Papel del sistema fibrinolítico en la trombosis

J. A. Páramo* / B. Cuesta* / J. Fernández* / M. Hernández* / A. Aranda* / E. Rocha*

Hoy se acepta que la fibrinolisis no es necesariamente un fenómeno patológico, sino un proceso fisiológico cuyas implicaciones fundamentan nuestro conocimiento actual del mecanismo de la hemostasia y la trombosis.

La disolución de depósitos de fibrina intra o extravasculares es causada por la plasmina generada a partir de un proenzima, el plasminógeno, por acción activadores principalmente sintetizados en el endotelio vascular. El control y regulación de este sistema se lleva a cabo por inhibidores de la activación del plasminógeno y de la plasmina [1] (Fig. 1).

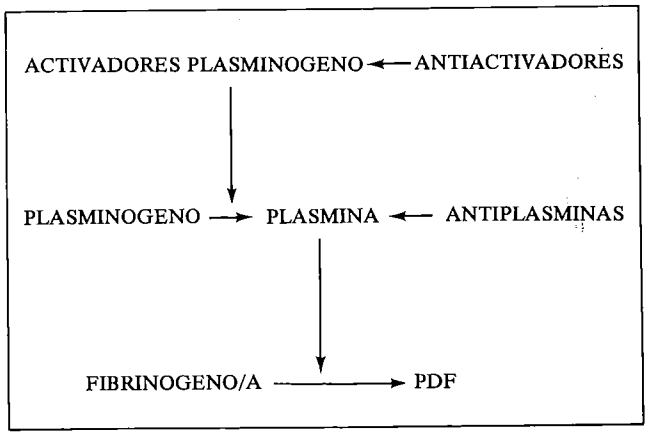

Fig. 1.—*Sistema fibrinolítico.*

Principales componentes del sistema fibrinolítico

Plasminógeno

Es una glicoproteína monocatenaria sintetizada en el hígado con PM 90.000. En su forma nativa contiene ácido glutámico en posición NH_2-terminal (Glu-plasminógeno), pero es fácilmente degradado por proteolisis a formas con lisina en posición NH_2-terminal, con mayor afinidad por la fibrina. El plasminógeno reacciona específica, pero débilmente con la fibrina a través de unas estructuras denominadas lugares de fijación de lisina [1].

Activadores del plasminógeno

La activación del plasminógeno puede ocurrir por diferentes vías, pero todos los activadores conocidos hasta la actualidad ejercen su acción por hidrólisis del enlace Arg 560-Val 561 en la molécula del plasminógeno (Fig. 2).

— Activación intrínseca. También llamada humoral se caracteriza porque sus componentes (factor XII, prekalicreína, kininógeno de alto peso molecular, etc.) están presentes en la sangre en forma de precursores. Algunos autores distinguen entre activación XII-dependiente y XII-independiente [2].

— Activador tisular del plasminógeno (t-PA). Es una serina proteasa de PM 70.000 liberada a partir de las células endoteliales por acción de diversos estímulos. Se caracteriza por ser un pobre enzima en ausencia de fibrina (cte de Michaelis 65 μM), pero su presencia incrementa el grado de activación del plasminógeno (cte de Michaelis 0,16 μM), de tal forma que en presencia de fibrina el t-PA y

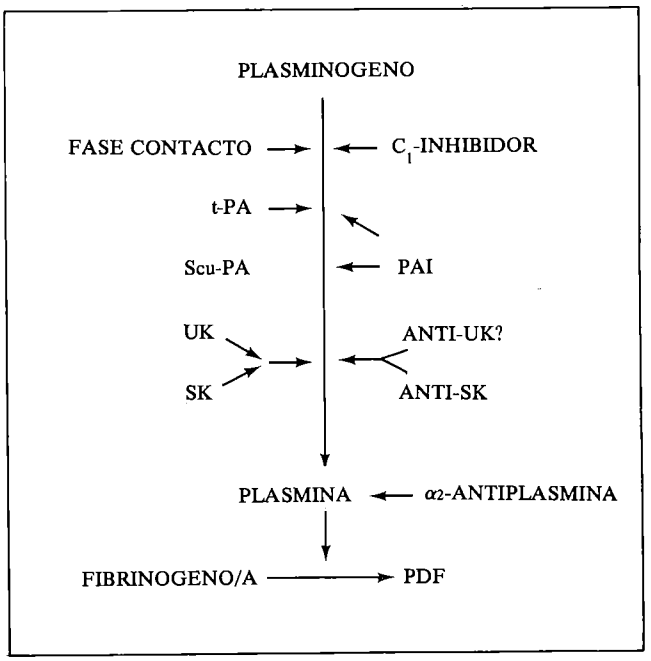

Fig. 2.—*Activación del plasminógeno.*

* Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

el plasminógeno se absorben a su superficie de un modo secuencial y ordenado con formación de un complejo ternario lo que permite una activación eficaz y selectiva del plasminógeno, mientras que en plasma no se produce dicha activación [3]. El t-PA representa la vía extrínseca de activación del plasminógeno con gran interés desde el punto de vista fisiopatológico.

— Prourokinasa (scu-PA en nomenclatura internacional: single-chain urokinase-type plasminogen activator). Se ha demostrado que la urokinasa es secretada en forma inactiva que puede ser activada por plasmina. La prourokinasa activa directamente el plasminógeno a plasmina. La plasmina generada convierte la prourokinasa en urokinasa que es capaz de activar el plasminógeno. En plasma no se produce activación del plasminógeno por prourokinasa por la existencia de un inhibidor competitivo que puede ser neutralizado por la fibrina [4, 5].

— Urokinasa y estreptoquinasa. Constituyen la vía exógena de la activación del plasminógeno [1]. Son sustancias generalmente empleadas con finalidad terapéutica.

Inhibidores

Hoy se distinguen dos tipos principales de inhibidores fibrinolíticos:

— Inhibidores de la activación del plasminógeno (PAI). Son sustancias con PM aproximado de 50.000 daltons presentes en diversos tejidos, líquidos biológicos y cultivos celulares. Se distinguen al menos tres clases diferentes: a) inhibidor endotelial similar desde el punto de vista inmunológico al presente en plasma y plaquetas [6-11]; b) inhibidor placentario [12, 13] y c) proteasa nexina presente en células musculares lisas y fibroblastos [14].

— Inhibidores de la plasmina. La α_2-antiplasmina es el principal inhibidor fisiológico de la plasmina con quien forma un complejo estequiométrico estable a una gran velocidad de reacción que depende de la accesibilidad de los lugares de fijación de lisina y del centro activo en la molécula de plasmina. El papel de la α_2-macroglobulina parece circunscribirse a inactivar la plasmina formada en exceso una vez sobrepasada la capacidad inhibitoria de la α_2-antiplasmina [1].

Mecanismo molecular de la fibrinolisis

Las interacciones moleculares entre los diferentes componentes del sistema fibrinolítico permiten formular un modelo molecular, según el cual sobre la superficie de la fibrina el plasminógeno es convertido a plasmina por el t-PA. La plasmina generada está parcialmente protegida de su inactivación al tener ocupados sus lugares de fijación de lisina, mientras que la plasmina libre será rápidamente neutralizada por la α_2-antiplasmina. En ausencia de fibrina el activador tiene escasa afinidad por su sustrato y ello explica que no se produzca activación del sistema fibrinolítico en plasma. De esta forma el proceso fibrinolítico se desencadena por acción de la fibrina y queda confinado a su superficie [1].

Importancia fisiopatológica en la trombogénesis

Parece razonable asumir que el sistema fibrinolítico, controlando la lisis de la fibrina, juega un papel en diversos procesos patológicos. Es por ello que un déficit en dicho sistema pueda estar asociado con una mayor tendencia trombótica [15, 16]. Dicho defecto puede ocurrir a varios niveles.

Tabla I. DEFICIT DE t-PA Y SU RELACION CON TROMBOSIS

Autores	*Proceso*
Isacson y Nilsson (1972)	Trombosis venosa recurrente
Johanson y cols (1978)	Trombosis venosa recurrente
Metinger y cols (1979)	Trombosis arterial
Sinzinger y cols (1979)	Injertos arteriales
Kwaan (1979)	Púrpura trombótica trombocitopénica
Tengborn y cols (1981)	Trombosis cerebral
Sundqvist y cols (1981)	Trombosis axilar
Giroux y cols (1981)	Trasplante renal
Jorgensen y cols (1982)	Trombosis venosa recurrente
Stead y cols (1983)	Trombosis venosa recurrente
Páramo y cols (1985)	Prótesis total de cadera
Páramo y cols (1986)	Neoplasias
Páramo y cols (1986)	Cirugía urológica y ginecológica
Scharrer y cols (1986)	Trombosis venosa recurrente

1. Déficit de síntesis y/o liberación de t-PA desde la pared vascular (Tabla I). La actividad fibrinolítica en la pared vascular parece ser un factor importante en la defensa contra la trombosis no sólo venosa, sino también arterial. Dicha actividad parece ser menor a nivel de las extremidades inferiores, lo que justificaría la predilección de los trombos venosos por esa localización [17]. Isacson y Nilsson [18] encuentran un defecto de la actividad fibrinolítica vascular, definida como un defecto de actividad de la pared o una alteración en la capacidad de liberación de t-PA tras oclusión venosa, en el 70 % de pacientes de una amplia serie con trombosis venosa idiopática recurrente. La administración de fenformina y etilestrenol indujo la liberación de actividad fibrinolítica desde la pared vascular y se asoció con una menor frecuencia de episodios trombóticos [19]. Recientemente se han obtenido similares resultados con etilestrenol en 21 pacientes estudiados durante un período de 56 meses [20]. También se ha demostrado un defecto de actividad fibrinolítica vascular en el 70 % de una serie de pacientes jóvenes con trombosis cerebral [22] y en el 47 % de otra serie con trombosis axilar [23], lejos del 8 % de la frecuencia encontrada por nosotros en una población normal [24]. Por otra parte se ha demostrado que una menor capacidad fibrinolítica puede jugar un papel importante en la recurrencia de fenómenos trombóticos en pacientes con historia de trombosis venosa y/o embolismo pulmonar una vez suspendida la terapéutica anticoagulante [25].

Diversos autores encuentran una disminución de la actividad fibrinolítica vascular y sanguínea en varios miembros de familias con tendencia trombótica recurrente cuando estudian la liberación de t-PA en respuesta a ejercicio físico y oclusión venosa [26-28]. Parece tratarse de una anomalía autosómica dominante. Asimismo, en el 15 % de 870 pacientes jóvenes con trombosis venosa se encontró un defecto de activación del plasminógeno [29].

Por último, una reducción en la actividad fibrinolítica parece contribuir al desarrollo de complicaciones tromboembólicas postoperatorias [30-33]. En este sentido, Mellbring y cols. [32] encuentran que pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor, presentando un incremento preoperatorio de la actividad fibrinolítica, tienen menor tendencia a desarrollar trombosis venosa postoperatoria. Por otra parte, la prevención de la hipofibrinolisis postoperatoria con

fármacos como el estanazolol podría reducir la incidencia de complicaciones tromboembólicas [34], aunque los resultados son contradictorios [35].

2. Incremento de los niveles de inhibidores. El papel de los inhibidores fibrinolíticos en asociación con trombosis venosa fue primeramente descrito en 1961 [36].

a) Inhibidores de la activación del plasminógeno (PAI). Estudios recientes han demostrado que el PAI presente en plasma puede tener un gran significado desde el punto de vista fisiopatológico en diversos procesos relacionados con trombosis [37] (Tabla II). Se han detectado niveles elevados de PAI en pacientes con pancreatitis, tumores, embarazo, infarto de miocardio, trombosis venosa y cirugía bajo circulación extracorporea [38-40]. Por otra parte, se han propuesto dos mecanismos en pacientes con trombosis venosa y déficit de actividad fibrinolítica: un descenso de activador del plasminógeno asociado a un incremento de PAI [41-43]. En nuestro grupo hemos tenido la oportunidad de estudiar algunos aspectos del mecanismo fibrinolítico en diversas situaciones patológicas. En una serie de 60 pacientes con sospecha clínica de trombosis existía un incremento significativo en la concentración plasmática de PAI en relación a un grupo control [44]. Similares resultados fueron observados en un grupo de 118 pacientes con evidencia angiográfica de enfermedad coronaria [45]. Asimismo existía un marcado incremento de PAI en una pequeña serie de pacientes con septicemia [46] y en este mismo trabajo se demostró experimentalmente que dosis de endotoxina lejanas a las que son capaces de provocar coagulación intravascular diseminada (CID), inducen un dramático aumento de PAI. Posteriormente comprobamos, en CID experimental en conejos inducida por endotoxina, que la concentración de PAI correlaciona con la mortalidad y con los depósitos de fibrina en pulmón y riñón [47].

Varios autores han sugerido que la reducción de la actividad fibrinolítica postoperatoria podría ser el resultado de un balance inadecuado entre el t-PA y su inhibidor [48, 49]. Nosotros hemos demostrado la existencia de un defecto de actividad fibrinolítica postoperatoria. En una serie de 60 pacientes sometidos a prótesis de cadera existía un descenso de t-PA y un incremento rápido y de corta duración de PAI [50]. Similares resultados fueron obtenidos en 51 pacientes sometidos a cirugía urológica y ginecológica [51]. Un dato interesante de ambos estudios fue que existía un incremento preoperatorio de PAI en los pacientes que desarrollaron trombosis venosa postoperatoria, hecho que nos permitió, junto con otros dos parámetros, t-PA y productos de degradación del fibrinógeno (PDF), establecer un índice predictivo basado en la siguiente fórmula: $I = -2{,}09 + 1{,}39$ (PAI) $+ 0{,}46$(PDF) $- 0{,}24$ (t-PA). Dicho índice aplicado a 111 pacientes sometidos a prótesis de cadera recibiendo profilaxis con aspirina o heparina-dihidroergotamina, mostró un 100 % de sensibilidad y un 95 % de especificidad en la predicción de trombosis venosa postoperatoria.

Johansson y cols. [52] analizaron 59 miembros de una familia de los que 23 habían presentado episodios trombóticos y mostraban escaso potencial fibrinolítico tras oclusión venosa o infusión de un análogo de la vasopresina, pero una actividad normal con técnicas histoquímicas. Posteriormente se comprobó la existencia en el plasma de un inhibidor del t-PA [53].

b) Inhibidores de la plasmina: α_2-antiplasmina. Si bien se ha observado un descenso de α_2-antiplasmina en pacientes con CID [54], hoy tiende a considerarse esta proteína como un reactante de fase aguda, ya que varios estudios no han encontrado correlación con la incidencia de trombosis [55, 56].

3. Déficit o anomalías del plasminógeno. Los déficits congénitos cuantitativos del plasminógeno son extremadamente raros (Tabla III). En general se trata de procesos con niveles disminuidos de actividad biológica y normalidad antigénica. Recientemente, Ten Cate y cols. [57] describieron un paciente con reducción de ambas actividades y un hecho similar se observó en un paciente que desarrolló trombosis venosa proximal en el curso del postoperatorio [58].

En 1978 se describe la primera anomalía molecular hereditaria del plasminógeno [59] en un paciente de 30 años con historia de trombosis venosa recurrente, embolismo pulmonar, trombosis venosa intracraneal y trombosis aguda mesentérica. Desde entonces se han descrito diez anomalías moleculares del plasminógeno con defectuosa activación a plasmina generalmente asociadas con trombosis recurrente. De ellos siete variantes muestran sustitución alanina-600 por treonina [59-64] y tres con anomalías a nivel del enlace arginina 560-valina 561 que es el lugar de activación del plasminógeno [65, 66]. Hay que señalar que Wohl y cols., encuentran dos pacientes con plasminógeno anómalo sin historia de trombosis [65] y que en el plasminógeno PARIS I se encontraron familias con anomalía molecular sin problemas trombóticos [63], por lo que aún no ha podido establecerse el papel del plasminógeno anómalo en la tendencia trombótica.

4. Disfibrinogenemias. La mayoría de los pacientes con disfibrinogenemia permanecen asintomáticos y solamente

TABLA II. AUMENTO DE PAI Y SU RELACION CON TROMBOSIS

Autores	*Proceso*
Juhan Vague y cols (1984)	Pancreatitis-tumores-trombosis venosa
Nilsson y Tengborn (1984)	Trombosis venosa recurrente
Hamsten y cols (1985)	Infarto de miocardio
Wiman y cols (1985)	Embarazo
Páramo y cols (1985)	Enfermedad de Degos
Páramo y cols (1985)	Trombosis venosa profunda
Páramo y cols (1985)	Enfermedad coronaria
Páramo y cols (1985)	Prótesis total de cadera
Colucci y cols (1985)	Sepsis
Gómez y cols (1986)	CID experimental
Páramo y cols (1986)	Neoplasias
Rocha y cols (1986)	Cirugía urológica y ginecológica

Tabla III. ANOMALIAS PLASMINOGENO

Autores	*Proceso*
1) *Cuantitativos*	
Ten Cate y cols (1983)	Trombosis venosa recurrente
D'Angelo y Mannucci (1984)	Trombosis venosa postoperatoria
2) *Cualitativos*	
Aoki y cols (1978)	Trombosis venosa recurrente
Wohl y cols (1979)	Trombosis venosa recurrente
Kazama y cols (1981)	Trombosis venosa recurrente
Miyata y cols (1981)	Trombosis venosa recurrente
Wohl y cols (1982)	Trombosis venosa recurrente
Soria y cols (1983)	Trombosis venosa recurrente
Miyata y cols (1984)	Trombosis venosa recurrente
Scharrer y cols (1986)	Trombosis venosa recurrente

un 12 % han presentado manifestaciones trombóticas [67]. Se han descrito casos de episodios trombóticos severos en el caso de los fibrinógenos Baltimore [68], Marburg [69] y Copenhaguen [70], pero en la mayoría de ellos no ha podido establecerse claramente si la disfibrinogenemia era la responsable de la trombosis. Recientemente, se ha descrito una familia con disfibrinogenemia congénita y trombosis recurrente (síndrome de Dusard) con anomalía en la lisis de la fibrina [71]. La unión del t-PA, a la fibrina era normal, pero existía un defecto de activación del plasminógeno, lo que podía explicar la aparición de trombosis [72]. Nosotros hemos estudiado una disfibrinogenemia congénita similar al Dusard (fibrinógeno Pamplona II) en una paciente de 21 años con historia de trombosis en la que existía un defecto de activación del plasminógeno por t-PA mediado por fibrina [73].

Miscelánea

— Tumores. La disolución de cóagulos de fibrina no es la única función ejercida por el sistema fibrinolítico. La fibrinolisis juega un papel importante en diversos procesos que cursan con remodelación tisular y transformación maligna. Hoy se piensa que los activadores del plasminógeno son enzimas íntimamente relacionados con el cáncer [74]. En 71 pacientes con diversos tumores locales y metastásicos hemos demostrado un defecto de respuesta fibrinolítica a la oclusión venosa en el 21 %, no ligada exclusivamente a un defecto de la actividad funcional del t-PA, sino también a un claro incremento de PAI [75]. Dicha alteración en el mecanismo fibrinolítico podría contribuir a la patogénesis de los fenómenos trombóticos en estos pacientes. Otros autores han demostrado inhibidores de la plasmina en tumores cerebrales [76].

— Anticoagulante lúpico. Se han encontrado niveles elevados de PAI [77] en pacientes con lupus eritematoso sistémico, anticoagulante circulante y trombosis.

— Vasculitis. Algunos procesos que cursan con lesión de la pared vascular provocan una reducción o ausencia de actividad fibrinolítica. Tal es el caso de la trombosis arterial en la esclerodermia [78].

— Injertos arteriales. Parece existir una buena correlación entre la viabilidad de injertos arteriales empleando venas autólogas o Dacron y la actividad fibrinolítica. En todos los injertos trombosados se demostró ausencia de actividad lítica a nivel de la pared vascular. Sin embargo, aquellos injertos en que la neoíntima mostraba actividad fibrinolítica estaban preservados [79] y en ellos la regeneración de activador era paralela a la generación de prostaciclina.

— Aterosclerosis. La teoría trombogénica de la aterosclerosis fue propuesta hace 134 años por Rokitansky [80], quien describió el ateroma como un depósito excesivo de elementos sanguíneos, particularmente fibrina, a nivel de la membrana basal de los vasos. La fibrinolisis jugaría un papel de protección frente a la formación del ateroma que se vería limitado por la presencia de factores de riesgo como edad avanzada, obesidad, tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes e hipertensión clásicamente asociados con la aterogénesis [81]. Sin embargo, dada la complejidad de los diversos factores etiológicos implicados no se ha podido establecer claramente la importancia del mecanismo fibrinolítico. Lo que si se ha demostrado es la ausencia de actividad fibrinolítica en la capa íntima de arterias periféricas de pacientes con enfermedad aterosclerótica oclusiva severa [82].

— Nefropatías. La actividad fibrinolítica glomerular parece jugar un papel importante en el depósito de fibrina observado en glomerulonefritis aguda. En algunos tipos de nefritis experimental la terapéutica fibrinolítica con urokinasa consiguió evitar la progresión de la enfermedad [83]. También se ha sugerido que la disminución de actividad fibrinolítica glomerular puede jugar un papel importante en el depósito de fibrina en los trasplantes renales en fase de rechazo agudo [84].

— Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT). La etiología de la PTT es desconocida, habiéndose invocado daño endotelial o hiperagregabilidad plaquear como mecanismos primarios causantes del depósito de microtrombos en capilares y arteriolas [85]. Kwaan [86], mediante técnicas histoquímicas, ha demostrado una ausencia total de actividad fibrinolítica en el segmento vascular conteniendo microtrombos y ello podría tener implicaciones patogenéticas si además se tiene en cuenta que los microtrombos son extraordinariamente ricos en plaquetas que hoy se sabe contienen cantidades importantes de inhibidores de la fibrinolisis [87, 88]. Ambos hechos podrían explicar la incapacidad para la lisis una vez que la fibrina se ha depositado a nivel de la microcirculación.

— Enfermedad de Degos. Llamada también papulosis atrófica maligna es una enfermedad venooclusiva caracterizada por lesiones papulosas características en la piel con fondo color blanco nacarado y fenómenos trombóticos asociados [89]. Nosotros hemos tenido la oportunidad de estudiar un paciente demostrando la existencia de un descenso de plasminógeno, alargamiento del tiempo de lisis de euglobulinas e incremento de PAI [90], sugiriendo que la hipofibrinolisis puede jugar un papel en la patogénesis de los fenómenos trombóticos.

Fibrinolisis intrínseca

No se conoce el papel fisiopatológico de la fibrinolisis intrínseca en cuya activación se ven implicados diversos componentes del sistema contacto [91]. Se sabe que pacientes con déficit de factores XII, Fletcher y Fitzgerald tienen un defecto de fibrinolisis inducida por caolín, pero se desconoce si este hecho puede tener alguna implicación en la génesis de los fenómenos trombóticos observados en pacientes con rasgo Hageman o en aquellos con inhibidor adquirido contra el factor XII [92-94]. Por otra parte, se ha demostrado la existencia de un inhibidor específico contra el factor XIIa que impide la activación del plasminógeno en algunos pacientes con enfermedad tromboembólica severa [95].

A la vista de todo lo expuesto se puede concluir que anomalías del mecanismo fibrinolítico, localizados a diferentes niveles del mismo, pueden tener gran importancia en la patogenia de los fenómenos trombóticos. Probablemente, el futuro desarrollo de nuevas técnicas y la mayor profundización en los conocimientos actuales permita esclarecer el papel del sistema fibrinolítico en la génesis de la trombosis.

Bibliografía

1. Collen D. Thromb Haemostas 43: 77, 1980.
2. Kluft C y Verstraete M (Eds.). Martinus Nijhoff, Den Haag 1980, p. 113.
3. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR y Collen D. J Biol Chem 257: 2.912, 1982.
4. Lijnen HR, Zamarron C, Blaber M, Winkler ME y Collen D. J Biol Chem 261: 1.253, 1986.
5. Collen D, Zamarron C, Lijnen HR y Hoylaerts M. J Biol Chem 261: 1.259, 1986.
6. Levin EG. Proc Natl Acad Sci USA 80: 6.804, 1983.

7. Van Mourik JA, Lawrence DA y Loskutoff DJ. J Biol Chem 259: 14.914, 1984.
8. Philips M, Juul AG y Thorsen S. Biochim Biophys Acta 801: 163, 1984.
9. Chmielewska J, Ranby M y Wiman B. Thromb Res 33: 523, 1984.
10. Kruithof EKO, Trang-Thang C, Ransijn A y Bachmann F. Blood 64: 907, 1984.
11. Philips M, Juul AG, Thorsen S y Zenthen J. Thromb Haemostas 55: 213, 1986.
12. Astedt B, Lecander I, Brodin T, Lundblat A y Low K. Thromb Haemostas 1: 122, 1985.
13. Lecander I y Asted B. Br J Haematol 62: 221, 1986.
14. Scott R, Bergman BL, Bajpai A y cols. J Biol Chem 260: 7.029, 1985.
15. Hedner V. Clin Hematol 10: 327, 1981.
16. Vermylen JG y Chamone DAF. Prog Cardiovasc Dis 21: 255, 1979.
17. Pandolfi M, Nilsson IM, Robertson B e Isacson S. Lancet 2: 12, 1967.
18. Isacson S y Nilsson IM. Acta Chir Scand 138: 313, 1972.
19. Nilsson IM, Hedner V y Isacson S. Acta Med Scand 198: 107, 1975.
20. Nilsson B, Nilsson IM y Hedner U. Acta Med Scand 209: 45, 1981.
21. Mettinger KL, Nyman D, Kjellin KG, Siden A y Soderstrom CE. J Neurol Sci 41: 31, 1979.
22. Tengborn L, Larsson A, Hedner U y Nilsson IM. Acta Neurol Scand 63: 351, 1981.
23. Sundqvist SR, Hedner U, Bergentz SE y Kullenberg K. Br Med J 283: 265, 1981.
24. Páramo JA, Campbell W, Cuesta B, Fernández J, Aranda A y Rocha E. Biol Clin Hemat 8: 81, 1986.
25. Korninger C, Lechner K y Niessner H. Thromb Haemostas 52: 127, 1984.
26. Johansson L, Hedner U y Nilsson IM. Acta Med Scand 203: 477, 1978.
27. Jorgensen M, Mortensen JZ, Modsen AG, Thorsen S y Jacobsen B. Scand J Haematol 29: 217, 1982.
28. Stead NW, Bauer KA, Kinney TR y cols. Am J Med 74: 33, 1983.
29. Scharrer I y Hach V. Fibrinolysis supp. 1: 160, 1986.
30. Manfield AO. Br J Surg 59: 754, 1972.
31. Knight MTN, Dawson R y Melrose DG. Lancet 2: 370, 1977.
32. Mellbring G, Dahlgren S, Reiz S y Wiman B. Thromb Res 32: 575, 1983.
33. Mellbring G, Nilsson T, Bergsdorf N y Wallen P. Thromb Res 36: 331, 1984.
34. Blamey SL, McArdle BM, Burns P y cols. Thromb Res 31: 451, 1983.
35. Sue-ing HM, Davies JA, Prentice CRM, Verheijen JH y Kluft C. Thromb Haemostas 53: 141, 1985.
36. Nilsson IM, Krook H, Sternby NH, Soderberg E y Soderstrom N. Acta Med Scand 169: 323, 1961.
37. Wiman B y Chmielewska J. Scand J Clin Lab Invest (supp.) 177: 43, 1985.
38. Juhan-Vague I, Moerman B, De Cock F, Aillaud MF y Collen D. Thromb Res 33: 52, 1984.
39. Wiman B, Csemiczky G, Marsk L y Robbe H. Thromb Haemostas 52: 124, 1985.
40. Hamsten A, Wiman B, de Faire U y Blomback M. N Engl J Med 313: 1.557, 1985.
41. Bergsdorf N, Nilsson T y Wallen P. Thromb Haemostas 50: 740, 1983.
42. Wiman B, Ljungberg B, Chmimelewska J, Urden G, Blomback M y Johnsson H. J Lab Clin Med 105: 265, 1985.
43. Nilsson IM, Ljungner H y Tengborn L. Br Med J 290: 1.453, 1985.
44. Páramo JA, de Boer A, Colucci M, Jonker JJC y Collen D. Thromb Haemostas 43: 725, 1985.
45. Páramo JA, Colucci M, Collen D y Van de Werf F. Br Med J 291: 573, 1985.
46. Colucci M, Páramo JA y Collen D. J Clin Invest 75: 818, 1985.
47. Gómez C, Páramo JA, Fernández J, Cuesta B, Hernández M y Rocha E. Fibrinolysis supp. 1: 177, 1986.
48. Kluft C, Verheijen JH, Jie AFH y cols. Scand J Clin Lab Invest 45: 605, 1985.
49. D'Angelo A, Kluft C, Verheijen JH, Rijken DC, Mozzi E y Mannucci PM. Eur J Clin Invest 15: 308, 1985.
50. Páramo JA, Alfaro MJ y Rocha E. Thromb Haemostas 54: 713, 1985.
51. Rocha E, Aranda A, Páramo JA, Alfaro MJ, Fernández J y Hernández M. Fibrinolysis supp. 1: 195, 1986.
52. Johansson L, Hedner U y Nilsson IM. Acta Med Scand 203: 477, 1978.
53. Nilsson IM y Tengborn L. Haemostasis 14: 38, 1984 (Abstr).
54. Aoki N, Moroi M, Matsuda M y Tachiya K. J Clin Invest 60: 361, 1977.
55. Teger-Nilsson AC, Gyzander E, Myrwold H, Noppa H, Olsson R y Walmo L. Haemostasis 7: 155, 1978.
56. Samama MM, Schlegel N, Cazenave B y cols. *Synthetic substrate in clinical blood coagulation assays.* Editado por Lijnen HR, Collen D y Verstraete M. Martinus Nijhoff, Den Haag 1980, p. 93.
57. Ten Cate JW, Peters M y Buller H. Thromb Haemostas 50: 59, 1983 (Abstr).
58. D'Angelo A y Mannucci PM. Haemostasis 14: 22, 1984 (Abstr).
59. Aoki N, Moroi M, Sakata Y, Yoshida N y Matsuda M. J Clin Invest 61: 1.186, 1978.
60. Miyata T, Iwanaga S, Sakata Y y Aoki N. Proc Natl Acad Sci USA 79: 6.132, 1982.
61. Miyata T, Iwanaga S, Sakata Y, Aoki N, Takamatsu J y Kamiya T. J Biochem 96: 277, 1984.
62. Kazama M, Tahara C, Suzuki Z, Gohchik y Abe T. Thromb Res 21: 517, 1981.
63. Soria J, Soria C, Bertrand O, Dunn F, Drouet L y Caen JP. Thromb Res 32: 229, 1983.
64. Scharrer IM, Wohl RC y Hach V. Thromb Haemostas 55: 396, 1986.
65. Wohl RC, Summaria L y Robbins KC. J Biol Chem 254: 9.063, 1979.
66. Wohl RC, Summaria L, Chediak J, Rosenfeld S y Robbins KC. Thromb Haemostas 48: 146, 1982.
67. Rocha E, Páramo JA, Aranda A, Cuesta B y Fernández J. La Ricerca Clin Lab 15: 205, 1985.
68. Beck EA, Charache P y Jackson DP. Nature 208: 143, 1983.
69. Fuchs G, Egbring R y Havenmann K. Blut 34: 107, 1977.
70. Sandbjerg-Hansen M, Clemmensen I y Winther D. Scand J Clin Lab Invest 40: 221, 1980.
71. Soria J, Soria C y Caen JP. Br J Hematol 53: 575, 1983.
72. Lijnen HR, Soria J, Soria C, Collen D y Caen JP. Thromb Haemostas 51: 108, 1984.
73. Fernández J, Rocha E, Páramo JA, Cuesta B, Gómez C y Campbell W. Fibrinolysis supp. 1: 256, 1986.
74. Duffy MJ y O'Grady P. Eur J Clin Oncol 20: 577, 1984.
75. Páramo JA, Campbell W, Cuesta B, Gómez C, Aranda A y Rocha E. Fibrinolysis supp. 1: 194, 1986.
76. Sawaya R, Cummings CJ y Kornblith PC. Neurosurgery 15: 795, 1984.
77. Byron MA, Chappell M y Cederholm-Williams SA. Haemostasis 14: 117, 1984 (Abstr).
78. Furey NL, Schmidt FR, Kwaan MG y Frederici HHR. Br J Dermatol 93: 683, 1975.
79. Sinzinger H, Silberbauer K, Winter M y Auerswald. Experientia 35: 785, 1979.
80. Rokitansky CA Von. *Manual of Pathological Anatomy,* vol 4, Blanchar and Lea, Filadelfia 1852, p. 272.
81. Niewiarowski S y Rao AK. Prog Cardiovasc Dis 26: 197, 1983.
82. Yao JST, Bergan JJ y Kwaan HC. Arch Surg 109: 163, 1974.
83. Humair L, Potter EV y Kwaan HC. J Lab Clin Med 74: 72, 1969.
84. Girous L, Boury F, Smeesters C, Corman J y Dalaze PM. J Surg Res 31: 253, 1981.
85. Machin SJ. Br J Haematol 56: 191, 1984.
86. Kwaan HC. Sem Thromb Hemost 5: 184, 1979.
87. Ekert H, Friedlander I y Hardisty RM. Br J Haematol 18: 575, 1970.
88. Kruithof EKO, Tran-Thang C y Bachmann F. Thromb Haemostas 55: 201, 1986.
89. Black MM, Nishioka K y Levene GM. Br J Dermatol 88: 213, 1973.
90. Páramo JA, Rocha E, Cuesta B y cols. Thromb Haemostas 54: 730, 1985.
91. Kluft C, Wijngaards G y Jie AFM. J Lab Clin Med 103: 408, 1984.
92. Saito H, Ratnoff OD y Donaldson VH. Circ Res 34: 641, 1974.
93. Dyerberg J y Stoffersen E. Acta Haemat 63: 278, 1980.
94. Much JR, Herbst KD y Rapaport SI. Ann Int Med 92: 156, 1980.
95. Hedner U y Martisson G. Thromb Res 12: 1.015, 1978.