

Alteraciones de la coagulación en cardiopatías congénitas cianóticas

Por los Dres.:

DELFINA ALMAGRO,* RAMÓN CASANOVA,*

y los Técnicos

ANDRÉS CRUZ, SILVIA RODRÍGUEZ, YOLANDA CRUZ y MIRTA CASTAÑEDA

Almagro, D. et al. *Alteraciones de la coagulación en cardiopatías congénitas cianóticas*. Rev. Cub. Ped. 45: 1, 1973.

Se presentan los estudios de la coagulación sanguínea en 33 niños portadores de cardiopatía congénita; 12 la presentaban acianótica y 21 cianótica. Los resultados obtenidos en los pacientes con cardiopatía congénita acianótica fueron normales. El 66.6% de los pacientes cianóticos presentaron alteración de la coagulación. La trombocitopenia fue la alteración más frecuente encontrada. En 6 pacientes se halló disminución ligera a moderada del factor IX. Además, un caso de ligera disminución de los factores V y IX presentó alteraciones importantes de la función plaquetaria que desaparecieron después del tratamiento quirúrgico. Se encontró que las alteraciones de la coagulación estaban estrechamente relacionadas con la elevación del hematocrito y la edad de los pacientes, evidenciando que la hipoxia mantenida puede ser importante en el desarrollo de estas alteraciones. Los estudios realizados no fueron compatibles con la presencia de coagulación intravascular diseminada en los pacientes estudiados.

La presencia de manifestaciones hemorrágicas en pacientes con cardiopatía congénita cianótica sometidos a tratamiento quirúrgico ha contribuido en gran medida al desarrollo de la investigación del mecanismo hemostático en estos trastornos. Entre las múltiples alteraciones encontradas se han reportado con mayor frecuencia: trombocitopenia, tiempo de sangramiento prolongado, disminución del fibrinógeno, tiempo de protrombina prolongado, alteración de la retracción del coágulo, alteración del test de generación de tromboplastina (TGT) y activación del sistema fibrinolítico^{4, 8, 9, 14, 15, 18, 23 y 24}.

El mecanismo de producción de las alteraciones de la coagulación halladas en estos pacientes no ha sido totalmente aclarado. Para Dennis y col.^{5,6} serían consecuencia de un síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID). Sin embargo, en los estudios realizados por Eker y Gilchrist⁸ y Eker, Gilchrist, Stanton y Hammond⁹ no se encontraron evidencias de este proceso.

El propósito de este trabajo es la presentación de los resultados de los estudios de la coagulación sanguínea de 33 niños portadores de cardiopatía congénita; en 12 era acianótica y en 21, cianótica.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 33 pacientes con cardiopatía congénita, 12 de ellos, la presenta-

* Médico del Dpto. de Cardiología del Hospital Infantil "William Soler".

ban acianótica y 21 cianótica, cuyas edades fluctuaban entre 3 meses y 13 años; 22 pertenecían al sexo femenino y 11 al masculino.

De los pacientes con cardiopatía congénita acianótica, 4 presentaban comunicación interventricular; 2, atrioventricularis comunis; 1, comunicación interauricular; 1, persistencia del conducto arterioso; 1, coartación de la aorta con ductus arterioso; 1, estenosis aórtica con ductus arterioso; 1, estenosis pulmonar y 1 paciente, estenosis aórtica con pseudocoartación.

De los casos con cardiopatía congénita cianótica, 14 presentaban tetralogía de Fallot; 2, tronco común; 2, transposición de grandes vasos; 1, estenosis pulmonar; 1, tronco común y drenaje anómalo de venas pulmonares, y un paciente, atresia tricuspídea.

A todos los pacientes se les realizaron las siguientes pruebas de la coagulación: conteo de plaquetas,³ fibrinógeno,²² factor II,²¹ factor V,² factor VII,² factor VIII,¹² factor IX,² factor X,⁷ plasminógeno³ y productos de degradación del fibrinógeno y/o fibrina.¹⁹

En un paciente se realizó además tromboelastograma,¹³ agregación plaquetaria con ADP² y factor 3 plaquetario.¹¹

RESULTADOS

Los resultados del estudio de la coagulación de 12 pacientes con cardiopatía congénita acianótica se muestran en el Cuadro I.

Ningún caso presentó alteraciones en el mecanismo de la coagulación. En el Cuadro II se muestran los resultados del estudio de los pacientes con cardiopatía

congénita cianótica. En 14 casos (66.6%) se evidenció alguna alteración de la coagulación. Diez (47.6%) presentaron trombocitopenia. Fue observada disminución del factor IX en 6 casos (28.5%); en 3, acompañada de trombocitopenia, en 1, de disminución ligera de factor V y en 2 se presentó como déficit aislado. Un paciente presentó déficit ligero de factores II y III. En un caso se observaron cifras elevadas de fibrinógeno.

En el Cuadro III se relacionan los hallazgos anormales en el estudio de la coagulación y el hematocrito. A excepción de un paciente, todos tenían un hematocrito de 50 vol.% o más. Nueve de los 10 casos que presentaron trombocitopenia tenían un hematocrito mayor de 50 vol.%; 3 enfermos con un hematocrito mayor de esta cifra presentaron número de plaquetas normales; uno de ellos, el caso 15 mostró función plaquetaria alterada y déficit de factores V y IX; los otros 2 mostraron déficit ligero de factores II y VII y déficit de factor IX respectivamente.

En el Cuadro IV se relacionan la edad y el hematocrito con las alteraciones halladas en los pacientes con cardiopatía congénita cianótica. En los 6 pacientes de menos de un año de edad, sólo 2 (33.3%) presentaron alguna alteración de la coagulación, 1 (16.6%) mostró trombocitopenia y el otro, ligero déficit de factor IX.

En el grupo de niños de 1 a 3 años, 3 (60%) tuvieron trombocitopenia. En los 10 casos mayores de 3 años, 9 (90%) presentaron alguna alteración de la coagulación; 6 (60%) mostraron trombocitopenia; 1, déficit aislado de factor IX; 1, déficit de factores II y VII y 1, déficit de factores V y IX y alteraciones importantes de la función plaquetaria.

En el grupo de enfermos de menos de un año de edad, sólo hubo alteraciones de la coagulación en aquellos que tenían un hematócrito de 50 vol. % o más. En los casos de 1 a 3 años de edad, sólo un paciente tenía un hematócrito por debajo de 50 vol. %. En los pacientes de más de 3 años de edad, todos los casos tenían un hematócrito por encima de 50 vol. %.

En la fig. 1 y en los Cuadros V y VI se muestra el estudio comparativo del caso 15, antes y después del tratamiento quirúrgico. Este paciente presentó alteraciones severas de la función plaquetaria y déficit de factores V y IX. Después del tratamiento quirúrgico hubo una disminución del hematócrito, una corrección total de la función plaquetaria y aumento del factor IX.

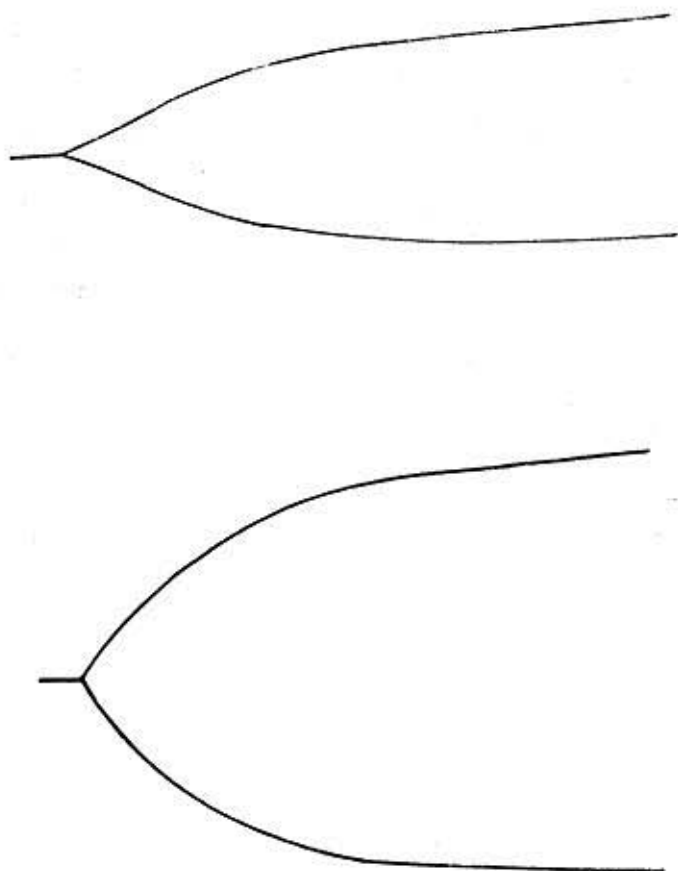


Fig. 1. Estudio tromboelastográfico del caso 15, antes y después del tratamiento quirúrgico.

CUADRO I

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE 12 PACIENTES CON CARDIOPATIA CONGENITA
ACIANOTICA

CASOS	EDAD Y SEXO	DIAGNOSTICO	PLAQUETAS (x mm ³)	FIBRINOGENO (mg %)	FACTOR II (%)	FACTOR V (%)	FACTOR VII (%)	FACTOR VIII (%)	FACTOR IX (%)	FACTOR X (%)	PLASMINÓGENO (Uds/ml)	PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DEL FIBRINOGENO/FIBRINA (Ug/ml)
1	2A-M	COMUNICACIÓN DE LA AORTA + DEFECTIVA ATRIAL	237000	312	62	100	68	100	58	100	—	1
2	4M-F	CIV	218000	286	74	100	66	100	60	100	—	2
3	13A-F	CIA	152000	200	—	100	100	100	100	100	2.6	0.5
4	6A-F	ESTENOSIS PULMONAR	164000	360	62	200	108	200	—	—	3.8	0.225
5	8A-F	CIV	296000	268	200	200	92	200	—	92	2.7	0.5
6	3M-F	AVC	203000	388	140	100	92	160	—	112	2	0.4
7	11A-M	ESTENOSIS AORTICA + DEFECTIVA ATRIAL/AVC	200000	252	200	156	68	—	200	100	—	—
8	5M-F	CIV	210000	328	200	170	112	—	200	200	3.8	0.2
9	3M-F	CIV	204000	330	104	65	96	120	148	72	1.2	1
10	6A-F	AVC	197000	300	104	76	68	72	—	68	1.5	2
11	4A-M	PCA	156000	438	100	74	160	60	—	160	—	—
12	8A-M	ESTENOSIS AORTICA CON DEFECTIVA ATRIAL/AVC	150000	320	74	100	80	200	62	66	—	1
Valores normales			150000 350000	186- 436	50-200	64-200	68-170	68-200	56-200	50-200	1.5- 4	hasta 10

CIV = Comunicación interventricular.

CIA = Comunicación interauricular.

AVC = Atrio ventricularis comunis.

CUADRO II
RESULTADOS DEL ESTUDIO DE 21 PACIENTES CON CARDIOPATIA CONGENITA
CIANOTICA

CASO	EDAD Y SEXO	DIAGNOSTICO	HEMATOCRITO (vol %)	PLAQUETAS (mm^3)	FIBRINOGENO (mg %)	FACTOR II (%)	FACTOR V (%)	FACTOR VII (%)	FACTOR VIII (%)	FACTOR IX (%)	FACTOR X (%)	PLASMINOGENO (uds/ml)	PRODUCTOS DE DEGRADACION DEL FIBRINOGENO/FIBRINA $\mu\text{g/ml}$
1	10M-F	T de Fallot	62	81000	420	78	100	75	—	—	72	15	10
2	8A-M	E Pulmonar valvular	66	92000	—	100	100	90	—	—	72	—	—
3	7A-F	T de Fallot	51	176000	302	70	100	68	70	25	92	26	0.5
4	5M-F	Tronco comun peque vaso de mixta aorta	39	216000	352	74	100	80	70	90	62	15	10
5	9A-F	T de Fallot	78	100000	290	60	90	90	100	40	56	—	—
6	4A-M	T de Fallot	83	65000	—	70	—	86	70	25	—	—	2.5
7	4A-F	T de Fallot	61	97000	380	68	100	86	70	68	100	3.8	1
8	9A-F	T de Fallot	51	176000	328	42	100	53	100	100	66	—	10
9	1A-F	T de Fallot	50	235000	—	100	160	146	152	—	100	3.6	0.125
10	5A-F	Tronco com	68	59000	—	92	65	78	—	40	140	—	—
11	7A-F	T de Fallot	52	115000	220	100	84	100	100	56	100	4	—
12	7A-F	T de Fallot	56	81000	342	82	64	78	100	—	60	1.0	2.5
13	5M-F	T G V	50	171000	418	100	88	92	200	46	62	1.5	1
14	7M-M	T G V	37	162000	308	92	128	100	154	134	56	1.5	1
15	6A-F	T de Fallot	72	151000	—	84	52	80	200	16	66	—	1
16	5M-F	T de Fallot	40	161000	280	70	104	100	200	76	84	21	—
17	2A-M	T de Fallot	65	137000	—	74	80	132	200	—	82	—	2.5
18	1A-F	T de Fallot	43	131000	260	180	—	84	200	180	200	1.9	0.25
19	1A-M	Tronco com	50	153000	5.32	138	—	120	200	200	200	2	2
20	3A-M	Atresia tri- cuspidas	65	158000	360	200	—	84	200	134	200	—	0.25
21	3M-M	T de Fallot	56	194000	300	200	152	165	200	200	200	—	—
Valores Normales			32-44	150000 300000	186 436	50 200	64 200	68 170	68 200	56 200	50 200	15-4	hasta 10

CUADRO III

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS ANORMALES EN PACIENTES CON CARDIOPATIA CONGENITA CIANOTICA

CASOS	EDAD Y SEXO	DIAGNÓSTICO	HEMATÓCRITO (VOL %)	PLAQUETAS xmm ³	FACTOR II (%)	FACTOR V (%)	FACTOR VII (%)	FACTOR IX (%)
1	10M-F	T de Fallot	62	81 000	78	100	75	—
2	8A-M	EPULMONAR	66	92000	100	100	90	—
3	7A-F	T de Fallot	51	176000	70	100	68	25
5	9A-F	T de Fallot	78	100 000	60	90	90	40
6	4A-M	T de Fallot	83	65000	70	—	86	25
7	4A-F	T de Fallot	61	97000	68	100	86	68
8	9A-F	T de Fallot	51	176 000	42	100	53	100
10	5A-F	Tronco comun	68	50000	92	65	78	40
11	7A-F	T de Fallot	52	115 000	100	84	100	56
12	2A-F	T de Fallot	56	81000	82	64	78	—
13	5M-F	T G V.	50	171000	100	88	92	46
15	6A-F	T de Fallot	72	151000	84	52	80	16
17	2A-M	T de Fallot	65	137000	74	80	132	—
18	1A-F	T de Fallot	43	131000	160	—	84	180

CUADRO IV

RELACION DE LA EDAD Y EL HEMATOCRITO CON LAS ALTERACIONES HALLADAS EN LOS PACIENTES CON CARDIOPATIA CONGENITA CIANOTICA

Alteración	Menores de 1 año (6 casos)		De 1 a 3 años (5 casos)		Mayores de 3 años (10 casos)	
	Casos	Hto. vol %	Casos	Hto. vol %	Casos	Hto. vol %
Trombocitopenia	1	62	3	43-65	6	61-83
Disminución del FII	0		0		1	51
Disminución del FV	0		0		1	72
Disminución del FVII	0		0		1	51
Disminución del FIX	1	50	0		5	51-83

CUADRO V

ESTUDIO COMPARATIVO DEL CASO 15 ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO

Pruebas de Laboratorio	Antes del tratamiento Quirúrgico	Después del tratamiento Quirúrgico
Hematócrito (vol %)	72	57
Factor V (%)	52	—
Factor IX (%)	16	44
Agregación Plaquetaria con ADP (segs)	70	10
Tromboelastograma	r = 10 mm k = 20 mm am = 40 mm	r = 5 mm k = 7 mm am = 53 mm

CUADRO VI

ESTUDIO COMPARATIVO DEL FACTOR 3 PLAQUETARIO DEL CASO 15 ANTES
Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

<i>Plasma rico en Plaquetas</i> <i>Plasma pobre en Plaquetas</i>	<i>Control</i> <i>Control</i>	<i>Control</i> <i>Paciente</i>	<i>Paciente</i> <i>Control</i>	<i>Paciente</i> <i>Paciente</i>
<i>Antes del tratamiento</i> <i>Quirúrgico</i>	45 <i>seg.</i>	70 <i>seg.</i>	70 <i>seg.</i>	120 <i>seg.</i>
<i>Después del tratamiento</i> <i>Quirúrgico</i>	36 <i>seg.</i>	35 <i>seg.</i>	33 <i>seg.</i>	37 <i>seg.</i>

Ninguno de los pacientes estudiados presentó manifestaciones hemorrágicas.

DISCUSION

En el estudio realizado se demuestra que las alteraciones de la coagulación se presentan frecuentemente en pacientes con cardiopatía congénita cianótica. La alteración más frecuente en nuestros casos fue la trombocitopenia, hallazgo reiteradamente reportado.^{8,9,10,16,20} La causa de la trombocitopenia en las cardiopatías congénitas cianóticas ha sido objeto de controversias, y aun actualmente, poco se conoce de su naturaleza íntima.

Aunque parece demostrado que la severidad de la policitemia, hipoxia y edad del paciente guardan una estrecha relación con la presencia de trombocitopenia,^{9,10,20} el mecanismo mediante el cual estos elementos influyen en su producción no ha sido aclarado. Para Ekert y col.⁸ la presencia de un hematócrito elevado determina la marginación de las plaquetas en los pequeños vasos sanguíneos, por lo que el conteo de plaquetas de la sangre total en estos pacientes no es un verdadero reflejo del pool de plaquetas circulantes.

Hartman¹⁴ en estudios de la médula ósea encontró megacariocitos abundantes, pero la producción de plaquetas estaba disminuida; sin embargo, esto no ha sido comprobado por estudios posteriores.⁹

Para algunos autores la trombocitopenia en estos casos no es más que una manifestación de un síndrome de CID, sugiriéndose el uso de la heparina en estos pacientes.^{5,6,17}

Posiblemente el aumento de la viscosidad sanguínea y la disminución del flujo en la microcirculación favorezcan la formación de trombos intravasculares. Sin embargo, en otros estudios realizados no se han encontrado evidencias de CID.^{8,9,16} En nuestro trabajo no encontramos hallazgos característicos de CID en ningún paciente. No es posible afirmar que la trombocitopenia sea siempre consecuencia de un síndrome de CID u otros mecanismos posiblemente relacionados con la hipoxia jueguen un papel importante en su producción, por lo tanto, no hay justificación para el uso indiscriminado de la heparina y su utilización debe estar supeditada a la comprobación de este proceso, mediante el laboratorio.

Es interesante la presencia de disminución de factor IX en 6 de nuestros casos. No tenemos una explicación clara para este fenómeno, pero en algunos de estos pacientes posiblemente estuvo en relación con disfunción hepática provocada por congestión e hipoxia mantenida. Una explicación similar podría darse para la disminución ligera de los factores II y VII encontrada en un caso. El niño que presentó cifras elevadas de fibrinógeno presentaba un proceso infeccioso concomitante.

Uno de nuestros enfermos presentó alteraciones importantes de la función

plaquetaria que se normalizaron después del tratamiento quirúrgico. Este hallazgo ha sido previamente reportado.^{8,9}

Nuestros pacientes no presentaron evidencias de fibrinólisis.

Parece que existen pocas dudas de que las alteraciones de la coagulación que se presentan en las cardiopatías congénitas cianóticas están muy estrechamente relacionadas con la hipoxia y la policitemia. Sin embargo, los mecanismos por los cuales se producen no han sido totalmente aclarados.

SUMMARY

Almagro, D. et al. *Changes of coagulation in cyanotic congenital heart disease*. Rev. Cub. Ped. 45: 1, 1973.

Studies on blood coagulation in 33 children bearing congenital heart disease, 12 with acyanotic heart disease and 21 with cyanotic heart disease, are presented. Results obtained from patients with acyanotic heart disease were normal. Changes of coagulation were observed in 66.6% of cyanotic patients. Thrombocytopenia was the most frequently found change. In 6 patients, a slight-to-moderate decrease of factor IX was found. A case, in addition to a slight decrease of factors V and IX, had significant changes of platelet function, which disappeared after the surgical treatment. Changes of coagulation were found to be closely related to the hematocrit rise and age of patients, which makes evident that maintained hypoxia may be significant in the development of these changes. Performed studies were not consistent with the presence of disseminated intravascular coagulation in patients studied.

RESUME

Almagro, D. et al. *Altérations de la coagulation en cardiopathies congénitales cyanotiques*. Rev. Cub. Péd. 45: 1, 1973.

On présente les études sur la coagulation sanguine chez 33 garçons porteurs de cardiopathies congénitales, 12 avec cardiopathie acyanotique et 21 avec cardiopathie cyanotique. Les résultats obtenus chez les patients avec cardiopathie acyanotique ont été normaux 66.6% des patients cyanotiques ont présenté altérations de la coagulation. La thrombocytopenie a été l'altération la plus fréquente. Chez 6 patients on a trouvé diminution de légère à modérée du facteur IX. Un cas, a présenté une légère diminution des facteurs V et IX, et d'importantes altérations de la fonction plaquettaire, disparaissant après le traitement chirurgical. On a constaté que les altérations de la coagulation étaient étroitement liées avec l'augmentation de l'hématocrite et l'âge des patients, mettant en évidence que l'hyposie maintenue peut être importante dans le développement de ces altérations. Les études faites n'ont pas été compatibles avec la présence de coagulation intravasculaire disséminée chez les patients étudiés.

РЕЗЮМЕ.

Алмагро Д., и др. Изменения свертывания крови при врожденных цианотических сердечных заболеваниях. Rev. Cub. Ped. 45: 1, 1973.

Представляется изучение свертывания крови у 33 детей с врожденными сердечными заболеваниями, 12 из них с нецианотическими заболеваниями и остальные 21 с цианотическими сердечными заболеваниями. У больных с нецианотическим типом получились нормальные результаты. Изменения свертывания крови были выявлены у 66,6% цианотических больных. Тромбоцитопения являлась самым частым обнаруженным изменением. У 6 больных отмечилось уменьшение фактора IX до умеренного состояния. В одном случае, кроме небольшого уменьшения факторов V и IX, отмечались значительные изменения функции пластинок. Изменения прекратились после хирургического лечения. Установилось, что изменения свертывания крови были в тесной связи с повышением гематокрита и с возрастом больных. В то же время делается очевидным, что продолженная гипоксия может играть важную роль в развитии этих изменений. Проведенные исследования были несовместимы с присутствием диссеминированного внутрисосудистого свертывания у изученных больных.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Alkajaersig, N., Fletcher, A. P. and Sherry, S.: The mechanism of clot dissolution by plasmin. J. Clin. Invest. 38: 1086, 1959.
- 2.—Biggs, R. and MacFarlane, R. G.: Treatment of haemophilia and other coagulation disorders. 1st. ed., Blackwell Scientific, Oxford, England, 1966.
- 3.—Brecher, G. and Cronkite, E. P.: Morphology and enumeration of human blood platelets. J. Appl. Physiol. 31: 365, 1950.
- 4.—Brodsky, I., Gill, D. N. and Lusch, Ch. J.: Fibrinolysis in congenital heart disease. Preoperative treatment with E-aminocaproic acid. Am. J. Clin. Pathol. 51: 51-57, 1969.
- 5.—Dennis, L. H., Stewart, J. L. and Conrad, M. E.: A consumption coagulation defect in congenital cyanotic heart disease and its treatment with heparin. J. Pediatr. 71: 407-410, 1967.
- 6.—Dennis, L. H., Stewart, J. L. and Conrad, M. E.: Heparin treatment of haemorrhagic diathesis in cyanotic congenital heart-disease. Lancet I: 1088-1089, 1967.
- 7.—Denson, K. W. E.: The specific assay of Prower-Stuart factor and factor VII. Acta Haematol. 25: 105, 1961.
- 8.—Ekert, H. and Gilchrist, G. S.: Coagulation studies in congenital heart disease. Lancet II: 280, 1968.
- 9.—Ekert, H., Gilchrist, G. S., Stanton, R. and Hammond, D.: Hemostasis in cyanotic congenital heart disease. J. Pediatr. 76: 221-230, 1970.
- 10.—Gross, S., Keefer, V. and Liebman, J.: The platelets in cyanotic congenital heart disease. Pediatrics. 42: 651-658, 1968.
- 11.—Hardisty, R. H. and Hutton, R. A.: The kaolin clotting time of platelet-rich plasma: A test of platelet factor 3 availability. Br. J. Haematol. II: 258, 1965.
- 12.—Hardisty, R. H. and Macpherson, J. C.: A one-stage factor VIII (antihemophilic globulin) assay and its use on venous and capillary plasma. Tromb. Diath. Haemorrh. 7: 215, 1962.
- 13.—Harter, H.: Die tromboelastographie: Eine methode zur physikalischen. Analyse des blutgerinnungsvorganges. Z. Gesamte Exp. Med. 117: 189, 1951.
- 14.—Hartman, R. C.: A hemorrhagic disorder occurring in patients with cyanotic congenital heart disease. Bull. Johns Hopkins Hosp. 91: 49, 1952.
- 15.—Jackson, D. P.: Hemorrhagic diathesis in patients with cyanotic congenital heart disease. Preoperative management. Ann. N.Y. Acad. Sci. 115: 235, 1964.
- 16.—Johnson, C., Abildgaard, C. F. and Schulman, I.: Absence of coagulation abnormalities in children with cyanotic congenital heart-disease. Lancet, II: 660-662, 1968.
- 17.—Komp, D. M. and Sparrow, A. W.: Plocythemia in cyanotic heart disease. A study of altered coagulation. J. Pediatr. 76: 231-236, 1970.
- 18.—Kontras, S. B., Sirak, H. D. and Newton, W. A.: Hematologic abnormalities in children with congenital heart disease. Jama, 195: 611-615, 1966.
- 19.—Merskey, C., Lalezari, P. and Johnson, A. J.: A rapid simple, sensitive method for measuring fibrinolytic split. Products in human serum. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 131: 871-875, 1969.

- 20.—Paul, M. H., Currimbhoy, Z., Miller, R. A. and Schulman, I.: Thrombocytopenia in cyanotic congenital heart disease. *Am. J. Dis. Child.* 102: 597 1961.
- 21.—Pechet, J.: Determinación específica del factor II (Protrombina) mediante una técnica en un tiempo. En *Tecantins: Coagulación de la sangre, hemorragia y trombosis*. Científico Médica, Barcelona, 175 pp. 1969.
- 22.—Quick, A. J.: Fisiología y patología de la hemostasis. 159 pp. Edición El Ateneo, 1952.
- 23.—Somerville, J., Lawson, M. and Edgill, M.: Postoperative haemorrhage and related abnormalities of blood coagulation in cyanotic congenital heart disease *Br. Heart. J.* 27: 440, 1965.
- 24.—Von Kaula, K. N. et al.: Preoperative correction of coagulation in tetralogy of Fallot. *Arch Surg.* 94: 107-111, 1967.