

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29.

TOMO LXI

30 DE ABRIL DE 1956

NUMERO 2

REVISIONES DE CONJUNTO

SINDROMES HEMOFILICOS

M. JIMÉNEZ CASADO.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Clínica de la Concepción.

Profesor: C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Dentro del campo cuajado de problemas, dudas e hipótesis de las enfermedades de la coagulación sanguínea, parecían existir entidades bien definidas, conocidas desde hace mucho tiempo y cuyas características clínicas y de laboratorio semejaban ser tan claras y sencillas, que facilitaban su diagnóstico e individualización.

Este es el caso de la hemofilia, enfermedad conocida desde principios del siglo XIX, siendo referida en las publicaciones de aquel tiempo como "disposición hemorrágica", "hemorrea", "hemorragia perniciosa", "idirosincrasia hemorrágica", etc., hasta que STEINER¹ resucitó el término de "hemofilia", primariamente dado por HOPFF en 1828 y que sería el que perdurara en la literatura médica.

Naturalmente, en esta primera época muchos de los casos diagnosticados como tal hemofilia aparecen hoy en día como claras trombopenias, escorbutos y toda clase de diátesis hemorrágicas que, sin medio para una diferenciación, se amparaban bajo el mismo nombre por el solo denominador común de las hemorragias graves y repetidas. La introducción del tiempo de coagulación como prueba sencilla de laboratorio por WRIGHT² permitió un mejor diagnóstico, y cuando posteriormente se pudo identificar el trastorno primario con el déficit en tromboplastinógeno o globulina-antihemofílica (QUICK³, MINOT y colaboradores⁴) pareció que había datos suficientes para considerar la hemofilia como entidad bien definida dentro de las diátesis hemorrágicas, basando su diagnóstico en la tríada: 1) Tendencia a sangrar persistente en el varón, que comienza precozmente en su vida; 2) Deficiencia de tromboplastinógeno o globulina-antihemofílica en la sangre, y 3) Un carácter hereditario característico consistente en la llamada por mucho tiempo "ley de Nasse", o sea,

una herencia ligada al sexo de la que las hembras son transmisoras y los varones los afectados.

Sin embargo, la constante renovación de ideas fruto de la fiebre investigadora en este campo fecundo de la coagulación ha venido a alterar conceptos clásicos, y hasta este terreno, al parecer firme, de la hemofilia, muestra nuevas y cambiantes facetas cada día. Es bien demostrativo sobre este punto el reciente Symposium organizado por DAMESHEK⁵ en el Blood, en el que la pregunta ¿qué es hemofilia? fué lanzada a los más destacados investigadores mundiales: AGGELER y cols.⁶, BRINKHOUS⁷, MACFARLANE⁸, QUICK⁹, STEFANINI¹⁰, TOCANTINS¹¹, KOLLER¹² y PAVLOSKY¹³, y en el que las respuestas, superando el serio obstáculo de las sinonimias, nos van mostrando la progresiva segregación de casos y entidades individualizadas de lo que ya algunos de ellos prefieren llamar "síndrome hemofílico", sin atreverse a considerar la hemofilia clásica como una enfermedad.

En la literatura actual tropezamos frecuentemente con los términos "pseudohemofilia", "deuterohemofilia", "parahemofilia", "hemophilia-like disease", "hemofiloide", "hemofilias A, B y C", etc., respondiendo todos ellos a casos cuya apariencia clínica coincide con la de la hemofilia, pero en los que las pruebas de laboratorio demuestran otro trastorno distinto al déficit de globulina antihemofílica y en los que la mezcla con plasma hemofílico demuestra, al corregirse mutuamente, una diversidad en el trastorno primario.

El estudio de dos casos personales, de próxima publicación, nos ha llevado a revisar el problema y exponer con la mayor sencillez posible, dentro de las muchas oscuridades y dudas que aún presenta, su estado actual. Para ello hemos de empezar haciendo un breve recuerdo del mecanismo de las primeras fases de la coagulación normal de la sangre y sentar algunas bases de nomenclatura que hagan más fácil la comprensión de las publicaciones sobre este campo.

* * *

El esquema propuesto por MORAWITZ¹⁴ a principios de siglo como mecanismo de la coagulación, sigue siendo el armazón de las nuevas teorías, que han

ido añadiendo hechos y llenando huecos teóricos entonces con demostraciones objetivas, pero sin alterar fundamentalmente el esquema. En la actualidad podemos dividir todo el proceso, sintéticamente, en tres fases: 1) Formación de tromboplastina; 2) Conversión de protrombina en trombina, y 3) Gelificación del fibrinógeno a fibrina (STEFANINI¹⁵). Para nuestro actual propósito solamente nos interesa la primera fase de formación de tromboplastina, que es donde radica el defecto de este grupo de enfermedades que en realidad mejor que bajo el epígrafe de "síndromes hemofílicos", debíamos agrupar bajo el de "hipotromboplastinemias".

Tras el descubrimiento de QUICK¹⁶ y BRINKHOUS¹⁷ de la necesidad de la interacción de factores plaquetarios y plasmáticos para la formación de tromboplastina, múltiples descubrimientos han mejorado nuestro conocimiento de este proceso.

Con bastante unanimidad se considera que al menos cuatro factores toman parte en esta primera fase de la coagulación: factor tromboplástico de las plaquetas (PTF), globulina antihemofílica (AHG), componente tromboplástico plasmático (PTC) y, menos demostrado, antecedente tromboplástico plasmático (PTA).

El factor tromboplástico de las plaquetas ha sido identificado como un lípido, semejante a la cefalina, que ha de ser puesto en libertad por ruptura de la estructura plaquetaria que sobrevendría al perder el normal contacto con la superficie de la íntima vascular o por contacto con una superficie extraña (cristal) y pudiendo, por lo tanto, inhibirse esta liberación con el uso de material siliconado que de esta forma hace la sangre prácticamente incoagulable (MACFARLANE¹⁸). Sin embargo, la liberación de este factor no basta para la iniciación de la formación de tromboplastina, sino que necesita de la conjugación con factores plasmáticos de los que los tres anteriormente citados (AHG, PTC y PTA), están actualmente aceptados.

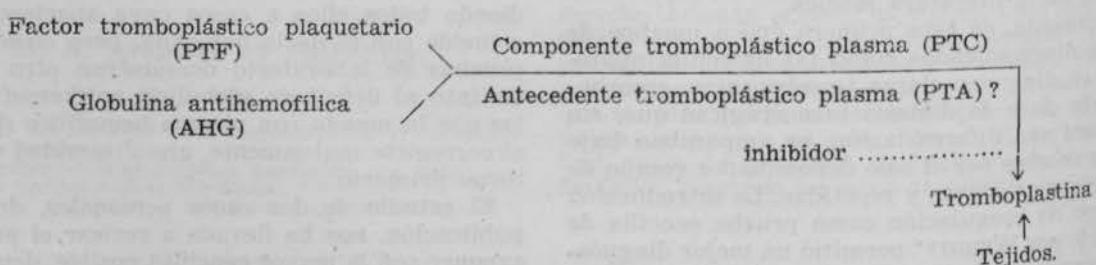
La globulina antihemofílica fué el primero conocido al demostrarse su déficit en la hemofilia clásica, y de ello recibe su nombre junto al hecho de encontrarse en la fracción globulínica del plasma, y más específicamente en las fracciones I y III, de COHN (EDSALL y cols.¹⁹). Esta sustancia, como el factor plaquetario, es consumida durante la reacción y ambas actúan en proporciones cuantitativas definidas. Por mucho tiempo se ha considerado la

globulina antihemofílica como el único factor plasmático en la formación de tromboplastina, y ello ha mantenido la hemofilia como enfermedad individualizada hasta que, casi simultáneamente, BIGGS, MACFARLANE y cols.²⁰ y AGGELER y cols.²¹ comunicaron sendos casos en que la formación de tromboplastina estaba afectada, sin alteración plaquetaria y sin que el defecto se corrigiera por la adición de AHG y si por la mezcla con plasma de sujetos hemofílicos. Ello llevó a la descripción de un nuevo factor tromboplástico del plasma llamado, respectivamente, "Factor Christmas" y "Componente tromboplástico del plasma" (PTC). La diferencia con la AHG era clara, aparte la mutua compensación en los casos con déficit aislado; no se encuentra en la fracción I de COHN y apenas se consume en la reacción, lo que sugiere una acción catalítica.

Por último, SCHULMAN y SMITH²² describieron un factor distinto, no aceptado por todos los autores, que llamaron "antecedente tromboplástico del plasma" (PTA), cuyo déficit era responsable de la diatésis hemorrágica de un varón cuya sangre contenía todos los factores previamente descritos y corrigea el defecto del plasma hemofílico. ROSENTHAL y colaboradores²³ y²⁴ estudiaron posteriormente este factor y consideran que, efectivamente, es distinto del PTC y la globulina antihemofílica, mientras que el grupo de AGGELER²¹ cree, dado lo intermedio de sus propiedades respecto a ambos, que no se trata de tal factor, sino de una combinación de los anteriores. El asunto está actualmente en estudio y quizás sea prematuro inclinarse en uno u otro sentido.

El mecanismo de producción de tromboplastina a partir de estos cuatro factores, el plaquetario y los tres plasmáticos, tampoco puede considerarse como definitivamente aclarado.

Como ya hemos indicado, el factor plaquetario y la AHG se consumen cuantitativa y proporcionalmente en la reacción, lo que inclina a pensar que la interacción de ambos es el proceso fundamental en la formación de tromboplastina, mientras que el PTC o factor Christmas sería un catalizador de la reacción, ya que su concentración no se modifica apenas, como demuestra la prueba de "generación de la tromboplastina" descrita por BIGGS y DOUGLAS²⁵. El papel del PTA sería aún más oscuro y quizás se trate más de un antiinhibidor que de un factor propiamente tal. STEFANINI¹⁹ crea el siguiente esquema como explicación más probable del proceso:



Si bien ésta es la interpretación más acorde con la mayoría de los hechos probados, aún quedan muchos otros sin completa explicación, y hay que reconocer que nuestro conocimiento actual sobre estos procesos deja muchos claros que se dejan ver por debajo de las hipótesis, y por ello disienten las opiniones de muchos investigadores de primera línea. Así, por ejemplo, PITNEY y DACIE²⁶, entre otros muchos, consideran que los factores V y VII, juzgados como aceleradores de la segunda fase de la coagu-

lación y, por lo tanto, de la protrombina, también actúan a este nivel, e igualmente, fundándose en las experiencias de BERGSAGEL²⁷, piensan que el calcio puede tener un papel de activador sobre el PTC, ya que la decalcificación del plasma disminuye la actividad de dicho factor en el "test" de generación de tromboplastina.

Aún más discordantes con el esquema expuesto son las teorías de TOCANTINS²⁸, para el que la tromboplastina sería función de la conjugación de dos

factores: el lípido plaquetario y un cofactor plasmático, distinto de la AHG, considerando que el defecto fundamental en la hemofilia clásica no sería un déficit de factor protromboplástico, sino un exceso de un inhibidor lipídico que evitaría o lentificaría dicha conjugación.

Aunque estamos lejos de una solución satisfactoria de este problema, nos parece que los hechos objetivos van más en favor del criterio mantenido anteriormente, al que, sin embargo, le faltan, sin duda, detalles que puntualizar, de los que son principalmente: el papel de los factores V y VII y del calcio y la acción y existencia de inhibidores sobre diversos puntos de la reacción.

Efectivamente, el ya complejo problema se agudiza aún más con la demostración repetida de la existencia en bastantes casos de anticoagulantes circulantes, o lo que es lo mismo, de inhibidores de los mecanismos normales de coagulación. JOULES y MACFARLANE²⁸, en 1938 publicaron el caso de una mujer con grave diátesis hemorrágica debida a la existencia en su plasma de una sustancia inhibidora de la coagulación, y aunque aquel caso no pudo quedar bien filiado, le han sucedido otros muchos en los que se ha podido demostrar la existencia de un inhibidor de la formación de tromboplastina. Estos casos pueden ser divididos en tres grupos: uno, el más abundante, se refiere a sujetos con hemofilia comprobada que, como reacción a las transfusiones repetidas, desarrollan un anticoagulante propio; en otro se trata de mujeres que tras un parto presentan diátesis hemorrágica que aparentemente es debida al desarrollo de un anticoagulante probablemente similar al del primer grupo, y, por último, hay un tercer grupo de casos aislados en los que no se encuentra dato etiológico, pero que igualmente presentan una inhibición de la formación de tromboplastina. HOUKI²⁹ hace una revisión completa del problema y concluye que este inhibidor puede actuar a tres niveles: frente a la globulina antihemofílica, frente al factor Christmas (o PTC) o impidiendo la interacción de ambos. Para él los tres grupos antes expuestos serían similares y el anticoagulante desarrollado idéntico, ya que no existe ningún dato para su diferenciación, pero su modo de acción continúa siendo una incógnita.

Tras este diseño de los mecanismos y factores que intervienen en la formación de tromboplastina, y ateniéndonos a los datos que hoy parecen más seguros, podemos razonar las causas por las que en clínica pueden presentarse "síndromes hemofílicos", o si se quiere mejor, "hipotromboplastinemias".

a) Por deficiencia del factor tromboplástico de las plaquetas (PTF, factor III plaquetario de STEFANINI, lípido plaquetario de TOCANTINS, factor 4.² plaquetario de BASERGA, tromboplastinogenasa de QUICK, componente tromboplástico celular (TCC), etcétera).

b) Por deficiencia de globulina antihemofílica (AHG, tromboplastinógeno, plasmakinina, trombocitina, protromboquinasa, etc.).

c) Por deficiencia del componente tromboplástico del plasma (PTC, factor Christmas, etc.).

d) Por deficiencia del antecedente tromboplástico del plasma (PTA, factor X de KOLLER, etc.).

e) Por la existencia de inhibidor de la formación de tromboplastina (antitromboplastina).

f) No puramente hipotromboplastinemias, pero con repercusión en esta fase de la coagulación: déficits de factores V y VII; y

g) Diátesis hemorrágicas similares a la hemo-

filia clínicamente, pero por mecanismos que no afectan a la formación de tromboplastina (*).

a) *Deficiencia del factor tromboplástico plaquetario.*

Fácilmente se comprende que para que se dé en clínica esta circunstancia ha de existir o una disminución "cuantitativa" de las plaquetas o una falta de función de las mismas que las haga "cuantitativamente" anormales. Sabemos que ambas circunstancias pueden darse, si bien con muchísima mayor frecuencia la primera (trombopenias esenciales, secundarias a procesos diversos, inmunológicas) que la segunda (tromboastenia de GLANZMANN); sin embargo, muy excepcionalmente puede el cuadro clínico prestarse a confusión con la hemofilia y su grupo. Esto se explica fácilmente si consideramos que su función en la formación de tromboplastina es solamente una parte, y no la fundamental, de su total acción hemostásica. Efectivamente, las plaquetas toman parte en cada fase de la coagulación y son factor primordial en la serie de procesos que a más de la formación del coágulo logran cohibir las hemorragias. Inicialmente ellas forman el "tapón" que ocluye la herida vascular, a continuación liberan un principio vasoconstrictor (hoy identificado como 5-hidroxi-triptamina o serotonina³⁰), que al estrechar la luz vascular dificulta la extravasación y, finalmente, tras colaborar en la coagulación sanguínea, efectúan la retracción del coágulo gracias a un constituyente específico que FONIO³¹ llamó retrac-toenzima.

Además del factor lípido tromboplástico contienen otros dos factores que actúan en otras fases de la coagulación: uno favoreciendo el paso de protrombina a trombina y otro acelerando la conversión de fibrinógeno a fibrina.

Por todo ello se comprende que su disminución numérica o funcional vaya asociada a una serie de fenómenos que no se dan en las hipotromboplastinemias puras y principalmente a la afectación vascular con prolongación del tiempo de hemorragia y positividad del signo del lazo y a la ausencia de retracción del coágulo.

Actualmente se discute la posibilidad de que, en ocasiones, la disfunción plaquetaria se limite a alguno de sus factores produciendo síndromes múltiples (STEFANINI y cols.³²), en cuyo caso podría darse la circunstancia de ser solamente el factor tromboplástico el afectado y producirse una tromboplastinopenia pura; pero esta posibilidad es meramente teórica y la mayoría de los autores no la citan siquiera. BASERGA³³ logra el aislamiento puro de este factor en extractos plaquetarios, pero ello no indica que "in vivo" pueda ser liberado independientemente de los demás.

La disminución cuantitativa de las plaquetas tiene relativamente poca importancia sobre la formación de tromboplastina. TOCANTINS³⁴ señala que aun cifras tan bajas como 10.000 plaquetas por mm. c. c. suministrarian material suficiente para la generación de tromboplastina y sólo con su completa ausencia, como en perros masivamente irradiados, se podría presentar un síndrome hemofiloide.

(*) Recientemente se ha descrito un nuevo factor (PTC-D) por el mismo grupo de AGGELER y SPAET, que ellos consideran responsable de la diátesis hemorrágica de uno de sus casos; pero el tratarse de una única comunicación y el no conocerse las propiedades ni ser con mucho segura la existencia de tal factor, nos inclina a dejarlo fuera de esta revisión en espera de datos posteriores confirmatorios.

b) *Deficiencia de globulina antihemofílica (AHG).*

Como ya hemos indicado, esta deficiencia es la que corresponde a la hemofilia clásica, y a pesar de la gran cantidad de segregaciones que últimamente se han señalado sigue siendo, con mucho, la forma más frecuente. En Inglaterra, MACFARLANE y BIGGS²³, señalan una incidencia de la enfermedad de 1 a 2 por 100.000 entre los varones, si bien en otros países, como el nuestro, la proporción es aún menor.

Uno de sus caracteres primordiales es la herencia ligada al sexo, de carácter recesivo, en la que los varones son los afectados y las hembras las transmisoras. Este tipo de herencia ha sido reiteradamente comprobado no sólo en los antecedentes de casos publicados, algunos con árbol genealógico seguido durante varias generaciones, sino también experimentalmente con perros hemofílicos²⁴, si bien, desgraciadamente, la aparición de la enfermedad en animales es sumamente excepcional. Según sus leyes, el varón afecto transmitirá en el cromosoma X el proceso a sus hijas que, sin alteración detectable a lo largo de toda su vida, lo transmitirán a su vez a su descendencia, dando un 50 por 100 de varones afectados y otro 50 por 100 de hembras transmisoras. Teóricamente sólo cuando se unen los cromosomas X de un varón afectado y de una hembra transmisora se dará la enfermedad en una hembra. Lo que se hereda genéticamente en esta enfermedad parece ser la incapacidad de sintetizar cierta proteína del plasma, identificable con la AHG. Según la bioquímica genética, la síntesis de proteínas es debida a la acción de sistemas enzimáticos específicos sobre un substrato apropiado, siendo controladas las enzimas específicas por las unidades hereditarias, los genes. El gene hemofílico podría actuar, por lo tanto, o bien alterando la síntesis enzimática o, lo que es más probable (BRINKHous y GRAHAM²⁵), considerando que cada factor es en sí mismo una proenzima cuya estructura química se basa directamente en un modelo genético, que la mutación genética resulte directamente en una mutación similar del factor de coagulación. Estos mismos autores han explicado sobre bases genéticas las llamadas "formas leves o frustradas" de hemofilia²⁶, considerando que dichas formas corresponden a un mutante alélico localizado en el mismo lugar del cromosoma X.

Sin embargo, aún existen alrededor de un 25 a 30 por 100 de casos en que no existe historia previa familiar, no habiendo razón para creer que éstos de presentación esporádica difieran en nada de los de trastornos hereditarios, y ello lleva a considerarlos como mutaciones genéticas, ya en el enfermo mismo, ya en su madre, convirtiéndola en transmisora.

Los caracteres clínicos de éste y los otros grupos serán estudiados conjuntamente dada su similitud.

c) *Deficiencia de componente tromboplástico del plasma (PTC).*

En la actualidad, y a partir de los primeros casos descritos por BIGGS²⁷ y AGGELER²⁸, está totalmente aceptado que muchos de los enfermos considerados como hemofílicos tienen en realidad una deficiencia de este factor, claramente distinto de la AHG, obtenible en la fracción IV y IV-1 de COHN²⁹ y cuya función en la generación tromboplástica semeja ser la de catalizador. La literatura se ve constantemente enriquecida con nuevos casos de esta naturale-

za^{30, 31, 32, 33}, pero su frecuencia parece claramente menor que la de la hemofilia verdadera, siendo considerada³⁴ como de 1 a 10, lo que corresponde a los 4 casos entre 45 que hallaron VERSTRAETE y colaboradores³⁵ en Bélgica. En Suiza, KOLLER³⁶ encuentra una mayor incidencia de esta nueva entidad, 9 entre 19, lo que hace cerca del 50 por 100.

Los caracteres hereditarios son exactamente superponibles a los de la hemofilia clásica, carácter recesivo ligado al sexo, y la presentación de casos esporádicos también ha sido señalada. Sin embargo, es interesante que dentro de una misma familia, siempre existe el mismo tipo de deficiencia, no habiéndose visto relación alguna entre la aparición de una y otra enfermedad, lo que demuestra que el trastorno enzimático irrigado por el gene anormal es de distinta naturaleza.

La gravedad del proceso es igualmente similar a la de la hemofilia, y dada la igualdad de los cuadros clínicos, el diagnóstico dependerá exclusivamente de las pruebas de laboratorio.

d) *Deficiencia de antecedente tromboplástico del plasma (PTA).*

Al primer caso de esta deficiencia, que trajo consigo la individualización de este factor, publicado por SCHULMAN y SMITH³⁷, han seguido otros varios; pero, sin embargo, aún existe escepticismo sobre la existencia de tal factor y muchos creen que en realidad se trata de un producto intermedio. Verdaderamente es poco lo conocido sobre las propiedades del supuesto factor, salvo que normalmente puede ser encontrado en el plasma y suero normal, que persiste en el plasma almacenado, si bien con disminución de su actividad a las cuarenta y ocho horas a 37°, y que no es absorbido por el sulfato de bario (ROSENTHAL³⁸).

Aunque la naturaleza y funciones del PTA no sean bien conocidas, su deficiencia produce un síndrome diferenciable de los dos anteriores que le da una individualidad que nos lleva a creer que ulteriores investigaciones demostrarán claramente su existencia.

En los casos descritos hasta la fecha, los plasmas de hemofílicos y de deficiencias de PTC lograban normalizar el consumo de protrombina y la generación de tromboplastina. Su carácter hereditario parece ser igualmente distinto, ya que de los 18 enfermos descritos por ROSENTHAL³⁹, 10 eran hembras y 8 varones, y en los de BERNARD y cols.⁴⁰ había un hermano, una hermana y un primo afectos y un hermano indemne. Estos y el resto de los casos sugieren que el trastorno es transmitido por cualquier sexo por un gene autosómico dominante.

c) *Existencia de antitromboplastina.*

El problema de los defectos de coagulación se ha visto enriquecido últimamente por la demostración en varios casos de la existencia de sustancias "anti" circulantes en la sangre de determinados enfermos, con lo que se ha creado al lado del de las enfermedades por deficiencia de factores, un grupo de alteraciones debidas a inhibidores o antagonistas de la coagulación. Aquí solamente nos ocuparemos de la sustancia llamada antitromboplastina, que inhibe el normal funcionamiento de la primera fase de la coagulación y es susceptible de producir síndromes clínicos en todo semejantes a la hemofilia clásica.

y no trataremos, por lo tanto, de las otras formas descriptas, principalmente por existencia de sustancias heparinoides que actúan sobre la última fase, la conversión del fibrinógeno en fibrina en presencia de trombina.

Ya indicamos anteriormente que la existencia de sustancias antitromboplásticas había sido señalada en tres grupos de enfermos: hemofílicos repetidamente transfundidos, síndromes hemorrágicos tras partos prolongados y un grupo misceláneo en el que se juntan enfermos de varia naturaleza y otros en los que el síndrome hemorrágico aparece como primera manifestación y sin ningún dato etiológico favorable.

El desarrollo de anticoagulantes en hemofílicos como reacción a transfusiones repetidas es una eventualidad rara pero innegable, y últimamente se ha visto que se da igualmente en sujetos con enfermedad Christmas o deficiencia de PTC (otro rasgo más de común entre ambas entidades), pudiendo ser imposible, una vez desarrollado el anticoagulante, determinar si el padecimiento anterior era de una u otra naturaleza, y solamente cuando la antitromboplastina ha dejado de actuar se puede dilucidar la exacta naturaleza del proceso fundamental, como en los casos de LEWIS y FERGUSON⁴⁴ y SOULEIR y LARIEU⁴⁵, que posteriormente pudieron ser calificados de enfermedad Christmas.

Sobre este problema volveremos al tratar de la terapéutica de estos síndromes y del efecto de las transfusiones en ellos, pero ahora nos interesan más los otros dos grupos que pueden prestarse a confusión con el resto de las hipotromboplastinemias.

Cuando existe el antecedente de un parto hemorrágico la diferenciación es más sencilla, pues se debe pensar de entrada en la existencia de sustancias anticoagulantes, pero cuando comienzan las hemorragias en un sujeto sin ningún antecedente o que se sabe padece una enfermedad general, el problema puede ser más difícil.

En la revisión de HOUGIE²⁰ se recogen hasta 12 casos de anticoagulantes tras embarazos y partos difíciles, con no más de doce meses de intervalo. La tendencia a sangrar era acusada, especialmente en el caso de FANTL y NANCE⁴⁶, y ello hace pensar que existan en realidad muchos más casos que al ser de carácter más leve pasan desapercibidos.

El grupo restante comprende algunos casos más de los que solamente tres presentaron la tendencia hemorrágica sin padecimiento previo alguno (el citado de JOULES y MACFARLANE²³ y los de PONS y TORREGROSA⁴⁷ y de HOUGIE²⁰). Los otros se presentaron en el curso de diversas enfermedades: adenopatías tuberculosas⁴⁸, infarto miocárdico²⁰, amilosis⁴⁹, etcétera. En ninguno de estos pacientes se habían hecho transfusiones previas. SPAET⁵⁰, al presentar un caso de esta naturaleza, sugiere un mecanismo autoinmune como el principal factor patogénico de la aparición de estos anticoagulantes.

Al hablar del diagnóstico señalaremos cuáles son los métodos con que actualmente contamos para la detección de casos similares que muchas veces deben pasar indiagnosticados o confundidos con hemofílias u otras diátesis hemorrágicas.

El anticoagulante parece ser el mismo en los tres grupos de enfermos citados puesto que en todos los casos presenta idénticas propiedades: estabilidad hasta a 65 grados, estabilidad al almacenamiento (persiste hasta dieciocho meses a 5 grados), no absorción por el Al(OH) y localización en la fracción gamma globulínica en el espectro electroforético.

f) Deficiencias de factores V y VII.

Ya indicábamos que PITNEY y DACIE²⁶ juzgaban importante el papel de estos dos factores no solamente en la aceleración de la segunda fase de la coagulación, sino también en la formación de tromboplastina. Si antes no hicimos hincapié en esto fué debido a no complicar el esquema dado con los hechos fundamentales, pero en realidad existe poca duda de la necesidad de estos factores en la primera fase actuando probablemente sobre un producto intermedio resultado de la conjugación de los propiamente factores tromboplásticos.

Su deficiencia, pues, puede alterar los "tests" encaminados a juzgar de la formación de tromboplastina y los cuadros clínicos por ellas producidos son susceptibles de confusión con los anteriormente expuestos. Sin embargo, estos cuadros son generalmente descritos entre las hipoprotrombinemias, ya que la alteración más característica es el alargamiento del tiempo de protrombina por el método en una etapa.

La deficiencia de factor V (factor lábil, proacelerina, acelerador protrombinico) puede ser secundaria a enfermedad hepática (STEFANINI⁵¹), a operaciones quirúrgicas⁵² y a carcinoma⁵³; pero también existe un déficit congénito estudiado principalmente por OWREN⁵⁴, al que llamó "parahemofilia" por su semejanza con dicha enfermedad. En efecto, el tipo de hemorragias es muy similar y es igualmente hereditaria, si bien aparece con igual frecuencia en ambos sexos y también puede aparecer de forma esporádica. Un caso con esta deficiencia, muy bien documentado, ha sido recientemente publicado por LEWIS y FERGUSON⁵⁵, en el que, junto a la hipoprotrombinemia, existía un claro déficit tromboplástico.

La deficiencia de factor VII (factor estable, SPCA, proconvertino-convertina, protrombinógeno) se observa principalmente en el curso de la terapéutica con sustancias cumarínicas e igualmente en los déficits de vitamina K; pero existen unos pocos casos en que el trastorno parece congénito, pero solamente el de ALEXANDER⁵⁶ es con seguridad una deficiencia específica de este acelerador sérico.

h) Diátesis hemorrágicas con parecido meramente clínico a la hemofilia.

Existen principalmente dos estados que pueden ser confundidos con la hemofilia a pesar de que los mecanismos de coagulación están intactos. El primero de ellos es la telangiectasia hemorrágica familiar o enfermedad de Rendu-Osler, en la que la tendencia a sangrar viene dada por la existencia en piel y principalmente en mucosas de telangiectasias congénitas, pero que no se hacen aparentes hasta los veinte-treinta años, cuyas paredes no adquieren la contractilidad propia de los vasos normales. El cuadro es hereditario y aparece con igual frecuencia en ambos sexos de la misma familia.

Otro grupo de casos corresponde a la trombopatía de von Willebrand, que fué la primera en recibir un nombre derivado de la hemofilia, "Pseudo-hemofilia hereditaria". El parecido era esencialmente en cuanto al tipo de herencia que es recesiva y ligada al sexo con aparición en los varones. Sin embargo, pronto se vió que había tantos o más casos en mujeres, y el propio VON WILLEBRAND añadió a su estudio original una familia de 58 miembros de los que tenían tendencia hemorrágica 23, siendo de ellos 16

mujeres. El trastorno primario ha sido reconocido por MACFARLANE²⁰ como una distorsión de los capilares y una ausencia de contractilidad de los mismos.

Quizá también convenga incluir en este grupo al llamado síndrome de Ehlers-Danlos, en lo que lo primario es una anomalía conjuntiva con déficit de la formación de colágeno que impide la debida cicatrización de las heridas y que puede dar lugar a cuadros graves de hemorragias.

Los escasos casos de fibrinopenia congénita, sin carácter hereditario, podrían también prestarse a confusión desde el punto de vista clínico con estos síndromes hemofílicos; pero su causa, la total ausencia de fibrinógeno, cae fuera del propósito de esta revisión.

CARACTERES CLÍNICOS.

Aunque en un tiempo se pensó que el cuadro clínico de la hemofilia tenía bastantes caracteres específicos, hoy sabemos que puede presentarse una sintomatología similar en el resto de los cuadros citados y en otras diátesis hemorrágicas de diferente mecanismo y que la diferenciación basada en hechos exclusivamente de observación física es totalmente imposible. Dada esta similitud de presentación de todas las enfermedades unidas por el común denominador de un defecto en la formación de tromboplastina nos ha parecido mejor que estudiarlas individualmente hacerlo en conjunto y solamente hacer constar las ligeras diferencias que puedan existir entre unos y otros cuadros.

Quizá el carácter más distintivo del grupo es su carácter congénito (excepto en los escasos ejemplos de anticoagulantes circulantes adquiridos), por lo que la tendencia hemorrágica se empieza a manifestar desde los primeros años de la vida, aunque no es raro que deje de prestársele atención hasta edades algo más avanzadas de tres, cuatro y cinco años, siendo, sin embargo, raro que estos enfermos pasen de los diez-once años sin haber dado motivo de inquietud por su facilidad para las hemorragias.

Lo más corriente es que el proceso se descubra tras alguna pequeña intervención, con gran frecuencia una extracción dentaria o una amigdalectomía, que da lugar a hemorragia grave y difícil de controlar.

Las hemorragias pueden aparecer igualmente tras ligeras heridas o traumas mínimos que sangran profusamente o dan lugar a hematomas, que otras veces se presentan espontáneamente o con ocasión de alguna infección. Los hematomas, por pequeña que sea su causa, pueden alcanzar un gran tamaño y representar el peligro, aparte el consiguiente a la sustacción de cantidad de sangre a la circulación, de ejercer presiones sobre estructuras importantes del cuerpo. Otras veces las hemorragias intratrisulares pueden interrumpir el aflujo de sangre a determinados órganos y presentarse atrofia y necrosis de los mismos. Igualmente la hemorragia persistente en los tejidos del cuello o del mediastino ha sido causa de asfixia fatal.

Quizá el carácter clínico más particular de la hemofilia y enfermedades afines es la frecuente presentación de hemorragias intraarticulares, hemartrosis. Estos derrames intraarticulares producen en principio gran dolor e inflamación local, y a medida que se van repitiendo sobre la misma articulación, van alterando más sus estructuras, llegando a producir grandes destrucciones y anquilosis, especialmente en las rodillas.

Tampoco es rara la presentación de hemorragias viscerales, viéndose a menudo hematurias sin afección de la función renal que pueden ser el síntoma de alarma para investigar el trastorno primario.

Si bien estos síntomas no nos valen para una diferenciación dentro de los defectos de coagulación propiamente dichos, sí son importantes en cuanto nos permiten, desde el solo punto de vista clínico, para excluir el grupo de las púrpuras hemorrágicas, de naturaleza vascular o plaquetaria en las que las hemorragias son especialmente aparentes en la piel y mucosas, con formación de petequias y equimosis que aparecen espontáneamente, dato casi nunca encontrado entre las hemofilias y enfermedades afines. En cambio, la presentación de hemartrosis y hemorragias viscerales en las púrpuras es excepcional.

Las variaciones que se pueden encontrar son más bien de grado que de caracteres específicos; así, por ejemplo, la deficiencia de PTA, en la mayoría de los casos publicados alcanza mucha menor gravedad que la hemofilia clásica y la enfermedad Christmas, siendo en muchas ocasiones sus manifestaciones limitadas a ligeras tendencias a sangrar que nunca representan un peligro para los pacientes. Sin embargo, esta levedad no puede servir más que como orientación, pues también hay muchas formas de hemofilia (la "mild-hemofilia" de los autores de habla inglesa) que presentan este carácter de levedad y que, según decíamos, parecen corresponder a variaciones alélicas del gene hemofílico. Estas formas, aunque no sean lo más común, se ven con cierta frecuencia; principalmente al hacer el árbol genealógico de un hemofílico claro se encuentran en la familia sujetos que sólo han presentado ligeras hemorragias y que, investigados, resultan padecer una deficiencia de globulina antihemofílica. ERINKHOUS y GRAHAM²¹ hacen una clasificación de los grados que pueden presentarse en la hemofilia con arreglo al contenido de AHG, considerando una forma clásica cuando hay total ausencia o solamente indicios; una forma intermedia, cuando hay un 5 por 100; "mild hemofilia", con 15 por 100; subhemofilias, 35 por 100, y normal, de 70 a 80 por 100, considerando el 100 por 100 la media de 20 normales.

Los casos de antitromboplastina circulante presentan el rasgo diferencial de manifestar los primeros síntomas en edades más o menos adultas sin antecedentes personales ni familiares de interés.

Dada la falta de especificidad en el cuadro clínico, el diagnóstico diferencial de todo este grupo ha de basarse en las pruebas de laboratorio.

DIAGNÓSTICO.

Con pruebas clásicas y sencillas podemos clasificar toda tendencia hemorrágica en uno de estos tres grupos: 1) Diátesis vasculares y trombopáticas; 2) Diátesis por hipoprotrombinemia, y 3) Diátesis por hipotromboplastinemia.

El primer grupo presentará en general (aparte las diferencias clínicas que hemos establecido en el apartado anterior) alargamiento del tiempo de hemorragia, positividad del signo de Rumpel-Leede, defecto de la retracción del coágulo, recuento de plaquetas bajo y normalidad del tiempo de coagulación y de protrombina.

Las hipoprotrombinemias, que comprenden también los déficits de factores V y VII, tienen como rasgo característico un alargamiento claro del tiempo de protrombina de Quick en una etapa. Con esta simple prueba, hoy de rutina en cualquier labora-

torio, podemos separar del conjunto de hipotromboplastinemias las deficiencias en factores V y VII, que si bien pueden mostrar alteración de las pruebas que nos sirven para juzgar de la formación de tromboplastina propia, no dejarán nunca de traducirse aún con mayor intensidad en el tiempo de Quick.

Esta prueba es, pues, fundamental para la separación de estos dos grupos, ya que en el que venimos tratando su resultado es totalmente normal. Como se recordará, el fundamento del "test" es añadir a plasma decalcificado un exceso de tromboplastina extraña (la que venimos usando y da mejores resultados es una suspensión de cerebro de conejo) y de calcio, con lo que las únicas variables son la protrombina y sus factores aceleradores y el fibrinógeno. Se comprende, pues, que las hipotromboplastinemias no se reflejen en su resultado.

La hemofilia y estados afines presentarán, pues, una absoluta normalidad de todas las pruebas expuestas para el primero y segundo grupo y mostrarán alteración en otra serie de ellas.

La más antigüamente usada es el tiempo de coagulación de sangre total clásicamente considerado como muy alargado en este grupo de enfermedades. Sin embargo, es una prueba bastante grosera y poco específica, y existen muchos casos (principalmente formas leves o en período de remisión) en que arroja resultados dentro de los límites considerados como normales (de tres a diez minutos con la técnica de LEE-WHITE). Parece ser que cuando se efectúa con aguja, jeringa y tubos siliconados aumenta su sensibilidad, pero siguen siendo muchos los factores capaces de alterarla.

Algo más valor tiene, según los autores y la experiencia propia, el llamado tiempo de recalcificación de Howell, que representa el tiempo que tarda en coagular plasma decalcificado con oxalato o citrato al añadirle un exceso de cloruro cálcico. Este tiempo está con mayor frecuencia claramente prolongado que el de sangre total, pero para su buena valoración ha de hacerse en condiciones "standard" a tiempos fijos de extraídas las sangres y cuidando, como en el anterior, de que la punción venosa sea rápida sin dañar excesivamente los tejidos circundantes, ya que esto introduce la variable correspondiente a la tromboplastina tisular liberada.

La prueba que nos pone definitivamente sobre la pista de las hipotromboplastinemias es el "consumption prothrombin test", tiempo de consumo de protrombina, o mejor, tiempo de protrombina residual, que demuestra la alteración de la formación de tromboplastina propia. La técnica, detalladamente descrita en¹, consiste en hacer un tiempo de protrombina del suero al que se añade fibrinógeno, ya que el propio se ha consumido en la anterior coagulación. La protrombina debía igualmente haberse consumido si contara con tromboplastina propia suficiente, y así normalmente se encuentra un tiempo claramente alargado en relación con el de protrombina del plasma, en nuestra experiencia por encima de los cuarenta y cinco segundos. Cuando en la coagulación de la sangre total ha existido un defecto de tromboplastina, se consume poca protrombina, y al añadir al suero tromboplastina extraña, fibrinógeno y calcio, la coagulación se lleva a cabo rápidamente, en menos de treinta segundos, y esto es lo que ocurre en este grupo de enfermedades. La prueba es igualmente positiva cuando existe una marcada trombopenia de cualquier naturaleza como

expresión del papel plaquetario en la génesis de tromboplastina.

Ultimamente, BIGGS y DOUGLAS² han creado la prueba de la generación de tromboplastina que es, sin duda, la más específica y segura para el diagnóstico de estos síndromes, y gracias a ella podemos distinguir entre sí claramente las deficiencias de AHG y PTC y la existencia de anticoagulantes circulantes. En esencia consiste en mezclar: a) plasma adsorbido con hidróxido aluminíco, que contiene factor V y AHG; b) suero, que contiene factor VII y PTC; c) una suspensión de plaquetas, y d) cloruro cálcico. Esta mezcla incubada a 37 grados da origen a una tromboplastina muy activa que puede ser demostrada haciendo un tiempo de Quick de plasma normal usando dicha suspensión en vez de la tromboplastina de cerebro de conejo.

Ante un caso con acortamiento del tiempo de consumo anteriormente citado, y en el que el recuento de plaquetas es normal, hemos de proceder de la siguiente forma:

— En la hemofilia falta la AHG, por lo tanto, cuando en la prueba de generación tromboplastírica se usa plasma adsorbido con Al(OH) procedente del enfermo, la formación de tromboplastina está alterada. Igual resultado puede darnos si existe una deficiencia de factor V, pero ello ha sido eliminado previamente por la normalidad del tiempo de Quick.

— En la enfermedad de Christmas o deficiencia de PTC añadimos, con el resto de los reactivos normales, suero del enfermo que debía contener dicho factor. Al estar éste ausente resultará una alteración de la generación de tromboplastina. Igualmente puede dar este resultado la deficiencia de factor VII también contenido en el suero, pero igualmente nos habría dado un tiempo de Quick prolongado.

— Cuando existen antitromboplastinas circulantes se impide la reacción entre AHG y PTC y, por lo tanto, obtendremos resultados anormales con el empleo del plasma y del suero del paciente y no sólo con uno de ellos como en los anteriores.

Todavía quedan para mayor seguridad en el diagnóstico la simple prueba de las mezclas de sangre problema con la de un hemofílico conocido con seguro déficit de AHG, con lo que si se trata de un caso similar no se verá acortamiento del tiempo de coagulación o de recalcificación previamente prolongado, mientras que si se trata de una deficiencia de PTC o PTA se corregirán mutuamente. Este es el camino que llevó al descubrimiento de dichos factores y puede servir de buena orientación, pero la "generación de tromboplastina" tal como la acabamos de exponer nos parece mucho más ventajosa, ya que para estas pruebas de mezclas hemos de contar constantemente con sangres recientes o conservadas heladas de seguros hemofílicos, lo que no siempre es fácil.

También hemos de citar la prueba de mezclas progresivas con plasma normal ("Screening test"³), que puede servirnos para diferenciar los casos de anticoagulantes circulantes, ya que la adición de 0,1 de plasma problema a 0,4 del normal es suficiente en estos casos para alargar el tiempo de recalcificación, mientras que si se trata de una deficiencia de factores inversamente la adición de 0,1 de plasma normal al plasma problema es suficiente para disminuir significativamente el alargamiento que presentaba.

Con el uso de estos "tests", principalmente del de generación tromboplastírica, se han podido encontrar casos en los que el defecto no era único, sino

doble, y así se han visto pruebas que demostraban una ausencia simultánea de AHG y PTC¹ y otras con falta combinada de AHG y factor V o VII.

RESUMEN Y BASES DE NOMENCLATURA.

A pesar de algunas opiniones disidentes (TOCANTINS, PAVLOSKY) podemos considerar hoy como definitivamente segregadas de la hemofilia clásica tres entidades que antes englobaba: la deficiencia en un factor tromboplástico plasmático contenido normalmente en el suero que ha sido llamado PTC en América y factor Christmas en Inglaterra, la deficiencia de otro factor peor conocido en sus propiedades y que ha recibido el nombre de PTA y la existencia de sustancias inhibidoras de la formación tromboplastínica. Resulta muy difícil conseguir unificar una nomenclatura en la que cada autor trata de mantener su criterio y en la que algunos términos han sido consagrados por el uso. Según unos, la palabra hemofilia debe reservarse para la deficiencia de AHG y no usarse variantes de la misma para los restantes síndromes. Para otros, las semejanzas clínicas y de mecanismos son motivo suficiente para mantener el término clásico y añadirle sufijos que, sin prejuzgar sobre la naturaleza de los otros factores deficientes, sirvan para su distinción.

Nuestra opinión se adhiere más a esta última tendencia, y en la literatura más reciente se trasluce la impresión de que será este criterio el triunfante. Por ello terminamos exponiendo la nomenclatura propuesta por BRINKHOUS, que nos parece la más aceptable.

Deficiencia de AHG	Hemofilia.
Deficiencia de factor V	Hemofiloide A.
Deficiencia de factor VII	Hemofiloide B.
Deficiencia de PTC	Hemofiloide C.
Deficiencia de PTA	Hemofiloide D.

Esta o la que deja fuera las deficiencias de factores V y VII para incluirlos en las hipoprothrombinemias y llama hemofilias A, B y C a las de AHG, PTC y PTA, respectivamente, nos parece que serán las que acaben imponiéndose.

BIBLIOGRAFIA

1. F. STEINER. — De haemophilia. Inaug. Diss. Berolini, 1842 (cit. 17).
2. A. E. WRIGHT. — Brit. Med. J., 2, 223, 1893.
3. A. J. QUICK. — Amer. J. Med. Sci., 214, 272, 1947.
4. J. H. LEWIS, H. J. TAGNON, C. S. DAVIDSON, G. R. MINOT y F. H. L. TAYLOR. — Blood, 1, 166, 1946.
5. W. DAMESHEK. — Blood, 9, 244, 1954.
6. P. M. AGGELER, S. G. WHITE y T. H. SPAET. — Blood, 9, 246, 1954.
7. K. M. BRINKHOUS y J. B. GRAHAM. — Blood, 9, 254, 1954.
8. R. G. MACFARLANE. — Blood, 9, 258, 1954.
9. A. G. QUICK. — Blood, 9, 265, 1954.
10. M. STEFANINI. — Blood, 9, 273, 1954.
11. L. M. TOCANTINS. — Blood, 9, 281, 1954.
12. F. KOLLER. — Blood, 9, 286, 1954.
13. A. PAVLOSKY. — Blood, 9, 291, 1954.
14. P. MORAWITZ. — Ergeb. Physiol., 4, 307, 1905 (cit. 17).
15. M. STEFANINI. — Bull. N. Y. Acad. Med., 30, 239, 1954.
16. K. M. BRINKHOUS. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 60, 117, 1947.
17. BIGGS y MACFARLANE. — Human Blood Coagulation. Blackwell, 1953.
18. J. TEDSALL, R. M. FERRY y S. H. ARMSTRONG. — J. Clin. Invest., 23, 557, 1944.
19. R. BIGGS, H. S. DOUGLAS, R. G. MACFARLANE, J. V. DACIE, W. R. PITNEY, C. MERSKEY y J. R. O'BRIEN. — Brit. Med. J., 2, 1.378, 1952.
20. P. M. AGGELER, S. G. WHITE, M. B. GLANDENING, E. W. PAGE, T. B. LEAKE y G. BATES. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 79, 692, 1952.
21. I. SCHULMAN y C. H. SMITH. — Blood, 7, 794, 1952.
22. R. L. ROSENTHAL, O. H. DRESKIN y N. ROSENTHAL. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 82, 171, 1953.
23. R. L. ROSENTHAL. — J. Clin. Invest., 33, 961, 1954.
24. S. G. WHITE, P. M. AGGELER y B. E. EMERY. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 83, 69, 1953.
25. R. BIGGS y A. S. DOUGLAS. — J. Clin. Path., 6, 23, 1953.
26. W. R. PITNEY y J. V. DACIE. — Brit. Med. Bull., 11, 11, 1955.
27. Q. E. BERGSAGEL. — V Congr. Inter. de Hemat. Paris, 1954.
28. H. JOULES y R. G. MACFARLANE. — Lancet, 1, 715, 1938.
29. C. HOUGIE. — Brit. Med. Bull., 11, 16, 1955.
30. M. M. RAPPORTE. — J. Biol. Clin., 180, 961, 1949.
31. A. FONIO. — Proc. Int. Congr. Soc. Hemat., 3, 523, 1950.
32. M. STEFANINI, L. SALOMON, y E. S. PÉREZ. — Amer. J. Med., 14, 529, 1953.
33. A. BASERGA. — V Congr. Inter. Hemat. Paris, 1954.
34. R. G. MACFARLANE y R. BIGGS. — The diagnosis and treatment of hemophilia and related conditions. Med. Council, 32, 1955.
35. J. B. GRAHAM, J. A. BUCKWALTER, L. J. HARTLEY y K. M. BRINKHOUS. — J. Exp. Med., 90, 97, 1949.
36. J. B. GRAHAM, W. W. MCLENDON y K. M. BRINKHOUS. — J. Amer. Med. Sci., 225, 46, 1953.
37. P. M. AGGELER, T. H. SPAET, S. G. WHITE, A. FOWELL y F. JOHNSON. — V Congr. Int. Hemat. Paris, 1954.
38. J. L. BEAUMONT, A. CAYLA, A. DUPIN y S. BERNARD. — Sang., 24, 488, 1953.
39. M. C. ROSENTHAL. — Amer. J. Clin. Path., 24, 910, 1954.
40. M. C. ROSENTHAL y M. SANDERS. — Amer. J. Med., 16, 153.
41. G. SCHWICK. — Klin. Wschr., 32, 171, 1954.
42. M. VERSTRAETE, J. VANDENBROUCKE, R. VANDENDRIESSCHE y V. DESMET. — V Congr. Int. Hemat. Paris, 1954.
43. J. BERNARD, E. POLACCO y J. L. BEAUMONT. — V Congr. Int. Hemat. Paris, 1954.
44. J. H. LEWIS y J. H. FERGUSON. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 82, 445, 1953.
45. J. P. SOULIER y M. S. LARRIEU. — New Engl. J. Med., 249, 547, 1953.
46. P. FANTL y M. H. NANCE. — Med. J. Aust., 2, 125, 1946.
47. E. R. PONS y M. V. TORREGROSA. — Blood, 7, 20, 1952.
48. C. HOUGIE. — J. Clin. Path., 5, 30, 1953.
49. E. LOZNER, L. S. JOLLIFFE y F. H. TAYLOR. — Amer. J. Med. Sci., 199, 318, 1940.
50. K. SINGER, E. MOND, J. HYMAN y R. C. LEVY. — Blood, 5, 1.135, 1950.
51. I. S. COLLINS y D. G. FERRIMAN. — Lancet, 2, 712, 1952.
52. T. H. SPAET y B. G. KINSELL. — Stanf. Med. Bull., 12, 236, 1954.
53. M. STEFANINI. — III Congr. Int. Hemat. Cambridge 1950.
54. M. STEFANINI. — Lancet, 1, 606, 1951.
55. S. W. COSGRIFF y E. LEIFER. — Journ. Am. Med. Ass., 148, 462, 1952.
56. P. A. OWREN. — Lancet, 1, 446, 1947.
57. J. H. LEWIS y J. H. FERGUSON. — Blood, 10, 352, 1955.
58. B. ALEXANDER, R. GOLDSTEIN, G. LANDWEHR y C. D. COOK. — J. Clin. Invest., 30, 596, 1951.
59. R. G. MACFARLANE. — Quart. J. Med., 19, 1, 1941.
60. P. DE NICOLA. — La diagnosi di defetti di coagulazione. Pavia, 1954.
61. J. M. HILL y R. J. SPEER. — Blood, 10, 357, 1955.