

## NOTAS CLINICAS

## DIÁTESIS HEMORRÁGICA POR ANTI-COAGULANTES CIRCULANTES DE TIPO HEPARINOIDE

M. JIMÉNEZ CASADO.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas. Clínica de la Concepción.

Profesor: C. JIMÉNEZ DÍAZ.

El desarrollo de nuevas técnicas y el mejor conocimiento de los mecanismos de coagulación sanguínea han llevado a reconocer nuevos tipos de diátesis hemorrágicas, lo que a su vez ha conducido, además de a una renovación del interés investigador sobre estos problemas, a una revisión de antiguas teorías y hechos experimentales y en conjunto a una mejora de nuestros conocimientos, solamente turbada por la hipertrofia de la nomenclatura, que llega a hacer confusos conceptos bien establecidos.

Uno de los aspectos de mayor interés nos parece el reconocimiento de mecanismos antagonistas o inhibidores de los procesos normales de la coagulación. Aparte de su importancia conceptual (regulación coagulación - fluido), patogénica (trombosis) y terapéutica (tratamientos anticoagulantes), tienen interés puramente clínico, dada la existencia, si bien bastante excepcional, de síndromes hemorrágicos producidos por un aumento o aparición anormal de estas sustancias, lo que ha abierto el nuevo capítulo de las diátesis por anticoagulantes circulantes.

Dos tipos de estos anticoagulantes están universalmente reconocidos. Uno de ellos actúa sobre la primera fase de la coagulación, la formación de tromboplastina, inhibiendo al parecer la interacción de los factores tromboplásticos (globulina antihemofílica, PTC, PTA y factor plaquetario), por lo que recibe el nombre de "antitromboplastina". Su presencia produce síndromes hemofíloides en todo semejantes a los producidos por déficit de factores, y de ello hemos tratado en nuestra revisión del problema<sup>1</sup>, que aparece en este mismo número.

El otro tipo de anticoagulante circulante susceptible de producir síndromes hemorrágicos es el que ahora nos interesa en relación con el caso que vamos a presentar. Su mecanismo de acción ha sido identificado como una inhibición de la trombina, y por ello, y por su favorable respuesta a la protamina y al azul de toluidina se ha considerado similar a la heparina y ha recibido el nombre de sustancia o sustancias heparinoides circulantes.

Un aumento en la heparina sanguínea había

sido señalado en el choque anafiláctico de perros por JAQUES y WATERS<sup>2</sup>, y por este mecanismo ha sido también explicada la disminución de la coagulabilidad sanguínea en casos humanos de anafilaxia<sup>3</sup>, mientras otros consideran que es debida a la aglutinación de las plaquetas, cuyo número puede quedar muy reducido.

ALLEN y cols.<sup>4</sup> señalaron que la exposición intensa a radiación producía un aumento de la heparina circulante que alargaba significativamente el tiempo de coagulación, y ello ha sido probado con animales y en los supervivientes de los lanzamientos de bombas atómicas, si bien las hemorragias que presentan parecen más bien debidas a alteración vascular y plaquetaria.

Fuera de estas dos circunstancias se han señalado casos, unos al parecer primarios<sup>5, 6</sup> y<sup>7</sup> y otros secundarios a leucemias, hepatopatías y púrpuras<sup>8</sup> y<sup>9</sup>, en que el síndrome hemorrágico parece debido a la existencia de sustancias de tipo heparinoide con inhibición de la trombina.

El caso que vamos a presentar nos parece incluido en el primer grupo de trastorno primario.

## CASO CLÍNICO.

Se trata de un niño de siete años, que fué visto en la Policlínica del doctor PARRA con la siguiente historia clínica:

Según dicen los padres, al nacer tuvo intensa hemorragia, achacable a una ligadura defectuosa del cordón. El niño se crió bien y solamente le apreciaron tendencia a sangrar excesivamente por pequeñas heridas y con la caída de los dientes, así como cierta facilidad a la aparición de "cardenales" con pequeños traumas. En diciembre último padeció amigdalitis repetidas con fiebres altas de 39 y 40°, por lo que se decidió una amigdalectomía que no llegó a practicarse por encontrar repetidamente prolongado el tiempo de coagulación. Le han hecho tres transfusiones de plasma sin conseguir modificarlo. Hace quince días tuvo una erupción roja por todo el cuerpo, sin fiebre, que le duró tres días.

En los antecedentes personales referían haber padecido: sarampión, tos ferina, varicela y bronquitis.

No había historia familiar hemorrágica. Los padres estaban sanos y tenía una hermana pequeña completamente sana.

La exploración física era negativa, salvo la presencia de algunos hematomas en ambas rodillas. La tensión arterial era de 11-6.5.

Un primer análisis de sangre dió una cifra de hematies de 3.500.000 por mm<sup>3</sup> con leucocitos, fórmula y velocidad de sedimentación normales. La orina era normal. La radioscopya de tórax señaló un refuerzo de ambos hilios, más marcado en el izquierdo, con silueta cardiovascular normal.

Con estos datos el enfermo fué enviado a nosotros para estudio de sus constantes de coagulación, que arrojaron los siguientes resultados:

Tiempo de hemorragia, 3 minutos.

Tiempo de coagulación, 9 minutos.

Plaquetas, 238.000 por mm<sup>3</sup> (68/1.000), de morfología normal.

Rumpel-Leede, negativo.  
 Retracción del coágulo, normal.  
 Tiempo de protrombina, 18"/18" = 100 por 100.  
 Tiempo de recalcificación, 3' 25" (control, 1' 30").  
 Tiempo de protrombina residual, 50" (control, 84").

Con ello quedaban eliminadas las posibilidades de alteración vascular, plaquetaria y protrombínica y quedaban como únicos datos anormales un tiempo de coagulación muy ligeramente prolongado, un tiempo de recal-

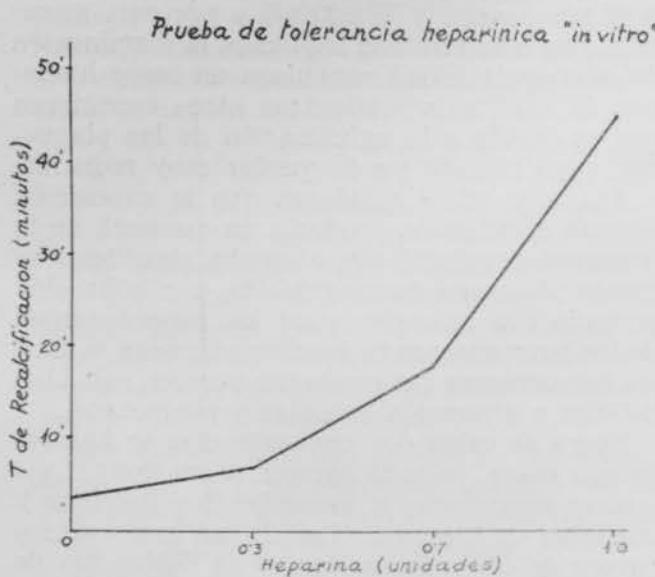


Fig. 1.

cificación del plasma claramente patológico y un consumo de protrombina algo bajo, pero no significativamente fuera del límite de la normalidad.

Parecía tratarse, pues, de un trastorno muy leve, al menos en aquel momento, de índole plasmática, independiente de la protrombina y sus factores aceleradores y del fibrinógeno. Quedaban, pues, como posibilidades la alteración de la formación tromboplastínica y la existencia de inhibidores de la trombina. La primera

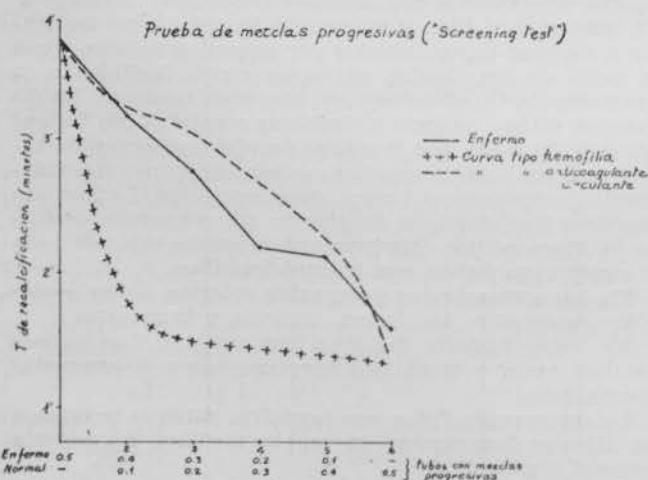


Fig. 2.

parecía menos probable, dada la poca expresividad de la protrombina residual (o consumo de protrombina), y también clínicamente por la ausencia de historia familiar y la parvedad de los síntomas.

Para tratar de dilucidar definitivamente entre estas dos posibilidades diagnósticas se llevaron a cabo las siguientes pruebas:

Tolerancia heparinica "in vitro" (fig. 1), que demostró una clara disminución de la tolerancia a la adición de cantidades progresivas de heparina.

Prueba de las mezclas progresivas con plasma normal ("Screening test", de DE NICOLA), en la que se comprobó que la adición de 0,1 de plasma del enfermo era suficiente para alargar significativamente el tiempo de recalcificación de plasma normal, mientras que pequeñas cantidades de éste no normalizaban el del enfermo como habría de ocurrir de tratarse de una deficiencia de factores. En la figura 2 se dan los resultados comparados con los standards de la hemofilia y de los anti-coagulantes circulantes.

Por último, se llevó a cabo la prueba de la protamina "in vitro" con los siguientes resultados (fig. 2).

Posteriormente se llevaron a cabo estudios similares en la madre, arrojando resultados totalmente normales.

La determinación de los grupos sanguíneos en ambos dió el siguiente resultado:

Enfermo: Grupo A Rh, +.  
Madre: Grupo 0 Rh, +.

## COMENTARIOS

Nos parece que los resultados obtenidos demuestran totalmente que el trastorno primario en este caso radicaba en la existencia de sustancias anticoagulantes circulantes de acción antitrombínica. La alteración era muy ligera y

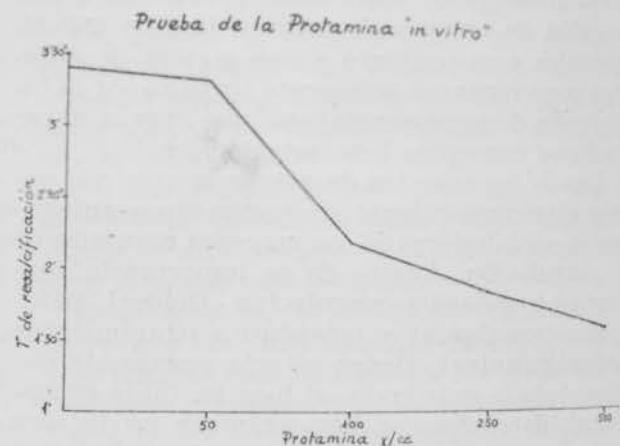


Fig. 3.

se traducía poco en el tiempo de coagulación de sangre total, lo que no es de extrañar dada la levedad del cuadro clínico. Sin embargo, el tiempo de recalcificación plasmática de Howell estaba significativamente alargado, y que ello no era debido a una deficiencia de factores quedó probado por el "Screening test", que al tiempo demostró la existencia de anticoagulante circulante.

Aunque la poca alteración del consumo de protrombina ya hacía presumir que no se trataba de sustancias anti-tromboplásticas, se llevaron a cabo las pruebas de tolerancia heparínica "in vitro" y la de la protrombina, que reflejaron la naturaleza heparinoide del anti-coagulante.

Es de lamentar no haber efectuado una puncción esternal tratando de encontrar en el estudio de la médula ósea un aumento de mastocitos, que como es sabido producen o contienen heparina. MENEGHINI<sup>16</sup> ha encontrado una correlación entre los mastocitos medulares en la médula y la actividad heparínica de la sangre en casos de leucemia, cirrosis, púrpura y tras

irradiación, y JORPES<sup>11</sup> considera que la diátesis hemorrágica de la urticaria pigmentosa, en la que hay acúmulo de mastocitos en la piel, es debida a la existencia de este tipo de sustancias.

Otro punto que se presta a comentario es la posible etiología del trastorno en este enfermo particular. Existe un dato de interpretación dudosa, que es aquella hemorragia umbilical que presentó al nacimiento. Ello haría pensar en el carácter congénito del proceso, pero no se puede descartar que efectivamente se tratara solamente de una mala ligadura. Sin embargo, la precocidad de los otros síntomas apoya el primer supuesto, que por otra parte no pugnaría con la ausencia de antecedentes familiares, ya que enfermedades tan claramente hereditarias como la hemofilia presentan con relativa frecuencia casos esporádicos en los que no existen precedentes familiares y ello ha sido achacado a una mutación genética, que igualmente podría ser invocada aquí, ya que estas mutaciones producen en el fondo una alteración enzimática que lo mismo que pueden tener por consecuencia la ausencia de una proteína específica que tenga un papel en la coagulación, pueden producir una sustancia inhibidora.

No se puede considerar como factor etiológico las tres transfusiones de plasma que recibió

el enfermo, ya que aunque éste es un mecanismo bien conocido de producción de anti-coagulantes (casos de hemofílicos repetidamente transfundidos que originan sustancias anti-tromboplásticas), en nuestro caso las transfusiones fueron hechas después de haber presentado la mayor parte de sus síntomas.

Por todo ello nos parece tratarse de un trastorno congénito de muy leve intensidad, consistente en la existencia de anticoagulantes circulantes de tipo heparinoide.

Dada la parquedad de los síntomas no se instituyó tratamiento alguno y solamente se advirtió a los padres que en caso de hemorragia intensa debía serle administrada protamina con la mayor urgencia.

#### BIBLIOGRAFIA

1. M. JIMÉNEZ CASADO.—Rev. Clin. Esp., 61, 71, 1956.
2. L. B. JAQUES y E. T. WATERS.—Amer. J. Physiol., 129, 389, 1940.
3. R. HOIGNE.—(Cit. BIGGS y MACFARLANE, Human blood coagulation, 1953.)
4. J. G. ALLEN, M. SANDERSON, M. MILHAN, A. KIRSCHEN y L. O. JACOBSON.—J. Exp. Med., 87, 71, 1948.
5. M. R. CASTEX y A. PAVLOSKY.—Sang., 18, 1, 1947.
6. C. L. CONLEY, R. C. HARTMANN y W. I. MORSE.—Bull. Johns Hopkins Hosp., 84, 255, 1949.
7. M. R. CASTEX.—Bull. Acad. Paris, 130, 596, 1948.
8. R. L. ROSENTHAL.—J. Lab. Clin. Med., 34, 1.321, 1949.
9. J. G. ALLEN, G. BOGARDUS, L. O. JACOBSON y C. L. SPURR.—Ann. Int. Med., 27, 382, 1947.
10. P. MENEGHINI.—III Congr. Int. Hemat.
11. J. E. JORPES.—Heparin. Oxf. Univ. Press, 1946.

#### VESICULA BILIAR DOBLE

L. MASJUÁN.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.  
Clínica de Nuestra Señora de la Concepción.  
Departamento de Radiodiagnóstico.

La doble vesícula biliar constituye una malformación rara en el hombre, por lo que la mayoría de los libros de Radiodiagnóstico, incluso los más extensos, así como los dedicados únicamente al estudio de este órgano, excluyen esta anomalía.

En las estadísticas grandes, entre las que figura la de BOYDEN, en 19.000 autopsias y operaciones, solamente se encontró una vesícula biliar doble cada 3.000 ó 4.000 casos. Posteriormente, en 1926, NICHOLS publica otro caso de vesícula biliar doble encontrada durante una operación; y más tarde, CLIMAN, en 1929; HAYES, en 1931, y ALEXANDER, en 1947, han hecho sucesivas publicaciones sobre esta malformación congénita (Ross).

El caso nuestro se trata de un hombre de cincuenta y cinco años de edad, con molestias en el cuadrante superior derecho del abdomen, para lo cual, después de una exploración radiológica de estómago y, posteriormente, de ciego y apéndice, fué indicada la necesidad de realizar una colecis-

tografía. La colecistografía fué hecha por vía oral, y a las veinticuatro horas la vesícula biliar presentaba el aspecto que se observa en la figura 1, en que aparece la vesícula bien plenificada con situación normal y contorno regular, apreciándose únicamente al fijarse en detalle la existencia de una zona redondeada en que el contraste aparece más reforzado. Sabemos la tendencia que existe para interpretar estas imágenes de aumento de densidad como cálculos. Dados los contrastes que manejamos hoy en día, cuya densidad es muy alta, podemos decir casi con seguridad que la mayoría de los cálculos de vesícula biliar se visualizan como zonas de aclaramiento, ya que por ser menos densos que el volumen del contraste que plenifica el área que ellos desalojan, aparecen como defectos de repleción, o sea, de disminución del contraste. Como siempre ocurre, a la vista de esta imagen redondeada densa, presumimos la posible existencia de un divertículo de la vesícula, o lo que es más frecuente, a la proyección antero-posterior del fondo. No obstante, con el fin de depurar bien la imagen se hizo una radiografía a los diez minutos de haber ingerido la prueba de BOYDEN, en la cual se podía apreciar de manera evidente (radiografía 2) la existencia de dos vesículas biliares, bien definidas, superpuestas parcialmente una a otra en esa proyección. Entonces, transcurridos unos minutos, se hizo la radiografía 3 para conseguir