pues, saber que muchas drogas y medicamentos pueden alterar la respuesta a los anticoagulantes orales. Algunos ejercen un efecto anticoagulante claro y predecible como butazolidina, tanderil, anolexin, nilevar, donabol, D-tiroxina, glucagon, clofibrato, entre muchos, mientras en otros el efecto es reducido, como barbitúricos, doriden, anti-

conceptivos orales, griseofulvina, meprobamato, etc. (4) Por último se debe tener presente que un paciente sin ninguna historia clínica de sangrado ni en sus antepasados, puede llegar a tener hijos con deficiencias de factor VIII (hemofílico clásico) o de factor IX (hemofilia B) debido a mutaciones que llegan a condicionar la síntesis de una proteína anormal antigénicamente igual a la fisiológica pero que no coagula, tratándose por lo tanto de un defecto cualitativo (1, 19).

Pruebas de laboratorio:

La presencia de sangrado anormal durante o después de una intervención quirúrgica siempre ha sido una condición de gran preocupación para los cirujanos. Con relativa frecuencia se observan pacientes sin historia clínica sugestiva de sangrado, con una, o pocas pruebas rutinarias para medir tendencias hemorrágicas normales, que al ser operados sangran excesivamente, necesitando algunos de ellos varias transfusiones de sangre fresca, plasma o alguno de sus componentes para poder detener la hemorragia. Desde hace varios años, los investigadores médicos han estado buscando una prueba simple y sensible que pueda asegurar la detención de condiciones hemorrágicas ligeras pero potencialmente peligrosas en pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica.

Por ello, parte del objetivo de este trabajo es el presentar las experiencias que algunos autores han tenido con las diferentes pruebas de coagulación así como las personales, con la finalidad de recomendar las más útiles y descartar las poco sensibles, pero que se continúan realizando por tradición. Además deseamos indicar un esquema inteligente sobre el mejor uso que debe hacerse de las pruebas de coagulación en el preoperatorio, consignando para ellos los criterios que al respecto ha propuesto Pizzuto (13), y que nosotros hemos modificado ligeramente.

PRUEBAS DE COAGULACION

A) SIN HISTORIA DE SANGRADO

- 1.—Hemograma completo
- 2.—Tiempo de sangrado
- 3.—Tiempo de tromboplastina o parcial (TTP)

B) CON HISTORIA DUDOSA DE SANGRADO

- 1.—Tiempo de sangrado
 - 2.—Plaquetas
 - 3.—Tiempo de Protrombina (TP)
 - 4.—Tiempo de Trombina (TT)
 - 5.—Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP)
 - 6.—Fibrinógeno
 - 7.—Lisis de la Euglobulina
- } Las "3Ts"
} con
} diluciones

C) CON HISTORIA DE SANGRADO

- 1 a 7 igual
- 8.—Retracción % del coágulo
- 9.—Tolerancia a la aspirina
- 10.—Dosificación de factores
- 11.—Otros (productos líticos: protamina, Fi-test, etc.)

Si el paciente no presenta historia de sangrado, con un hemograma completo podemos darnos cuenta no sólo del valor de su eritrón circulante y de los leucocitos, sino también de si las plaquetas están normales o disminuidas, sin necesidad de hacer el cómputo específico. Asimismo se debe hacer una prueba que mida la fase vascular-plaquetaria de la hemostasia como sería el tiempo de sangrado, y una que mida la fase bioquímica de la coagulación (factores plasmáticos) siendo la mejor para este fin el TTP.

Estas tres determinaciones en un paciente sin historia de sangrado nos dan un buen margen de seguridad de que no presentará problemas de sangrado a la hora de una intervención quirúrgica.

En pacientes con historia dudosa se deben hacer las determinaciones descritas en el inciso B) del esquema anterior, a efecto de poder determinar si en realidad el paciente presenta algún trastorno en la coagulación sanguínea.

Condición diferente encontramos en pacientes con historia clara de sangrado, para los cuales además se deben hacer otros análisis más específicos y no rutinarios con la finalidad de poder determinar exactamente qué tipo de deficiencia es la que presenta. No creemos que sea necesario ahondar sobre las ventajas clínicas y de laboratorio del TP en una etapa de Quick, por ser una prueba muy conocida en nuestro medio y de gran utilidad; sin embargo sí lo tenemos que hacer con respecto al TTP por varios motivos: en primer lugar, ha habido mucha reticencia en nuestro medio para adoptar este análisis como prueba de rutina a pesar de que su inmenso valor clínico fue puesto de manifiesto desde 1953 por Langdell y colaboradores (9). Este método usa la llamada tromboplastina parcial (cefaloplastina o factor 3 plaquetario) que es un extracto acetónico clorofórmico de cerebro, generalmente de conejo, en vez de la tromboplastina tisular usada en la determinación del TP y que es un extracto simplemente acetónico de cerebro (18). El hecho de que el factor 3 plaquetario (tromboplastina parcial) sea necesario para la generación de tromboplastina intrínseca, hace que esta prueba sea sensible a todos los factores indispensables para esa generación intrínseca, condición que no sucede con el TP que usa tromboplastina tisular. Por consiguiente el TTP es sensible a todos los factores de coagulación excluyendo el VII y XIII (11), mientras que el TP únicamente puede detectar deficiencias de los factores I, II, V, VII, X (8).

En segundo término, y como se puede deducir, el TP nos da normal en pacientes con las deficiencias hereditarias de factores de coagulación más frecuentes como son la hemofilia clásica (Deficiencia de factor VIII) y enfermedad de Christmas (Deficiencia de factor IX), en tanto que el TTP nos detecta las deficiencias aun moderadas de estos factores y de seis más. Nye et al. (11), obtuvieron los siguientes resultados con el TTP en 202 pacientes con deficiencia de algún factor de la coagulación:

DEFICIENCIA	Nº de casos	TTP prolongado
Hemofilia severa	80	100%
Hemofilia moderada	46	100%
Von Willebrand	11	100%
Deficiencia de factor IX severa	13	100%
Deficiencia de factor IX moderada	21	100%
Deficiencia de factor V	2	100%
Deficiencia de factor VII	2	0%
Deficiencia de factor X	3	100%
Deficiencia de factor XI	1	100%
Deficiencia de factor XII	6	100%

Como se puede ver, los únicos factores que no detectarían la prueba son el factor VII, cuya deficiencia es muy rara (únicamente se han descrito unos 50 casos en el mundo), y la deficiencia de factor XIII, también poco frecuente y que se puede sospechar fácilmente por la clínica y confirmar con una prueba sencilla de solubilidad en urea. Las deficiencias de fibrinógeno se pueden también presumir pues el coágulo que se formaría, como punto final de la reacción, sería muy tenue en cualquiera de las 3Ts.

Existen dos formas de llevar a cabo el TTP una, utilizando la Tromboplastina Parcial sin activador (9), y la otra utilizando la activada (14), la cual tiene un acelerador de la coagulación que puede ser asbestos, kaolin o bentonita, con el fin de propiciar una superficie de contacto uniforme y óptima, disminuyendo al mínimo las influencias de otras superficies no estandarizadas como por ejemplo la de los tubos, jeringas y pipetas. Este último método es el modernamente más usado ya que además de lo expuesto, presenta las ventajas de su sensibilidad en la detección de deficiencias leves, por ejemplo de hemofílicos con niveles de factor VIII entre 20-30% (3,11).

En nuestro medio utilizamos la prueba activada, con la cual hemos encontrado valores dentro del rango normal en más de 200 pacientes que fueron sometidos a intervenciones quirúrgicas, sin que presentaran posteriormente a la operación ningún trastorno de sangrado. Además, la misma nos ha dado prolongada en varios pacientes con diferentes trastornos tales como hemofilia clásica, en el síndrome de coagulación intravascular diseminada, en deficiencia de vitamina K (problemas obstructivos), en pacientes anticoagulados con cumarínicos, etc. Con respecto de estos últimos pacientes, se sabe que los factores VII y IX son los que más rápidamente se depletan al inicio de la terapia (7,10). El TP es capaz de medir tres de los cuatro factores que se deprimen (VII-X-II), pero no involucra al IX, siendo esta la razón por la cual un paciente anticoagulado con un TP entre 10-30% de actividad, puede presentar manifestaciones clínicas de sangrado. El TTP sí nos detecta el IX, además del II y X, pero no nos detecta el VII que es el primero que se depleta, por lo que la utilización de ambas pruebas al inicio de la terapia con anticoagulantes orales es de gran importancia.

El TTP es también útil para detectar la presencia de anticoagulantes circulantes, mezclando alícuotas del plasma en estudio con otras de plasma normal. Si al tiempo no se corrige se puede pensar en anticoagu-

lantes circulantes ya que una deficiencia verdadera de factores de coagulación debe corregirse al agregarle plasma fresco normal (8).

Si se lleva a cabo el TTP en unión del TP podemos deducir en forma rápida en cuál etapa de la coagulación está una deficiencia dada y, por consiguiente, cuáles son los posibles factores que están alterados, ya que si el TTP está alargado y el TP normal, la deficiencia sería en la etapa I de la coagulación (formación de tromboplastina intrínseca), si por el contrario, ambas pruebas están anormales, la deficiencia sería en las etapas II o III, o sea en el factor o los factores necesarios para el paso de protrombina a trombina y de fibrinógeno a fibrina. Por último, si el TTP está normal y el TP anormal sería una deficiencia de factor VII, único factor que es detectado por el TP y no por el TTP.

Además el TTP presenta la gran ventaja de que cuando nos da esta prueba anormal, con un TP normal, (deficiencia en la etapa I de la coagulación), podemos utilizar muestras de plasma absorbido, rico en factor VIII y de sueros con factor IX y realizar la llamada Prueba Diferencial del TTP que nos permite rápidamente colegir si se trata de una deficiencia de factor VIII o IX, que son con mucho las deficiencias hereditarias más frecuentes.

El tiempo de coagulación sanguínea es una prueba que mide globalmente la coagulación. Sin embargo se trata más bien de una prueba de poca sensibilidad y con ella anomalías moderadas de la primera etapa de la coagulación sanguínea pueden pasar inadvertidas. Además varios autores, entre ellos Seaman et al. (16), han demostrado que esta prueba da más falsos positivos que cualquier otra determinación. Estas y otras razones han hecho que esta determinación sea una prueba obsoleta. Como sustitutos debe practicarse la del TTP, la cual en unión de las otras pruebas descritas anteriormente y que pueden justificarse luego de obtener información acerca de la historia clínica del paciente, nos permiten obtener un buen margen de seguridad a la hora de tratar de evaluar la hemostasia en un paciente.

Por último un tiempo de sangrado —bien realizado— es una prueba útil para evaluar trastornos plaquetario-vasculares de la hemostasia, siendo el método de Ivy, el mejor para este fin (5).

RESUMEN

Se presenta un resumen sobre los principales hallazgos clínicos que se encuentran en pacientes con diferentes trastornos de la hemostasia, así como también un esquema sobre las principales pruebas de coagulación útiles en diferentes estados clínicos, justificándose su realización y recomendándose la o las mejores de acuerdo con nuestras experiencias y las de otros autores. Se hace especial hincapié en las bondades del TTP en unión del TP, en la valoración de los pacientes preoperatorios siendo la primera una prueba excelente que ha demostrado su utilidad para descubrir deficiencias en el sistema intrínseco de la coagulación.

SUMMARY:

This paper deals with the principal clinical findings in patients with different alterations of the hemostasis. It also shows a scheme of the prin-

cial coagulation tests available for the different clinical states, considered by us and other authors as one of the bests for such purpose. Special emphasis are given to PTT and PT in the valuation of preoperative patients considering the former as a very important test in the evaluation of alteration of the intrinsic coagulation system.

BIBLIOGRAFIA

- 1 BENNETT, B. and RATNOFF, O. D. Detection of the carriers of Hemophilia. *N.E.J. of Med.* 288 (7) 324-345, 1973.
- 2 BULUK, K., OLBROMSKY, J., JANUSZKO, T. and ZUCH, A. Desmofibrin formation and the activity of the fibrin stabilizing factor (FSF) during the cleavage of its SH groups by thrombin. *Thrombos. Diath. Haemorrh.* 16:51, 1966.
- 3 DORANTES, S. Pruebas útiles para el diagnóstico de la hemofilia. En resúmenes del primer Seminario de Hematología, págs. 7-10. Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional, 1973.
- 4 GRINER, P. F. Efectos Farmacológicos de los anticoagulantes orales. Cap. 18, en Weed, R. I. et al.: *Hematología para internistas*. 1973 1ª Ed. Esp. Ediciones Toray, S.A., Barcelona.
- 5 HARKER, L. A. and SLICHTER, S. J. The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function. *N.E.J. Med.* 287 (4): 155-159, 1972.
- 6 JOHNSON, S.A. & GREENWALT, T. J. 1965. *Coagulation and Transfusion in clinical Medicine*. XII + 203 pp. J. & A. Churchill Ltd., London.
- 7 KWAAN, H. C., SIMON, N. M., and DEL GRECO, F. Diátesis hemorrágica inducida por ingestión subrepticia de drogas cumarínicas. *Clin. Med. Nort.* 263-273, 1972.
- 8 LANGDELL, R. D. Laboratory diagnosis of hemorrhagic disorders. *Southern Med. J.* 54 (5): 560-562, 1961.
- 9 LANGDELL, R.D., WAGNER, R.H. and BRINKHOUS, K.M. Effect of antithemophilic factor on one stage clotting test. *J. Lab. Clin. Med.* 41:637-647, 1953.
- 10 LOPEZ BORRASCA, A., BUENO, F., AZNAR, F. y ARIZ A. Control de la terapéutica anticoagulante en el inicio de la misma. *Rev. de Med. de la Univ. de Navarra VIII*:208-219, 1964.
- 11 NYE, S.W., GRAHAM, J.B. and BRINKHOUS, K.M. The partial Thromboplastin time as a screening test for the detection of latent bleeders. *Am. J. Med. Sci.*, 243(3):55-63, 1962.
- 12 PACKHAM, M.A. and MUSTARD, J.F. Platelet Reactions, en Miescher, P.A. et al. *Disorders of Hemostasis* 1971. Grune and Stratton, Inc. New York.
- 13 PIZZUTO, J. Valoración y cuidados del paciente hemofílico en cirugía. En resúmenes del Primer Seminario de Hematología, págs. 15-23. Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional, 1973.
- 14 PROCTOR, R.R., and RAPAPORT, S.I. The parcial thromboplastin time with kaolin. *Amer. J. Clin. Path.* 36:212-219, 1961.
- 15 QUICK, A.J. Salicylates and Bleeding: the Aspirin Tolerance Test. *Am. J. Med. Sci.* 265-269, 1966.
- 16 SEAMAN, A.J. and BENSON, R.C. Coagulation studies of patients with abnormal uterine bleeding. *Am. J. Ob. and Gyn.* 79:5-10, 1960.
- 17 TROUP, S.B. Hemostasia Normal y evaluación del paciente que sangra. Cap. 13, en Weed, R.I. et al.: *Hematología para internistas*. 1973 1ª Ed. Esp. Ediciones Toray, S.A., Barcelona.
- 18 WHETHAM, J. An evaluation of the Partial Thromboplastin Time in the detection of blood coagulation disorders. *Can. J. of Med.*, 81-96, 1966.
- 19 ZIMMERMAN, TH. S., RATNOFF, O. R. and POWELL, A.E. Immunologic Differentiation of Clasic Hemophilia (Factor VIII Deficiency) and von Willebrand Disease. *J. Clin. Inv.* 50:244-254, 1971.