

# Trombogénesis, 2a. parte\*

Dra. Consuelo Rubio Poo  
Departamento de Farmacología,  
Facultad de Medicina, UNAM.

## Coagulación sanguínea

Aunque se ha estudiado mucho el mecanismo de la coagulación no se conoce con seguridad los medios que la originan; pero se sabe que ésta se establece a través de una serie de procesos enzimáticos, de los cuales resulta la activación de factores coagulantes que terminan con la formación de fibrina. Se han descubierto más de 30 sustancias que estimulan la coagulación; a éstas se da el nombre de procoagulantes, y a las que la inhiben de anticoagulantes. El que la sangre coagule depende del equilibrio de estos grupos de factores. Wessler y cols. han demostrado que la coagulación no se lleva a cabo cuando el endotelio está intacto;<sup>51</sup> pero se establece cuando hay daño. Más recientemente, Ashford y Freiman<sup>52</sup> produjeron daño en las células del endotelio de la vena femoral de ratas, ocasionando el depósito de fibrinas.

La deficiencia en uno o más de los factores de la coagulación da como resultado un estado de hipocoagulabilidad que se manifiesta *in vitro* o *in vivo* por un retardo en la formación de fibrina, y puede ocasionar sangrado anormal. Sin embargo, niveles bajos en los factores de la coagulación no protegen por completo contra la trombosis, pues ésta se ha observado en pacientes con una gran variedad de deficiencias. Niveles bajos de estos factores se asocian a hipocoagulabilidad y sangrado; por ello, se ha propuesto que niveles altos pueden determinar estados de hipercoagulabilidad y trombosis.

El aumento de algunos factores de la coa-

gulación acelera la formación de fibrina *in vitro*, y es probable que también puedan favorecer la formación de ésta *in vivo*. La coagulación sanguínea puede ser desencadenada *in vivo* por agentes que la activen en uno o más pasos. En la figura 1 se muestran los dos mecanismos que al desencadenarse finalizan con la formación de fibrina, y en la Tabla 1 se ennumeran los factores de la coagulación; su número y su nombre genérico.

## Factor XII o factor de Hageman

Este es una proteína plasmática que se desplaza muy cerca de la fracción globulina. Tiene un tiempo de vida media de 48 horas. No se ha identificado el tejido responsable de su síntesis, pero se ha purificado del plasma humano y bovino por técnicas cromatográficas, aunque hasta ahora la mejor preparación obtenida está contaminada por otras proteínas. En el plasma, está presente más o menos en una concentración de 15/1.

Sustancias como la colágena, la piel, esteratos, ácido úrico y otros<sup>52</sup> son capaces de activar a este factor que puede seguir la "cascada" del mecanismo intrínseco y probablemente del extrínseco,<sup>53</sup> además de que se estimulan otros sistemas biológicos como el fibrinolítico, el de complemento y el de kalikreina. Es decir, existe un lazo entre la coagulación sanguínea, la fibronólisis, y la respuesta inflamatoria.<sup>53, 54</sup>

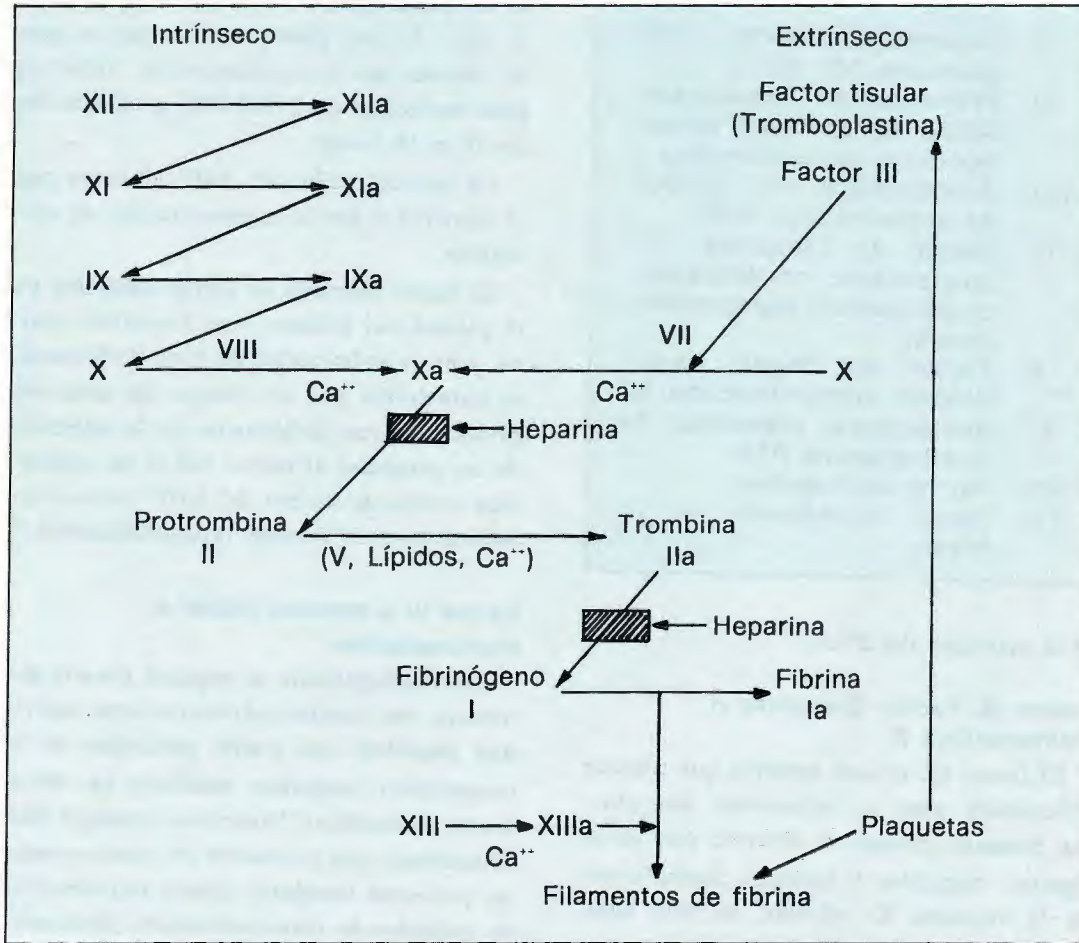
En animales de experimentación se ha demostrado que una infusión de factores activados XII, XI, IX puede producir trombosis.<sup>55</sup>

El factor XII se activa, en animales de experimentación, después de una inyección de endotoxina; este efecto no se obtiene *in vitro* con sangre total, lo que sugiere que el factor Hageman se activa como resultado del daño endotelial difuso producido por

\*La primera parte de esta Sección Especial apareció en el Volumen XXII, Año 22, No. 2 de la Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.



Figura No. 1 Mecanismos de la coagulación



endotoxinas.<sup>56</sup>

El esterato de sodio está presente en el plasma normal, en concentraciones suficientes para activar algunos factores, y es posible que en ciertas circunstancias éstas puedan contribuir a la trombosis.

La colágena se encuentra en la capa media y adventicia de los vasos sanguíneos, y puede participar en la activación del factor XII.

### Factor XI o antecedentes trombotásticos del plasma (PTA) o antihemofílico C

Este factor es una proteína plasmática

con peso molecular de 165 000, y tiempo de vida media de 60 horas. Se desconoce el sitio de síntesis del PTA, pero se ha aislado del plasma o suero por electroforesis y cromatografía.<sup>57</sup> Cuando las cantidades del factor XI en el plasma se reducen, se presentan trastornos en la coagulación y sangrado. El hemofílico tiene déficit de este elemento en un 5 a 10 por ciento.

La activación del PTA se lleva a cabo por medio del factor Hageman; sin embargo, el mecanismo es desconocido. Algunos autores han propuesto que forma complejos; aunque esto suena atractivo, el antisuero contra el factor Hageman activado no inhi-

**Tabla No. 1. Factores de la coagulación.**

I.	Fibrinógeno
II.	Protrombina
III.	Tromboplastina
IV.	Calcio
V.	Proacelerina (factor lábil, globulina, AC, ACG).
VI.	Proconvertina (acelerador sérico de conversión de protrombina) autoprotrombina I
VIII.	Antihemofílico AHF (globulina antihemofílica AHG)
IX.	Factor de Christmas PTC (componente tromboplastínico del plasma) (autoprotrombina II)
X.	Factor de Stuart (factor Prower) autoprotrombina IC
XI.	Antecedentes plasmático de tromboplastina PTA.
XII.	Factor de Hageman
XIII.	Factor estabilizante de fibrina

be la actividad del PTA.

#### **Factor IX. Factor Christmas o antihemofílico B**

El factor IX es una proteína que plantea dificultades para su aislamiento del plasma humano, porque se absorbe con otros agentes insolubles y factores dependientes de la vitamina K; además, es muy lábil. Sin embargo, Somer y Castaldi<sup>58</sup> han encontrado que las preparaciones son más estables a partir del plasma bovino. El factor Christmas obtenido del plasma humano tiene un peso molecular de 110 000,<sup>59</sup> y del suero bovino de 92 000.<sup>60</sup> La vida media en el plasma es de 20 a 40 horas.

Se activa por el factor XI (PTA), por procesos enzimáticos y presencia de iones de calcio; sin embargo, se desconoce el mecanismo de esta activación. Cuando hay deficiencias en el plasma, se observan estados hemorrágicos que se conocen como enfermedad de Christmas. Los enfermos con hemofilia clásica también tienen deficiencia de este factor en un 15 por ciento.

El factor Christmas se sintetiza en el hí-

gado en presencia de vitamina K.<sup>58</sup>

#### **Factor VIII. Factor antihemofílico (AHF). Globulina antihemofílica (AHG)**

El factor antihemofílico fue reconocido en el plasma normal por corregir el defecto del plasma hemofílico tanto *in vivo* como *in vitro*. Es una glucoproteína que se puede obtener por crioprecipitación. Tiene un peso molecular de 2 000 000, y vida media de 10 a 18 horas.

La concentración del AHF aumenta por el ejercicio o por la administración de epinefrina.

El factor funciona en forma deficiente en el plasma del paciente con hemofilia clásica, y en la enfermedad de Von Willebrand; se caracteriza por un tiempo de sangrado prolongado con deficiencias en la adhesión de las plaquetas al vidrio. No se ha establecido el sitio de síntesis del AHF, pero se relaciona con el sistema reticuloendotelial.<sup>61</sup>

#### **Factor III o extracto tisular o tromboplastina**

La tromboplastina se requiere para la activación del camino extrínseco; tiene actividad peptídica que puede participar en la coagulación sanguínea mediante un mecanismo proteolítico. Numerosos trabajos han demostrado que infusiones de tromboplastina producen trombosis difusa intravascular en animales de experimentación. Aparentemente, la propiedad tromboplastínica de los tejidos reside en los microsomas;<sup>62</sup> los órganos más ricos en este factor son el pulmón, la placenta y el cerebro. La proteína de tromboplastina obtenida de los preparados de pulmón bovino tiene un peso molecular de 220 000 a 300 000. Sin embargo, ésta es poco procoagulable por sí sola, y necesita la adición de fosfolípidos como la cefalina que es de las más activas. Se desconoce el mecanismo de acción de los fosfolípidos sobre la interacción de tromboplastina y el factor VII, que determina la actividad del factor X. Se ha localizado actividad tromboplastínica en la membrana de las células de fibroblastos y en el endotelio vascular.<sup>63</sup>

### Factor VII o proconvertina

Es una proteína del plasma cuya acción probablemente está limitada al camino extrínseco de coagulación. Se sintetiza y forma en el hígado, solamente cuando la vitamina K está presente.<sup>63</sup> Los preparados de plasma humano tienen un peso molecular de 63 000 y, en su estructura, se encuentra más o menos 50 por ciento de carbohidratos. La vida media no es mayor de 4 a 5 horas.

### Factor X o factor Stuart o factor Prower o autoprotrombina III

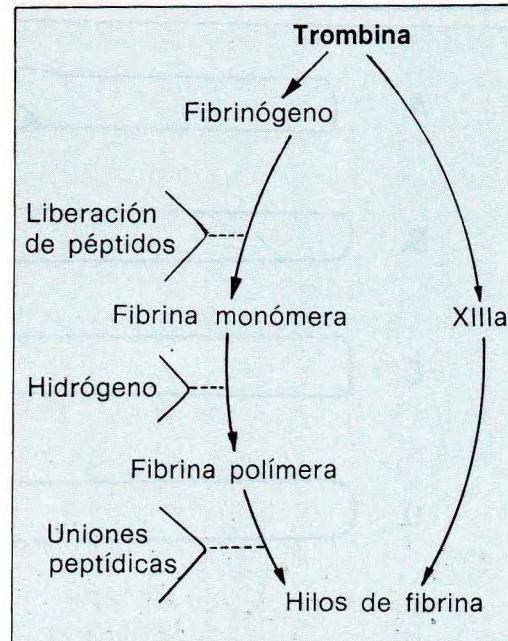
El factor de Stuart desempeña un papel importante en la secuencia de la coagulación sanguínea, ya que es activado a través de ambos caminos: intrínseco y extrínseco. La activación del camino intrínseco es mediada por la presencia del factor VIII; y a través del camino extrínseco, por el VII.

La tripsina activa la autoprotrombina III, y puede propiciar trombosis local en pacientes con enfermedades pancreáticas.<sup>64</sup> Un gran número de venenos de serpientes,<sup>65</sup> activan el factor Stuart, produciendo coagulación intravascular y muerte cuando se inyecta en cuyos, conejos y monos.<sup>66</sup>

Extractos humanos obtenidos a partir del moco de secreción bronquial y mucina producida por adenocarcinomas activan el factor Stuart *in vitro*.<sup>67</sup> Esta acción procoagulante puede explicar la mayor incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con adenocarcinomas productores de mucina. El factor de Stuart es una proteína estable que se encuentra tanto en el plasma como en el suero. La síntesis de éste requiere la presencia de vitamina K, y se separa por métodos cromatográficos y de electroforesis. El obtenido a partir del plasma bovino tiene peso molecular de 87 000, y tiempo de vida media de 73 a 60 horas.

Parece que la actividad del factor Christmas y del AHF participan en la formación de un agente que actúa sobre la autoprotrombina III por medio de una acción enzimática; esta hipótesis fue publicada por

Figura No. 2



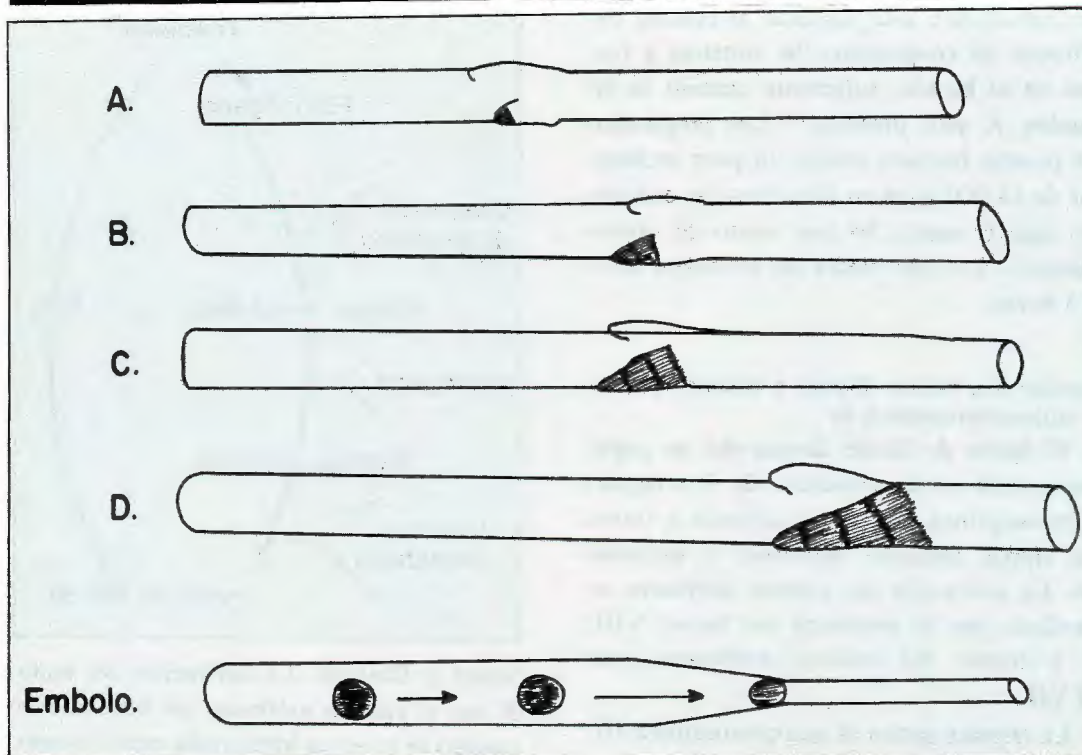
Somer y Castaldi. La activación del factor X por el camino extrínseco se lleva a cabo cuando se produce interacción entre la tromboplastina de los tejidos y el VII, activando al X por medio de una reacción enzimática; éste, una vez activado, participa con los fosfolípidos y iones de calcio para formar un agente que convierte a la protrombina en trombina.

### Factor V o proacelerina o factor lábil

Puede ser inactivado por el calor, tripsina, plasmina y trombina; es más estable el obtenido del plasma bovino y, por tanto, mejor para los estudios fisiológicos. El hecho de que las concentraciones de proacelerina disminuyan cuando hay daño hepático sugiere que este órgano participa en su síntesis.

Las deficiencias de este factor favorecen cuadros de hemorragias muy parecidas a la hemofilia, y que reciben el nombre de parahemofilia; padecimiento funcional hereditario bastante raro. Es posible que la síntesis de proacelerina y del AHF tengan un paso común, ya que coexisten en su deficiencia funcional. La proteína proacelerina se comporta como B globulina con peso molecu-

Figura No. 3. Formación del trombo



lar de 200 000 y tiempo de vida media, en el plasma humano, de 12 a 36 horas. El peso molecular de la proacelerina de plasma bovino parece ser de 400 000. Participa en la conversión de protrombina a trombina pero aún no se conoce la naturaleza de esto.

#### Factor II o protrombina

Es una proteína del plasma, precursora de trombina, que se sintetiza en presencia de vitamina K disponible, a nivel de las células del parénquima hepático en la fracción microsomal.

La purificación de la protrombina ha progresado rápidamente en los últimos años gracias a los trabajos de Seegers y col.,<sup>68</sup> es una  $\alpha_2$  globulina con un peso molecular de 66 000 a 69 000 y tiempo de vida media de 1 a 3 días. Se encuentra en concentración de 80 mg por litro de plasma, o tal vez más. Los aminoácidos que componen a la protrombina se han determinado en varias especies; la humana y la bovina son muy similares en su composición en aminoácidos. La de la rata difiere en número.

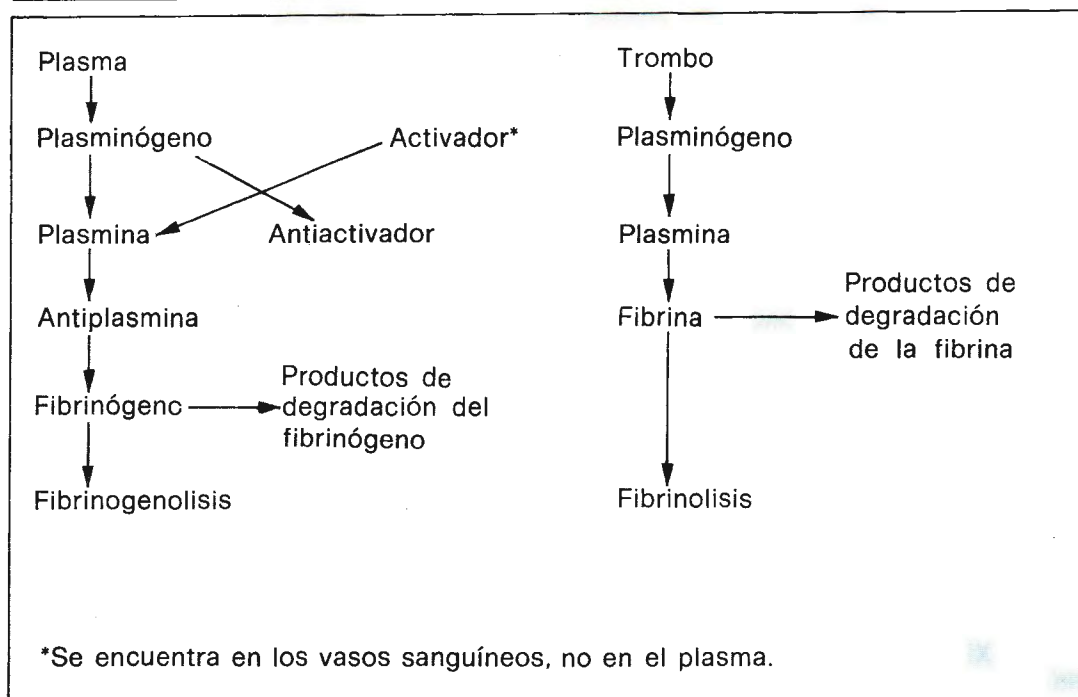
El factor X activado es el responsable de convertir a la protrombina en trombina. Esta acción *in vitro*, se potencializa en presencia de fosfolípidos y del factor V.

La estafilocoagulasa, es una coagulasa derivada del estafilococo y responsable de convertir la protrombina en trombina.<sup>69</sup> Esta coagulasa-trombina difiere de la trombina por que no se inhibe por la heparina ni por la antitrombina III. El significado clínico de la estafilocoagulasa es incierta; sin embargo, puede ser responsable de pequeños trombos formados en los sitios de infección por los estafilococos, y también es posible que ocasione coagulación intravascular diseminada, la que se ha comunicado en algunas septicemias por gérmenes grampositivos. Algunos venenos de serpientes convierten directamente la protrombina en trombina y producen alguno de sus efectos tóxicos mediante esta acción.<sup>66</sup>

#### Trombina

Está aceptado, sin lugar a dudas, que la trombina convierte al fibrinógeno en fibrina; pero también tiene otras acciones en la

Tabla No. 2



conducta hemostática de las plaquetas: participa en la metamorfosis viscosa y en su agregación, y toma parte en el fenómeno de la retracción del coágulo.

La trombina humana y la bovina se han purificado por métodos cromatográficos; es una enzima hidrolítica con un peso molecular de 34 000 a 40 000. Cuando se administra a animales de experimentación, produce trombosis masiva. El plasma humano tiene potentes y rápidos inhibidores de la trombina, lo que hace virtualmente imposible descubrir trombina en la circulación. Sin embargo, hay algunas circunstancias clínicas que determinan su aumento; la administración de anticonceptivos orales,<sup>70</sup> periodo postoperatorios y postparto. En estos últimos, quizás se deba a la liberación de tromboplastina de los tejidos a la circulación. Sin embargo, la generación de trombina en pacientes tratados con hormonas y en el embarazo es incierta. Algunos venenos de serpientes convierten el fibrinógeno en fibrina, pero este veneno no es inhibido por la heparina, como en el caso de la fibrina.<sup>66</sup>

La trombina actúa sobre el fibrinógeno suprimándole dos péptidos: fibropéptido A

y fibropéptido B. Origina moléculas de fibrina monómera activada que, al polimerizarse, forma filamentos; durante este proceso, los iones de calcio y el factor estabilizador aumentan la ligazón entre los monómeros y polímeros. El veneno de serpientes libera más rápidamente al fibropéptido A que al B.

### Fibrinógeno o factor I

El fibrinógeno es el precursor de la fibrina, y se sintetiza en el hígado; su concentración disminuye del plasma cuando se ocasiona daño hepático experimental. La concentración normal es de 300 mg/100 ml en ambos sexos, pero con grandes variaciones; tiene una vida media de tres días. Es una gran molécula compuesta por cadenas de polipéptidos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , con un peso molecular de 340 000. Su concentración plasmática permite que se purifique por precipitación a la adición de etanol al 8 por ciento. No se conocen los mecanismos que controlan los niveles de fibrinógeno en el plasma; sin embargo, la hormona adrenocorticotrópica (HACT), la pituitaria, la hormona del crecimiento, y la ingestión de grandes cantida-

des de carne de puerco aumentan su concentración.

### **Fibrina**

Como se menciona, el paso para la formación de fibrina es la separación de dos péptidos del fibrinógeno por la acción de la trombina. La sustancia así formada es una fibrina activada, que también se llama monómera, y que al polimerizarse forma hilos. Con la separación de los fibropéptidos cargados, las moléculas del fibrinógeno ya no se repelen unas a otras sino que se agregan, tal vez por la vía de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  por puentes de hidrógeno. Cuando el polímero llega a determinado tamaño, se vuelve insoluble y forma los hilos de fibrina.

### **Factor XIII o factor estabilizante de fibrina o factor de Laki-Loran**

Es una  $\alpha$  globulina que se ha logrado purificar. Tiene un peso molecular de 350 000 y, en su molécula, existen dos subunidades designadas a y b; cada una con un peso molecular de 81 000. La función de este factor depende de la existencia de iones de calcio y, cuando se activa, se comporta como una transaminasa actuando en uniones amidas.

### **Coágulo sanguíneo**

El coágulo está formado por una red de hilos de fibrina dispuestos en todas direcciones que aprisionan dentro de ellas: glóbulos rojos, blancos, plaquetas y plasma. En la hemostasis, los hilos de fibrina se adhieren a las superficies lesionadas de los vasos sanguíneos, por lo que el coágulo se fija a las aberturas vasculares e impide la pérdida de sangre.

### **Retracción de coágulo**

Pocos minutos después de formado el coágulo, empieza la retracción, exprimiéndose la mayor parte del plasma englobado que recibe el nombre de suero; todo el fibrinógeno y algunos de los factores de la coagulación se suprimen, por lo que el sue-

ro no puede coagularse. No se sabe con exactitud porqué es necesaria la existencia de numerosas plaquetas para que se lleve a cabo la retracción. Por medio del microscopio electrónico, se ha visto que las plaquetas están en los filamentos de fibrina de manera que los unen y juntan. Además, éstas contienen adenosindifosfato (ADP), compuesto rico en energía, necesario para reunir las moléculas de los filamentos de fibrina cuando el coágulo se retrae.

### **Trombos y émbolos**

La formación anormal de un coágulo que ocurre dentro de un vaso sanguíneo recibe el nombre de trombo, y una vez producido, es posible que se desintegre o se libere, separándose de su punto de fijación. A estos coágulos libres flotantes, se les llaman émbolos; generalmente, no interrumpen la circulación hasta que llegan a un punto estrecho del sistema, ocasionando una embolia.

### **Inhibidores de los factores de la coagulación**

Es probable que el cuerpo humano esté expuesto a estímulos trombogénicos; sin embargo, la trombosis suele prevenirse por una serie de integrantes en las paredes de los vasos, y por mecanismos protectores que incluyen: la inestabilidad de los factores de coagulación activados, su inactivación por inhibidores circulantes, por la adenosindifosfatasa del plasma, inactivación hepática, del sistema retículoendotelial y del sistema fibrinolítico.

### **Inhibidores circulantes**

Un gran número de los factores de la coagulación baja rápidamente su actividad, *in vitro*. Ratnoff<sup>71</sup> y Margolis<sup>72</sup> han señalado la presencia de un inhibidor de la activación del factor XI en el plasma. Nossel y Neimetz<sup>73</sup> demuestran que este factor activado se inhibe por una fracción  $\alpha$  globulina. El factor VIII requiere la presencia de fosfolípidos y trombina para su activación; pero, una vez desencadenada, baja rápi-

damente su actividad. Esto se puede demostrar *in vitro* en sistemas purificados, y es probable que sea debido a la inherente inestabilidad del producto.

Recientemente, se ha publicado que la trombina actúa con una fracción de proteína presente en la protrombina libre, para producir un anticoagulante que interfiere con la activación del factor X por la inhibición del VIII, evitando así la conversión de protrombina en trombina.<sup>74</sup> El factor X activado baja su acción a los pocos minutos de formado el coágulo.

Para Yin y col.,<sup>75</sup> éste es inhibido por una  $\alpha 2$  globulina idéntica a la antitrombina III, y cofactor en la actividad de heparina. La inactividad del factor X es progresiva e irreversible, y aumenta por la presencia de heparina. Se retarda tanto *in vivo* como *in vitro* en presencia de cefalina. Los inactivadores de la antitrombina III activaron al factor X, 30 veces más que los inhibidores de la trombina. Esta es activada en la circulación por una  $\alpha 2$  globulina conocida como antitrombina III, que tiene aproximadamente el 75 por ciento de la actividad antitrombínica del plasma; y también se inactiva por una  $\alpha 2$  macroglobulina, que es progresivamente antitrombínica, pero no tiene el cofactor heparínico, y reacciona más lentamente. El inhibidor del plasma que más significancia clínica tiene es la antitrombina III. Se han publicado casos de familias con niveles reducidos de éste, que cursan con trombosis recurrente y coagulación intravascular diseminada; esto también en cirrosis hepática, y en pacientes que reciben anticonceptivos orales.<sup>76</sup>

Los niveles bajos de esta antitrombina III pueden constituir la primera anomalía que predispone a la trombosis, o reflejar un aumento en la generación de trombina debida a otros estímulos trombogénicos.

### Fibrinólisis

Cuando se forma un coágulo, gran cantidad de plasminógeno (proteína plasmática) se incorpora en el mismo, junto con otras

proteínas, y no produce lisis si no se activa; los tejidos contienen sustancias que transforman al plasminógeno o profibrinolisisina en plasmina, enzima proteolítica parecida a la tripsina. Esta digiere a los filamentos de fibrina, fibrinógeno, factor V, VIII, protrombina y factor XII. Por lo tanto, la presencia de plasmina causa lisis del coágulo y destrucción de los factores de la coagulación, haciendo que la sangre sea hipocoagulable. Hay evidencias que el activador del plasminógeno se almacena y sintetiza en las células del sistema retículoendotelial. La presencia de este activador en las células del sistema retículoendotelial constituye un importante mecanismo protector contra la trombosis, y puede perderse cuando el sistema se daña.

Usando técnicas histoquímicas, Isacson y col. demostraron falla en la actividad fibrinolítica endotelial en un gran porcentaje de pacientes con trombosis recurrente venosa, y en enfermos que siguieron tratamiento con estrógenos y corticosteroides.<sup>77</sup> Los coágulos que se producen dentro de los vasos sanguíneos también pueden disolverse, aunque esto ocurre con menor frecuencia que en los tejidos. El activador se encuentra en los vasos sanguíneos y no en el plasma; se sintetiza y almacena en las células endoteliales, y se libera en respuesta a varios estímulos. Al funcionar los sistemas fibrinolíticos, se previenen las trombosis. Experimentalmente, la inhibición de estos sistemas por EACA\* aumenta la capacidad trombotica de un gran número de estímulos trombogénicos;<sup>3</sup> y, clínicamente, los defectos en la fibrinólisis pueden causar trombosis. La actividad fibrinolítica es menor en las venas de las piernas que en las de los brazos,<sup>78</sup> y la trombosis es más común en las primeras. Se han comunicado casos de estados tromboticos en pacientes con deficiencias en la fibrinólisis en función al aumento en los niveles de inhibidores del proceso.<sup>79</sup> Esto también se ha señalado cuando disminuye la actividad fibrinolítica

\*Acido  $\epsilon$  amino caproico.

## Trombogénesis (concluye)

endotelial, como sucede en la trombosis idiopática de venas de miembros inferiores, y en la oclusión venosa.

Empleando técnicas menos sensibles y específicas, Ellison y Brown<sup>80</sup> observaron que los niveles de la actividad fibrinolítica espontánea disminuye en pacientes con infarto pulmonar, es posible que esto se deba al aumento de antiplasmina, como sucede en el embarazo, el postoperatorio, enfermedades malignas, obesidad, y en mujeres que toman anticonceptivos.<sup>81</sup>

Moncada y cols.<sup>82</sup> publicaron, en 1976, un trabajo sobre el efecto inhibitor en la agregación plaquetaria, producido por una sustancia inestable derivada de las prostaglandinas endoperóxidas.

Las células endoteliales en la fracción microsomal liberan una enzima que convierte a las prostaglandinas endoperóxidas en una sustancia bicíclica llamada prostaciclina (PGX), con gran capacidad de inhibir la agregación plaquetaria, y que no sólo inhibe la agregación, sino que desagrega las ya agregadas. Es la principal sustancia que se conoce con este efecto. La prostaciclina está ausente en la pared de los vasos con daño endotelial. □

### Referencias

51. Wessler, S.: Thrombosis in the presence of vascular stasis. *Amer. J. Med.* 33: 648-666, 1962.
52. Ashford, T.P. y Feiman, D.G.: Platelet aggregation at sites of minimal endothelial injury. An electron microscopic study. *Amer. J. Pathol.* 53: 599-607, 1968.
53. Nossel, H.L.: The early stages of blood coagulation. In "Recent Advances in Blood Coagulation" (L. Poller, ed) p. 39 Churchill, Londres, 1969.
54. Ratnoff, O.D.: Some relationship among hemostasis fibrinolytic phenomenon, immunitary and the inflammatory response. *Adv. Immunol.* 10: 145-227, 1969.
55. Wessler, S., y Reimer, S.M.: The role of human coagulation factors in serum-induced thrombosis. *J. Clin. Invest.* 39: 262-265, 1960.
56. Gaynor, E., Bouvier, C.A. y Speat, T.H.: Circulating endothelial cells in endotoxin treated rabbits. *Clin. Res.* 16: 535, 1968.
57. Meyer, D., Larrieux, M.J. y Dreyfus, J.C.: Migration électrophorétique des facteurs de coagulation sur acetate de cellulose. *Nouv. Rev. Fra. Hematol.* 9: 611, 1969.
58. Somer, J.B. y Castaldi, P.A.: Coagulation factor IX in normal and hemophilia B plasma. *Brit. J. Haematol.* 18: 147, 1970.
59. Aronson, D.L., Preiss, J.W. y Mosesson, M.W.: Molecular weights of factor VIII (AHF) and factor IX (PTC) by electron irradiation. *Thromb. Diath. Hemorrhagica.* 8: 270, 1960.
60. Kingdon, H.S., Lundblad, R.L., Veitkamp, J.J., y Aronson, D.L.: Potentially thrombogenic material in factor IX concentrates. *Tromb. Diath. Haemorrh.* 33: 617, 1975.
61. Dodds, W.J.: Storage, release and synthesis of coagulation factors in isolated perfused organs. *Amer. J. Physiol.* 217: 879, 1969.
62. Williams, W.J.J.: The activity of lung microsomes in blood coagulation. *Biol. Chem.* 239: 933, 1964.
63. Zachanki, L.R., y McIntyre, O.R.: Membrane-mediated synthesis of tissue factor (thromboplastin) in cultured fibroblasts. *Blood* 41: 679, 1973.
64. Alexander, B., Pechet, L. y Kliman, A.: Proteolysis, fibrinolysis and coagulation significance in thrombolytic therapy. *Circulation.* 26: 596-611, 1962.
65. Hartel, G.: In vivo studies on the anticoagulant properties of Russell's viper venom. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 15, Suppl. 75: 1-86, 1963.
66. De Vies, A., y Cohen, I.: Hemorrhagic and blood coagulation disturbing action of snake venoms. In: "Recent Advances in Blood Coagulation" (L. Poller, ed) pp. 277-297. Churchill Londres, 1969.
67. Pineo, G.F. y Brain, M.C.: Activation of blood coagulation by epithelial glycoprotein. *Proc. Amer. Soc. Hematol.* p. 49, 1970.
68. Seegers, W.H.: Prothombin. Harvard Univ. Press Cambridge, Mass., 1962.
69. Soulier, J.P., Prou-Wartelle, O. y Halle, L.: Further studies thrombin-coagulase. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 23: 37-49, 1970.
70. Peterson, R.A., Krull, P.E., Finley, p. y Ettinger, M.G.: Changes in antithrombin III and plasminogen induced by oral contraceptives. *Amer. Clin. Pathol.* 53: 468-473, 1970.
71. Ratnoff, O.D., Davie, E.W. y Walleit, D.L.: Studies on the action of Hageman factor: Evidence that activated Hageman factor in turn activates plasma thromboplastin antecedent. *J. Clin. Invest.* 40: 803-819, 1961.
72. Margolis, J.: Initiation of blood coagulation by glass and related surfaces. *J. Physiol. (London)* 137: 95-109, 1957.
73. Nossel, H.L. y Niemetz, J.: A normal inhibitor of the blood coagulation contact reaction product. *Blood.* 25: 712-723, 1965.
74. Marcinak, E.: Coagulation inhibitor elicited by thrombin. *Science.* 170: 452-453, 1970.
75. Yin, E.T., Wessler, S. y Stoll, P.G.: Identity of plasma-activated factor X inhibitor with antithrombin III and heparin cofactor. *J. Biol. Chem.* 246: 2719-3712, 1971.
76. Abildgaard, U.: Antithrombin III. An important physiologic inhibitor of coagulation. *Farmakoterapi.* 27: 22, 1971.
77. Isacson, S.: Effect of prednisolone on the coagulation and fibrinolytic systems. *Scand. J. Haematol.* 7: 212-216, 1970.
78. Pandolfi, M., Robertson, B., Isacson, S. y Nilsson, I.M.: Fibrinolytic activity of human veins in arms and legs. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 20: 247-256, 1968.
79. Isacson, S.: Low fibrinolytic activity of blood and vein walls in venous thrombosis. *Scand. J. Haematol. Suppl.* 10: 5-29, 1971.
80. Ellison, R.C. y Brown, J.: Fibrinolysis in pulmonary vascular disease. *Lancet.* 1: 786-788, 1965.
81. Nilsson, I.M., Astedt, B. y Isacson, S.: The effect of hormones on coagulation and fibrinolysis. *Proc. Int. Soc. Thromb. Hemost. 2nd. Congr.* 1971, p. 86.
82. Moncada, S., Gryglewski, R., Bunting, E. y Vane, J.R.: An Enzyme Isolated From Arteries Transforms Prostaglandin Endoperoxides To An Unstable Substance That Inhibits Platelet Aggregation. *Nature* 263, October, 1976.