

HOSPITAL GENERAL DOCENTE "ENRIQUE
CABRERA"

***Acalasia del esófago. Estudio de cien pacientes tratados en
el hospital general docente "Enrique Cabrera"****

Por los Dres.:

OSMAR RIVERA RODRÍGUEZ,¹** RAMÓN CHOCA
GARGANTA

Rivera Rodríguez. O. et al. *Acalasia del esófago. Estudio de cien pacientes tratados en el hospital general docente "Enrique Cabrera"*. Rev Cub Med 14: 4, 1975.

Se hace un estudio estadístico de 100 casos portadores de acalasia del esófago y su evolución, en relación con el tratamiento médico basado en dilataciones con bujías de Hurst (con mercurio). Se presentan 11 pacientes que fueron operados por varias técnicas operatorias y su posterior evolución.

El mecanismo de la deglución¹ se divide convencionalmente en tres períodos: oral, faríngeo y esofágico. El primero es voluntario y los dos últimos reflejos. Comienza el período oral por el movimiento voluntario de la lengua; seguidamente el período faríngeo en el que se cierra la cavidad oral mediante movimientos reflejos y se contraen entonces los constrictores de la faringe que impulsan el bolo alimenticio al interior del esófago. El tercer período, esofágico, conduce el bolo alimentario hasta el estómago. Esto último se produce primeramente por el peristaltismo primario que se origina en la boca del esófago y se extiende por toda su longitud hasta la porción inferior, y aumenta la presión intraluminal del cuerpo del esófago, no así en el vestíbulo.

La distensión del esófago origina el peristaltismo secundario, que comienza a nivel del arco aórtico y que vacía el esófago precedido de una onda de relajación receptora que relaja el segmento distal del esófago, esto último provocado por los plexos de Meissner y Auerbach. En resumen, que a medida que desciende el bolo alimentario por el esófago, se va abriendo el vestíbulo contraído, como una parte integral del acto coordinado de la deglución.

La acalasia del esófago, conocida entre otros sinónimos como cardiospasmo o disinerxia esofágica (según *Bockus*) constituye una alteración de la deglución debida a la falta de una actividad motora coor

* Trabajo presentado en la III Jornada Nacional de
Gastroenterología.

** Especialista de 1er. grado en gastroenterología.
Jefe del servicio de gastroenterología del hospital
general docente "Enrique Cabrera Calzada de Aldabó,
La Habana.

¹ Especialista auxiliar del servicio de gastroenterología del hospital general docente "Enrique Cabrera", Calzada de Aldabó, La Habana.

dinada en todo el trayecto del esófago. Los mecanismos motores impelentes y esfinterianos no funcionan convenientemente ni actúan de manera coordinada. Las ondas peristálticas del cuerpo del esófago no son impelentes, tienen un carácter segmentario e incoordinado y el vestíbulo permanece continuamente cerrado porque en la acalasia se interrumpen los impulsos productores de la relajación. Esta alteración produce una obstrucción funcional en la extremidad inferior del esófago y dilatación de su porción torácica.

La etiología de esta entidad continúa siendo desconocida.

Según algunos autores está en relación a una alteración cualitativa y no cuantitativa de los plexos de Meissner y Auerbach; otros, por otra parte, han demostrado alteraciones degenerativas en el nervio vago y en las neuronas centrales del núcleo dorsal del vago,² aunque las investigaciones histológicas y los experimentos realizados en animales no son suficientemente demostrativos.

Hemos adoptado la clasificación de *Sweet* en grados I y II, el cual no reconocía la transición de uno a otro. Ultimamente es más aceptado que existe dicha transición: así los soviéticos la clasifican en cuatro grados o estadios:

1er. estadio: espasmo funcional de carácter intermitente.

2do. estadio: espasmo total del cardias con moderada dilatación del esófago.

3er. estadio: tejido fibrocatricial de las capas musculares del cardias con marcada dilatación del esófago.

4to. estadio: severa estenosis funcional del cardias con gran dilatación del esófago en forma de S itálica.

Ellis y Olsen, de la Clínica Mayo, también establecen cuatro grados que prácticamente coinciden con la clasificación soviética:

Acalasia mínima: no existe dilatación y muy poca retención, por lo general a nivel del tercio medio; anormal actividad motora generalmente en el tercio inferior. En este estadio es difícil de diagnosticar.

Acalasia leve: comienzo de la dilatación; actividad motora desorganizada de carácter casi continuo.

Acalasia moderada: dilatación evidente, a menudo de carácter uniforme. Actividad motora desorganizada a lo largo de los dos tercios inferiores del esófago.

Acalasia grave: enormemente dilatada, generalmente alargada y tortuosa. Escasa o ninguna actividad motora.

Hemos de señalar que en los últimos 11 años no hemos observado transición del grado II al I, y pensamos que esto pudiera estar en relación al tratamiento dilatador que en ellos hemos empleado. Por otra parte, en nuestros casos no tenemos pacientes con las características de comienzo de esta entidad, según la clasificación soviética o de la Clínica Mayo, a las que ellos posiblemente concurren cuando lleva tiempo de instalada la disfagia; por ello, consideramos muy importante, frente a un paciente que nos refiera disfagia moderada y poco frecuente, pensar en esta entidad, por la posibilidad de diagnosticarla en sus comienzos para que tuviera una mejor evolución.

En este trabajo de acalasia del esófago no vamos a considerar etiología, signos, ni métodos de diagnóstico, sino un estudio estadístico de esta entidad, que incluye nuestra experiencia en el tratamiento médico de 100 pacientes tratados por nosotros. Lo comenzamos con una relación de los mismos (Cuadro I).

Los grados I y II se diferencian, el primero (figura 1), por su enorme tamaño, su forma de S itálica, prácticamente sin peristalsis y un segmento distal estenosado; el grado II (figura 2) tiene un calibre

CUADRO 1

CASOS TRATADOS

1.—R.B.A.	02	73	60	34.—L.K.S.	20	50	77	67.—P.V.L.	06	37	86
2.—E.B.L.I.	21	88	09	35.—E.D.A.	21	77	77	68.—S.L.M.	01	83	78
3.—A.A.S.	22	58	66	36.—D.P.G.	20	88	34	69.—C.R.S.	22	52	77
4.—M.A.R.	01	07	05	37.—A.P.D.	01	59	87	70.—N.M.R.	01	73	53
5.—M.A.B.	02	90	66	38.—P.P.M.	01	61	55	71.—O.V.G.	25	17	42
6.—A.A.R.	11	32	75	39.—D.P.Q.	01	64	47	72.—A.F.O.	04	99	40
7.—M.B.C.	04	86	23	40.—S.N.R.	04	76	47	73.—M.D.R.	02	80	27
8.—E.C.C.	08	37	75	41.—M.R.V.	03	76	64	74.—F.M.Ch.	04	47	26
9.—C.C.S.	09	90	72	42.—G.H.S.	12	26	60	75.—M.S.M.	09	87	40
10.—M.C.P.	01	71	51	43.—H.S.H.	06	27	60	76.—A.T.G.	08	26	26
11.—P.D.O.	02	97	67	44.—N.R.S.	02	48	58	77.—J.N.S.	01	22	09
12.—P.D.S.	01	23	34	45.—P.S.T.	08	63	55	78.—R.H.A.	00	82	74
13.—H.C.P.	20	68	89	46.—A.V.M.	13	61	55	79.—F.B.I.	25	75	41
14.—I.H.G.	08	27	83	47.—A.S.R.	04	32	55	80.—O.M.C.	00	54	03
15.—L.D.B.	11	37	28	48.—M.M.D.	05	75	56	81.—R.C.W.	NO	SI	HC
16.—A.D.G.	21	55	26	49.—A.H.F.	01	88	55	82.—M.B.P.	17	77	53
17.—H.C.D.	09	86	46	50.—H.G.V.	04	62	59	83.—O.P.M.	10	12	56
18.—L.R.F.	01	64	98	51.—P.E.G.	06	18	56	84.—F.M.M.	02	97	66
17.—E.R.G.	14	85	50	52.—I.M.G.	06	43	23	85.—F.C.E.	06	36	66
20.—M.R.P.	22	15	80	53.—L.F.H.	21	93	13	86.—A.M.G.	17	64	78
21.—E.R.C.	02	04	15	54.—G.L.C.	02	03	06	87.—M.S.M.	15	84	79
22.—X.D.S.	03	41	04	55.—M.M.A.	06	32	05	88.—S.B.L.I.	15	58	87
23.—F.N.O.	04	57	02	56.—J.L.C.	21	71	69	89.—S.S.M.	18	80	78
24.—J.R.P.	00	86	81	57.—H.L.P.	08	69	11	90.—V.V.S.	00	51	97
25.—H.H.L.	04	92	97	58.—P.M.P.	21	93	16	91.—E.N.M.	01	29	48
26.—J.M.Q.	21	31	95	59.—A.S.E.	21	91	16	92.—N.S.P.	12	52	27
27.—T.G.F.	03	73	92	60.—O.L.B.	18	23	19	93.—H.R.R.	00	91	17
28.—W.L.H.	04	86	89	61.—A.G.B.	01	26	23	94.—N.A.A.	10	01	47
29.—V.L.I.C.	20	47	94	62.—M.S.J.	01	94	21	95.—E.V.H.	25	81	02
30.—R.H.C.	11	47	89	63.—P.R.B.	13	71	21	96.—I.G.G.	58	10	09
31.—L.C.G.	22	38	91	64.—M.R.M.	06	38	15	97.—F.H.P.	59	97	46
32.—L.C.C.	25	12	93	65.—V.L.R.	21	37	17	98.—E.R.A.	19	12	36
33.—D.R.M.	09	43	77	66.—R.J.L.	22	49	71	99.—N.P.H.	17	50	58
								100.—O.V.G.	25	17	42



Fig. 1.—Acalasia tipo I. Esófago enormemente dilatado inclinado en forma de S itálica; obsérvese el segmento inferior atrofiado.



Fig. 2.—Acalasia tipo II. Esófago de aspecto fusiforme; obsérvese su segmento inferior hipertrofiado que termina en punta de lápiz.

CUADRO II		
TIPOS DE ACALASIA		
Tipo	Número de casos	Porcentaje
I	21	21%
II	60	60%
Sin especificar	19	19%

CUADRO III		
INVESTIGACIONES COMPLEMENTARIAS		
	Número de casos	Porcentaje
Radiografía de esófago	100	100%
Esofagoscopia	84	84%

menor, una actividad peristáltica irregular, incluso antiperistáltica: su segmento distal está engrosado por hipertrofia de las fibras musculares circulares y por último presenta frecuentemente dolor, por lo general, retroesternal o dorsal.

Nuestros pacientes (cuadro II), en su mayoría (60%), tienen grado II; y un 21%, el grado I. Es de señalar que tenemos 19 pacientes sin clasificar. Esto no concuerda con lo reportado por *Terracol* y *Sweet* (70% del grado I y 30% del grado II).

Con objeto de diagnóstico se les practicaron estudios radiográficos y esofagoscopia a todos los pacientes (cuadro III). Creemos imprescindible el examen esofagoscópico en esta entidad, y debemos señalar que la cifra expuesta expresa la cantidad realizada en nuestro hospital; a los

que les falta (16%) se les practicó en otros hospitales antes de ser remitidos.

En relación a los datos de identidad no hay diferencias apreciables en cuanto a su sexo (cuadro IV); con respecto a la raza (cuadro V), aunque nuestro mayor porcentaje es de la raza blanca, el 40% de los casos sin especificar resta valor a este dato.

En cuanto a la edad de nuestros pacientes (cuadro VI) fueron prácticamente iguales entre 21-40 y 41-60 años (34 y 35% respectivamente); y en la edad de comienzo de sus síntomas no se aprecia diferencia con el cuadro anterior (cuadro VII).

Existen dos tipos de tratamiento para la acalasia del esófago: médico, por medio de dilataciones, y quirúrgico, para el cual se realizan varias técnicas. Nosotros hemos adoptado,³ siguiendo la pauta del comienzo de nuestro servicio, el tratamiento médico con la sonda o bujía de Hurst, con la cual no hemos tenido complicaciones hasta el presente. Este tipo de dilatación es fácil de realizar, no dislocera el esófago, pero sí requiere la cooperación del paciente y experiencia del médico. La sonda se introduce venciendo el músculo cricofaríngeo y se desliza ayudada por su peso hasta el estómago (figuras 3, 4, 5, 6 y 7).

De nuestros 100 casos pudimos dilatar a 98 pacientes, y los 2 en los que no fue posible realizarla, se enviaron a cirugía (cuadro VIII). Comenzamos con una serie de cuatro dilataciones, dos a la semana, y le explicamos al enfermo que debe comer

CUADRO IV

Sexo	Número	
	de casos	Porcentaje
Masculino	57	57%
Femenino	43	43%

CUADRO V

Raza	Número de casos	Porcentaje
Blanca	46	46%
Negra	6	6%
Mestiza	8	8%
Sin especificar	40	40%

CUADRO VI

Edad	Número de casos	Porcentaje
0 — 20	19	19%
21 — 40	34	34%
41 — 60	35	35%
Mas de 60	12	12%
Mayor 74 años	1	
Menor 14 años	2	

CUADRO VII

Edad de comienzo	Número de casos	Porcentaje
0-20	26	26%
21 — 40	29	29%
41 — 60	33	33%
Más de 60	10	10%
Sin especificar	2	2%
Mayor 70	1	
Menor 8	1	

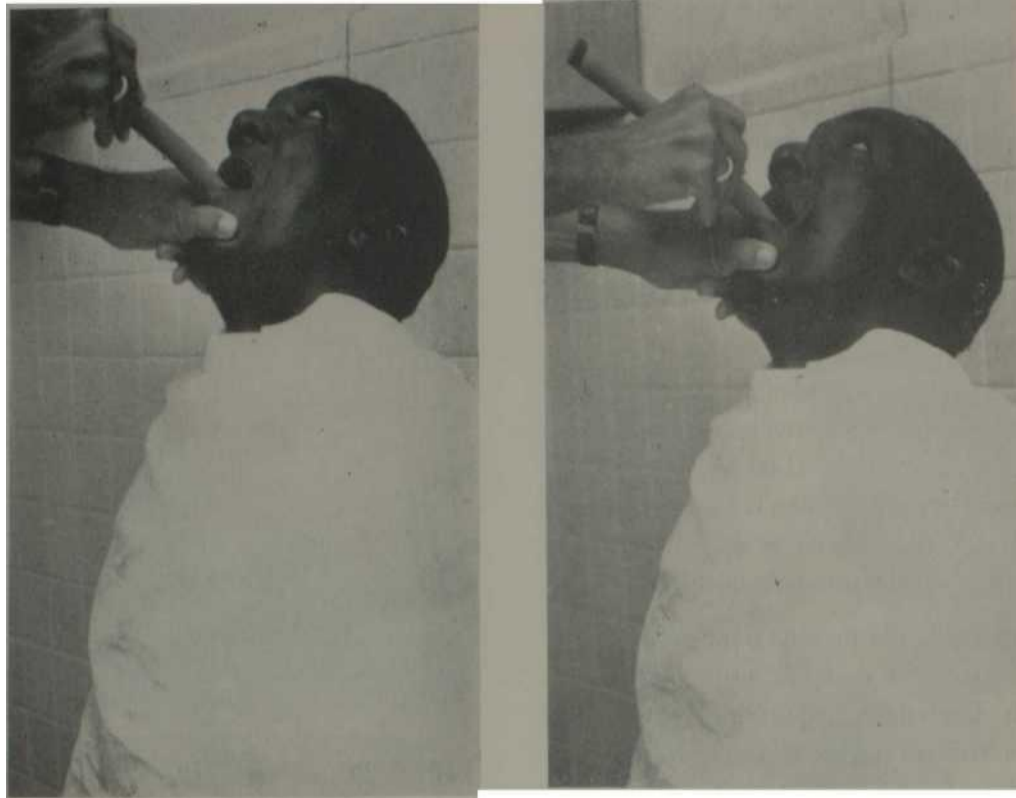


Fig. 3.—Dilatación con bujía de Hurst; inicio de la dilatación. El dedo índice dirige la sonda.

Fig. 4.—Dilatación con bujía de Hurst; bujía introducida al través del esófago hasta el estómago

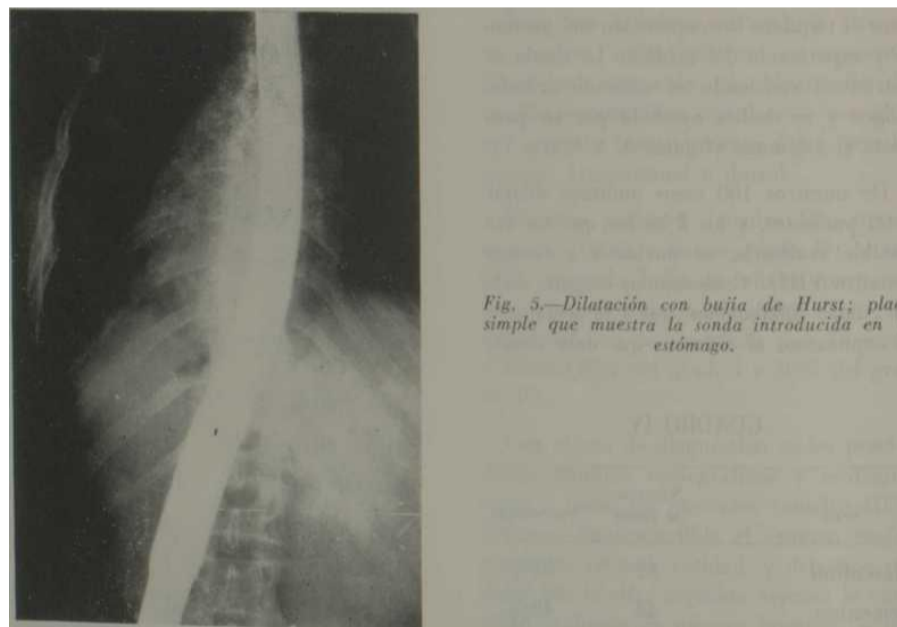


Fig. 5.—Dilatación con bujía de Hurst; placa simple que muestra la sonda introducida en el estómago.

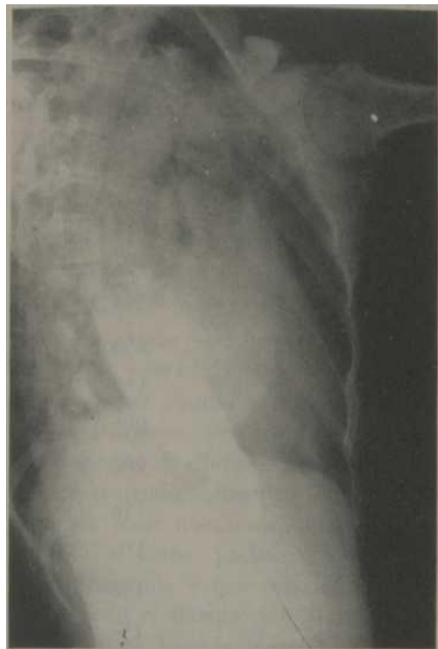


Fig. 6.—Acalasia tipo II antes de ser dilatada. Véase la terminación en punta de lápiz o llama de vela.

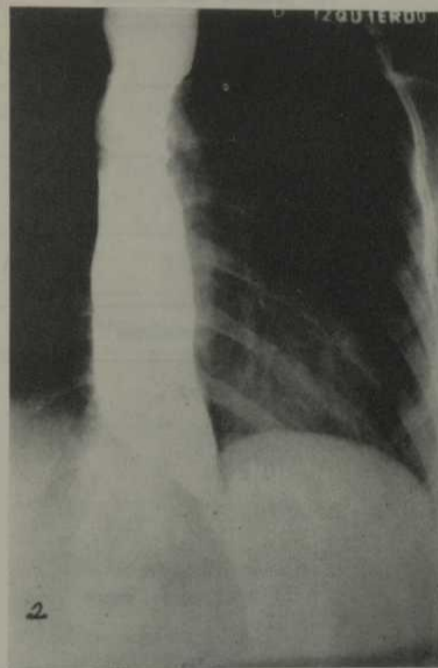


Fig. 7.—Acalasia tipo II. El mismo caso de la figura 6 después de ser dilatado. Obsérvese el buen tránsito de bario al estómago.

CUADRO VIII

Series de dilataciones	Número de casos	Porcentaje
Requirieron 1 serie	46	46%
2 series	17	17%
3 series	11	11%
4 series	7	7%
5 series	5	5%
6 series	2	2%
7 series	1	1%
8 series	2	2%
9 series	2	2%
10 series	1	1%
12 series	1	1%
16 series	1	1%
20 series	1	1%
30 series	1	1%
Operado		
No pudieron ser dilatados	Número de casos	Porcentaje
2	2	2%

CUADRO IX

Series de dilataciones	Número de casos	Porcentaje
1 a 4 series	81	81%
5 a 9 series	12	12%
10 a 20 series	4	4%
30 series	1	1%
Series de dilataciones		
En 11 años en 98 casos	Número de casos	Porcentaje
1 a 9 series	93	93%

despacio, evitar los trastornos emocionales y, en caso de comenzar de nuevo la disfagia, que concurra al Servicio para una nueva serie de dilataciones que serían en número de dos o tres, habitualmente.⁴

Nuestros pacientes variaron en el número de series de dilataciones requeridas (cuadro IX) y pudo apreciarse que en definitiva resulta a menos de una serie por año (1 a 9 series en 11 años).

Entre nuestros casos tenemos 11 pacientes que fueron operados, unos en nuestro hospital y otros remitidos de distintos centros quirúrgicos (cuadro X); de estos pacientes uno de ellos no presentó más síntomas, teniendo necesidad de tratar el resto por tener nuevamente disfagia (cuadro XI). Estos pacientes intervenidos quirúrgicamente y que estamos dilatando variaron en el tiempo que permanecieron asintomáticos después de operados (cuadro XII), el tiempo mayor fue de 12 años y el menor de 2 meses.

CUADRO X

CASOS OPERADOS			
1	E.R.A.	19	12 36
2	F.C.E.	06	36 66
3	O.P.M.	10	12 56
4	R.H.A.	00	82 74
5	O.L.B.	18	23 19
6	I.M.R.	06	43 23
7	P.E.G.	06	18 56
8	A.V.M.	13	61 58
9	A.H.F.	01	88 55
10	N.A.A.	10	01 47
11	S.H.S.	12	26 60

Total: 11 casos

CUADRO XI CASOS OPERADOS 11

Necesitaron dilataciones	Porcentaje	Curaron	Porcentaje
10	90,90%	1	9,09%
Series de dilataciones		No. de casos	Porcentaje
Requirieron 1 serie		3	30%
“ 2 „		2	20%
“ 3 „		3	30%
“ 8 „		1	10% ◡ * °
“ 30 ”		1	

TIEMPO QUE PERMANECIERON ASINTOMÁTICOS

1— E.R.A.	19-12-36	4 años
2— F.C.E.	06-36-66	1 »
3— O.P.M.	10-12-56	5
4—R.H.A.	00-82-74	1 5
O.L.B.	18-23-19	1 •9 0
6— I.M.R.	06-43-23	4 ??
7— P.E.G.	06-18-56	1 ?? 9
8— A.V.M.	13-61-58	1 0
9— A.H.F.	01-88-55	2 mese :
10—N.A.A.	10-01-47	1 años 2

Ultimamente, marzo de 1972, *Eddy Palmer* reportó⁵ la recidiva sintomática de 26 pacientes que habían sido operados con la técnica de Heller (cardiotomía); cinco de ellos no recibieron mejoría subjetiva después de la operación, siete mejoraron durante tres o más años y el resto logró una mejoría más breve.

CONCLUSIONES

1. —No se conoce con seguridad la causa etiológica de esta enfermedad.
2. —Existen tres escuelas para clasificarla: la de *Suiet*, que la clasificó en dos grados; la soviética; y la de *EllisOlsen*. Estas dos últimas las clasificaron en cuatro grados sin diferencias ostensibles entre ellas.
3. —En nuestra experiencia no hemos observado transición de un grado a

otro. Exponemos las posibles causas de ello.

4. —Existen dos tipos de tratamiento: médico, por medio de dilataciones; y quirúrgico, del que existen varias técnicas operatorias.

5. —En nuestro servicio empleamos el tratamiento médico por medio de las sondas o bujías de Hurst con mercurio.

6. —Hemos obtenido buena evolución con el tratamiento médico, aunque por otra parte, tuvimos necesidad de dilatar a pacientes que anteriormente han sido operados.

7. —Durante 11 años, el 93% de 98 casos requirió de 1 a 9 dilataciones, lo que demuestra un promedio de menos de una serie por año.

8. —Las series de dilataciones están en relación a la concurrencia de los pacientes a nuestro servicio, lo que hacen cuando tienen disfagia.

9. —Se les indica a estos enfermos que coman despacio, que eviten trastornos emocionales y que regresen tan pronto como reaparezca la disfagia.

10. —Hasta el presente no hemos tenido complicaciones con este tratamiento.

11. —Para dilatar a un paciente se necesita su cooperación, por lo que se envían a cirugía:

- a) Los que no cooperan con el tratamiento.
- b) Los de grado 1 que no han podido ser dilatados.
- c) Los que no han tenido resultados positivos con el tratamiento.

SUMMARY

Rivera Rodríguez, O. et al. *Esophagus acholaria. A study of 100 patients treated at the "Enrique Cabrera general teaching hospital.* Rev Cub Med 14: 4, 1975.

A statistical study of 100 patients with esophagus achalasia is made and their evolution after the medical treatment using dilating Hurst's bougies (with mercury) is presented. Eleven patients operated on using several surgical techniques are showed and their further evolution is pointed out.

RESUME

Rivera Rodríguez, O. et al. *Achalasie du oesophage. Etude de cent malades traites a l'hôpital general d'enseignement "Enrique Cabrera".* Rev Cub Med 14: 4, 1975.

On fait une étude sur 100 malades avec achalasia d'oesophage et de son evolution après le traitement medical utilisant les sondes de dilatation de Hurst (avec mercure). On présente malades qui ont été opérés par des techniques opératoires et leur évolution postérieure.

PE3KME

PHBepa Po,n,pnre3 0., a RU. Axajia3ira numeB0fla.M3yHeHiie 100 naniieiiTOB noji jieqeHHem b kjiiihhkc SHpince Kaópepa" « Rev Cab Med 14:4.1975.

ИпоBOлHjиH cTBHTCKMecKoe M3y^eHHe 100 naieHTOB axajiaiieñ nimeBO^h Kan oTBemjиH wiejymiiHCKyio jie^eHHio Ha ochob6 jijsjiaTamra npii npime hchhh pTyTa.npej(CTaBjieHH II nauieHTOB noTopue <5hjih onepaBaHu co- rjiac. :o pa3jiiraHHx xnpypmecKHx cnocotos.

BIBLIOGRAFIA

1. —Bochas, // Gastroenterología I. 2da. F.d. pp. 158, Editorial Salvat. Barcelona 1964.
2. —Ellis-Olsen. Acalasia del Esófago. III. pp. 118- 122 Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1970.
3. —Aralos.M., J.M. Fernández Brito. Sugerencia a tra'amiento a seguir (comunicación personal).
4. —Blattner, C., R. León. Acalasia del Esófago. (Estudio de 32 casos) Revista Cubana de Medicina. 6: 209, 2, 1967.
5. —Palmer, E. Treatment of Achalasia when the Heller operation has failed. "Am J Gastroent" 57; 155, 3

HOSPITAL INFANTIL DOCENTE DE MARIANAO

**Reporte de enfermedad de von
Willebrand en una familia de
la raza negra**

Por los Dres.:

JORGE D. PÉREZ ROQUE, 17 FRANCISCO GÓMEZ CRESPO, 18
Co. GUILLERMO BASTIDA MÉNDEZ 19

Pérez Roque, Jorge D. et al. *Reporte de enfermedad de von Willebrand en una familia de la raza negra*. Rev Cub Med 14 : 4, 1975.

Se estudia de la enfermedad de von Willebrand en una familia de la raza negra, natural del Cano, Mariano, de padres no consanguíneos, dato éste que en nuestro medio no ha sido informado: esta diátesis hemorrágica ha sido informada generalmente en la raza blanca. Se recomienda que, ante un paciente con antecedentes de sangramientos nasales y gingivales, así como historia de sangrados en la familia, debe realizarse un estudio exhaustivo para determinar la etiología del sangramiento.

INTRODUCCION

La enfermedad de von Willebrand en una diátesis hemorrágica que se caracteriza por una tríada clásica: 1) Tiempo de sangramiento prolongado. 2) Bajos niveles del porcentaje de factor VIII (AHF). 3) Anormal adhesividad plaquetaria.

En 1890 el profesor *Erick von Willebrand* tuvo relaciones con los habitantes de las islas Aland que se encuentran en el golfo de Botnia entre Suecia y Finlandia, y observó que presentaban como único síntoma un tiempo de sangramiento prolongado lo que le llevó a

descubrir la diátesis hemorrágica que se designa como enfermedad de von Willebrand.

No es hasta 1924 que inicia sus estudios metódicos en los mencionados habitantes que presentaban sangramiento, tanto las mujeres como los hombres.

Federly, genetista de la Universidad de Helsinki, decidió que el rasgo se heredaba con carácter dominante.

Un tiempo de sangramiento prolongado fue la única prueba de laboratorio alterada que halló *Willebrand* en sus pacientes.

Al comienzo de 1930 *von Willebrand* y *R. Jorgen* se trasladan a las islas de Aland y reinvestigan a los pacientes y encuentran en ellos que presentaban además una alteración cualitativa plaquetaria por lo que se le denominó entonces "trombopatía constitucional de *Willebrand-Jorgen*".¹

¹⁷ Subdirector del laboratorio clínico y jefe del departamento de hematología del Hospital Infantil Docente de Marianao, sito en Ave. 51 No. 11202, Marianao.

¹⁸ Director e instructor del Hospital Infantil Docente de Marianao.

¹⁹ Técnico del departamento de hematología.

En 1933 *Willebrand* hace una clara diferenciación entre la entidad descrita por él y la "tromboastenia" publicada por *Glanzman* en 1918.²

En 1935 *Alexander y Goldstein* demuestran que en dicha enfermedad los pacientes muestran bajos niveles de factor VIII (AHF).

Desde entonces *Nilsson et al y Van Creveld* han demostrado que la causa del tiempo de sangramiento prolongado estaba más bien relacionado con un factor plasmático distinto al del factor VIII (AHF).

MacFarlane (1941) describe un paciente por él estudiado que presentaba un tiempo de sangramiento prolongado con número y tamaño normal de las plaquetas y sugiere que el defecto era por anomalía de los capilares.

Schulman, en 1956, reporta en sus casos T. de sangramiento prolongado, déficit de factor VIII (ARI*) y anomalías vasculares, designando a la entidad con el nombre de "Hemofilia vascular".³ *Singer y Ranot* describen una anomalía similar en sus estudios y la designan "seudohemofilia".⁴

No es hasta 1960 que múltiples autores describen una alteración en la adhesividad plaquetaria en estos pacientes.

Primero *Hellen* y posteriormente *Salmón* publican sus técnicas por medio de la adhesividad plaquetaria *in vitro*. Más tarde *Berchrevink* describe su método para la adhesividad plaquetaria *in viro*.^{5,6,7}

Zucker señala que la adhesividad plaquetaria está definitivamente anormal en el *von Willebrand*. A partir de entonces es que se define la enfermedad de *von Willebrand* como una diátesis hemorrágica caracterizada por una tríada clásica:

- 1) Tiempo de sangramiento prolongado.
- 2) Bajos niveles de factor VIII (AHF).
- 3) Disminuida adhesividad plaquetaria ^{1,3,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20}

En nuestro medio *Barreras y Borges*, en 1948, reportan dos casos de enfermedad de *von Willebrand*. *De la Torre*, et al, en 1966, publican un estudio genético de una familia oriental portadora de enfermedad de *von Willebrand*.^{31,22}

MATERIAL

1. —Se realiza estudio a una familia de la raza negra portadora de una diátesis hemorrágica tipo *von Willebrand*, naturales de la zona del Cano, Marianao, que fue atendida y estudiada en nuestra consulta externa de hematología del Hospital Pediátrico Docente de Marianao.

METODO

2. —Se le realizaron los estudios por las técnicas convencionales de la coagulación a nuestro alcance.

- a) T. de sangramiento por los métodos de Duke e Ivy.^{23,24}
- b) T. de coagulación por la técnica de (Lee-White).²⁵
- c) Retracción del coágulo.
- d) Conteo de plaquetas (*Brecher*).²⁶
- e) Tiempo de protrombina (*Quick*)P
- f) Protrombina Residual (*Stefanini*).^{1*}
- g) Tiempo parcial de tromboplastina con caolín (*Rapaport*).²⁸
- h) P. del Lazo (*Rumpel-Leede*).
- i) Dosificación de factor VIII (AHF) método de (*Hardisty*).²⁰
- j) Adhesividad plaquetaria método *in vivo* de (*Berchrevink*).⁸

Nota: La dosificación del factor VIII y la adhesividad plaquetaria se realizaron en el Instituto de Hematología.

RESULTADOS

En el estudio realizado a nuestros pacientes portadores de una enfermedad de *von Willebrand*, se hallaron características



Fig. 1.—A.R.O. Primer paciente (hijo menor)



Fig. 2.—A.R.O. Segundo paciente (hijo mayor).



Fig. 3.—S.R.R. Tercer paciente (padre).



Fig. 4.—H.O.P. Cuarto paciente (madre).

y hallazgos de laboratorio típicos de dicha entidad, aunque no todos los miembros tuvieron las mismas alteraciones, ya que el paciente menor presentó T. de sangramiento prolongado, tanto por el método de Duke como por el de Ivy; bajo porcentaje de factor VIII; y normal adhesividad plaquetaria (cuadro I).

El hermano mayor mostró un tiempo de sangramiento por el método de Duke normal y un tiempo de sangramiento por el de Ivy prolongado; el factor VIII disminuido; la adhesividad plaquetaria baja. En este paciente estuvo presente la tríada clásica (cuadro II).

Los resultados del padre presentaron un tiempo de sangramiento por el método de Duke discretamente prolongado y por el de Ivy en cifras muy prolongadas; la adhesividad plaquetaria estaba muy disminuida; y el factor VIII normal. Como se sabe, el padre tiene el antecedente de ser sangrador cuando joven y, su padre los médicos le dijeron que era hemofílico.

La madre de los pacientes no presentó alteración alguna en las investigaciones, demostrando no ser portadora de dicha enfermedad.

Ln hecho común en los resultados de las investigaciones es que todos los parí.C.M.
JULIO-AGOSTO, 1975

cíenles mostraron tiempo de sangramiento de Ivy prolongado.

Nuestros pacientes

Caso 1. HC 7639 A.R.O. Paciente de 12 años de edad, de la raza negra; natural del Cano, Mariano.

Historia de la enfermedad:

Es remitido, por el médico de guardia, a nuestra consulta externa de hematología por haber tenido hacia cinco días sangramientos nasales, de lo cual padece desde los tres años, siendo visto con anterioridad por varios médicos sin llegar a diagnóstico de la causa del sangramiento.

Antecedentes de importancia:

Su padre, desde niño, padeció de epistaxis, que fueron disminuyendo con los años; el abue-
Exámenes complementarios:

lo paterno padece de sangramiento nasal de las encías y los médicos le dicen que es hemofílico.

Se realiza coagulograma que mostró: tiempo de sangramiento, conteo de plaquetas, retracción del coágulo, tiempo de protrombina normales; presentó 1 P1 con caolín, moderadamente prolongado y un tiempo de sangramiento por el método de Duke severamente prolongado, por lo que se le realiza un T. de sangramiento i>or el método de Ivy, que mostró ser igualmente prolongado. Ante estos datos nos planteamos el posible diagnóstico de una enfermedad de von Willebrand, por lo que decidimos enviarlos al Instituto de Hematología, para realizarle adhesividad plaquetaria y dosificación de factor VIII; en dicho centro se informó que el paciente tenía la adhesividad plaquetaria normal y el factor [^] III disminuido y que los resultados obtenidos eran compatibles con el diagnóstico planteado por lo que decidimos realizarles estudios a toda la familia.

CUADRO I

RESULTADOS DE LAS INVESTIGACIONES DEL PACIENTE A. R. C.

HC 7639				
T. Coagulación	T. Saneamiento	C. Plaquetas	R. Coagulación	T. Protrombina
<i>(Lee-White)</i>	<i>(Duke)</i>	<i>(Ivy)</i>	<i>(Brecher)</i>	<i>(Quick)</i>
10 mts.	9,3 mts.	14,3 mts.	241 000 X mmc	Control: Retráctil 15 segs. 16 segs.
T.P.T. Caolín	Factor VIII%	Adhesividad Plaquetaria	P. Lazo	Factor XIII
<i>(Rapaport)</i>	<i>(Hardisty)</i>	<i>(Berchgrevink)</i>	<i>(R. Leede)</i>	<i>(Laki-Lorand)</i>
Control: 40 segs. Paciente: 70 seg?.	10%	40%	Negativa	Normal

T.P.T. (con caolín) = normal de 40-60 segs.

Adhesividad plaquetaria *(Berchgrevink)* = normal 24-54% T.

Sangramiento *(Dulce)* — 1-3 mts.

T. Sangramiento *(Ivy)* rr hasta 6 mts.

RESULTADOS DE LAS INVESTIGACIONES DEL PADRE (S. R. R.)		CUADRO II	KRMANO M	KYOR A. R. O.
T. Coagulación T. Sangramiento	C. Plaquetas	DACIONES DEL II	Coagulación	T. Protrombina
(Lee-Ifhile) < Duke (Ivy)	(Breyer)	(Plaquetas R.)		(Quick)
10 mts. 2 mts. 17,4 mts.	260,000 X mmc		Retráctil	Control: 15 segs. Paciente: 15 segs.
T.P.T. Caolín Factor VIII%	Adhesividad plaquetaria	P. Lazo	Factor XIII	
(Rapaport) (Hardisty)	(Berchgevink)	(R. Leede)	(Laki-Lorand)	
Control: 40 segs. Paciente: 70 segs.	8%	20%	Negativa	Normal

RESULTADOS DE LAS INVESTIGACIONES DEL PADRE (S. R. R.)		CUADRO III	KRMANO M	KYOR A. R. O.
T. Coagulación T. Sangramiento C. Plaquetas	C. Plaquetas	DACIONES DEL II	Coagulación	T. Protrombina
(Lee-Ifhile) (Duke)	(Breyer)	(Plaquetas R.)		(Quick)
8 mts. 5 mts.	195,000		Retráctil	Control: 14 segs. Paciente: 11 segs.
	15,30 mts. mmc			
T.P.T. Caolín	Adhesividad Factor VIII% plaquetaria	P. Lazo	Protrombina residual	
(Rapaport)	(Berchgevink)	(R. Leede) (Stefanini)		
Control: 45 segs. Paciente: 45 segs.	SR		Negativa	Control: 60 segs. Paciente: 45 segs.
normal -f 25 segs.	-----			

CUADRO IV

RESULTADOS DE LAS INVESTIGACIONES DE LA MADRE (H.O.P.)

T. Coagulación T.	Sangramiento	C. Plaquetas R.	Coagulación	T. Protrombina
<i>(Lee-White) <Duke> (Ivy)</i>		<i>(Brecher)</i>		<i><Quick></i>
9 rats. 2,30	mts. 5 mt«.	290 000 X mmc	Retráctil	Control: 14 segs. Paciente: 14 segs.
T.P.T. Caolín	Factor VIII%	Adhesividad plaquetaria	I. Lazo	Protrombina residual
<i>(Rapaport)</i>		<i>(Berchgrevink)</i>	<i>(K. Leedc)</i>	<i>(Stefanini)</i>
Control: 43 seg*. Paciente; 40 *eg*.	88%	56%	Negativa	Control: 60 segs. Paciente: 35 segs./

Examen físico:

Buen estado general, no hepatoesplenomegalia, buena coloración de la mucosa, no manifestaciones hemorrágicas.

Caso 2. A. R. O. Paciente de 14 años de edad, de la raza negra; natural del Cano, Marianao.

Historia de la enfermedad:

Refiere la madre que este hijo no ha mostrado nunca grandes síntomas de sangramiento, esporádicamente, escaso sangramiento nasal.

Antecedentes de importancia:

Los referidos a su hermano, padre, y abuelo paternos.

Examen físico:

Buen estado general, no hepatoesplenomegalia, no manifestaciones hemorrágicas.

Exámenes complementarios :

Se realiza coagulograma que fue normal, excepto el T. de sangramiento por el método de Duke, normal y por el de Ivy, prolongado, adhesividad plaquetaria

alterada y bajo porcentaje del factor VTii.

Caso 3. S.R.R. Paciente de 40 años de edad, de la raza negra; natural de Arroyo Arenas, Marianao.

Historia de la enfermedad:

Desde joven padecía de sangramiento nasal que fue disminuyendo con los años.

Antecedentes de importancia:

Su padre padece de epis'axis y los médicos siempre le han dicho que es hemofílico.

Examen físico:

Buen estado general, no manifestaciones hemorrágicas. Resto del examen físico: nada a señalar.

Exam en com plem entario:

Coagulograma completo que muestra adhesividad plaquetaria disminuida; T. de sangramiento de Ivy, prolongado; factor VIII, normal (cuadro iin.

Caso 4. H.O.P. Paciente de 37 años de edad, de la raza negra; natural del Cano, Marianao.

Antecedentes de importancia:

Nada a señalar.

Buen estado general, no hepatoesplenomegalia. Resto del examen físico: nada a señalar.

Exámenes complementarios:

Se realiza coagulograma completo que muestra ser normal en todas sus pruebas (cuadro IV).

Sintomatología clínica y tratamiento:

Esta enfermedad presenta una sintomatología que puede ser muy diversa; las más frecuentes son: sangramiento nasal (epistaxis), sangramiento de las encías (gingivorragia), sangramientos prolongados después de extracciones dentales.

En las mujeres, a veces, un síntoma presente son las metrorragias; sin embargo, el sangramiento digestivo, hemoatrosis y graneles hematomas espontáneos, son infrecuentes. Se ha observado que a medida que pasan los años, los síntomas son menos frecuentes.

El antecedente familiar, y epistaxis a repetición, son datos clínicos de gran valor para el diagnóstico.^{1,13,18,17,18 27,30}

En el tratamiento se emplean varios derivados del plasma sanguíneo humano como: plasma fresco congelado, fracciones de plasma como la fracción I de Cohn, I O de Blomback y varios preparados similares. El producto idóneo para corregir el sangramiento en estos pacientes es el crioprecipitado o concentrado de factor VIII (AHF) de plasma humano, el que es aceptado, por la mayoría de los autores, como el más eficaz.^{1,3,13,15,18,29,30}

Stefanini y Uemeshek, y de la Torre, et al reportan mejoría del sangramiento con el empleo de los esferoides.^{14,22,31}

Por varios investigadores se ha publicado la existencia de drogas que producen alteraciones en la adhesividad y agregación plaquetaria, como son: el ácido-acetil-sahcílico (aspirina) y Dipiridamol.^{13,32,33}

Esta diátesis hemorrágica, desde su primera publicación (1924) por *von Willebrand*, ha sufrido algunas variaciones en cuanto a su sintomatología clínica y hematológica, ya que de principio sólo se observó un tiempo de sangramiento prolongado.

Posteriormente, varios investigadores se realizaron profundos estudios que demostraron que en dicha enfermedad se encontraban otras alteraciones hematológicas como fueron: bajos niveles de factor VIII (AHF) y disminuida adhesividad plaquetaria.^{1,8,10,11,12,10,17,18,20,29}

Se ha concluido por varios autores que no es indispensable la tríada clásica para catalogarse como enfermedad de *von Willebrand*; con solo mostrar una de las tres alteraciones se debe considerar como portadora de dicha diátesis, bajándose en la variabilidad de los síntomas y en los resultados de las pruebas de laboratorio que se han realizado en familias portadoras de este tipo de enfermedad.

Raccuglia y Nell clasifican como diátesis hemorrágica vascular congénita con: a) anormalidad plaquetaria; b) con anormalidad de factor plasmático; c) anormalidad de factor plasmático y plaquetaria; d) sin anormalidad plasmática ni plaquetaria.²⁹

Con relación a la técnica para determinar el T. de sangramiento, existe cierta disparidad entre el Duke y el Ivy ya que el Duke puede ser normal, mientras que el Ivy es prolongado; pero múltiples investigadores estiman que el método de Ivy tiene mayor sensibilidad que el Duke para determinar el tiempo de sangría. En la actualidad *Sutor y Rowia* han descrito una nueva técnica para realizar el método de Ivy.^{34,6,35,36,37}

En cuanto a la adhesividad plaquetaria, el método *in vitro* de Hellen y el modificado por

Salzman, son los reportados como más eficaces. En nuestro medio la más defendida es la de *Bórchgréviñk* que se realiza *in vivo*.

Con relación al déficit de factor VIII (AHF) en estos enfermos está presente, aunque hay reportes en la literatura de casos con déficit de otros factores como son factor V (lábil); VII (estable); IX, X, XI, y I (fibrinógeno).

En pacientes que eran originarios de las islas de Aland se encontró en uno de ellos déficit de factor VII.¹⁸

El tipo de herencia en esta diátesis es dominante autosómico 110 ligada al sexo, todavía no se ha identificado el cromosoma autosómico que ocasiona el *locus* para la enfermedad de von Willebrand.^{14,19,20}

14, 15, 18, 17, 18, 19, 22, 24, 20

Con respecto a la raza, como se sabe, la enfermedad fue descrita en los escandinavos y ha sido estudiada también en Europa Occidental. En la inmensa mayoría de las publicaciones, solo ha sido reportada en familias de la raza blanca.

Moore y Brown, en su publicación, mencionan casos descritos en América, en blancos y negros, en Australia, Sudamérica y Japón. Ellos estiman que el gen ha sido introducido en esas regiones por emigrantes escandinavos y europeos occidentales.¹

En nuestro medio se han reportado casos en familias de la raza blanca, y se han estudiado casos en la raza negra.

Creemos que en nuestro estudio familiar haya sido similar la introducción del gen, por emigrantes europeos occidentales o escandinavos; aunque hemos ahondado en los antecedentes familiares y, por lo menos en las generaciones actuales no ha ocurrido mezcla con europeo alguno.^{14,21}

CONCLUSIONES

I. —Se realiza el reporte y estudio de una enfermedad de von Willebrand en una familia de la raza negra, naturales del Cario, Marianao; no consanguíneos, cosa que en nuestro medio no se había reportado, aunque tenemos informes de estudios en pacientes de la raza negra.

Esta diátesis hemorrágica, en la inmensa mayoría de las publicaciones, se reporta en la raza blanca.

Moore y Broten mencionan casos estudiados en América en blancos y negros, en Australia, Sudamérica y Japón y que el gen ha sido introducido por emigrantes escandinavos o europeos occidentales, cosa que creemos ha ocurrido en nuestro medio, aunque hasta donde nos fue posible las indagaciones de cruce con escandinavos o europeos, los resultados arrojados fueron negativos.

II. —Que los síntomas clínicos y las pruebas de laboratorio no fueron iguales en todos los miembros.

Algunos autores, en publicaciones de estudios de familias portadoras de dicha diátesis, no presentan iguales síntomas ni resultados en las pruebas de laboratorio y presentando cualquiera de las tres alteraciones se considera como portadora de una enfermedad de von Willebrand.

III. —Que ante cualquier paciente con síntomas de sangramiento (epistaxis), sangramiento por las encías (gingivorragia) y los antecedentes familiares de sangradores, debe realizarse un estudio exhaustivo en busca de la etiología de la misma, ya que cualquier diátesis hemorrágica congénita, con síntomas vanales puede pasar inadvertida.

SUMMARY

Pérez Roque, J. D., et al. *Report of von Willebrand's disease in one black family*. Rev Cub Med 14: 4 1975.

Von Willebrand's disease is studied in one black family from El Cano, Marianao región, Havana; parents were not consanguineous (this feature has not been previously reported in our country). This hemorrhagic diathesis has been generally reported in white race. In the face of one patient with backgrounds of nasal and gingival bleedings, and also a history of family bleedings, exhaustive studies should be made for determining their etiology.

RESUME

Pérez Roque, J. D. et al. *Maladie de von Willebrand dans une famille de la race noire. Rapport d'un cas*. Rev Cub Med 14: 4, 1975.

On étudie la maladie de Von Willebrand dans une famille de la race noire, qui habite au Cano, Marianao, de parents non consanguins (cette donnée n'a pas été informé dans notre milieu); cette diathèse hémorragique n'a été informé que dans la race blanche. Si un malade présente d'antécédents des saignements nasaux et gingivaux, ainsi qu'une histoire clinique des saignements familiaux, on doit faire une étude exhaustive afin de déterminer son étiologie.

PE3KME

Üepe3 Pone Xoppe. , h ap. Eojie3Ht BoHa Bnjn>e<5paHfla cpejiH 'weHOB ceMM HepHOÜ pa3H. Rev Cub Med 14: 4, 1975.

MsjrqjuH oflHOü cernió nepHOü pa3H,CTpa»aKiuaH <5ojie3Hio BoHa BanteOpaima. PoflHTejni He ÓJiH3K0Kp0BHie. B ofimeH.TaKafI 3a(5ojieBaHHH coóiuaeTCfl opean jum óejioñ pasu.npejvioraeTCH.HTO Bcerna nepea jnqnefl hocobhmm hii rnnrn BajjBHHMii KpoBOTeHeHHHMii a Tarace ceMetaiMii KpoBOTe^eHKHMii,npHfleTCH npo BOflHTB rjiyÓOKy» H3JHieHI10 C T6M HTOÓN OnpesejIKTB STHOJIOrfio 3THX Kpo- BOTeMeHHñ .

BIBLIOGRAFIA

- 1—Moore. V. C., E. fi. Brown. Proiresos en hematología. Vol. II. 216-35. Editorial Científico Médico, Barcelona, 1960.
2. —Glazman, E. Heredaire haemorrhagische thromboasthenie. Einbeitrag Zur pathologie del biut platelet. J Kindertheild 88: 1, 1918.
3. —Schulman, I. el. al. Vascular hemophilia. Pediatric 18: 347-352, 1956.
4. Singer y llano!. Seudo hemophilia type. JAMA Arch In- Med 37: 807, 1960.
- 5* Berchgreivink, Chr /■. Method for measu- ring platelet adhesiveness In vivo. Acta Escarní 168: 157, 1960.
- 6—Hellen. 11. J. The adhesiveness of human blood. Platelet in vitro. Scand J Clin Lab Invest (suppl.1 51, 1960.
7. Salzman, E. W. Measurement of platelet adhesiveness a simple in vitro technique demonstrating and abnormality in Von Wille- brand disease. J Lab Clin Med 62: 724
8. —Abilgaard, Ch. F. et al. Von Willebrand disease. A comparative study of diagnostic test. J Pediat 73: 355-363, 9, 1968.
9. —Kemp, D. M. et al. Open-heart surgery in a patient with Von Willebrand disease. J Thorac Cardiovascular Surg 2: 225-30, 2, 1970. Vol. 59 Noy.
10. —Laserra Cirujeda. I., F. Burras Cams. Síndrome de Von Willebrand en familia consanguínea. Rev Clin Esp 113: 55-58. 15 abril 1969.
- 11 • —Larri.cn, M. J. et al. Current conept in Von Willebrand disease. Cali C.oll Med Hosp Paris 9, 847-54, (Sep. 68).
12. —McFarlane, J. C. W. The investigation »f a large family affected with Von Willebrand disease. Arch Dis Med 29: 438, 1954.
13. —Larrien, M. J. el al. Congenital bleeding disorders with long bleeding time and normal platelet-count in Von Willebrand disease (report of 37 patients). Am J Med A5: 334-71, 9, 1968.

14. — **Stefanini, Ai. y W. P. T. M. *h. o. k.** Z nferméda-
des hemorrágicas. Pag. 102. Editorial Científico Médico, 1966
(español).
15. — **Toremaln, N. G. and /W. A. iiiiion.** Stape- dectomy
inpatient with \ on \ \ illebrand disease. Ann Othol 79: 331-7, 4.
1970.
- U. — **Valberg, L. S. and G M. Broten.** Hemo- rragic capillary
disorder asociated with .he anti-hemophilic globulin defeciency.
Medicine 37: 181-1958.
17. — **Harrey, J.** AnalyÚc review Von Wi- llebrand disease
diagnostic entena. Blood 32: 668-79, 10, 1958.
18. — **Water Borne, E. J. et al Knfe-TnwÜd «le**
Von Willebrand. Ckn Med NorM. Arn Ldi- ción In'eramencana. 1 ag.
27a-284, 1.
19. — **Trastornos hereditarios de la ««Pfiii««»!**. Orf! Mund Salud.
Serv Inf Tecn No. 504.
1972.
20. — **Jorgen. Silwer.** Von Willebrand, disease in
svveden. Acta Pediatr Scand (Suppl.) 23b,
1973.
21. — **Barreras, Area y F. Borg's Hernández** ^os
casos de paedohemofilia de Von Willebrand.
Arel. Med Inf 17: 70-78, 4-6, 1948.
22. — **De la Torre, et al.** Enfermedad de Von Willebrand. Estudio
Sonetico a una fami ia
oriental. Rev Cub Ped 38: 459-73, 8, 1966.
23. — **Duke, r. V .** The relation of blood platelet ,o
hemorragic disease des,mptton of me- thod for determination the
bleeding time.
Med Assoc 55: 1, 185, 1910.
24. — **J. y. A.** Method for determinati,™ «« «« eding time. J Lab Clin
Med 26, 1812, 1910.
25. — **Lee, R. 1, P-D. While.** A clinical rtudy of the
coagulation timer blood. Am J Med
Scien. 145: 495,1913.
26. — **Brecher, G., E.P. Conkrite.** Morphology and
enumeration of human blood platelet. Am J Clin
Pathol 23: 15, 1953.
27. — **Quick, J.** On the constitution of proirombin.
Am J Physiol 131: 455, 1940.
28. — **Rapaport, E.** The partial thromboplastin time
with kaolin. A simple screening test for first.
Stage plasma clo'hing factores, deficiencias J Clin
Pathol 36: 212, 1961.
29. — **Raccuglia, G. and J.V. A'eel.** Congenital
vascular defect associated with platelet ab-
normalyti and antihemophilic factor defi-
ciency. Blood 15: 807, 1960.
30. — **Strechlein, J. R. et al.** Cronic gas'ro intestinal
bleeding in Von Willebrand d.sease. Am J Surg
115: 727-29, 5, 1968.
31. — **Jacobson, R. M.** Effects of 'ortisone and
corticotropin on prolonged bleeding time.
Arch Int Med 92: 471, 1953.
32. — **Becerra Garda, A. et al.** Influencia del di-
piridamol en la adhesividad plaquetaria.
Informe preliminar. Sangre 15: á- á»,
1971.
33. — **Vermlyen, J. et al.** Round the table■ confe-
rence on normal and modified platelet g gation.
Acta med scand sup 525, sep 1971.
34. — **Bridden, K. et al.** Acetyl salicylic and pí-
telt funtion. Bull, Merc> I ag. «-»,
1970.
35. — **Sutor, A. H. et al.** Bleding from standari-
zad »kin puntures putomated technique for
recording time, intensity and pat.ern of
bleding. Am J Clin Pathol 55: 541-550,
1971.
36. — **Maxwell, M. Vintrobe.** Hematología clini-
ca Tercera edición. 69445 Edición Rev. Int.
Cubano del Libro. Habana, 19,0.
37. — **Simone Joseph, V. et al.** Acquired Von
Willebrand Síndrome in systemic lupus en
thematoses. Blood 31: 806-812, Jun. 1968.