

# EL SISTEMA DE LA HEMOSTASIS

DR. ROMEO GONZÁLEZ CONDSTANCE\*

**P**ARA LA MEJOR COMPRESIÓN del estudio que nos hemos propuesto analizar, es necesario revisar en forma somera, el mecanismo de la hemostasis, cuyos componentes normales mas importantes son los siguientes:

- 1.—Vascular
- 2.—Celular
- 3.—Plasmático, que comprende diferentes elementos.

Estos componentes actuan en forma conjunta para evitar que ocurra la hemorragia y la falta de alguno o lo que es mas frecuente, de varios de ellos, acarrea un cuadro clínico entre cuyas manifestaciones predominan el sangrado en la piel, las cavidades o en los órganos internos.

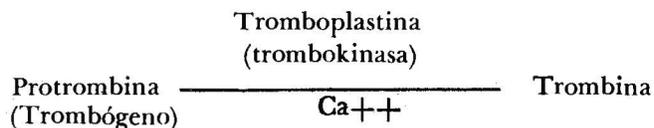
Inmediatamente que se lesiona un vaso capilar, se presenta un reflejo nervioso que provoca su retracción temporal. Las plaquetas, por la propiedad que tienen de adherirse a las superficies cruentas o irregulares que se les ofrecen, se aglutinan en la capa íntima del vaso lesionado, formando un tapón mecánico; al mismo tiempo un gran número de ellas se rompen y liberan sustancias que participan en el fenómeno de la coagulación de diversas maneras, por ejemplo la serotonina que se desprende de las plaquetas, sostiene por varios minutos el reflejo de vasoconstricción ya mencionado, favoreciendo que ocurra la coagulación.

En esencia, la coagulación sanguínea propiamente dicha consiste en la conversión de una proteína plasmática soluble (fibrinógeno), a un gel coloidal insoluble (fibrina), por acción de una enzima plasmática, la trombina.

Las primeras concepciones verdaderamente científicas de la coagulación se remontan hasta Alexander Schmidt (1895) y Morawitz (1905). Este último fue quien formuló la teoría clásica de la coagulación.

“De este modo el proceso de la coagulación de acuerdo a las ideas de Fuld y Spiro y las mías, pueden ser formuladas aproximadamente como sigue: Fibrinógeno, sales de calcio y probablemente también trombógeno existen en el plasma de la sangre circulante. Fuera de los vasos, los elementos formes, especialmente las plaquetas, se rompen por el contacto con las superficies exteriores y por lo tanto dan trombokinasa al plasma. Trombokinasa en conjunción con trombógeno y sales de calcio forman trombina”.

El relato de sus conocimientos se ha expresado esquemáticamente de la siguiente manera:



Trombina — Fibrinógeno — Fibrina

\* Jefe del Servicio de Hematología del Hospital General de la S.S.A.

El conocimiento que actualmente tenemos de la coagulación se basa en el esquema anterior distinguiéndolo en tres fases: primera la formación de tromboplastina; segunda la formación de trombina y en la tercera ocurrirá la integración de la fibrina.

**Primera Fase.**—Originalmente la tromboplastina (trombokinas de Morawitz, también llamada sustancia activadora) se consideraba de dos fuentes: las células hemáticas, principalmente las plaquetas y de los tejidos; sin embargo desde esa época se obligaba el pensamiento de que en la sangre existen sustancias con una actividad semejante. Esto se deriva de un hecho objetivo como es el que la sangre obtenida por punción venosa y depositada en un tubo, también se coagula aún cuando prácticamente carece de tromboplastina tisular. Así planteada la duda y aceptando hechos fortuitos en la clínica y en el laboratorio, es como en los últimos 20 años diferentes investigadores han esclarecido esta primera fase, o sea la formación de la tromboplastina a partir de elementos del plasma, en algunos casos conjuntamente con la sustancia tisular.

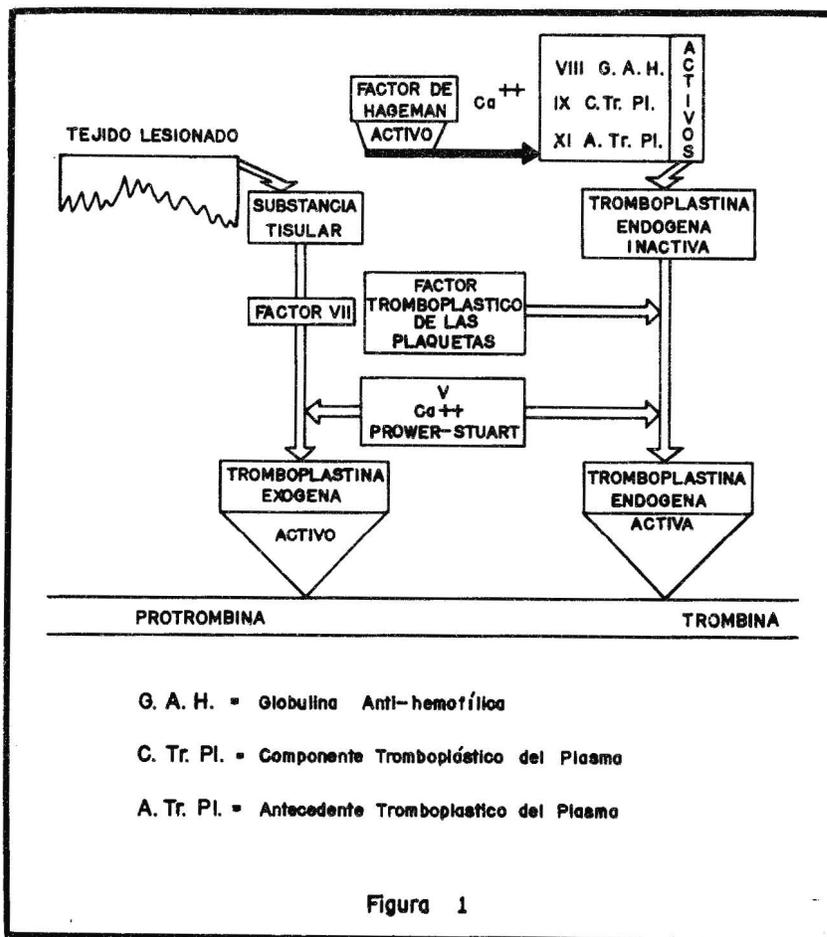
En el momento actual se acepta que participan los siguientes factores: factor tromboplástico de las plaquetas (fracción 3), factor VIII (globulina anti-

hemofílica), factor IX (componente tromboplástico del plasma), Factor XI (antecedente tromboplástico del plasma), Factor X (Prower-Stuart), Factor XII (Hageman), Factor V (pro-acelarina; labil) y factor IV (calcio).

Como lo sugieren los estudios in vitro, el factor de Hageman al activarse por el contacto con la superficie parece ser el responsable de la iniciación de una serie de reacciones que culmina con la formación de tromboplastina endógena.

La sustancia tromboplástica derivada de este primer grupo de reacciones, es una sustancia inactiva, condición que modificará en presencia de los factores V y X, del calcio y de la fracción 3 de las plaquetas, formando el producto final que es la tromboplastina endógena activada.

A su vez la sustancia que se desprende de los tejidos lesionados, se activa por el factor VII y por el calcio para formar la tromboplastina exógena activada.—Del análisis del cuadro expresado en la fig. I, se comprende que para la coagulación in vitro no se requiere de la fase exógena, por esta razón es que se encuentra normal la prueba generación de la tromboplastina, en sujetos con deficiencia congénita del factor VII.



**Segunda Fase.**—Durante esta ocurre la conversión de la Protrombina en trombina, por actuación de la tromboplastina y los factores plasmáticos V, VII y X. Esta reacción es de tipo estequiométrico y demora normalmente de 10 a 14 segundos. (Fig. 2).

**Tercera Fase.**—Durante esta, la trombina convierte al fibrinógeno en fibrina insoluble. Esto ocurre por hidrólisis de las uniones arginina-lisina cercana al N terminal en cuatro de las seis cadenas peptídicas que forman el dímero que constituye la molécula del fibrinógeno. Como se representa en la figura 3, esta hidrólisis provoca la formación de dos fibrinopéptidos A y B, destacando en estos gran cantidad de ácido aspártico y glutamina. Al mismo tiempo se libera un monómero de fibrina, que en reacción reversible forma un polímero de fibrina, que aún es soluble (fibrina soluble). El factor XIII (fibrinasa) activado por la trombina en presencia de calcio, actúa como una transaminasa transformando la fibrina soluble en fibrina insoluble.

#### RETRACCIÓN Y LISIS DEL COÁGULO

La retracción del coágulo ocurre solo en presencia

de plaquetas (retractoenzima ?) y está influenciada por el pH, por la concentración de sales y azúcares y por la temperatura. Al ocurrir la retracción del coágulo se va liberando suero y la protrombina residual decrece rápidamente. La globulina anti-hemofílica y el Factor V se consumen durante la formación del coágulo mientras que el componente tromboplástico, el antecedente tromboplástico, el Prower-Stuart y el VII, se encuentran en el suero, al igual que una pequeña cantidad de la fracción 3 de las plaquetas (factor tromboplástico plaquetario).

El plasma normal contiene una enzima proteolítica presente en forma inactiva, llamada plasminógeno o profibrinolisisina. Esta enzima puede ser activada por una quinasa (plasmaquinasa) que se encuentra en la sangre también en forma inactiva. Bajo determinadas circunstancias, fundamentalmente durante la cirugía torácica, pancreática, de la prosta; después de maniobras gineco-obstétrica o después de transfusión de sangre incompatible o contaminada, puede ocurrir la actividad de la (s) quinasa con el consecuente cuadro de defibrinación.

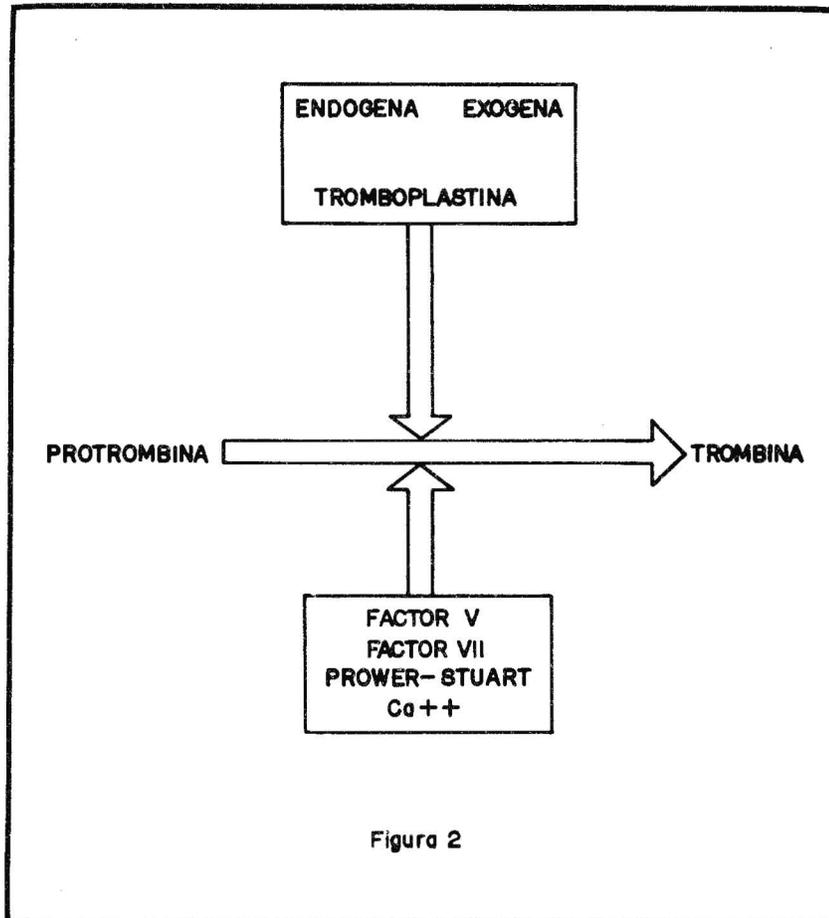


Figura 2

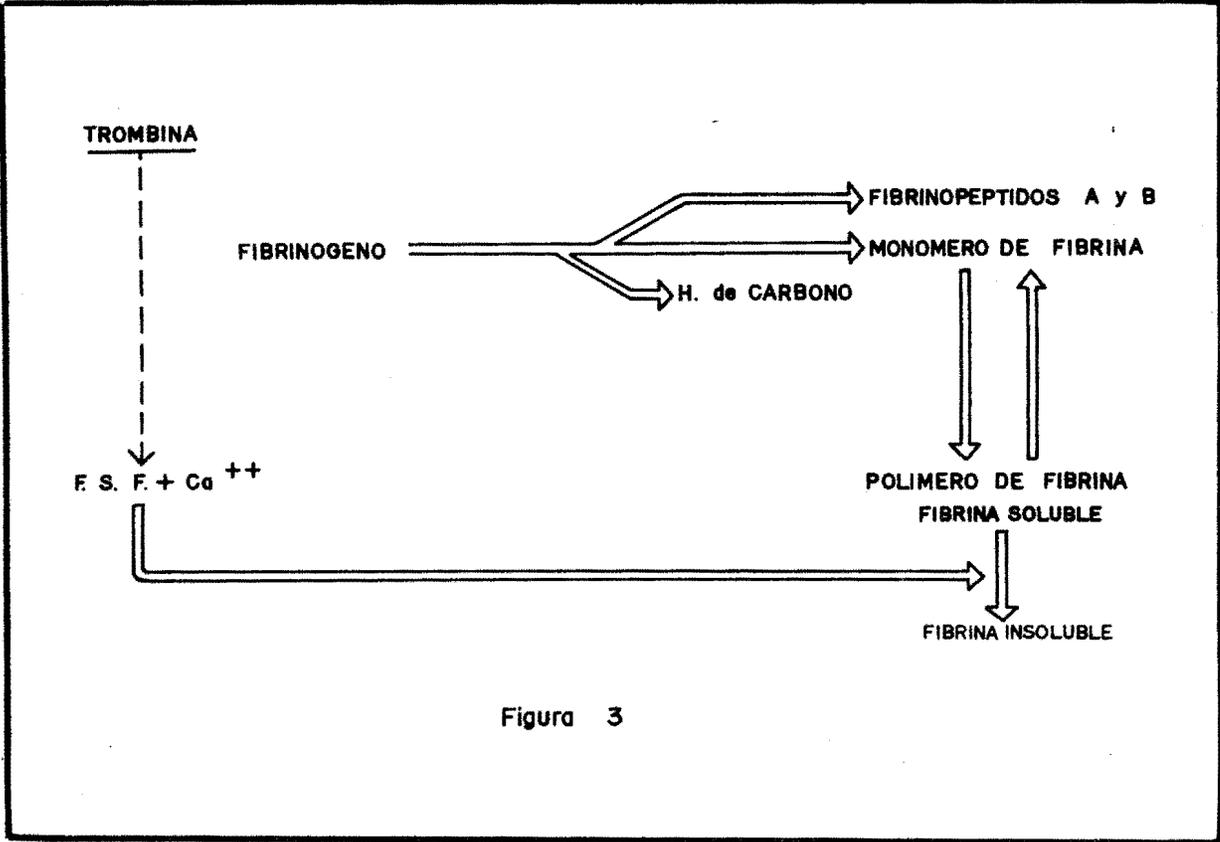


Figura 3

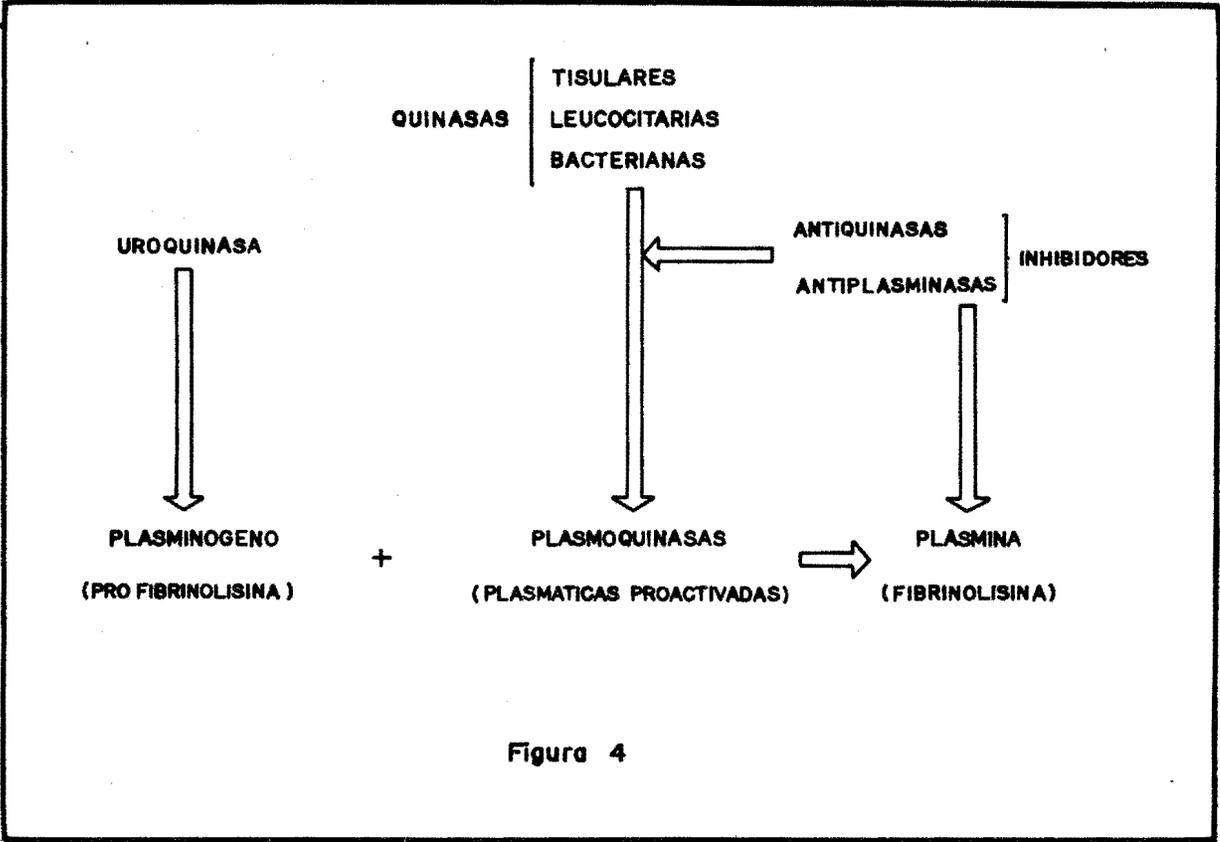


Figura 4

## CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES HEMORRÁGICAS

### I.—Por alteración en el mecanismo vascular.

Debidas a:

- |                           |  |
|---------------------------|--|
| 1.—Mayor fragilidad       | Estados hemorrágicos condicionados por infecciones o por tóxicos.    |
| 2.—Mayor permeabilidad    | Escorbuto  |
| 3.—Alteraciones alérgicas | Púrpura anafilactoide.   |
| 4.—Alteración congénita   | Telangiectasia hereditaria hemorrágica.<br>Pseudohemofilia vascular. |

### II.—Por alteración en las plaquetas.

- |  |   |
|--|---|
| 1.—Trombocitopenia                                     | Púrpura trombocitopénica idiopática.                                |
| a.—De causa desconocida<br>(naturaleza inmunológica ?) | Púrpura trombótica, trombocitopénica.                               |
| b.—Secundaria a tóxicos                                | Púrpura trombocitopénica por medicamentos o por sustancias químicas |
| c.—Sintomática   | Leucemias.<br>Insuficiencia medular<br>Hiperesplenismo              |

### 2.—Alteración cualitativa de las plaquetas.

### III.—Por alteración en el sistema de la coagulación.

- |   |   |
|---|---|
| 1.—Alteración en la primera fase          | Estados originados por deficiencia congénita o adquirida de:<br>Globulina antihemofílica; Componente tromboplástico del plasma; antecedente tromboplástico del plasma, etc. |
| 2.—Alteración en la formación de trombina | Deficiencias del complejo de la Protrombina; Congénitas o por la presencia de algún anticoagulante.   |
| 3.—Alteración en la formación de fibrina  | Hipofibrinogenemia congénita o adquirida.   |

### IV.—Por alteración en las proteínas sanguíneas.

Púrpuras disproteinémicas.

## DESCRIPCION DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES HEMORRAGICAS MAS FRECUENTES

### I.—Por alteración en el mecanismo vascular.

#### PÚRPURA ANAFILACTOIDE

Sinónimos: Púrpura Alérgica, Púrpura no Trombocitopénica, Púrpura de Henoch-Schöenlein, Púrpura Vascular Aguda.

Se reconoce a este tipo de púrpura como el resultado de un trastorno inmunoalérgico, que condiciona una alteración en el endotelio de los capilares de la piel, articulaciones, tubo digestivo y glomérulos renales. Como única anomalía anatómica se ha demostrado angitis capilar, lo que ocasiona la mayor fragilidad de los pequeños vasos. Cuando el endotelio vascular está intacto, el componente hemorrágico no aparece.

Usualmente se precede de amigdalitis estreptocócica a la que después de un corto lapso de aparente remisión, le siguen los síntomas que caracterizan a esta enfermedad:

1.—Cerca de las grandes articulaciones (fundamentalmente rodillas y tobillos) aparecen pápulas pruriginosas de tipo purpúrico, grandes, confluentes, que recuerdan a las placas de urticaria aun cuando en ocasiones son medianas o pequeñas como petequias.

2.—Síntomas del aparato digestivo caracterizados por dolor abdominal de tipo cólico, intenso, acompañado de vómitos. En ocasiones presentan hematemesis y/o melena.

3.—Dolor en las articulaciones, fundamentales rodillas y tobillos, el cual es característico, pero puede no apreciarse al principio, sino ya durante la evolución.

Entre las complicaciones se señala a la invaginación intestinal como la mas frecuente y a la lesión renal como la mas grave; desde el punto de vista clínico y anatomopatológico es semejante a la glomerulonefritis.

El diagnóstico suele establecerse fácilmente ante un paciente con lesiones purpúricas asociadas a síntomas articulares o viscerales. Las pruebas para el estudio de la hemostasis es positiva. Sin embargo en ocasiones puede ser difícil diferenciar este padecimiento de otras entidades como la glomerulonefritis o la fiebre reumática.

No obstante que el curso de este padecimiento está caracterizado por una marcada tendencia a las recaídas, los signos de actividad se resuelven favorablemente con medidas sintomáticas. El empleo de la HACT, administrando 20 a 40 unidades diarias, ha demostrado ser de gran utilidad para provocar la me-

oría clínica y la rápida regresión de las lesiones histológicas de la piel.

### II.—Por alteración en las plaquetas.

#### PÚRPURAS TROMBOCITOPÉNICAS

Bajo tal denominación se comprenden diversas entidades clínicas que tienen como común denominador la reducción en el número de las plaquetas circulantes. Tal situación ha sido observada en padecimientos hematológicos tales como la leucemia, en el síndrome de insuficiencia medular o en la anemia perniciosa o bien secundaria a la ingestión de sustancias químicas o medicamentosas.

En otros se presenta con motivo de un estado infeccioso agudo o crónico; entre los primeros se cuentan: mononucleosis infecciosa, rubeola y escarlatina; entre las segundas: tuberculosis y endocarditis bacteriana.

Finalmente, las manifestaciones purpúricas pueden constituir la evidencia de una enfermedad generalizada o bien pueden constituir un proceso independiente de etiología desconocida.

#### PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA

Sinónimos: Púrpura hemorrágica, Púrpura Esencial, Enfermedad de Wherloff.

Desde los trabajos de Harrington se considera a la PTI de naturaleza inmunológica, ya que en aproximadamente el 50% de los casos se puede demostrar la presencia de anticuerpos anti-plaquetas. Clínicamente se manifiesta por hemorragias capilares, fundamentalmente a la piel (petequias, equimosis) y/o en las mucosas, pudiendo de acuerdo a la severidad propiciar hemorragias muy graves. Cuando la magnitud de estas lo justifican suelen aparecer síntomas y signos de anemia. La exploración física enseña las manchas hemorrágicas, diseminadas por todo el cuerpo, pero principalmente en las extremidades.

La ausencia de fiebre, crecimiento de los ganglios, del hígado y del bazo son datos negativos de gran significación para apoyar tal diagnóstico.

Característicamente las plaquetas en la sangre periférica están disminuídas y en la médula ósea se encuentran los megacariocitos normales o aumentados. En ellos puede apreciarse asincronismo en la maduración nucleoprotoplasma.

La PTI puede tener un curso agudo, mas frecuentemente observado en los niños. La forma crónica, cuya frecuencia es mayor en los adultos, evoluciona por varios meses e incluso años con periodos alternos de remisiones y recaídas. En mujeres adultas con la

forma crónica de la enfermedad pueden tener como única manifestación la de menometrorragias.

La complicación mas grave es la hemorragia intracraneana.

El tratamiento de la púrpura trombocitopénica secundaria está dirigido a la supresión de la causa y el de la sintomática atendiendo el padecimiento primario; si este es de naturaleza maligna, puede obtenerse algún beneficio mediante la aplicación de transfusiones de sangre fresca en material plástico, corticosteroides o HACT.

En los casos de PTI la conducta terapéutica varía según se trate de niños o adultos; en el primer caso y de acuerdo a la magnitud de sus manifestaciones puede establecerse únicamente vigilancia ya que en la mayoría, la enfermedad adopta caracteres de poca agresividad y por lo común presenta remisiones espontáneas. En los adultos debe llevarse a cabo también un tratamiento conservador a base de transfusiones ricas en plaquetas o el empleo de corticosteroides o HACT. Únicamente que estas medidas no den resultado satisfactorio debe ser planteada la necesidad de la esplenectomía.

Algunos autores recomiendan inducir la remisión iniciando el tratamiento con 40-60 unidades de HACT de absorción lenta cada 12 a 24 horas. Posteriormente se continuará con predesteroides con dosis que de acuerdo a la gravedad del proceso varían de 40 a 250 mg. por día.

La transfusión de sangre fresca (en material plástico) se indica cuando existe anemia consecutiva a las hemorragias. Si no hay anemia se indicará únicamente la aplicación de "concentrado de plaquetas".

### III.—Por alteración en el sistema de la coagulación.

#### 1.—Alteración en la primera fase.

#### HEMOFILIA

La hemofilia es una enfermedad hereditaria, con carácter mendeliano recesivo, ligado al cromosoma sexual; transmitida por la mujer, la enfermedad clínica se observa casi exclusivamente en varones caracterizándose por hemostasis defectuosa debida a deficiencia de globulina anti-hemofílica. Su principal manifestación es la tendencia a sangrar y en el análisis clínico se suelen encontrar las complicaciones que de ella resultan.

Las hemorragias se presentan después de traumatismos, aún leves, y los sitios de localización en orden de frecuencia son: subcutáneas (hematomas); articulares (hemartrosis) que casi siempre conducen a la anquilosis; bucales; subperiósticas (psendotumor); intramusculares; nasales; gastrointestinales; retroperitoneales; pleurales; intracraneales y renales.

La historia familiar suele ser característica y lo habitual es que el principio de las manifestaciones se refieran a la primera infancia o como consecuencia de alguna intervención inclusive de cirugía menor.

El diagnóstico lo establecen las pruebas de laboratorio alteradas: tiempo de coagulación prolongado, consumo de protrombina anormal, tiempo parcial de tromboplastina alargado y la generación de tromboplastina anormal, corrige al 100% al sustituir el plasma del enfermo por plasma normal.

En el tratamiento de un enfermo con hemofilia se debe considerar en forma muy importante la profilaxis de los accidentes hemorrágicos, que se obtendrá con la adecuada educación del paciente en el conocimiento de su enfermedad y así mismo indicar las medidas necesarias para evitar traumatismos, ya que estos son la causa fundamental de las hemorragias y sus complicaciones. Esta educación del paciente deberá llevar también como finalidad mejorar la actitud psicológica del individuo; sin embargo en ocasiones será necesario enviarlo al psiquiatra.

El tratamiento correctivo de un episodio hemorrágico agudo consiste en la administración de suficiente cantidad de sangre o plasma fresco (recordar que la vida media de la globulina antihemofílica es de 6 hrs.), cuyo objetivo es mantener niveles adecuados de la globulina en el torrente sanguíneo del enfermo, que permita se realice la coagulación en un lapso normal. La cantidad exacta de plasma o sangre que se requieran, así como la duración del tratamiento depende de un número variable de factores: peso del paciente, sitio de la hemorragia y respuesta al tratamiento.

Desde hace varios años se ha intentado la separación de esta fracción globulínica, lo que permite con volúmenes menores establecer el control de la hemorragia. Sin embargo este método es poco práctico por el alto costo de la substancia y lo difícil de su obtención y separación desde el punto de vista técnico.

Recientemente Pool y Shannon comunicaron resultados altamente satisfactorios con la aplicación de un crio-precipitado obtenido del plasma de personas normales; la separación es muy sencilla, su potencia por lo menos 4 veces mayor que la de la globulina obtenida por fraccionamiento. A 60°C, se conserva activo hasta por 6 meses después de su obtención. Esta substancia es específica para la deficiencia de globulina antihemofílica.

Cuando un paciente hemofílico debe ser sujeto a una intervención quirúrgica obligadamente se requiere el concurso del hematólogo para la preparación adecuada del enfermo durante el pre, trans y postoperatorio. Otro tanto puede decirse de aquellos que sufren complicaciones articulares, en cuyo caso es imprescindible la colaboración del ortopedista.

## 2.—Alteración en la formación de Trombina.

Genéricamente se domina estados hipoprotrombémicos a los que ofrecen un tiempo de protrombina anormal, situación que deberá significarnos la reducción congénita o adquirida de la protrombina propiamente dicha, del factor V, del VII o del Prower-Stuart.

La deficiencia de alguno de estos factores como defecto heredado suele ser poco común entre nosotros. Como una situación adquirida la presenciamos como causa de enfermedad hemorrágica del recién nacido, por insuficiente formación de los elementos del complejo protrombónico, en la "esterilización intestinal" por sulfas o antibióticos, en la ictericia obstructiva, fístula biliar o en los síndromes de mala absorción.

El ejemplo de enfermedad hepática más frecuentemente señalado como causa de hipoprotrombinemia es la cirrosis hepática. Sin embargo en diferentes publicaciones que incluye el estudio de 126 casos de esta enfermedad realizado en nuestro Departamento, se demuestra que en estos enfermos ocurre daño al capilar, a las plaquetas (deficiencia cuantitativa o cualitativa). Alteración de la primera fase por variaciones en el componente trombaplástico del plasma y en el factor Prower-Stuart y por supuesto alteración en la segunda fase, por los integrantes del complejo de la protrombina que dependen en alguna fase de su metabolismo, de la vitamina K.

En el cuadro clínico se observan hemorragias en la piel (equimosis), en las mucosas predominantemente epistaxis; hemorragias en el tubo digestivo y más rara vez en el aparato genito-urinario.

La administración de vitamina K es incapaz de corregir las deficiencias de carácter hereditario. Sin embargo se obtendrá magnífica respuesta con la administración de plasma, al elevarse transitoriamente los niveles del factor deficiente.

Cuando la causa de hipoprotrombinemia sea de naturaleza extrahepática, se obtendrá la corrección del defecto administrando dicha sustancia por vía parenteral, o bien también empleando la vía oral en aquellos que están tomando algún derivado de la cumarina como terapéutica anticoagulante.

Como fue mencionado, en la enfermedad hepática intervienen diferentes causas por lo que el mayor beneficio se puede lograr administrando sangre fresca con plaquetas o bien las fracciones que se necesitan además del tratamiento de fondo.

## 3.—Alteración en la formación de fibrina.

La deficiencia en la cantidad de fibrinógeno o su

ausencia como defecto heredado, es una situación extraordinariamente rara en nuestro medio. La hipofibrinogenemia por coagulación intravascular, por deficiencia hepática para su formación o por la activación del sistema fibronolítico, se le observa con relativa frecuencia, el último más comúnmente después de maniobras gineco-obstétricas, aún cuando también puede ser causa la cirugía torácica, de la prostata, del páncreas y la transfusión de sangre contaminada o incompatible. La diversidad de causas etiológicas ya nos está señalando el desconocimiento del mecanismo íntimo por el cual se activa la profibrinolisisina (Plasmina).

El cuadro clínico suele adoptar caracteres dramáticos, ya que independientemente de la causa, la insuficiente cantidad de fibrinógeno condiciona la alteración de todo el sistema de la hemostasis, por consumirse otros factores, lo que acarreará un estado de incoagulabilidad de la sangre con hemorragias abundantes y por diferentes vías.

El diagnóstico lo sugiere el cuadro clínico que hemos relatado someramente y lo confirma la determinación de fibrinógeno que se encontrará por abajo de 100 mgs.%, acompañando a esto la alteración de todas las pruebas que estudian a la hemostasis.

En el síndrome de defibrinación son varios los aspectos que el clínico debe atender:

1º Reponer el volumen sanguíneo a base de sangre completa, preferentemente "fresca".

2º Administración por vía endovenosa de corticosteroides, brindando de 500 a 1000 mgrs. diluidos en 500 c. c. de solución salina, 80 a 100 gotas por minuto.

3º Administración de fibrinógeno humano, que se suministra en frascos de 1 g. con su solvente para inyección intravenosa. La dosis que se recomienda es variable, pero generalmente la respuesta se observa (cuando ocurre) después de haber administrado de 2 a 5 gs. de fibrinógeno.

4º Recientemente, se ha señalado a la administración del ácido ipsilon-amino caproico como una medida más que acuda a controlar los cuadros hemorrágicos originados por hipofibrinogenemia consecutiva a fibrinólisis.

Se recomienda como dosis inicial la administración de 5 gr. por vía venosa, seguidos de 1 a 2 gr. cada hora, para mantener niveles útiles de la sustancia en la sangre.

Cuando se ha logrado la mejoría, se puede brindar por vía oral, 1 gr. cada hora.

En los casos de hipofibrinogenemia congénita se debe administrar fibrinógeno y sangre "fresca" durante los episodios hemorrágicos.

	Valores Normales	Explora	La Anormalidad Sugiere
Tiempo de sangrado	1 a 3 mts.	Capilar y Plaquetas	Alteración capilar: Telangiectasia hereditaria. Escorbuto, Disproteinemias. Estados trombocitopénicos: PTI, púrpuras secundarias o sintomáticas.
Tiempo de coagulación en el plasma en la sangre	80 – 150 seg. 8 – 12 mts.	Globalmente el sistema de coagulación	Deficiencia de la fase: G.A.H. Componente tromboplástico. Hipofibrinogemias.
Tiempo de protrombina	menos de 3 seg. dif. con testigo. (70-100%)	Complejo de la Protrombina	Deficiencia de: Protrombina, factor V, VII o Prower-Stuart. Anticoagulante derivado cumarinas.
Parcial de tromboplastina.	menos de 100 seg.	Primera fase	Deficiencia de la fase
Cuenta de plaquetas	200 – 400,000	Plaquetas	Estados trombocitopénicos
Retracción del coágulo	inicia 1/2 hora completo 4 hrs.	Plaquetas	Estados trombocitopénicos
Pba. del torniquete (Rumpel-Leede)	menos de 5 petequias	Fragilidad capilar Plaquetas	Alteración capilar, Estados Trombocitopénicos
Generación de tromboplastina	60-100% de actividad	Primera fase	Primera fase
Determinación de fibrinógeno	200-400 mg%	Fibrinógeno	Hipofibrinogenemias: Congénitas adquiridas (coag. intravascular, fibrinolisis)
Inv. de fibrinolisis	Disolución de un coágulo normal por el plasma del enfermo antes de 20 mts.	Actividad fibrinolítica.	Fibrinolisinias activas por: Maniobras gineco-obstétricas, cirugía, transfusión de sangre incompatible o contaminada, etc.

**Designaciones aceptadas Internacionalmente de  
los factores de la coagulación sanguínea:**

Nomenclatura Internacional:	Sinónimos:
Factor I	Fibrinógeno.
Factor II	Protrombina.
Factor III	Tromboplastina.
Factor IV	Calcio.
Factor V	Globulina aceleradora (ACG) Proacelerina Factor lábil Factor de tromboplastina Globulina AC.
Factor VII	Acelerador sérico de la conver- sión protrombínica (SPCA) Proconvertina Factor estable Cotromboplastina Acelerador de protrombina Autotrombina I.
Factor VIII	Factor antihemofílico A (AHF) Globulina antihemofílica (AHG) Tromboplastinógeno A Cofactor I de plaquetas.
Factor IX	Componente tromboplástico del plasma (PTC) (CTP) Factor Christmas (FC) Autoprotrombina II Factor antihemofílico B Tromboplastina beta.
Factor X	Stuart-Prower.
Factor XI	Antecedente tromboplástico del plasma (PTA) (ATP).
Factor XII	Factor de Hageman
Factor XIII	Fibrinasa.

## REFERENCIAS

1. Aggeler, P. M., White, S. G., Glendening, M. B., Page, E. W., Leake, T. B., and Bates, G.: *Plasma thromboplastic component (PTC) deficiency. A new disease resembling hemophilia.* Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 79: 692-694, 1952.
2. Alexander, B.: *Clotting factor VII (proconvertin): synonyms, properties, clinical and clinico-laboratory aspects* New England J. Med. 260: 1218-1222, 1959.
3. Alexander, B., De Vries, A., and Goldstein, R. L.: *Prothrombin: a critique of methods for its determination and their clinical significance.* New England J. Med. 240: 403-413, 1949.
4. Alexander, B., Goldstein, R., and Landwehr, C.: *The prothrombin conversion accelerator in serum (SPCA): its partial purification and its properties compared with serum Ac-globulin.* J. Clin. Invest. 29: 881-895, 1950.
5. Alexander, B., Goldstein, R., and Landwehr, C.: *Labile factor of prothrombin conversion; its consumption under normal and pathological conditions affecting blood coagulation.* J. Clin. Invest. 30: 252-262, 1951.
6. Alexander, B.: *Coagulation, hemorrhage and thrombosis.* New England J. Med. 252: 432-442, 484-494, 526-535, 1955.
7. Allen, J. G., Sanderson, M. H., Milham, M., Kirschon, A., and Jacobson, L. O.: *Hyperheparinemia (?). An anticoagulant in the blood of dogs with hemorrhagic tendency after total body exposure to Roentgen rays.* J. Exper. Med. 87: 71-86, 1948.
8. Backmann, F., Duckert, F., and Koller, F.: *The Stuart-Prower factor assay and its clinical significance.* Thromb. Diath. Haemorrh. 2: 24-38, 1958.
9. Baker, R. V.: *Observation on the localization of 5-hydroxytryptamine.* J. Physiol. 142: 563-570, 1958.
10. Bergna, L. J.: *A simple method for the assay of factor VIII.* Blood 15: 637-645, 1960.
11. Bergna, L. J.: *Viscous metamorphosis of platelets: morphological platelet changes induced by an intermediate product of blood thromboplastin formation.* Brit. J. Haemat. 2: 130-138, 1956.
12. Biggs, R. G., and Douglas, A. S.: *The thromboplastin generation test.* J. Clin. Path. 6: 23-29, 1953.
13. Biggs, R. G., and Douglas, A. S., Macfarlane, R. G., Dacie, J. V., Pitney, W. R., Merskey, C., and O'Brien, J. R.: *Christmas disease. A condition previously mistaken for hemophilia.* Brit. M. J. 2: 1378-1382, 1952.
14. Biggs, R. G. and Macfarlane, R. G.: *Human Blood Coagulation and its Disorders.* Oxford, Blackwell, 1953 and 1957.
15. Biggs, R. G., and Bildwell, E.: *An attempt to identify a single, phospholipid active in blood coagulation.* Brit. J. Haemat. 3: 387-400, 1957.
16. Biggs, R. G.: *Some observations on the blood of patients with factor VII deficiency.* Brit. J. Haemat. 2: 214-416, 1965.
17. Bjorkman, S. E.: *A new method for enumeration of platelets.* Acta haemat. 22: 377-379, 1959.
18. Borchgrevnick, C. F., Pool, J. G., and Stomorken, H.: *A new assay for factor V (proaccelerin-accelerin) using Russell's viper venom.* J. Lab. & Clin. Med. 55: 623-632, 190.
19. Bounameux, Y.: *Sur le mecanisme de la refraction du caillot et de la metamorphose visqueuse des plaquettes.* Rev. Hemat. 12: 16-34, 1957.
20. Braunsteiner, H., and Pakesch, F.: *Thrombocytoasthenia and thrombocytopenia. Old names and new diseases.* Blood 11: 965-976, 1956.
21. Pool J. G. and Shannon, A. E.: *Production of high potency concentrates of antihemophilic globulin in a close bag system.* New. Engl. J. Med. 273: 1443, 1965.
22. Rosenthal, R. L.: *Plasma thromboplastin antecedent (PTA): properties and role in the clotting mechanism.* Fed. Proc. 13: 284, 1954 (abstract).
23. Seegers, W. H.: *Chemistry of prothrombin and thrombin,* 4th Intern. Congr. Biochem. Wien, 1958.
24. Soulier, J. P., Wartelle, O., and Menache, D.: *Hageman trait and PTA deficiency; the role of contact of blood with glass.* Brit. J. Haemat. 5: 121-138, 1959.
25. Soulier, J. P., and Prou-Wartelle, O.: *New data on Hageman factor and plasma thromboplastin antecedent: the role of "contact" in the initial phase of blood coagulation.* Brit. J. Haemat. 6: 88-101, 1960.
26. Soulier, J. P.: *Les inhibiteurs naturels de la coagulation.* Sang 30: 262-297, 1959.
27. Stefanini, M.: *The diagnosis of hemorrhagic diseases:* Bull. New England Med. Cent. 12: 102-115, 1950.
28. Stefanini, M.: *New one-stage procedures for the quantitative determination of prothrombin and labile factor.* Am. J. Clin. Path. 20: 233-240, 1950.
29. Stefanini, M.: *Studies on the role of calcium in the coagulation of blood.* Acta med. scandinav. 136: 250-266, 1950.
30. Stefanini, M., and Crosby, W. H.: *The one-stage prothrombin consumption test. Clinical value in the identification of thromboplastin deficiency disease.* Blood 5: 964-973, 1950.