

## ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Wirkung eines dem "Biligrfin" ähnlichen, aber einheimisch erzeugten Produktes zur intravenösen Cholezysto-Cholangiographie studiert. Dieses Produkt erzielt einen guten Kontrast bei gänzlicher Abwesenheit von Beschwerden und sehr rascher selektiver Ausscheidung.

## RÉSUMÉ

Etude de l'effet d'un produit de fabrication nationale, semblable au "Biligrfin", pour son emploi dans la cholécisto-cholangiographie intraveineuse. Ce produit offre un bon contraste avec absence presque totale de malaises, et une grande rapidité d'élimination sélective.

DOS CASOS DE PARAHEMOFILIA POR CAREN-  
CENCIA DE FACTOR V Y VII DE OWREN

E. LÓPEZ-BOTET y R. VILAR.

Cátedra de Patología General de la Facultad de Medicina de Valencia.

Profesor: M. CARMENA.

En los últimos cinco años el problema de la coagulación de la sangre ha sufrido un vigoroso avance. La descripción de nuevos factores, que intervienen en la formación de trombina, ha tenido un triple resultado:

1.º La sustitución del esquema clásico de Morawitz, que regía desde 1904, por otro más completo.

2.º Darnos conciencia de que este nuevo esquema, aunque más complicado, no es seguramente menos provisional.

3.º La revisión de hemofilias y estados hemofiloides, que en la especulación diagnóstica habían llevado a un punto muerto, y que ahora podemos encajar dentro de una clasificación más exacta.

La revisión de dos de estos casos motiva estas líneas. Se trata: 1.º De un niño diagnosticado repetidas veces, por exclusión, como hemofílico, el cual tiene en realidad una carencia de proacelerina; y 2.º De un adulto con gingivorragias y melenas por falta de convertina.

Aprovechamos la ocasión no para hacer la recopilación exhaustiva del problema, sino para dar un resumen sucinto de utilidad práctica, remitiendo al lector al índice bibliográfico del que hemos eliminado las publicaciones secundarias para dejar sólo las que son clave en el conocimiento del problema.

*Historia clínica núm. 1.*—J. A. B., de nueve años, varón. Acude a la consulta de urgencia por una epistaxis incoercible que obliga a practicarle una transfusión de 300 c. c. de sangre fresca. Su madre, que le acompaña, solicita la transfusión como medio terapéutico utilizado en otras ocasiones, en las que fué diagnosticado de hemofilia.

Remitido a la consulta de Patología General refiere una historia clínica que se puede reducir a lo siguiente:

- 1.º Falta absoluta de antecedentes hereditarios.
- 2.º Falta de hemorragia del cordón en los primeros días de su vida.
- 3.º El primer accidente hemorrágico fué por herida de una encía a los dos años de edad, durando diez días.
- 4.º Desde entonces, el número de hemorragias ha sido innumerable. Es necesario señalar que siempre se han producido epistaxis gingivorragias y hematomas subcutáneos. Estos últimos, todas las veces que se le ha practicado una inyección intramuscular. En cambio, nunca ha tenido púrpura o petequia alguna.
- 5.º Ha sufrido tres hemartros a lo largo de seis años, todos ellos en la rodilla derecha. El último lo presenta todavía en el momento de la exploración. No obstante, no hay anquilosis y la radiografía no presenta anomalía morfológica evidente (fig. 1).



Fig. 1.

6.º La gravedad de las hemorragias ha sido variable; la más seria de todas, con motivo de la caída de un diente, duró trece días, poniendo en peligro la vida del niño.

7.º Tratado siempre con transfusiones, a lo largo de su vida le han sido practicadas diez. Tiene la impresión su familia de que fueron más efectivas las practicadas brazo a brazo con sangre del padre que las que se hicieron con sangre conservada en la nevera facilitada por el S. E.

8.º La exploración clínica es totalmente normal. Los datos de laboratorio son los siguientes: Tiempo de coagulación (método Howell) (normal, 20 a 40 minutos).

una hora y 50 minutos, formándose un coágulo poco consistente.

El alargamiento del tiempo de coagulación hace que los hematíes se depositen con el resto de las células en el fondo del tubo, formándose un coágulo blanco en la parte superior que se retrae a las dos horas (fig. 2). El

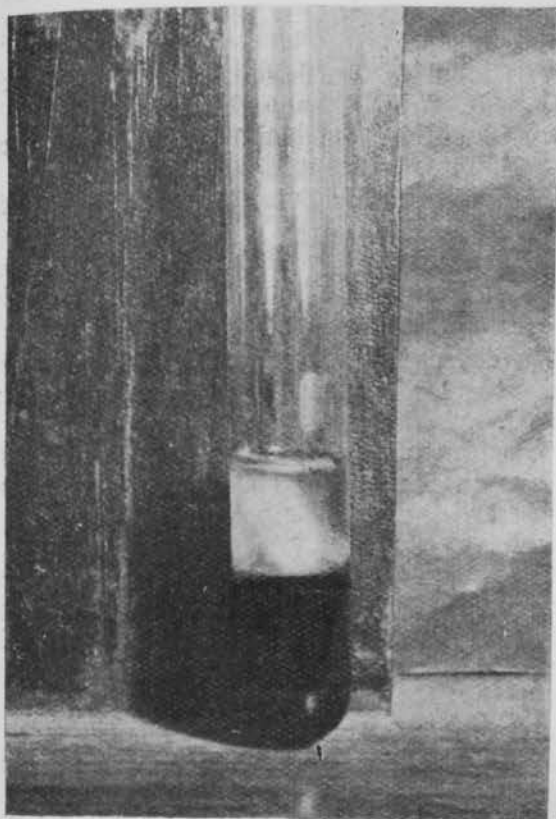


Fig. 2.

tiempo de hemorragia es de 6 minutos y en otra ocasión de 8 minutos (normal, 4 minutos). Recuento de plaquetas, 310.000 por mm<sup>3</sup>.

Tiempo de protrombina (método Holmboe), 200 segundos (normal, 80 segundos).

Tiempo de protrombina después de añadir al plasma a partes iguales plasma de individuo normal filtrado con filtro de Seitz y centrifugado repetidas veces con sulfato de bario, 75 segundos.

W., M., K., negativos. Takata, negativo. Wurman y Hanger, negativos. Glucemia, 0,95. Prueba de eliminación de galactosa, negativa. Proteínas totales, 6,8. Cociente alb./glob., 1,4. En el proteinograma por electroforesis en papel, curiosa ausencia de globulinas alfa y aumento de globulinas beta (fig. 3).

**Historia clínica núm. 2.**—E. Ll. F., de veintinueve años, varón.—Fue intervenido hace seis meses por una supuesta úlcera gástrica que no fue hallada en el acto operatorio. Refiere una historia breve de dolores en epigastrio aparecidas dos meses antes de la intervención y que no se han reproducido después. Eran dolores de hambre que calmaban con alcalinos y al comer y que reaparecían dos horas después de los ingesta.

En esta situación sufrió dos hematemesis violentas y una copiosísima melena que plantearon la necesidad de una intervención de urgencia.

Los análisis previos mostraron un tiempo de coagulación alargado, 25 minutos (en capilar de vidrio); un tiempo de hemorragia de 5 minutos y tiempo de protrombina de 4,5 minutos. Plaquetas, 320.000. Rumpel-Leede, normal. Todos estos valores hicieron que se diagnosticase diátesis plasmopática y que se procediese a practicar una transfusión de 750 c. c. que devolvió a la

normalidad los valores del tiempo de coagulación y del de protrombina.

Remitido a la consulta refiere:

- 1.º Falta absoluta de antecedentes hereditarios.
- 2.º No hubo hemorragia del cordón ni de ninguna clase durante la infancia.
- 3.º Todas las muelas que le faltan de la segunda dentición, en número de seis, sangraron mucho; una de ellas durante cinco días seguidos.
- 4.º Refiere gingivorragias, algunas epistaxis y prolongada sangría en los cortes del afeitado. No hematomas ni petequias. Buena tolerancia de las inyecciones intramusculares. Las únicas hemorragias serias fueron las gástricas ya descritas.

5.º Nunca hemartros ni dolores articulares.

6.º Pruebas de función hepática y absorción de grasa, normales.

Datos de laboratorio: Tiempo de hemorragia, 2 minutos y 30 segundos (máximo normal, 3 minutos).

Tiempo de coagulación (Duke), 9 minutos y 45 segundos (máximo normal, 10 minutos).

Retracción del coágulo, comienza a la hora y es completa a las 5 horas.

Tiempo de protrombina (Holmboe), 162 segundos (normal, 80 segundos).

Tiempo de protrombina añadiendo suero envejecido normal, 75 segundos.

6.º La transfusión gota a gota de plasma de ternera desanafilactizado (Isoplasma), 250 c. c., normalizó el tiempo de protrombina, determinado a las 24 horas, que había bajado a 84 segundos desde 162 segundos que había antes de la inyección.

El tiempo de protrombina se mantuvo prácticamente normal hasta 15 días después, fecha en la que todavía era de 100 segundos.

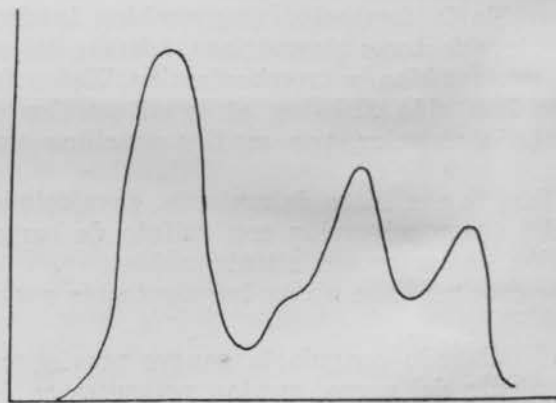


Fig. 3.

Con estos datos, antes de 1935 se hubieran encasillado como hemofilia el caso primero y como estado hemofiloide el segundo, explicando por una mutación la falta de antecedentes hereditarios.

Sin embargo, PRIOR en 1935 sugirió que la hemofilia no tenía anormal la protrombina, sino la tromboplastina. QUICK, en el mismo año, confirmó definitivamente que el tiempo de protrombina en la hemofilia es normal.

El mismo autor demostró en 1947 que la tromboplastina procede de dos factores: uno, que suministran las plaquetas, y otro, que procede del plasma. Este último es el que falta en la hemofilia.

De acuerdo con estos datos, los enfermos citados en nuestras historias clínicas deberían padecer una hipotrombinemia y no una hemofilia.

Dado que ninguno de ellos ha sido tratado con dicumarol y que no presentan insuficiencia hepática o absorción dificultada de vitamina K, hay que pensar en una hipotrombinemia esencial.

Sin embargo, los nuevos descubrimientos en el mecanismo de la coagulación han hecho surgir de la hemofilia tres síndromes distintos y de la hipotrombinemia esencial otros tres, cada uno de ellos por ausencia de un factor diferente.

La existencia de estos factores y de estos síndromes por carencia de ellos se ha descubierto gracias a dos observaciones geniales:

1.° PAVLOVSKY comprobó que la mezcla a partes iguales de sangre incoagulable de dos hemofílicos se coagulaba perfectamente en un período de tiempo normal.

2.° OWREN, estudiando la sangre de una diátesis hemorrágica con presunta hipotrombinemia, observó que no se coagulaba al añadir protrombina purificada y sí, en cambio, al añadir plasma normal.

Las conclusiones lógicas de estas dos observaciones son:

1.° La hemofilia no es una enfermedad única. En la formación de tromboplastina intervienen más de un factor plasmático. La falta de cada uno de estos factores plasmáticos origina distintas clases de hemofilia.

2.° En la formación de trombina intervienen otros factores plasmáticos, además del calcio, protrombina y tromboplastina. Estos factores han sido aislados, al igual que los del apartado anterior, por medios sencillos como son:

Filtrado con filtro de amianto, envejecimiento del suero, adsorción con sulfato de bario y elución posterior con citrato sódico.

De este modo se aislan las siguientes sustancias:

A) Cuando coagula la sangre previo envejecimiento del suero, quedan presentes en éste dos sustancias de las que intervienen en la coagulación a las que se ha llamado, respectivamente, Globulina antihemofílica B y Convertina.

B) Las dos sustancias citadas pueden extraerse del suero y del plasma por adsorción con sulfato de bario. A su vez pueden liberarse del sulfato de bario mediante elución con citrato sódico. Ambas sustancias pueden ser retenidas mediante filtrado con filtro de amianto al 50 por 100.

C) El plasma oxalatado, después de tratado por sulfato de bario y eliminado éste por centrifugación, contiene dos sustancias que intervienen como factores en la coagulación, llamadas Globulina antihemofílica A y Proacelerina. Otro tanto sucede después de filtrar el plasma dos veces por filtro de Seitz.

D) Ha sido descrita aún una Globulina antihemofílica C, mal conocida todavía, que según parece está presente en el suero y no se fija por el sulfato de bario.

Todos estos factores han sido descritos y bautizados con nombre distinto por cada autor, por lo que la comprensión de la bibliografía exige el conocimiento de la sinonimia, que es la siguiente:

1. Globulina antihemofílica B = Factor IX = P. T. C. = P. T. F. B. = Factor de Christmas.

2. Globulina antihemofílica A = Factor VIII = P. T. F. A. = A. H. F.

3. Globulina antihemofílica C = Factor X = P. T. A. = Factor de Rosenthal.

4. Proconvertina = Factor VII = Cofactor V = S. P. C. A.

5. Proacelerina y Acelerina. = Factores V y VI = Factor lábil de Quick = Trombógeno = P. P. C. F. = Plasma ac globulin.

Los caracteres diferenciales de todos estos elementos los esquematizamos en la tabla número I.

No están totalmente de acuerdo los distintos autores en el modo de encadenarse los elementos descritos hasta llegar a la formación del coágulo.

Sin embargo, todos coinciden en lo esencial, que consiste en lo siguiente: La tromboplastina es la reunión de un factor lipoideo suministrado por las plaquetas más las globulinas antihemofílicas A, B y C del plasma.

La tromboplastina tisular que utilizamos en el laboratorio contiene ya todos estos factores reunidos.

La tromboplastina en unión del calcio, la protrombina, la Convertina y la Acelerina originan trombina y ésta gelifica el fibrinógeno hasta fibrina.

Todo esto llevado al esquema práctico diagnóstico equivale a lo siguiente:

Tiempo de coagulación alargado + T de protrombina normal = Hemofilia. Tiempo de coagulación alargado + T de protrombina alargado = Hipotrombinemia o Parahemofilia. La hemofilia puede ser A, B o C, según falte una u otra globulina, pero dado que para medir el tiempo de protrombina utilizamos tromboplastina comercial en la que están presentes todas las globulinas antihemofílicas, el resultado debe ser normal en cualquier clase de hemofilia.

La corrección del T de coagulación adicionando suero normal o plasma tratado con sulfato de bario nos servirá para dilucidar el tipo de hemofilia ante el que nos hallamos.

La hemofilia A se corrige con plasma tratado con sulfato de bario, la hemofilia B se corrige con suero y la hemofilia C se corrige con ambos.

En el segundo caso, es decir, cuando el tiempo de coagulación y el de protrombina se encuentran alargados, debemos distinguir los siguientes cuadros:

- 1.° Hipotrombinemia esencial.
- 2.° Parahemofilia por falta de Convertina.
- 3.° Parahemofilia por falta de Acelerina.



## 4.º Antigua hipotrombinemia adquirida.

Decimos antigua hipotrombinemia adquirida porque ésta comprendía en general la avitaminosis K, la insuficiencia hepática y el tratamiento por el Dicumarol.

Pues bien, la vitamina K estimula más la producción de Convertina que la de la misma protrombina. En la insuficiencia hepática hay déficit de Acelerina. En los tratamientos por Dicumarol baja antes la tasa de Convertina que la de protrombina.

Por otro lado, la hipotrombinemia esencial y las parahemofilias pueden presentarse asociadas.

El problema, pues, es dilucidar si el alargamiento del tiempo de protrombina se debe al déficit de uno de los factores citados o a más de uno.

Para ello, y dejando a un lado procedimientos cuantitativos más complicados, basta seguir la misma técnica que para la determinación del tiempo de protrombina en un tiempo y añadir a la mezcla 0,1 cm<sup>3</sup> de los siguientes preparados en sucesivas determinaciones:

1.º Suero normal envejecido diez días (contiene Convertina).

2.º Plasma normal filtrado con filtro de amianto al 50 por 100 (contiene sólo Acelerina y fibrinógeno).

3. Plasma normal filtrado con filtro al 20 por 100 (contiene Acelerina, protrombina y fibrinógeno).

Según cual sea capaz de normalizar el tiempo de protrombina, sabremos qué déficit existe en la sangre problema.

En sustitución del filtrado puede utilizarse la adsorción con sulfato de bario y centrifugación subsiguiente repetida varias veces.

Estudiados de este modo nuestros dos enfermos mostraron, el primero, un déficit patente de Proacelerina, y el segundo, una carencia de Convertina.

Esto explica satisfactoriamente la observación que intuitivamente habían hecho los familiares del primer caso de que la sangre conservada no le beneficiaba en las transfusiones, puesto que la Acelerina es extraordinariamente sensible al envejecimiento.

Es curioso que el tiempo de sangría en estos enfermos está algo aumentado (en el primer caso llegó a 8 minutos), mientras que en las hemofilias es normal.

Ello se debe a que en dicho tiempo de sangría interviene no sólo la pared capilar y la aglomeración de plaquetas, sino también la formación de fibrina y, por tanto, de trombina. Mientras en las hemofilias la tromboplastina tisular es capaz de formar trombina, no sucede igual en las parahemofilias y el tiempo de hemorragia se alarga discretamente.

Finalmente, queremos insistir en la curiosa ausencia de globulinas alfa y aumento de globulinas beta en el proteinograma obtenido por

electroforesis en papel con plasma y con suero del enfermo número 1.

Hay que desechar que el déficit de coagulación se deba a la ausencia de globulinas alfa, puesto que la adición de suero normal que las posee es incapaz de corregirlo.

Lógicamente, debe pensarse en una disproteinemia esencial con carencia simultánea de globulinas alfa y de factor V de Owren.

Más conjeturas serían aventuradas, porque la realidad actual es que aún estamos lejos de aislar, purificar y conocer exactamente la estructura de esta nueva entidad de la coagulación sanguínea.

Respecto al caso número 2, resulta interesante, desde el punto de vista práctico, la normalización de la coagulabilidad sanguínea conseguida con 250 cm<sup>3</sup> de Isoplasma (plasma de ternera desanafilactizado) inyectados gota a gota por vía endovenosa. Ello representa un remedio terapéutico de urgencia más barato que la transfusión y de administración cómoda e inmediata y sin accidentes. Dicho plasma es rico en Convertina, sustancia que, como dijimos, resiste el envejecimiento.

Finalmente vale la pena, en nuestra opinión, resaltar que para llegar a estos descubrimientos que han revolucionado un capítulo de la Medicina largo tiempo estático, no han hecho falta ni grandes estadísticas ni procedimientos complicados o costosos. Pese a los grandes avances de la ciencia médica, todavía es posible conseguir mucho mediante el estudio minucioso e inteligente de un sólo enfermo y el genio de un hombre.

## RESUMEN.

Se refieren dos casos de diátesis hemorrágica. En ambos estaban alargados el tiempo de coagulación y el de protrombina. Se discute ampliamente su patogenia, concluyendo que el primero tenía una carencia de Proacelerina o factor V de Owren y el segundo una carencia de Convertina o factor VII.

Se citan como datos interesantes: 1.º Que el primer caso tenía una ausencia simultánea de globulinas alfa y un exceso de globulinas beta. 2.º Que en el segundo se consigue la normalización de su coagulación por inyección endovenosa de plasma de ternera desanafilactizado, rico en Convertina. Esto último representa en caso de hemorragia un procedimiento cómodo, rápido y barato para combatir el accidente de modo etiológico.

## BIBLIOGRAFIA

- P. A. OWREN.—Rev. d'Hematologie, 7, 147, 1952.  
F. KOLLER, A. LOELIGER y F. DUCKERT.—Rev. d'Hematologie, 7, 156, 1952.  
B. ALEXANDER.—Rev. d'Hematologie, 7, 168, 1952.  
P. NOLF.—Schweiz. Med. Wschr., 75, 110, 1945.  
P. A. OWREN.—Proc. 3d Int. Cong. of Hematology.  
A. J. QUICK.—Amer. J. Physiol., 151, 63, 1947.  
STEFANINI, M.—Blood, 6, 84, 1951.  
K. M. BRINKHUIS.—Blood, 9, 3, 1954.  
A. J. QUICK.—Blood, 9, 3, 1954.  
P. AGGELER.—Blood, 9, 3, 1954.  
A. PAVLOVSKY.—Blood, 9, 3, 1954.

CUADRO I

Maniobra	Glob. antihemofílica C	Glob. antihemofílica A	Glob. antihemofílica B	Convertina	Acclerina
Precipitación del plasma.	Saturando con sulfato amónico hasta 25 por 100.	Saturación con sulfato amónico hasta 33 por 100. Con alcohol en frío.	Saturación con sulfato amónico hasta 50 por 100.	No precipita ni acidificando ni coagulando.	Precipita a pH 5,3. Desaparece del suero al coagular.
Filtración con filtro Seitz talla 13.	Dudoso.	Lo atraviesa.	Se retiene.	Se retiene.	Se retiene sólo ligeramente.
Adsorción con sulfato de bario.	No se fija.	No se fija.	Se fija.	Se fija.	No se fija.
Presencia en suero.	Bastante.	Restos.	Abundante.	Abundante.	Nada.
Labilidad.	Resiste el calor.	Resiste el calor y no el frío.	Resiste calor y frío.	Estable.	Se destruye por simple envejecimiento. Muy lábil.

## SUMMARY

Two cases are reported of haemorrhagic diathesis. In both cases the coagulation and prothrombin times were prolonged. Their pathogenesis is thoroughly discussed. It is concluded that Case 1 was characterised by deficiency of Prothrombin Accelerator or Owren's Factor V, and Case 2 by deficiency of Convertin or Factor VII.

Some interesting details are given: 1) Case 1 had simultaneously absence of alpha globulin and excess of beta globulin. 2) Coagulation became normal in Case 2 after the intravenous injection of deanaphylactised sheep plasma, rich in convertin. In a case of haemorrhage such a injection may prove a rapid, easy, cheap method of combatting the accident etiologically.

## ZUSAMMENFASSUNG

Es werden zwei Fälle von hämorrhagischer Diathese beschrieben. In beiden war die Gerinnungs- und Prothrombinzeit verlängert. Es wird die Pathogenese ausführlich besprochen, wobei man zur Schlussfolgerung kommt, dass beim ersten ein Defizit des Proazelerins oder Owren'schen Faktor V vorherrschte, während beim zweiten ein Mangel des Konvertins oder Faktor VII bestand.

Als interessante Daten werden folgende angegeben: 1) Beim ersten Fall fehlte gleichzeitig das Alphaglobulin, während ein Ueberschuss an Betaglobulin bestand. 2) Beim zweiten konnte man einen Normalzustand der Gerinnung durch intravenöse Verabreichung von entanaphylaktisiertem Kalbsplasma, welches reichhaltig an Konvertin war, erzielen. Dieses letztere stellt ein bequemes, rasches und billiges Verfahren zur Bekämpfung eines hämorrhagischen Anfalles auf ätiologischer Weise, dar.

## RÉSUMÉ

On mentionne deux cas de diathèse hémorragique chez lesquels le temps de coagulation et de protrombine sont prolongés. On discute largement leur pathogénie, concluant que le premier avait une carence de Proacélérine ou Facteur V de Owren et le deuxième un manque de Convertine ou Facteur VII.

On signale comme faits intéressants:

1) Que le premier cas avait une absence simultanée de globulines alfa et un excès de globulines beta.

2) Que dans le second cas on obtient la normalisation de sa coagulation par l'injection endoveineuse de plasma de veau desanaphylactisé, riche en convertine. Ceci représente, en cas d'hémorragie, un procédé commode, rapide et bon marché pour combattre l'accident de façon étiologique.