

Temas de Divulgación

*Laboratorio Central de Hematología del Hospital Escolar
de Santa Maria.—Lisboa.*

*Importancia del trombelastograma en el diagnóstico diferencial de las hemofilias**

Por los Doctores:

F. PARREIRA, V. NUNES y A. GERALDES

El método más adecuado para el diagnóstico laboratorial correcto de los varios tipos de hemofilia consiste en investigar la corrección del defecto de la coagulación después de mezclar sangre o el plasma problemas con sangre o plasma de pacientes hemofílicos previamente clasificados. Este procedimiento, lo mismo que la investigación cuantitativa de los factores antihemofílicos, requiere la posesión y conservación de plasmas con deficiencia ya clasificada o bien obliga a la obtención frecuente de sangre de pacientes previamente clasificados.

Aún más, a pesar de todos los cuidados en la extracción, preparación y conservación de los referidos plasmas, hemos comprobado frecuentemente que la actividad del factor antihemofílico A no permanece constante indefinidamente, incluso después de congelación a -22°C .

Por consiguiente, nos parece justificado apelar a otros métodos de diagnóstico que salven este inconveniente, evitando utilizar sangres previamente clasificadas.

Entre estos procedimientos se cuentan las tentativas de corrección de los tiempos de coagulación o de recalcificación, del trombelastograma (TEG), del consumo de protrombina y principalmente el análisis de los resultados de la prueba de la génesis de tromboplastina (TGT). Las pruebas de corrección asientan en el conocimiento de las propiedades de los tres factores antihemofílicos (VIII, IX y PTA), a saber: la existencia de factor antihemofílico A en el

* Reproducido de "Sangre", Revista de Biología y Patología Sanguíneas y Hemoterapia. Barcelona, España. Vol. V. 1960. No. 2.

plasma normal absorbido y su ausencia en el suero normal, en la presencia de factor antihemofílico B en el suero normal y la posibilidad de su adsorción por el sulfato de bario y también en la permanencia del factor de Rosenthal simultáneamente en el plasma absorbido y en el suero normales.

Por lo tanto, la clasificación sería teóricamente fácil, bastando interpretar los resultados de las correcciones conseguidas en las diversas pruebas; se diagnosticaría hemofilia clásica si se consigue la normalización mediante plasma adsorbido; enfermedad de Christmas, si la corrección se obtiene gracias a suero normal, y hemofilia C, cuando este resultado se alcanza con los dos reactivos.

En este orden de ideas pensamos utilizar el trombelastograma, tan característicamente alterado en la hemofilia y que permite captar nociones que no pueden ser recogidas por los métodos clásicos (velocidad de formación y consistencia del coágulo), comparándolo con los demás métodos en una serie de casos que tuvimos la oportunidad de estudiar en nuestro Servicio.

MATERIAL Y METODOS

Estudiamos quince individuos, todos varones, de edad comprendida entre los 3 y los 28 años. Entre los diversos exámenes de laboratorio practicados, sólo referiremos los resultados de los tiempos de hemorragia, de coagulación, de Howell y de Quick, así como los recuentos de las plaquetas (cuyos métodos de determinación ya fueron referidos anteriormente; Ducla Soares y Parreira¹³). Las determinaciones de la protrombina residual del suero fueron hechas entre una y cuatro horas después de la coagulación, usando como sustrato plasma normal desprotrombinizado. El trombelastograma fue realizado con plasma recalcificado, en el trombelastógrafo de Hartert¹⁵, según las indicaciones de De Nicola y Mazzetti^{7, 8, 9, 10}. La prueba de la formación de la tromboplastina se llevó a cabo según el método de Biggs y Douglas, aunque procediendo a la adsorción del plasma con el sulfato de bario, tal como fue anteriormente descrito detalladamente por uno de nosotros (A. Geraldés¹⁴). Siempre que fue posible se efectuaron ensayos de corrección adicionando plasma normal adsorbido por el sulfato de bario y suero normal a la sangre o al plasma en estudio.

Cuando recurrimos al tiempo de coagulación en tubo para ejecutar los ensayos de corrección, adicionamos 0'1 c. c. de solución

IMPORTANCIA DEL TROMBELASTOGRAMA

isotónica de cloruro sódico a cada uno de los tres tubos de una serie, 0'1 c. c. de suero normal a cada tubo de una segunda serie y 0'1 c. c. de plasma normal adsorbido a los tres tubos del tercer grupo. Como sea que todas las cantidades citadas se mezclan con 0'9 c. c. de sangre del paciente, resulta que añadimos a cada tubo de las tres series 1/10 de volumen, respectivamente, de suero fisiológico, suero y plasma adsorbido normales.

Se procedió de modo semejante para los tiempos de recalcificación, puesto que añadimos al plasma problema 1/10 de volumen de cada uno de los tres reactivos.

En la determinación de la protrombina residual del suero se procedió también de manera semejante, diluyendo la sangre estudiada con 1/10 de volumen de solución isotónica de cloruro sódico, de suero normal y de plasma adsorbido.

En la técnica trombelastográfica se ejecutaron simultáneamente los tres trazados siguiendo un procedimiento equivalente. Se hizo un trazado con 0'20 c. c. de plasma del paciente, al que se añadieron 0'05 c. c. de solución isotónica de cloruro sódico; otro juntando 0'05 c. c. de suero normal a la misma cantidad de plasma, y el tercero, con una mezcla, en las mismas proporciones, de plasma del paciente y del plasma normal adsorbido.

R E S U L T A D O S

El examen de los resultados expresados en la tabla permite, ante todo, apreciar la característica y constante alteración de los accidentes del trombelastograma. Nótese, en todos los casos, el largamiento del segmento r , que en algunos trazados adquirió valores excepcionalmente prolongados (casos 10 y 11). Se observa que el aumento de las dimensiones de k no es siempre muy acentuado.

La velocidad de coagulación presenta un retardo prácticamente despreciable en tres de nuestros pacientes (casos 1, 3 y 9). También es digno de nota el frecuente aumento de la amplitud máxima, cuyos valores solamente son normales en dos de los casos (3 y 14).

En siete trazados no se alcanzó la amplitud máxima porque se interrumpió el trazado prematuramente; no obstante, ya pueden notarse valores superiores a 50 mm. en cinco de ellos. En algunos enfermos los valores de ma , que en nuestros casos normales oscilan entre 51 y 59 mm., son superiores a 70 mm. En conclusión, el aumento de ma es indiscutiblemente patente en cerca del 50 por ciento de los casos.

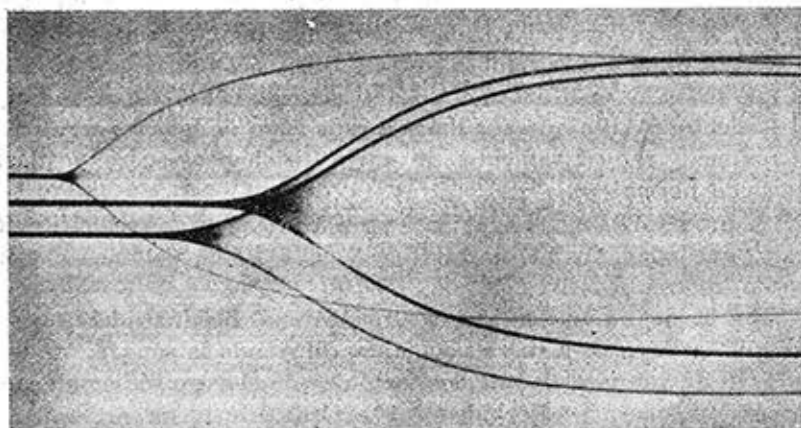


FIG. 1.—Trazados trombelastográficos del caso No. 6. De abajo a arriba: plasma del enfermo; plasma del enfermo + suero normal; plasma del enfermo + plasma normal absorbido. Sólo la adición de plasma normal absorbido corrige el trazado. Prueba de corrección típica de la hemofilia A.

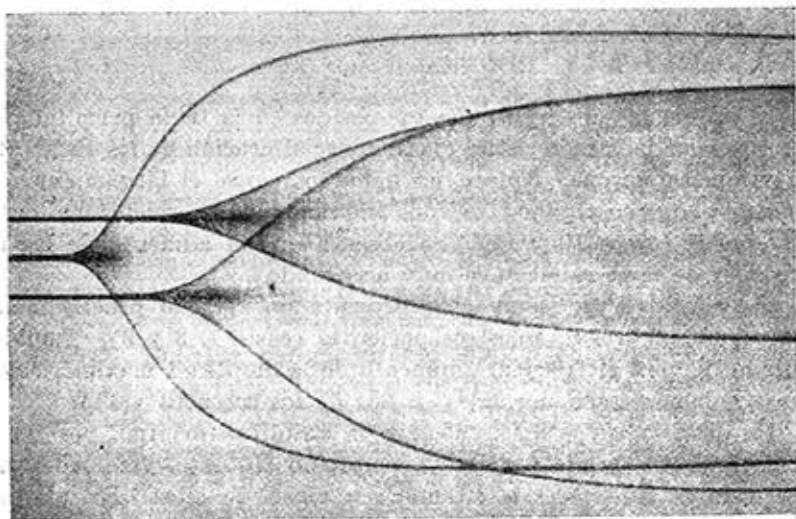


FIG. 2.—Trazados trombelastográficos pertenecientes al caso No. 3. Prueba de corrección característica de la hemofilia B: normalización sólo con suero normal.

IMPORTANCIA DEL TROMBELASTOGRAMA

Los resultados de las pruebas de corrección, llevadas a cabo con los diversos métodos usados, se desprenden también del examen de la tabla. Es fácil comprobar que las correcciones conseguidas con las varias técnicas no concuerdan frecuentemente entre sí. Esta discordancia, cuando existe, se da generalmente entre dos grupos de pruebas. Por lo general, los resultados obtenidos con los tiempos de coagulación y recalcificación y también los de los trazados trombelastográficos son concordantes; hay divergencia entre este grupo de pruebas y el constituido por las determinaciones del consumo de protrombina y la prueba de la generación de la tromboplastina. Como ejemplo de lo que acabamos de decir, son explícitos nuestros casos 1, 11 y 13 (fig. 3). En estos pacientes la prueba de la generación de la tromboplastina transecurrió anormal cuando en la mezcla incubada se sustituyó el plasma adsorbido normal por el del paciente, resultado característico de la carencia del factor VIII. Habla en este mismo sentido la determinación de la protrombina residual del suero, puesto que sólo comprobamos la corrección del consumo cuando se adicionó plasma normal adsorbido. Por el contrario, los trombelastogramas y los tiempos de coagulación y de recalcificación tienden a la normalización después de la adición de ambos reactivos, resultados que orientarían a favor del diagnóstico de carencia del factor de Rosenthal. Nótese que los reactivos empleados fueron los mismos en las varias pruebas realizadas en cada caso.

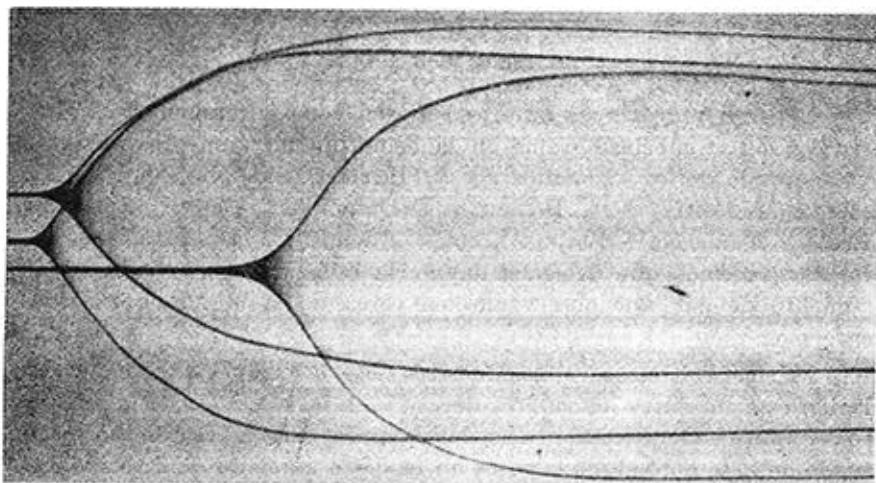


FIG. 3.—Trazados trombelastográficos correspondientes al caso No. 1. Ejemplo de corrección con el suero normal en un caso en que el TGT permitió clasificarle como hemofilia A.

Sin embargo, no siguen esta regla tres de nuestros pacientes, en los que se comprobó concordancia de los resultados de las correcciones en todas las pruebas excepto en una, que en los casos 5 y 15 fue el trombelastograma, y en el caso 12, el tiempo de coagulación.

En las observaciones 3 (fig. 2) y 4, las correcciones solamente tuvieron lugar después de añadir suero normal, por lo que se llegó al diagnóstico de carencia de factor IX.

En otros tres casos (6, 7 y 8) sólo se obtuvo la normalización, concordante en los varios tipos de pruebas, con la adición de plasma normal adsorbido (fig. 1).

Nuestro caso 2 es digno de mención. Los exámenes practicados a distancia de varios meses revelaron resultados discordantes en lo que concierne a las correcciones, aunque los trazados hechos sin adición de plasma adsorbido o suero normales mostraron valores absolutamente superponibles. Véase que, según los trombelastogramas efectuados en ocasión de la primera observación del paciente, el suero y el plasma adsorbido normales corregían, al paso que en el segundo estudio sólo la adición de plasma adsorbido era eficaz.

Por lo que respecta al caso 10, los resultados de las diversas pruebas son totalmente discordantes, incluso no se observa paralelismo entre el consumo y el T. G. T. Pruebas complementarias nos permitieron excluir hemofilia por inhibidores, quedando el caso pendiente de clasificación.

D I S C U S I O N

La gran mayoría de autores refieren como alteraciones características del trombelastograma en la hemofilia un aumento constante y acentuado de los segmentos r y k (Hartert¹⁵, De Nicola^{5, 6}, De Nicola y Mazzetti^{7, 8, 9, 10}, Bosson y Dechamboux⁴, Beller¹, Diomedea-Fresa y Fumarola¹², Leroux¹⁶, etc.). Además de las alteraciones referidas, creemos que debemos llamar la atención sobre el frecuente aumento de ma , que observamos en cerca de la mitad de nuestros enfermos.

No comprobamos en todos nuestros casos la existencia de una correlación estricta entre los valores de r y k en los trazados de hemofilia, como apuntó De Nicola^{5, 6}. En los trazados con alargamiento acentuado de r , se notó algunas veces un modesto aumento de k , junto con un marcado aumento de ma .

IMPORTANCIA DEL TROMBELASTOGRAMA

T A B L A

Caso núm.	Fecha	Tiempo Hem. mín.	Tiempo Coag. mín.	Tiempo Recic. seg.	Tiempo Quick %	Plaquet / mm. ³ x 1000	Consumo Protomb. seg.	T. E. G.			Reactivos que normalizan las diversas pruebas				Clasificación
								r	k	ma	T. Coag.	T. Recic.	T. Coag.	T. E. G.	
1	VI - 57	4	> 90	520	100	296	—	47	12	71	—	P.A., P.S.	—	P.A., P.S.	Hemofilia A
2	VI - 59	—	—	—	—	—	—	—	—	—	P.A.	—	—	—	Hemofilia A
3	VI - 57	5	> 120	420	109	204	1.ª h. - 15	60	32	> 55	—	P.A., P.S.	—	P.A., P.S.	Hemofilia A
4	V - 58	—	—	—	—	—	—	59	29	68	—	—	—	P.A.	Hemofilia A
5	VII - 57	2	120	480	80	176	4.ª h. - 17	25	14	55	—	S.	—	S.	Hemofilia B
6	I - 55	3	120	452	92	285	1.ª h. - 16	57	24	72	—	S.	—	S.	Hemofilia B
7	VI - 58	2 1/2	> 60	—	70	130	—	119	100	—	—	—	—	P.A., P.S.	Hemofilia A
8	IV - 60	—	52	—	—	—	—	—	—	—	P.A.	P.A.	—	P.A.	Hemofilia A
9	VII - 58	2	> 90	—	85	318	—	31	24	62	—	P.A.	—	P.A.	Hemofilia A
10	XII - 58	5 1/2	30	660	106	425	—	35	22	> 84	—	—	—	P.A.	Hemofilia A
11	XII - 58	5	> 80	580	96	237	4.ª h. - 12	69	80	> 81	P.A.	—	—	P.A.	Hemofilia A
12	IV - 59	1 1/2	65	480	70	—	—	45	12	78	P.A.	—	—	P.A., P.S.	Hemofilia A
13	V - 59	1	45	—	95	255	1.ª h. - 15	200	120	> 82	P.A., P.S.	—	—	P.A.	Discutible
14	V - 59	1 1/2	250	660	91	254	4.ª h. - 17	255	—	—	P.A.	P.A., P.S.	P.A., P.S.	P.A., P.S.	Hemofilia A
15	I - 60	2	25	504	100	—	2.ª h. - 14	42	42	> 51	P.A.	P.A., P.S.	P.A.	P.A.	Hemofilia A
16	XI - 59	2	50	—	88	227	1.ª h. - 15	52	24	72	P.A.	—	—	P.A.	Hemofilia A
17	I - 60	2 1/2	10	—	100	230	4.ª h. - 24	42	35	54	P.A.	—	—	?	Hemofilia A
18	I - 60	1	35	—	88	392	2.ª h. - 16 1/2	88	28	72	P.A.	P.A.	—	P.A.	Hemofilia A

Aunque indudablemente el trombelastograma sea en la mayoría de los casos de hemofilia lo suficientemente característico para permitir una orientación diagnóstica, es incapaz, por sí solo, de dar alguna indicación sobre el tipo de hemofilia (De Nicola y Mazzetti^{7, 8, 9, 10}).

Benhamou y Griguer², Ottaviani¹⁷, Leroux¹⁶, Parreira¹⁹ y Bosson y Dechamboux⁴ se han ocupado de la posibilidad de utilizar este método como medio de clasificación de las hemofilias mediante el estudio de las pruebas de normalización.

Según la corrección se obtuviera gracias a la adición de plasma normal adsorbido, de suero o de ambos reactivos, se podría, teóricamente, clasificar la hemofilia, respectivamente, como A, B y C. Pero los resultados referidos anteriormente no hablan de favor de esta presunción.

La interpretación teórica de la falta de concordancia de las diversas pruebas nos parece difícil. Es evidente que el problema sólo se plantea, por lo menos en los casos que consideramos, cuando se observa corrección, tanto después de la adición de plasma normal adsorbido como de suero normal. En otras palabras, cuando en el trombelastograma se obtiene una normalización sólo con el plasma adsorbido o sólo con el suero normal, el diagnóstico más probable será, respectivamente, de hemofilia A o hemofilia B. La mitad de nuestros casos están en estas condiciones (casos 2, 3, 4, 6, 7, 8 y 12).

Las dificultades surgen cuando la normalización se observa con ambos reactivos, tal como sucedió en los casos 1, 5, 11, 13 y 15, en los que la prueba de la generación de la tromboplastina dió el diagnóstico de hemofilia A, debiendo, por consiguiente, excluirse la posibilidad de carencia de factor de Rosenthal, que pudiera admitirse basándose exclusivamente en los datos del trombelastograma. No es admisible la hipótesis de que en el suero normal empleado en las pruebas de normalización persistiera una actividad antihemofílica A por insuficiente consumo de factor VIII, puesto que en las pruebas de la generación de la tromboplastina y en las determinaciones del consumo de protrombina se utilizó corrientemente el mismo suero, en el que no se comprobó la presencia del referido factor. Por otra parte, recuérdese que en la mayoría de las pruebas se utilizó suero envejecido y, por tanto, sin factor antihemofílico A.

Del Bono y Pasero¹¹ refieren que un período de dos a tres horas, a partir de la coagulación, es suficiente para que el suero pierda la

capacidad de corregir el defecto de la hemofilia A. Rosenthal y colaboradores¹⁸ comunican la posibilidad de acortamiento del tiempo de coagulación en la hemofilia A por la adición del suero adsorbido, aunque sin la normalización del consumo de protrombina.

Permanece, pues, sin explicación el mecanismo por el cual el suero normal, desprovisto de factor antihemofílico A, puede corregir, en ciertos casos, el alargamiento del tiempo de coagulación debido precisamente a la carencia de este factor. Tendría que admitirse que, en determinados casos, el atraso de la coagulación provocado por déficit de factor VIII podría ser compensado, en un cierto tipo de pruebas, por la actividad de un factor sérico, actividad que no se manifiesta, sin embargo, en la corrección del consumo de protrombina, estudiada por la determinación de la protrombina residual del suero, y de la generación de la tromboplastina, estudiada por la prueba de Biggs y Douglas³.

Por otra parte, la corrección trombelastográfica de casos de hemofilia A por el suero es referida también por otros autores, Bosson y Dechamboux⁴ comunican que no tienen dificultad de interpretación de las correcciones con plasma adsorbido, pero que la adición de suero "provoca frecuentemente coagulaciones explosivas sin que se trate de hemofilia B".

Por el contrario, Leroux¹⁶ afirma la absoluta especificidad de las pruebas de corrección del trombelastograma, con tal que el suero normal empleado sea obtenido después de la coagulación, a temperatura ambiente, del plasma nativo desplaquetizado, preparado en frío con material siliconado.

Concluyendo, podemos afirmar que el método trombelastográfico permite diagnosticar con seguridad la hemofilia; pero la ejecución de un solo trazado no consigue distinguir el tipo de hemofilia.

Sólo puede atribuirse valor a las pruebas de corrección en el trombelastograma si el acortamiento de los segmentos r y k se obtiene exclusivamente con plasma normal adsorbido (hemofilia A) o con suero normal (hemofilia B), siendo dudosos los casos en los que se observa corrección con ambos reactivos, puesto que en estas condiciones tanto puede tratarse de carencia de PTA como de hemofilia clásica, en vista de que el suero normal es realmente capaz de acortar los tiempos de reacción del trombelastograma en ciertos casos de carencia de factor VIII.

R E S U M E N

Los autores han estudiado en el laboratorio 15 casos de hemofilia, que procuran clasificar recurriendo a las pruebas de corrección de los tiempos de coagulación y de recalcificación, del trombelastograma y del consumo de protrombina y también a la prueba de generación de tromboplastina.

En relación a los resultados del TEG se comprobó un aumento constante de los valores de r ; no fue constante la prolongación del segmento k . En el 50% de los casos se pudo observar un aumento de ma , que a veces adquirió valores excepcionalmente elevados.

Los autores opinan que las pruebas de corrección, hechas en el trombelastógrafo, mediante adición de suero normal y de plasma normal absorbido, sólo pueden valorarse para una exacta clasificación cuando los acortamientos de los segmentos r y k se dan aisladamente, sea con suero normal (hemofilia B), sea con plasma normal absorbido (hemofilia A).

En algunos casos de hemofilia A, cuya clasificación se basó en los resultados de la prueba de Biggs y Douglas, notaron un acortamiento de los segmentos r y k , no sólo después de la adición de suero, sino también de plasma absorbido. Teniendo en cuenta estos resultados, los autores concluyen la imposibilidad de conceder valor a los resultados trombelastográficos cuando la corrección se verifica con la adición de ambos reactivos.

R E S U M E

Les auteurs ont étudié en laboratoire 15 cas d'hémophilie, qu'ils classent en faisant appel aux épreuves de correction des temps de coagulation et de recalcification, du thrombo-élastogramme et de la consommation de prothrombine, et à celle de la genèse de la thromboplastine.

En ce qui concerne les résultats du TEG, on a constaté une augmentation constante des valeurs de r , mais les segments k n'étaient pas toujours prolongés. Ce n'est que dans 50% des cas que l'on a pu noter une augmentation de la ma , qui atteignait parfois des valeurs exceptionnellement élevées.

Les auteurs pensent que les épreuves de correction faites au thrombo-élastographe par addition de sérum normal et de plasma normal absorbé, ne peuvent être prises en considération en vue d'une classification exacte que lorsque le raccourcissement des segments

IMPORTANCIA DEL TROMBELASTOGRAMA

r et k se produit isolément ou avec du sérum normal (hémophilie B), ou encore avec du plasma normal absorbé (hémophilie A).

Dans quelques cas d'hémophilie A, indentifiés en se basant sur les résultats de l'épreuve de Biggs et Douglas, on a pu constater un raccourcissement des segments r et k , après adjonction, non seulement de sérum, mais encore de plasma absorbé. Compte tenu de ces résultats, les auteurs ont conclu à l'impossibilité de tabler sur les données thrombo-élastographiques, lorsque la correction se fait avec les deux reactifs en question.

S U M M A R Y

The authors studied 15 cases of hemophilia and tried to classify them performing correction tests of the clotting time and of the calcium clotting time, by means of the prothrombin consumption, test and of the thromboplastin generation test and using the thromboclastograph.

Concerning the results of the TEG they verified a constant prolonged reaction time r ; the lengthening of the k value was not always present. An increase of ma was only found in 50% of the cases which reached some times exceptionally high levels.

The authors think that the normalisation tests carried out in the thrombelastograph —by adding normal serum or adsorbed normal plasma— have only value for an accurate classification when the shortening of the segments r and k is only obtained by adding normal serum and not with adsorbed normal plasma (hemophilia B) or conversely (hemophilia A).

As the authors have observed a shortening of the segments r and k after addition of serum and also of plasma in some cases of hemophilia A —established by means of the Biggs and Douglas's test—, they state the impossibility to concede some value to the thrombelastographic data if the normalisation is reached adding both reactives.

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

- 1.—*Beller, F.*—Die Bedeutung des TEG's beim plasmatischen Gerinnungsdefekt. Atti del I Simposio sulla Trombelastografia, Pavia, 1954. *Bibliot. Ematologica*, 20: 1955.
- 2.—*Benhamou, E., y P. Griguer.*—La thrombelastographie et ses applications cliniques. *Presse méd.*, 64: 2.157 (1956).
- 3.—*Biggs, R., y A. Douglas.*—The thromboplastin generation test. *J. clin. Path.*, 6: 23 (1953).

- 4.—*Bosson, P.* y *R. Dechamboux*.—La thrombelastigraphic de Hartet. Son intérêt dans l'étude de la coagulation. l Librerie Médicale Vigné. Paris, 1958.
- 5.—*De Nicola, P.*—La formazione del coagulo e le sue alterazioni sulla base di nuovi dati sperimentali e clinici. *Haematologica*, 41: 1-69 (1956).
- 6.—*De Nicola, P.*—Trombelastography. Ed. Charles C. Thomas, o Publisher. Springfield, Ill., U. S. A., 1957.
- 7.—*De Nicola, P.*, y *G. Mazzetti*.—Valore clinico della Trombelastografia. *Haematologica*, 38: 1.531 (1954).
- 8.—*De Nicola, P.*, y *G. Mazzetti*.—Studio trombelastografico dei difetti di coagulazione. Atti del I Simposio sulla Trombelastografia. Pavia, 1954. *Bibliot. Haematologica*, 20: 1955.
- 9.—*De Nicola, P.*, y *G. Mazzetti*.—Evaluation of Trombelastography. *Amer. J. clin. Patho.*, 25: 447 (1955).
- 10.—*De Nicola, P.*, y *G. Mazzetti*.—Trombelastographic observations on the characteristics of hemophilic, trombocytopenic and heparinized blood. *Blood*, 11: 71 (1956).
- 11.—*Del Bono, N.*, y *G. P. Pasero*.—Metodologie per lo studio delle diatesi emorragiche. *Quaderni della coagulazione*, 3: 1956.
- 12.—*Diomedede-Fresa, V.*, y *D. Fumarola*.—La trombelastografia (Osservazioni cliniche e ricerche sperimentali). Ed. Premio Ganassini. Milano, 1956.
- 13.—*Ducla Soares, A.*, y *F. Parreira*.—Diáteses hemorrágicas de causa plasmática. *Normas gerais do diagnóstico diferencial*. Ed. Livraria Luso-Espanhola. Lisboa, 1957.
- 14.—*Geraldes, A.*—Prova da génese de tromboplastina. *Arch. Port. Bioq.* 4: 77 (1959-60).
- 15.—*Hartert, H.*—Die Thrombelastographie in der Differentialdiagnose der hämorrhagischen Diathesen. *Schweiz, med. Wschr.*, 79: 318 (1949).
- 16.—*Leroux, M.*—La Thrombelastographie (Thrombo-Dynamographie). Etudes théoriques, techniques, expérimentales et cliniques sur la thrombelastographie et sur quelques problèmes conexas liés à la biologie de la coagulation sanguine. Ed. Garcia. Asnières (Seine), 1957.
- 17.—*Ottaviani, P.*—La trombelastografia nella diagnosi dei difetti dell'emo-coagulazione. *Ateneo Parmense*, 28: 144 (1957).
- 18.—*Parreira, F.*—A trombelastografia. Seus fundamentos e interesse clinico em medicina e cirugia. *J. Méd. (Porto)*, 34: 533 (1957).
- 19.—*Rosenthal, R. L.*; *O. H. Dreskin* y *N. Rosenthal*.—Plasma thromboplastin antecedent (PTA) deficiency: clinical, coagulation, therapeutic and hereditary aspects of a new hemophilia-like disease. *Blood*, 10: 120 (1955).