

Trastornos de agregación plaquetaria de segunda fase

Discusión de un caso

DR. ORLANDO QUESADA VARGAS*

DR. FERNANDO ATMETLLA**

DR. LUIS G. GÓLCHER ***

Introducción:

Los trastornos de funcionalidad plaquetaria han sido objeto de importantes y recientes revisiones bibliográficas (1, 7, 8, 9, 14, 18, 19). Es propósito de este trabajo presentar un caso de estos trastornos, más específicamente de un defecto de agregación de segunda fase, que por las características clínicas encontradas, y por ser el primer caso reportado en nuestro país que nosotros tengamos conocimiento, hemos considerado de interés práctico publicarlo y dar a su vez las pautas a seguir en estas disfuncionalidades plaquetarias. Se discute a manera de introducción el papel que desempeñan las plaquetas en el mecanismo general de la hemostasia, el principio de agregación plaquetaria y las pruebas para evaluarlo en la clínica, así como la clasificación actual de estos trastornos. De esta manera creemos facilitar enormemente la discusión en sí del caso.

Presentación del caso:

Paciente femenina de 24 años de edad, procedente de Nicaragua que refirió una historia de 3 años de "moretones" a repetición en los miembros inferiores sin previo trauma. Un año antes comenzó a notar manchas rojizas que no desaparecían con la presión, afectando la totalidad de los miembros y porción inferior del abdomen. A la edad de 12 años había tenido "púrpura" y sangrado genital profuso que ameritó cirugía ginecológica en su país de origen, sin poderse precisar el tipo de procedimiento realizado.

La historia familiar fue positiva por bocio tóxico y diabetes mellitus pero no por padecimientos hemorragíparos. Paludismo, rinitis alérgica se consignaron en sus antecedentes personales. Su historia ginecológica incluía un inicio de vida sexual 1½ años antes, gestas O. Sangrado vaginal 2 meses antes, que ameritó dilatación y curetaje en su país, sin diagnóstico histopatológico. Cesó el sangrado por 4 días para reiniciarlo hasta la fecha de estudio actual, 40 días después. Esta molestia se ha asociado en las últimas semanas a dolor abdominal intermitente, intenso, punzante, generalizado, pero de predominio en ambas fosas ilíacas. Por tal motivo la paciente había ingerido una gran variedad de medicamentos (incluyendo aspirina, diazepam, pirazolónicos).

* Sección de Medicina, Cátedra de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios y Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

** Cátedra de Hematología, Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios.

*** Servicio de Ginecología, Cátedra de Ginecología, Hospital San Juan de Dios y Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

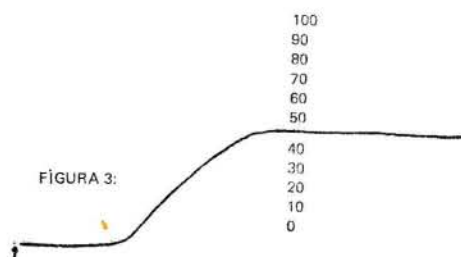
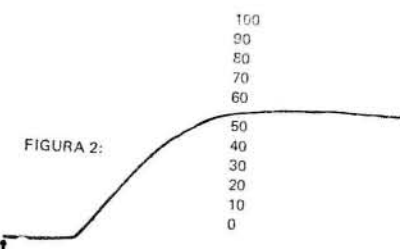
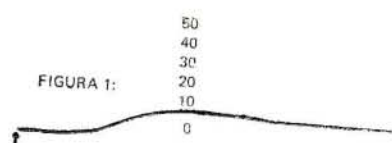


FIGURA Nº 1. No respuesta al colágeno

FIGURA Nº 2. Agregación primaria en respuesta a epinefrina.

FIGURA Nº 3. Agregación primaria en respuesta a ADP.

Refirió pérdida de 7 libras de peso en los últimos 2 meses, caída leve del cabello, moderada fotosensibilidad y un malestar vago difuso en los miembros inferiores no relacionados al esfuerzo. Negó rash, artritis, o fiebre.

El examen físico reveló una tensión arterial 90/60, pulso 70 X', temperatura de 36.8°C y respiraciones 16 X'. Se vieron extensas áreas equimóticas y numerosas manchas purpúricas localizadas en ambos muslos y algunas escasas en los brazos. Había dolor abdominal a la palpación profunda de ambos cuadrantes inferiores. El resto del examen fue negativo, incluyendo ausencia de otros brotes cutáneos, artropatías adenomegalias, hepatoesplenomegalia o dolor óseo. La exploración ginecológica reveló un útero en anteflexión forzada, con dolor a la movilización. Anexo derecho empastado y doloroso.

Los hallazgos positivos de laboratorio incluyeron un hematocrito de 32.5 ml/dl, hemoglobina 10.1 g/100 ml., 3.600.000 eritrocitos por mm³ con hipocromía + en el frotis. El hierro sérico fue de 74 mcgs/dl y la CFFe 390 ucgs/dl. Los reticulocitos en 2% y la electroforesis de hemoglobina normal. Fueron normales o negativos: leucograma, conteo y morfología de plaquetas, velocidad de eritrosedimentación, anticuerpos antinucleares (latex), 3 preparaciones por fenómeno LE, proteínas séricas e inmunolectroforesis de proteínas séricas, VDRL, nitrógeno uréico, glicemia, colesterol, calcemia, sodio, potasio, CO₂, cloruros, bilirrubinas, creatinina, fosfatasa alcalina, tiroxina total, transaminasa glutámico pirúvica, heces por parásitos, fibrinógeno, tiempo sangrado, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo protrombina, productos de degradación de fibrinógeno y urianálisis. El PaP fue clase I con índice hormonal: 0/30/70.

La placa de tórax fue normal. Una médula ósea fue reportada normal con una relación mielóide/eritroide de aproximadamente 3.2:1. Los megacariocitos estaban presentes en número y morfología normal. Tinción de hemosiderina positiva +. La biopsia de médula ósea reveló normocelularidad. La maduración eritroide y mielóide era normal así como los megacariocitos en número y morfología. No había granuloma, fibrosis o infiltración maligna.

Una biopsia de endometrio se reportó proliferativo 25 días después de haber cesado el sangrado vaginal y reiniciado 6 días antes de la biopsia. La paciente fue referida a Houston, E.E.U.U., para evaluación y estudios de agregación plaquetaria. Estos se realizaron 30 días después de abstinencia de todo medicamento y se muestran en las figuras 1 a 3 en las que se demuestra un trastorno en la segunda fase de agregación plaquetaria. (Estudios gentilmente realizados por Dr. Norman Berkman en el Zimmermann Medical Clinic en Houston, Texas, EE.UU.). Como puede apreciarse no hubo respuesta a colágeno y se nota sólo la primera fase de agregación en respuesta a ADP y epinefrina.

Discusión:

a) Papel de las plaquetas en la hemostasis.

Hemos considerado de importancia hacer un breve resumen introductorio revisando el papel de las plaquetas en la hemos-

tasia, con la finalidad de poder comprender mejor las alteraciones funcionales que ellas pueden presentar.

El desarrollo de un tapón hemostático plaquetario se puede dividir arbitrariamente en cuatro etapas: adhesividad, liberación, agregación y consolidación. Las plaquetas circulan en la sangre corrientemente como discos redondos que no se adhieren entre sí, ni al endotelio normal. Sus propiedades biológicas específicas radican en los cambios que suceden cuando se rompe el endotelio. En estas circunstancias las plaquetas se adhieren a una gran variedad de sustancias subendoteliales entre las cuales destacan colágeno, microfibrillas y membrana basal (1, 16, 18, 19). Esta fase de adhesión es seguida por la liberación de los componentes plaquetarios almacenados. Entre ellos se libera ADP, el cual es uno de los fundamentales ya que promueve la agregación de las plaquetas. Este ADP hace que nuevas plaquetas se peguen a aquellas ya adheridas, estas nuevas a su vez liberan más ADP con lo cual el tapón plaquetario va creciendo y llega a constituir la primera línea de defensa hemostática. El proceso por el cual las plaquetas liberan ADP y otras sustancias localizadas en sus gránulos mientras conservan sustancias existentes en el citoplasma recibe el nombre de "reacción de liberación", y es similar en algunos aspectos al mecanismo secretorio de las glándulas endocrinas (16).

Posteriormente el factor 3 plaquetario se hace disponible y junto con el colágeno inicia el mecanismo intrínseco de coagulación. La tromboplastina tisular inicia el mecanismo extrínseco y como resultado de ambos mecanismos se genera trombina la cual consolida el tapón plaquetario, al estimular aún más las reacciones de liberación y agregación plaquetaria. Además coagula el fibrinógeno plasmático con lo cual la fibrina formada refuerza el tapón plaquetario especialmente en su periferie haciéndolo impermeable (21). Por lo tanto la formación de fibrina es el evento final de la hemostasia primaria. Las fases iniciales (vasoconstricción y los descritos cambios plaquetarios) pueden llevarse a cabo normalmente en pacientes anticoagulados o con desórdenes en la coagulación (7), lo cual nos da una idea de la primordial importancia que tiene, principalmente la agregación plaquetaria, en el mecanismo hemostático.

b) Principio de agregación plaquetaria:

Poco tiempo después de conocerse los efectos del ADP sobre las plaquetas, Born (3), ideó un método para medir la agregación de ellas, basado en la observación de que el grado de agregación que se lleva a cabo en un plasma rico en plaquetas se refleja por un aumento proporcional en la transmisión de la luz a través del plasma. Así un plasma rico en plaquetas es puesto en un recipiente a través del cual pasa una fuente constante de luz, a una determinada temperatura y con un movimiento plaquetario regulado. Los cambios en la transmisión de la luz al reaccionar las plaquetas con agentes agregantes específicos se ponen de manifiesto por un nefelómetro y se inscriben mediante un registrador (11).

La agregación plaquetaria puede ser inducida por muchos agentes (18, 19), sin embargo cuatro son considerados los de más valor práctico en el laboratorio clínico (1), éstos son: el colágeno, la epinefrina, el adenosin difosfato (ADP) y la ristocetina.

El colágeno (1, 7, 8, 9, 16, 18, 19), es uno de los componentes subendoteliales que reaccionan en vivo induciendo adhesividad plaquetaria y posteriormente agregación de las mismas. Las suspensiones de colágeno se preparan de tendón y se pueden obtener comercialmente. Una dilución de esta suspensión se agrega a una alícuota del plasma del paciente rico en plaquetas, induciéndole una agregación plaquetaria que ocurre en una sola onda después de una breve demora y que depende de la liberación del ADP endógeno por las plaquetas. Por lo tanto la agregación inducida por colágeno es una medida indirecta de la liberación del ADP por las plaquetas y de la habilidad de ellas de agregarse en respuesta a ADP.

La Epinefrina (1, 7, 8, 9, 16, 18, 19), tiene un efecto directo sobre las plaquetas, induciendo una agregación primaria inmediata. Si se ejecuta la prueba a 37°C y a determinada concentración, también puede inducir a igual que el ADP una segunda fase de agregación causada por la liberación del ADP intraplaquetario. Por lo tanto se puede usar ya sea para determinar una anomalía en la respuesta primaria o bien si se realiza bajo las otras condiciones para detectar un defecto en la liberación y en la habilidad de las plaquetas de responder al ADP.

El Adenosin Difosfato: (1, 7, 8, 9, 16, 18, 19), cuando se agrega a un plasma rico en plaquetas produce una agregación plaquetaria directa e inmediata, y, dependiendo de la concentración de ADP usado se puede obtener una segunda fase de agregación debida a la liberación del ADP intraplaquetario. Su interpretación sería semejante a la descrita anteriormente para el uso de la epinefrina.

La Ristocetina (1), es un antibiótico cuyo uso terapéutico fue discontinuado por producir trombocitopenia. Es un potente agente de agregación plaquetaria. Su modo de acción es distinto de los agentes descritos previamente. Para que pueda producir la agregación plaquetaria necesita estar presente en el plasma del paciente, el llamado factor Von Willebrand, factor ausente en la enfermedad del mismo nombre (15). Por lo tanto sirve para el diagnóstico de esta entidad, aunque no es específica para ella, ya que en el síndrome de Bernard Soulier, también se obtiene una respuesta anormal a la agregación inducida por ristocetina (18).

Además de estas pruebas de agregación plaquetaria (agregometría), existen otras determinaciones que ayudan en el diagnóstico y en la diferenciación de los trastornos funcionales de las plaquetas, entre las cuales se incluyen: el tiempo de sangrado, la adhesividad plaquetaria (mejor llamada prueba de retención plaquetaria), prueba del torniquete, retracción del coágulo, disponibilidad de factor 3 plaquetario, conteo de plaquetas y, la capilaroscopia (2, 11, 16), determinación de liberación de serotonina C_{14} , determinación de la actividad del factor de von Willebrand. Desafortunadamente, ninguna de estas pruebas correlaciona bien con la importancia clínica de los desórdenes plaquetarios. Solo el bien conocido tiempo de sangrado parece predecir la posibilidad de sangrado excesivo (6).

c) *Clasificación:* (1, 16, 18).

Modernamente estos trastornos se clasifican en:

- 1) Defectos en la adhesividad plaquetaria; en donde están incluidas por una parte la enfermedad de von Willebrand con sus características clínicas y de laboratorio bien definidas y el síndrome de Bernard-Soulier (plaquetas gigantes). Ambas entidades se caracterizan entre otras cosas porque sus plaquetas no se agre-

gan en presencia del antibiótico Ristocetina como sucede con las plaquetas normales.

- 2) Defectos en la primera fase de agregación: en donde tenemos típicamente la trombostenia de Glanzmann, en donde las plaquetas de estos pacientes no se agregan en presencia de ADP, epinefrina, trombina o colágeno. Estas plaquetas son capaces de liberar su ADP, pero no se agregan en presencia de él.
- 3) Defecto en la liberación. Anormalidad en la segunda fase de agregación. Este es un grupo grande y heterogéneo caracterizado porque las plaquetas no pueden liberar su ADP endógeno al ponerse en contacto con colágeno. Como es bien sabido, el ADP desempeña un papel primordial en la agregación de plaquetas. Normalmente existe grandes cantidades de ADP en ellas y cuando éstas son estimuladas por el colágeno, una parte de este ADP endógeno localizado en gránulos de almacenamiento es expulsado de las plaquetas hacia el líquido extracelular, con lo cual se origina la agregación mencionada.

Las plaquetas de los pacientes de este grupo se agregan en presencia de ADP, pero su problema estriba en que no lo pueden liberar, por lo tanto en el agregómetro se va a observar una respuesta primaria al ADP y epinefrina sin la formación de la segunda fase de agregación ni la respuesta a colágeno, ya que ambas condiciones dependen de la liberación del ADP endógeno (1, 16, 18). Dentro de este grupo existen dos grandes tipos de defectos: el primero de estos consiste en una deficiencia en el ADP del "pool" de almacenamiento, el cual está presente en los gránulos densos de las plaquetas, ADP que es responsable una vez que ha sido liberado de que ocurra la segunda fase de agregación (1, 18, 19). Este se conoce con el nombre de enfermedad del "pool de almacenamiento" la cual es muy infrecuente y se ha reportado tal y como se describe en recientes revisiones (1, 14, 18), en algunos pacientes que difieren fundamentalmente en su enfermedad básica, tales como asociado con el síndrome de Wiscott-Aldrich, en algunos con el síndrome de Hermansky-Pudlak (albinismo con depósitos ceroides en macrófagos de

médula ósea), en dos casos de trombocitopenia congénita asociada con ausencia de radio y en un grupo familiar en donde el desorden se heredó con carácter autosómico dominante.

En el otro tipo, el ADP intraplaquetario está presente en cantidades normales, pero está alterado su mecanismo de liberación. Este es el llamado "defecto semejante a la aspirina" (18, 19), y sirve de modelo para las anomalías de liberación. Se presenta más corrientemente en sujetos normales que ingieren aspirina (10, 20), pero también se ha observado en pacientes con sangrado idiopáticos (18). En estos últimos el tipo de defecto o defectos en la reacción de liberación plaquetaria no ha sido establecido. En el caso de la aspirina se ha profundizado más y parece que inhibe específicamente la ciclo-oxigenasa que convierte el ácido araquidónico en LASS (sustancia lábil que estimula la agregación), endoperóxido que estimula la reacción de liberación (12, 19). Este efecto explica probablemente como la aspirina inhibe la agregación plaquetaria. Se sabe además que dosis tan bajas como 150 mgrs. inhiben esta reacción de liberación por unos 6 días (vida media plaquetaria) (10), y, existiendo una cantidad grande de medicamentos comerciales, de uso indiscriminado que contienen aspirina (13), nos podemos dar una idea de lo frecuente con que las personas pueden presentar este tipo de alteración plaquetaria que generalmente pasa desapercibida mientras no sea sometida a una intervención quirúrgica (11).

d) *Diagnóstico diferencial de nuestra paciente:*

Nuestro caso se caracteriza básicamente por: púrpura y equimosis desde los 12 años de edad, sangrado genital anormal demostrándose en una ocasión ciclo anovulatorio, exposición a diversas drogas y un trastorno en la segunda fase de la agregación plaquetaria. En otras palabras la agregación directa es normal viéndose afectada la fase que depende de la disponibilidad y liberación adecuada del ADP intraplaquetario.

Trastornos de la fase bioquímica de la coagulación se descartan en base a las pruebas de coagulación normales.

Como ya hemos mencionado los desórdenes mayores cualitativos y hereditarios en la función plaquetaria son básicamente cua-

tro. Tres de ellas, trombostenia de Glanzmann, síndrome de plaquetas gigantes de Bernard Soulier y la enfermedad de von Willebrand pueden descartarse por cursar las dos últimas con una segunda fase de agregación normal y la trombostenia de Glanzmann que aunque puede cursar con una segunda fase de agregación anormal tampoco reacciona a estímulos directos (primera fase) aunque si agrega con ristocetina. Nos queda únicamente el cuarto grupo en que se incluyen los defectos de la reacción de liberación, subdividida en las variantes mencionadas de deficiencia del "pool de almacenamiento" y de anomalías en el mecanismo en sí de liberación. Aunque estos trastornos hereditarios son muy raros y se asocian a historia leve de sangrado, ellas pueden ser responsables de sangrado serio, durante cirugía o precipitado por drogas que exageren el desorden (1). De este trastorno de liberación caracterizado por una primera agregación normal y una segunda ausente, como sucedió en nuestra paciente nos referimos un poco más extensamente.

Del tipo caracterizado por una deficiencia de ADP en el "pool de almacenamiento" ya hemos mencionado que es muy raro y que se ha visto asociado a una serie de síndromes clínicos no relacionados entre sí y en nada semejante a nuestro caso. Se ha descrito asociado al síndrome de Wiskott-Aldrich (trastornos inmunológicos, trombocitopenia y eczema), al síndrome de Hermansky-Pudlach (albinismo oculocutáneo) y a otros trastornos hereditarios sumamente infrecuentes incluyendo la anomalía de May Heglín, el síndrome de plaquetas grises, la trombocitopenia macrotrombopática, la afibrinogenia hereditaria, la trombocitopenia y ausencia del radio, desórdenes varios del tejido conectivo (Ehlers Danlas, osteogénesis imperfecta, síndrome de Marfan). En estos casos se presentan además del trastorno de agregación, alteración en la morfología o el número de plaquetas y o rasgos clínicos característicos de cada entidad (14, 19). El agregómetro por si solo no puede diferenciar este grupo de anomalía en el pool de almacenamiento del defecto intrínseco de liberación. La disminución de los nucleótidos de adenina del "pool de almacenamiento" se demuestra de la mejor manera mediante la incubación de plaquetas marcadas con (H) o con (C)-adenina (4). Estas plaquetas de estos pacientes pueden ser deficientes en el contenido de calcio y serotonina (5, 17). El defecto básico en esta condición parece ser

un trastorno en el almacenamiento de ADP en los gránulos densos permitiendo una mayor relación de ATP:ADP en estos gránulos lo que es contrario a la situación normal. La tendencia hemorrágica en los síndromes con trastorno en el pool de almacenamiento es muy variable.

El otro tipo de trastorno que afecta básicamente la segunda fase de agregación plaquetaria como en nuestro caso es en el que está alterado el mecanismo de liberación, conservando normales la cantidad de ADP intraplaquetario. Esta variedad llamada defecto similar a la aspirina ha sido observada en sujetos con desórdenes de sangrado idiopático (19). La mayoría de los casos, sin embargo, se ha visto en pacientes que han ingerido aspirina. Ninguno de los constituyentes de los gránulos densos (ADP, ATP y serotonina) son liberados, explicándose así la falta de agregación inducida por colágeno y las respuestas de segunda fase de agregación. En algunos pacientes, la aspirina parece exagerar el trastorno hemostático sugiriendo mecanismos diferentes (19).

Como es de notar nuestra paciente posee hallazgos compatibles con estos dos tipos de trastorno de función plaquetaria. Es posible que su diátesis se haya hecho presente al ingerir drogas que exageran un trastorno de fondo ya que sus pruebas de agregación se hicieron en condiciones basales y los sangrados anormales se han visto asociados a drogas potencialmente capaces de exagerar este fenómeno.

Sin embargo diferenciar entre un desorden puro de liberación de nucleótidos y un defecto de almacenamiento mediante la cuantificación de los mismos, no está al alcance del laboratorio clínico-hematológico general.

En todo trastorno de funcionalidad plaquetaria y específicamente en los de agregación uno debe descartar un trastorno adquirido. La lista es muy numerosa e incluye las siguientes condiciones (1, 14):

- 1—hematológicas (estados mieloproliferativos, leucemia, preleucemia, anemia megaloblástica, púrpura trombótica trombocitopénica, trombocitopenia inmune, crisis drepanocíticas, después de hemólisis intravascular con o sin coagulación intravascular diseminada.

2—disproteïnemia y macroglobulinemia.

3—estados alérgicos

4—cardiopatía congénita

5—hipotiroidismo

6—insuficiencia hepática

7—uremia

8—escorbuto

9—infecciones virales

10—lesión térmica

11—cirugía, shock; posterior a uso de bomba de circulación extracorpórea

12—stress emocional

Ninguna de estas condiciones estaban presentes en nuestro caso y por lo tanto se pueden descartar.

Finalmente cabe mencionar el importante capítulo de los trastornos de funcionalidad plaquetaria secundarios a drogas. La lista de fármacos que afectan estos parámetros va cada día en aumento (13). Es imprescindible revisar estas listas y suspender todo fármaco antes de evaluar un paciente por trastorno de agregación. Se aconseja suspender toda droga con un mínimo de 10 días previo al examen (1). Las relaciones intrínsecas entre cada droga y el trastorno funcional que ocasionan no son claras. Parece justo discontinuar estos fármacos previo a un acto quirúrgico si el paciente se sabe es portador de un problema de hemostasis. Un resumen sacado de revisiones recientes en este tema incluye las siguientes drogas:

- 1) penicilinas: carbenicilina y penicilina G
- 2) analgésicos - antiinflamatorios: aspirina, fenilbutazone e indometacina (pero no salicilato sódico, acetaminofeno, codeína o propoxifeno).
- 3) tíclicos (clorpromazina y prometazina).
- 4) anestésicos volátiles (halotano, metoxifluorano, eterdietílico, óxido nitroso, ciclopropano).
- 5) alcohol etílico
- 6) varios: guayacolato de glicerilo, furosemide, cloroquina, hidroxicloroquina, clofibrato, dextrán, fenotiazina, atropina,

anestésicos locales, azatioprina, barbitúricos, colchicina, dipiridamole, trinitrato de glicerilo, heparina, meclofenamato, metilxantina, papaverina, sulfinpirazona, vincristina, nitrofuradantina.

7) antihistamínicos.

Nuestra paciente había estado expuesta a varios de estos fármacos y es interesante resaltar el hecho de que los sangrados anormales tuvieron relación cronológica con la exposición a estas drogas posiblemente exacerbando un defecto de agregación idiopático.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ARKEL, Y.S.:
Evaluation of platelet aggregation in disorders of hemostasis. *Med. Clin. of North America* 60: 881, 1976.
- 2.—BELLO, A., DORANTES, S., ZAMUDIO, MA. E., ALVAREZ E., KILLNER, M.S.:
El problema clínico de las enfermedades hemorrágicas hereditarias que evolucionan con tiempo de sangrado prolongado. *Bol. Med. Hosp. Infant.* 32: 227, 1975.
- 3.—BORN, G.V.R.:
Agregation of blood platelets by ADP and its reversal. *Nature* 194:927, 1962.
- 4.—HIRSH, J., DOBRY, J.C.G.:
Platelet function in health and disease. *Prog. Hematol* 7: 185, 1971.
- 5.—LAGES, B., SCRUTTON, H.C., HOLMESH, H.:
Metal ion content of gel filtered platelet from patients with storage pool disease. *Blood* 45: 119, 1975.
- 6.—LEVINE, P.H.:
Platelet-function test: Predictive value. *Editorial. New Eng. J. Med.* 292: 1346, 1975.
- 7.—MARCUS, A.J.:
Platelet function (first of three parts). *New Eng. J. Med.* 280: 1213, 1969.
- 8.—MARCUS, A.J.:
Platelet function (Second of three parts). *New Eng. J. Med.* 280:1278, 1969.
- 9.—MARCUS, A.J.: Platelet function (Third of three parts). *New Eng. J. Med.* 280: 1330, 1969.
- 10.—O'BRIEN, J.R.:
Aspirin and platelet aggregation. *Lancet* 1: 204, 1968.
- 11.—ROSSI, E.C. AND GREEN, D.:
Trastornos de la función de las plaquetas. *Clin. Med. Nort.* 35, 1972.
- 12.—SMITH, J.B., INGERMAN, C., KOCSIS, J.J., SILVER, M.J.:
Formation of intermediate in Prostaglandin biosynthesis and its association with the platelet release reaction. *J. of Clin. Invest.* 53: 1468, 1974.
- 13.—SOLOWAY, H.B.:
Drug-induced bleeding. *Am. J. Clin. Pathol.* 61: 622, 1974.
- 14.—STUART, M.J.:
Inherited defects of platelet function: *Sem. Hemat.* 12(3): 233, 1975.
- 15.—SULTAN, Y., SIMEON, J., CAEN, J.P.:
Electrophoretic heterogeneity of normal factor VIII/von Willebrand protein, and abnormal electrophoretic mobility in patients with von Willebrand disease. *J. Lab. Clin. Med.* 87(2): 185, 1976.
- 16.—Weiss, H.J.:
Trastornos hemorrágicos debidos a función anormal de las plaquetas. *Clin. Med. Nort.* 517, 1973.
- 17.—WEISS, H.J., TSCHOPP, T.B., ROGERS, J.:
Studies of platelet 5-hidroxytryptamine (serotonin) in storage pool disease and albinism. *J. Clin. Invest.* 54: 421, 1974.
- 18.—WEISS, H.J.:
Platelet physiology and abnormalities of platelet function. *New Eng. J. Med. Parts 1,* 293: 531, 1975.
- 19.—WEISS, H.J.:
Platelet physiology and abnormalities of platelet function. *New Eng. J. Med. Part 2;* 293: 580, 1975.
- 20.—ZUCKER, M.B. AND PETERSON, J.:
Inhibition of Adenosine Diphosphate-Induced secondary aggregation and other platelet functions of acetylsalicylic acid ingestion. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 127: 547, 1968.
- 21.—ZUCKER, M.B.:
Platelet function. En: Williams, Beuther, Erslev, Rundles. *Hematology.* Cap. 122. McGraw-Hill Book Company, A Blakiston Publication XXIV + 1480 pp., 1972.