DEFECTO CONGENITO DE LOS FACTORES II, VII Y X

Rafael Jiménez Bonilla *, *Juan Manuel Carrillo* *

RESUMEN

Se analizan las principales características clínicas y de laboratorio de las deficiencias aisladas y combinadas de los factores II, VII y X.
Se señala la importancia del uso de diferentes reactivos y metodologías para poderlos clasificar, sobre todo las variantes, debido a que en estos casos se presentan niveles inmunológicos normales con niveles disminuidos de actividad funcional o coagulante.
Se discute brevemente el diagnóstico diferencial de estos trastornos, así como se esbozan algunas pautas para el manejo del paciente con estas complicaciones hemorrágicas hereditarias. [Rev. Cost. Cienc. Med. 1987; 8(2):81-87].

INTRODUCCION

Los desordenes congénitos de los factores de coagulación II (protrombina), VII (proconvertina y X (Stuart-Prower) a pesar de ser deficiencias poco frecuentes, han recibido considerable atención en años recientes
Las primeras deficiencias de estos factores fueron reportadas hace cerca de 40 años: Quick identificó la carencia de protrombina en 1947 (27), Alexander y colaboradores la de factor VII en 1951 (1), y Telfer y colaboradores la de factor X en 1956 (30).
A partir de esas publicaciones, han aparecido en la literatura médica muchos otros casos, pero el aspecto esencial en el estudio y comprensión de estos desórdenes, fue la introducción de antisueros especificos, que hizo posible la caracterización de defectos cualitativos por alteración en la función de estas proteínas (22).
Todos estos factores son sintetizados en el hígado, requieren vitamina K para fijar calcio y convertirse en formas activas, poseen acción de serino proteasas, son deprimidos por los anticoagulantes orales y son adsorbidos del plasma por el hidróxido de aluminio y el sulfato de bario (2), Estas propiedades las comparten con el factor IX, el cual no se discutirá aquí, debido a que la deficiencia congénita de esta proteína tiene una frecuencia muy alta con relación a los factores analizados en este articulo. Existen buenas revisiones sobre ese tema (24).
El peso molecular de la protrombina es de 72.000 A, el del factor VII de 63.000 A, y el del factor X 55.000 A (2), variando en concentraciones plasmáticas de 10 mg/dl, de 0.1 mg/dl y 1 mg/dl respectivamente (6).

* Laboratorio de Investigación, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Universidad de Costa Rica — San José, Costa Rica.

FRECUENCIA

La frecuencia mundial de la deficiencia congénita de estos factores es realmente muy baja y difícil de establecer.
Dorantes (5) reporta que entre las enfermedades hemorrágicas hereditarias de niños mexicanos, se encontró un 1 .4 por ciento de deficiencia del factor X. un 0.4 por ciento de deficiencia de factor VII y no se observó la deficiencia de factor II. Por lo tanto, en esa serie se presentó aproximadamente 1 caso de deficiencia de los factores que estamos analizando (II, VII, X), por cada 40 casos de deficiencia de los factores VIII o IX. Girolami y colaboradores en una revisión reciente de la literatura (6), encontraron que hasta 1985 se han reportado 42 casos de deficiencia de factor II, 150 de factor VII, 40 de factor X y 20 casos de deficiencia combinada de factores VII y VIII. Esto hace que los defectos congénitos de los factores II, VII y X sean los más raros de las enfermedades hemorrágicas hereditarias.

DEFICIENCIA DE FACTOR II

Hipoprotrombinemia: Se denomina así la carencia real de la molécula de protrombina, que junto con la deficiencia verdadera del factor X, son los defectos de más baja incidencia. En la literatura mundial, sólo se han reportado 25 casos, siendo su transmisión autosómica recesiva (7).
Debido a que la vida media biológica de la molécula de protrombina es larga (aproximadamente 5 días), los niveles para mantener una hemostasia normal (40 por ciento o más de este factor) se obtienen fácilmente (19).
En el paciente con hipoprotrombinemia, las manifestaciones de sangrado son muy variables, desde el heterocigoto sin problemas de sangrado, hasta los casos homocigotos con diátesis hemorrágica severa que pueden recordar la hemofilia, con sangrado espontáneo o postraumá-

tico, por el cordón umbilical, hematuria, menorragia, sangrado intracraneano, gastrointestinal e incluso hemartrosis (6,23,29). Probablemente la severidad del sangrado depende de a magnitud del defecto de este factor (19).
En estos casos, tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial (TTP), se encuentran desde ligera hasta marcadamente alterados (29) y el diagnóstico confirmatorio de basa en la cuantificación del factor II por métodos biológicos (6,20) o inmunológicos (8), encontrándose una correlación adecuada (menos del 15 por ciento de variación) entre ambos métodos (6).
Los homocigotos presentan niveles de factor II tan bajos como 2 por ciento, aunque su promedio es cerca de 10 por ciento (6) y en los heterocígotos es cercano al 50 por ciento (7).

Disprotrombinemias: Las disprotrombinemias se caracterizan por presentar un nivel bajo de factor biológico o funcional con relación a un valor normal o más elevado de factor II inmunológico (8, 23).
Este problema se ha reportado por lo menos en 17 familias y la transmisión hereditaria es parecida a la disminución real de protrombina, presentándose casos de homocigotos y heterocigotos dobles o compuestos (6, 8, 22).
Las disprotrombinemias congénitas descritas hasta la fecha se denominan: Barcelona, Bruselas, Cardeza, Madrid, Metz, Molise, Padua, Quick, Houston, Denver, Birminham, Gainsville, San Juan I y II, Perijá, Clamart y Mexico City (6, 9, 18, 22, 25, 28, 31, 32).
El cuadro clínico es variable y por lo general más leve que los casos de deficiencia verdadera.
Las pruebas de laboratorio demuestran una prolongación del tiempo de protrombina y de tromboplastina parcial, y el diagnóstico específico se logra al encontrar una discrepancia entre el grado de actividad, y el nivel antigénico de la molécula de protrombina (6, 23, 25). En los casos de doble heterocigoto el nivel antigénico puede ser aproximadamente el 50 por ciento del valor normal (9).
Para el análisis de la actividad biológica de la protrombina, pueden usarse métodos coagulantes de uno o dos pasos (20), o pruebas más modernas que usan sustratos cromogénicos (8). Estos últimos deben utilizarse con cuidado, debido a que en algunas disprotrombinemias pueden darse valores cercanos al 100 por ciento, mientras que con los métodos coagulantes se obtienen valores próximos al 50 por ciento (8).

Para el manejo de esta deficiencia, se utilizan concentrados de los factores K dependientes o plasma, en cantidades necesarias para mantener niveles de protrombina cercanos al 40 por ciento de actividad. La protrombina es muy estable en sangre almacenada y prácticamente no disminuye en el plasma almacenado durante 42 días (23).
Debido al riesgo de transmitir enfermedades infecciosas, los concentrados del complejo protrombínico deben usarse solamente cuando se requieran grandes cantidades de este factor, en caso contrario siempre debe utilizarse plasma de un solo donador (23).

DEFICIENCIA DE FACTOR VII

Hipoproconvertinemia: La deficiencia real del factor Vil, constituye el más frecuente de los trastornos que se están analizando, reportándose hasta la fecha cerca de 120 casos en la literatura.
Su transmisión hereditaria es autosómica recesiva (6).
El nivel de factor VII en los homocigotos se encuentra en valores cercanos al 10 por ciento y en los heterocigotos entre 40 por ciento y 60 por ciento (6).
Debido a que la vida media *in vivo* de este factor es apenas de 4 a 6 horas, en algunos casos severos es difícil mantener una hemostasia normal (5-10 por ciento de factor VII) (19).
Las manifestaciones clínicas son variables y no guardan relación con el nivel de factor VII obtenido en el laboratorio. El sangrado parece presentarse sólo en homocigotos (17), muchos de los cuales no sangran aun después de traumatismo o cirugía (15).
Se describe sangrado espontáneo p postraumático, genitourinario gastrointestinal y puede presentarse hemartrosis (6).
Algunos han reportado que en estos pacientes existe susceptibilidad aumentada a los fenómenos tromboembólicos (15-17).
Los hallazgos de laboratorio muestran TP prolongado (que corrige con suero normal), TTP y tiempo de Stypven normales. Esta última prueba utiliza veneno de la víbora de Russell y se usó para distinguir las deficiencias de los factores VII y X. Actualmente sabemos que no ayuda a diferenciar la variante del factor X Friuli, que presenta tiempo de Stypven normal (10). Un aspecto de gran importancia es que todos los pacientes deben ser evaluados utilizando diferentes tromboplastinas.
Hasta la fecha se han reportado 20 casos con

CUADRO 1

NIVELES DE FACTOR VII EN LAS DISPROCONVERTINEMIAS UTILIZANDO DIFERENTES TROMBOPLASTINAS (6)

Variante	Métodos coagulantes			Método inmunológico
	Cerebro conejo	Cerebro o placenta humana	Cerebro buey	
Verona	20 %	20 %	45 %	50 %
Padua	10 %	45 %	100 %	100%
$Padua_2$	40 %	40 %	20%	50 %

deficiencia de factor VII asociada al síndrome de Dubin-Johnson (21).

Disproconvertinemias: Aproximadamente 30 casos de deficiencia de factor VII presentan un exceso definitivo de factor VII antigénico en relación con la actividad biológica del mismo (6). Actualmente se han reportado tres tipos de variantes del factor VII: Padua en pacientes homocigotos y heterocigotos, Verona y $Padua_2$ en heterocigotos dobles y sencillos (11, 12, 13).

El cuadro clínico en estos casos se caracteriza por una diátesis hemorrágica leve, con epistaxis, facilidad de hacer pequeños hematomas y ligero sangrado postraumático (11, 12, 13).

En el laboratorio el factor VII se puede evaluar por métodos coagulantes, inmunológicos, radioinmunoensayo.

El TP y la cuantificación del VII dependen del tipo de tromboplastina utilizada, debido a que algunas de estas variantes reaccionan en forma distinta con las diferentes tromboplastinas, lo cual nos demuestra que la reacción entre el factor VII y la tromboplastina tisular es más compleja de lo que se suponía (6, 22). Como se observa en el Cuadro I, el factor VII Verona da valores más elevados con tromboplastina de cerebro de buey, la variante Padua tiene una ausencia de respuesta con tromboplastina de cerebro de conejo y la variante $Padua_2$ es la única que tiene una mala respuesta con tromboplastina de cerebro de buey. Debido a estos resultados es que se hace indispensable estudiar estos pacientes con diferentes tipos de tromboplastinas.

Para el manejo de los diversos tipos de deficiencia de factor VII, se utiliza plasma o concentrados del complejo protrombínico, pues algunos de ellos contienen factor VII aunque la mayoría no, sin embargo el uso de estos concentrados debe evitarse ya que están asociados con una alta incidencia de hepatitis no A no B (6).

DEFICIENCIA DE FACTOR X

Deficiencia verdadera: Esta deficiencia es junto con la del factor II, la más rara de los desórdenes congénitos de la coagulación, reportándose a la fecha aproximadamente 25 casos (6). La transmisión es autosómica recesiva (6).

La vida media de esta proteína *in vivo* es de 2 a 3 días, por lo que no es difícil obtener un nivel hemostático en estos casos (40-50 por ciento de factor X) (19).

Las manifestaciones clínicas incluyen epistaxis, facilidad de hacer hematomas, sangrado gastrointestinal y postraumático, reportándose también presencia de hemartrosis. Los heterocigotos pueden presentar aumento de sangrado después de cirugía. Los principales hallazgos de laboratorio son TP y TTP prolongados, que corrigen con suero pero no con plasma adsorbido, siendo este patrón válido para todos los casos de deficiencia de factor X, excepto para los casos de Bertina y colaboradores (3), Factor X Padua y Parkin y colaboradores (26) en los cuales se encuentra un TTP normal en los dos primeros y un TP normal en el tercero. Anteriormente se conside-

CUADRO 2

HALLAZGOS DE LABORATORIO EN LAS DEFICIENCIAS DE FACTOR X

Deficiencia	Factor X coagulante				Factor X antigénico	Nomenclatura
	Trombo plastina	VVR-Cefalina	Cefalina	Cromo-génico		
Stuart*	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	X_-
Prower	bajo	bajo	bajo	?	normal	X_+
Misceláneos	bajo	bajo	bajo	?		X_{red}
X Friuli	bajo	normal	bajo	bajo	normal	X_+ Friuli
X Padua	bajo	normal	normal	bajo	normal	X_+ Padua
X Melbourne	normal	normal	bajo	?	normal	X_+ Melbourne

* Deficiencia real; VVR: Veneno de víbora de Russell.

raba que el tiempo de Stypven servía para diferenciar entre las deficiencias del factor VII y del X, pero algunas variantes del factor X presentan este tiempo normal (6, 10).

La cuantificación del factor X se puede realizar mediante métodos que utilizan como activador la cefalina, la tromboplastina de cerebro humano, el veneno de la víbora de Russell o sustratos cromogénicos, encontrándose algunas discrepancias entre los primeros y el último (14). Los niveles en los homocigotos son muy bajos y en los heterocigotos cercanos al 50 por ciento.

Defecto Cualitativo (variantes): En aproximadamente 15 casos se han reportado algunas formas anormales de factor X y la transmisión es igual que en la deficiencia real. Las variantes que se han encontrado son las del caso Prower, Parkin (26) y Bertina (3) y los factores X Friuli, Padua y Melbourne (6). Todos los casos presentan factor X antigénico normal y actividad biológica disminuida o normal, dependiendo del activador que se utilice.

Los homocigotos pueden presentar diátesis hemorrágica severa y los heterocigotos prácticamente no sangran.

En el laboratorio se encuentran el TP y el TTP muy prolongados en los homocigotos y un TP poco prolongado en los heterocigotos. En el Cuadro 2 se aprecian los principales hallazgos de laboratorio en los casos de deficiencia verdadera y variantes del factor X.

Del Cuadro 2 se desprende que todo paciente TP y TTP prolongados, debe ser estudiado por diversos métodos para definir el tipo de anormalidad de factor X. Las pruebas alteradas (TP, TTP) corrigen con suero pero no con plasma adsorbido, lo que hace necesaria la diferenciación con el factor VII mediante las cuantificaciones especificas, aunque la deficiencia de factor VII sólo presenta TP prolongado.

Para el manejo de la deficiencia de factor X se utiliza plasma o concentrados de factor X, en las cantidades requeridas para mantener una hemostasia normal.

Deficiencias combinadas: Entre las deficiencias congénitas combinadas más frecuentes, está la de los factores VII y VIII, de la cual se han reportado cerca de 20 casos (6).

Otros tipos de combinaciones han sido esporádicas y se consideran realmente casos aislados (6).

Recientemente se han reportado casos de deficiencias congénitas combinadas de todos los factores dependientes de la vitamina K. Estos pacientes muestran niveles biológicos de estos factores muy disminuidos o ausentes y presencia normal de los valores inmunológicos (4, 16, 33). Estos casos muestran diátesis hemorrágica moderada o severa desde el nacimiento, suponiéndose que en estos pacientes hay un defecto congénito en la gama carboxilación de dichas proteínas, dentro del hepatocito (4, 16).

En el laboratorio se encuentra un típico patrón de deficiencia múltiple de factores con alteración del TP, del TTP y muchas otras pruebas tales como el tiempo de Stypven, el normotest, el

CUADRO 3

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA DEFICIENCIA REAL Y ALGUNAS VARIANTES DE LOS FACTORES II, VII y X

Deficiencia	TTP	TP		Trombo-test	Stypven-Cefalina	K-test Tripsina
		cerebro conejo	cerebro humano			
Factor II clásica	P	P	P	P	P	P
Factor VII clásica	N	P	P	P	N	N
Factor VII Padua	N	P	LP	N	N	N
Factor VII $Padua_2$	N	LP	LP	P	N	N
Factor X clásica	P	P	P	P	P	P
Factor X Friuli	P	P	P	P	N	P
Factor X Padua	N	P	P	P	N	N

P: prolongado; LP: ligeramente prolongado; N: normal.

trombotest y la cuantificación específica de factores de coagulación.
Algunos de estos pacientes responden parcialmente a la vitamina K oral, intravenosa, o intramuscular. Lo más recomendable es administrar plasma fresco o congelado y concentrados del complejo protrombínico (4, 16, 33).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Para poder distinguir entre las deficiencias reales de los factores II, VII y X no basta con realizar un TP, un TTP y un tiempo de Stypven. En las deficiencias verdaderas de protrombina y de factor X las tres pruebas son anormales y si corrigen con suero pero no con plasma adsorbido indicará una deficiencia de factor X, pues la deficiencia de protrombina no se corrige con ninguno de ellos.
La deficiencia verdadera de factor VII presentará sólo el TP prolongado el cual corrige con suero. El TTP y el tiempo de Stypven se encontrarán normales.
Debe recalcarse que para definir claramente las deficiencias reales de estos factores, deben realizarse las cuantificaciones específicas de cada factor por métodos biológicos o inmunológicos.
En las deficiencias cualitativas o variantes de estos factores, lo más importante es la falta de correlación entre los métodos biológicos (disminuidos) y los inmunológicos (normales).
La mayor parte de las disprotrombinemias dan resultados semejantes, con las pruebas de coagulación rutinarias, que los observados en la hipoprotrombinemia y sólo se han observado discrepancias con los métodos cromogénicos (8).
El mayor problema se presenta con las variantes de los factores VII y X, debido a que algunas de ellas dan resultados diferentes, con las pruebas de coagulación rutinarias, que los observados en las deficiencias reales. Por esta razón se recomienda usar en estos casos diferentes tipo de tromboplastinas, realizar métodos cromogénicos y usar diversos venenos de serpientes.
En el Cuadro 3 se anotan los resultados que se obtienen con diferentes pruebas de coagulación, en deficiencias verdaderas y algunas variables de factor II, VII y X.
Las deficiencias congénitas combinadas de estos factores son difíciles de diagnosticar en el laboratorio, debido a que hay que descartar en primer lugar los problemas adquiridos como son: la enfermedad hepática, la ingesta de anticoagulantes orales y la deficiencia de vitamina K (33).

ABSTRACT

The main clinical and laboratory features of combined and single deficiencies of clotting factors II, VII and X are analyzed.
The importance of using different reagents and methodologies for their classification are emphazised, mainly the variants since, their immunologic results are normal, compared with low levels of functional activity.
We briefly discuss the differential diagnosis and different treatment approaches of these hereditary bleeding disorders.

BIBLIOGRAFIA

1. Alexander, B., Goldstein, R., Landwehr, G. y Cook, C.D. Congenital SPCA deficiency. A hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage reactified by serum and serum fractions. J. Clin. Invest. 1951; 30:237-246.

2. Baugh, R.F. y Hongie, C. Biochemistry of blood coagulation. En Recent advances in blood coagulation 2. ed. L. Poller. Churchill Livingstone, Inglaterra, 1977.

3. Bertina, R.M., Alderkamp, G.J.M. y de Nooy, E. A variant of factor X that is defective only in extrinsic coagulation. Thromb. Haemost. 1981; 46: 88.

4. Chung, K. S., Bezeand, A., Goldsmith, J.C., Mc Millan, C.W., Ménache, D. y Roberts, H.R. Congenital deficiency of blood clotting factors II, VII, IX and X. Blood 1979; 53:776-787.

5. Dorantes, S. Aspectos clínicos del diagnóstico de las enfermedades hemorrágicas congénitas. Libro Conmemorativo del Primer Centenario. Academia Nacional de Medicina. Tomo II, México D.F., 1964.

6. Girolami, A., de Marco, L., Dal. Bo Zanon, R., Patrassi, G. y Capellato, M.G. Rare quantitative and qualitative abnormalities of coagulation. Clinics Haemat. 1985; 14:385-411.

7. Girolami, A. The hereditary transmission of congenital "true" hypoprothrombinemia. Brit. J. Haemal. 1971; 21 :695-703.

8. Girolami, A., Patrassi, G., Toffamin, F. y Saggin, L. Chromogenic substrate (S-2238) prothrombin assay in prothrombin deficiencies and abnormalities. Am. J. Clin. Pathol. 1980; 74:83-87.

9. Girolami, A., Coccheri, S., Palareti, G., Poggy, M., Burnl, A. y Cappellato, G. Prothrombin Molise: a "new" congenital dysprothrombinemia, doble heterozygosis with an abnormal prothrombin and "true" prothrombin deficiency. Blood 1978; 52:115-125.

10. Girolami, A., Lazzarin, M., Scarpa, R. y Brunetti, A. Further studies on the abnormal factor X (Factor X Friuli) coagulation disorder: a report of another family. Blood 1971; 37:534-541.

11. Gírolami, A., Falezza, G., Patrassi, G., Stenico, M. y Vettore, L. Factor VII Verona coagulation disorder: double heterozygosis with an abnormal factor VII and heterozygous factor VII deficiency. Blood 1977; 50:603-610.

12. Girolami, A., Fabris, F., Dal Bo Zanon, R., Ghiotto, G. y Burnl, A. Factor VII Padua: a congenital coagulation disorder due to an abnormal factor VII with peculiar activation pattern. J. Lab. Clin. Med. 1978; 91:387-395.

13. Girolami, A., Cattarozzi, G., Dal Bo Zanon, R., Cella, G. y Toffamin. F. Factor VII Padua2: another factor VII abnormality with detective ox brain thromboplastin activation and a complex hereditary pattern. Blood 1979; 54:46-53.

14. Girolami, A, Soggin. L. y Boeri, G. Factor X assay using chromogenic substrate S-2222. Am J. Clin. Pathol. 1980, 73:400-402.

15. Godal, H.C., Madsen, K. y Nissen - Meyer, R. Thrombo-embolism in patients with total proconvertin (factor VII) deficiency. A report of 2 cases. Acta Med. Scand. 1962; 171 :325

16. Goldsmith, G.H., Pence, R.E., Ratnoff, O.D., Adelstein, D.J. y Furie, B. Studies on a family with combined functional deficiencies of vitamin K-dependent coagulation factors. J. Clin. Invest. 1982; 69:1253-1260.

17. Hall, C.A., Rapaport, S.I., Ames, S.B., De Groot, J.A., Allen, E.S. y Ralston, M.A. A clinical and family study of hereditary proconvertin (factor VII) deficiency. Am. J. Med. 1964; 37:172-181.

18. Huisse, M.G., Dreyfus, M. y Guillin, M.C. Prothrombin Clamart: prothrombin variant with detective arg 320- Ile cleavage by Factor Xa. Throm. Res. 1986; 44:11-21.

19. Ingram, G.I.C., Brozovic, M. y Slater, N.G.P. Bleeding disorders. Investigation and management. Blackwell Scientific Publications. 2da. edición, Londres, 1982.

20. Jiménez, R. Determinación de protrombina (factor II) en un paso con el veneno de Taipan. Bol. Med. Hosp, Inf. (Méx.) 1975; 32:259-266.

21. Levanon, M., Rimon, S., Shari, M., Ramot, S. y Goldberg, E. Active and inactive factor VII in Dubin-Johnson syndrome with factor VII deficiency and on coumadin administration. Br. J. Haemat. 1972; 23:669-672.

22. Mammen, E.E. Congenital coagulation disorders. Sem. Throm. Haem. 1983; 9:1-55.

23. Montgomery, R.R., Otsuka, A. y Hathaway, W.E. Hypoprothrombinemia: case report. Blood 1978; 51:299-306.

24. McGraw, R.A., Davis, L.M. Lundblad, R.L., Stafford, E.W. y Roberts, H.R. Structure and function of factor IX: defects in Haemophilia B. Clinics Haemat. 1985; 14:359-383.

25. Owen, C.A., Henriksen, R.A. y Mann, K.G. Pro-

trombin Quick. A newly identified dysprothrombinemia. Mayo Clin. Proc. 1978; 53:29-33.

26. Parkin, J.D., Madaras, F., Sweet, B. y Castaldi, P.A. A further inherited variant of coagulation factor X. Aust N. Zeal J. Med. 1974; 4:561 -564.

27. Quick. A.J. Congenital hypoprotrombinemia and pseudohypoprotrombinemia. Lancet 1947; ii:379-381.

28. Ruiz - Sáenz. A. Luengo, J., Rodríguez, A., Ojeda, A . Gómez, O. y Acurero, Z. Prothrombin Perijá: a new congenital dysprothrombinemia in an Indian family. Throm. Res. 1986; 44:537-598.

29. Seeler, R.A. Congenital hypoprothrombinemias. Med. Clin. North. Am. 1972, 56: 127-132.

30. Telfer, T.P., Denson, K.W.E. y Wright, D.R. A "new" coagulation disorder. Br. J. Haemat. 1956; 2:308-316.

31. Triplett, D.A. Diagnosis and therapy of other congenital bleeding disorders. En Laboratory Hematology, ed. Johnn A. Keepke. Vol 1, Churchill Livingstone, Londres, 1984.

32. Valls de Ruiz, M., Ruiz-Argüelles, G., Ruiz-Argüelles, J. y Ambriz, R. Prothrombin "México City" an asymptomatic autosomal dominant prothrombin variant. Am. J. Hem. 1987: 24:229-240.

33. Vicent, V. Maia, R., Alberca, I, Tamagnini G.P.T. y López Borrasca, A. Congenital deficiency of vitamin K-Dependent coagulation factors and protein C. Thromb. Haemostas. 1984; 51.343-346.