

**CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE LA HEMOSTASIA
EN EL MAL DE LOS RASTROJOS**

**FIEBRE HEMORRÁGICA EPIDÉMICA DEL NOROESTE
DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES**

por **MARTÍN VUCETICH, MARCOS PALATNIK, GUY ANDERSON,
HÉCTOR GUARINOS y CARLOS PETRILLO**

Con el fin de aclarar algunos de los aspectos de la hemostasia, en lo referente a su valor diagnóstico y fisiopatológico, en la evolución de este mal epidémico, hemos estudiado durante el período de máxima morbilidad, en el curso del año 1959 (mayo-junio), un grupo de pacientes con diversas formas clínicas iniciales y en varias etapas evolutivas de su enfermedad.

Los diversos autores que se han ocupado de esta afección (Pirotsky, I. y col., 1959), (Álvarez Ambrosetti, E. y col., 1959), (Frattini, J. F., 1959), han realizado estudios parciales en lo que respecta al laboratorio de la hemostasia, no aclarando en la mayoría de los casos la forma clínica o período evolutivo en que se realiza el estudio, cuantía y tiempo de hemorragia y otros detalles de interés clínico. Por otra parte la descripción que los clínicos de la región epidémica han realizado de las graves hemorragias que afectan a los pacientes y de algunas alteraciones muy serias del mecanismo coagulativo, vg. un paciente con tiempo de coagulación de 1 hora (Pérez Izquierdo, A., 1959), otro con tiempo de coagulación de 45 minutos (Vacarezza, R.) nos han movido a tratar de dilucidar con los métodos que describiremos, las alteraciones groseras del mecanismo hemorrágico dejando para una epidemia próxima, el uso de técnicas más afinadas que permitan precisar las anomalías que se hubiesen observado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron estudiados 20 pacientes, 4 mujeres y 16 hombres cuya distribución por edades ha sido la siguiente: *

* Este trabajo ha sido realizado bajo los auspicios de la COMISIÓN DE ESTUDIOS DE LA EPIDEMIA DEL NOROESTE del Ministerio de Salud

TABLA Nº 1

Distribución de enfermos por grupos de edades

Años de edad	Nº de enfermos
menos de 10	2
entre 10 y 20	6
„ 20 „ 30	4
„ 30 „ 40	4
„ 40 „ 60	4

Las formas clínicas de los pacientes se ha distribuido según la clasificación establecida por Martínez Pintos 8a, 8b, en formas leves, moderadamente graves hemorrágicas o no y graves hemorrágicas o no.

Entendemos por formas hemorrágicas aquellas en las que se detectan hemorragias de mucosas descartándose de este grupo las formas con aparición de discreto número de petequias o equimosis, elementos de alta frecuencia de aparición en todas las formas clínicas.

El hecho que el paciente se estuviera tratando al comienzo del estudio se anota como puede verse en la tabla adjunta en la que se agrega el tipo de medicación recibida.

Siempre con vistas a establecer en un futuro la influencia del tratamiento en el mecanismo de la hemostasia se deja consignado que hay dos tipos básicos de terapéutica: uno directamente factible de influir en la hemorragia y el laboratorio correspondiente, vg. plasma normal humano, sangre total, corticoesteroides, vitaminas C y K, flavonoides y por otra parte un tratamiento de electrolitos y diversos elementos terapéuticos de corrección o sustitutivos que no alteran la hemostasia.

Pública provincial, en el laboratorio de Citoematología del Hospital Regional de Junín, en el Pabellón del Mal de O'Higgins del citado Hospital y en el Centro de Hemoterapia del Hospital San Juan de Dios de La Plata.

TABLA N° 2

Distribución de pacientes por sus formas clínicas al comienzo del estudio y la existencia o no de tratamiento, especificando el mismo.

	Leve	Moderada hemorrág.	Moder. no hemorrág.	Grave hemorrág.	Grave no hemorrág.
Sin tratamiento	3	2	1	1	3
Con tratamiento de plasma o sangre, corticoides, vitaminas C y K, flavonoides	1	0	1	2	5
Sintratamiento de plasma o sangre, corticoides, vitaminas C y K, flavonoides	1	0	0	0	0

Los exámenes realizados en total han sido 75, distribuidos de la siguiente manera:

TABLA N° 3

Distribución del número de pacientes en relación al número de estudios de la hemostasia en cada uno de ellos.

N° de pacientes	N° de estudios por paciente
12	4
1	1
2	2
2	3
2	5
1	6

En el estudio evolutivo de estos casos se han registrado tres recaídas que serán comentadas oportunamente.

Las valoraciones realizadas en cada paciente durante la evolución de la enfermedad han sido las siguientes: recuento plaquetario (método indirecto de Fonio); tiempo de coagulación (método de Lee y White); tiempo de sangría (método de Duke); retracción del coágulo (método cualitativo de observación a las 1, 2 y 24 horas); determinación de la concentración de la protrombina (método en un tiempo de *Quick*); tiempo de consunción de la protrombina (método de *Soulier*); determinación cualitativa del fibrinógeno (método de Dameshek y Stefanini); prueba de la lisis del coágulo sanguíneo (método de

Dameshek y Stefanini); prueba del lazo o fenómeno de Rumpel-Leede (el brazalete se mantiene durante 5 minutos a una presión igual a la mínima adicionada de la media de la diferencial). A una distancia de dos traveses de dedo del pliegue del codo se observan las petequias aparecidas pasado el período congestivo en una zona de 5 cm. de diámetro. Se observa además el dorso de la mano, brazo y piel del hombro); examen de la médula ósea preferentemente en el sector trombocitopoyético, punción esternal a nivel del segundo espacio intercostal; determinación del volumen globular (método del hematocrito de Wintrobe). La determinación cualitativa del fibrinógeno se ha practicado sólo en 5 pacientes seleccionados de entre los que mostraron en su evolución cuadros hemorrágicos más graves.

RESULTADOS

Haremos inicialmente una consideración sobre las alteraciones de los valores individuales más significativos para luego comentar en forma integral las alteraciones de la hemostasia en relación al cuadro clínico, período evolutivo y forma clínica tratando de extraer alguna conclusión sobre el posible mecanismo desencadenante de las hemorragias.

Recuento plaquetario.

Antes de entrar a considerar nuestros resultados debemos significar que, en general, las técnicas de recuento plaquetario así como los demás recuentos hemocitométricos adolecen de gran cantidad de errores que pueden considerarse de gran cuantía (Martínez Pintos, I. a) 1958, b) 1960).

Los valores bajos (E. M. Darmady y col., 1958) son debidos: 1) a que algunas plaquetas se adhieren a los bordes de la herida del dedo; 2) a la desintegración plaquetaria; 3) a la aglutinación que las hace irreconocibles y 4) a la distribución desigual en la muestra de sangre.

Los valores altos (Darmady, E. M. y col., 1958) resultan de: 1) fragmentación plaquetaria; 2) cristales salinos que toman el colorante y 3) fragmentos citoplasmáticos leucocitarios.

Tomando en cuenta todos estos factores se puede considerar un error en el recuento del $\pm 20\%$ que, por otra parte, es sin importancia desde el punto de vista clínico (Darmady, E. M. y Davenport, 1958).

Para valorar las variaciones de nuestros recuentos plaquetarios hemos tomado en cuenta como cifra normal o basal la de 250.000 por mm.³. Esta cifra es de suma utilidad para

establecer los descensos o ascensos en la evolución de la enfermedad y tabular los valores con fines especulativos.

Teniendo en cuenta el error en más o menos 20 % hemos podido extraer varias conclusiones.

Para objetivar los datos hemos agrupado los valores de plaquetopenia en cuatro grupos y los valores registrados pueden verse en la tabla adjunta:

TABLA N° 4
Distribución de los recuentos plaquetarios que acusan plaquetopenia.

Plaquetopenia entre 100.000 y 200.000
148.000;140.000;211.000;224.000
102.000;133.000;239.000;164.000
233.000;188.000;178.000;107.000
210.000;170.000;184.000
Plaquetopenias entre 100.000 a 60.000 por mm ³ :
93.000;68.000;86.000
Plaquetopenias entre 6.000 a 30.000 por mm ³ :
55.000;52.000
Plaquetopenias menores de 30.000 por mm ³ :
no se observaron

Las cifras aceptadas como normales para la técnica indirecta de Fonio son de 250.000-300.000 por mm.³ (Darmady, E. M. y Davenport. 1958).

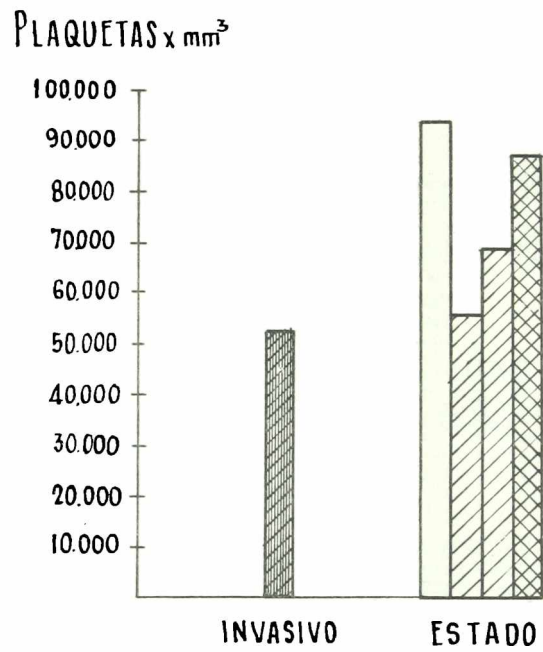
Si consideramos lo expresado en la Tabla 5 y en el gráfico 1 referente a valores mínimos de plaquetas registrados en nuestra casuística podemos concluir:

1. El mayor número de recuentos con plaquetopenia se acumulan en la banda de 100.000 a 200.000 (75 % de los datos totales). Entre 60.000 a 100.000 se localiza el 15 % y entre 30.000 a 60.000 el 10 % de los restantes datos. Con menos de 30.000 no hemos registrado valores.

2. Los valores mínimos de plaquetas se han obtenido en una forma grave hemorrágica en etapa invasiva (52.000), paciente N° 13, I. M. C., Tabla 5; en el período de estado se observan, una forma grave no hemorrágica (55.000), paciente N° 20, V. O.; una forma moderadamente grave hemorrágica (93.000), paciente N° 15, R. R. A., y dos formas graves hemorrágicas (68.000), paciente N° 2, B. C. J. y (86.000), paciente N° 5, C. N.

Aparentemente si juzgamos por estos valores las plaquetopenias más acentuadas se acumulan en las formas hemorrágicas

VALORES MINIMOS DE PLAQUETAS



REFERENCIAS.

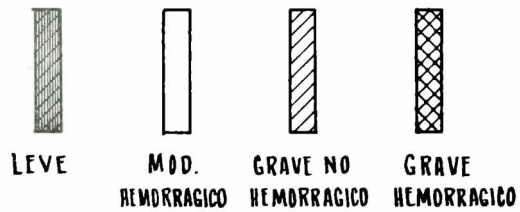
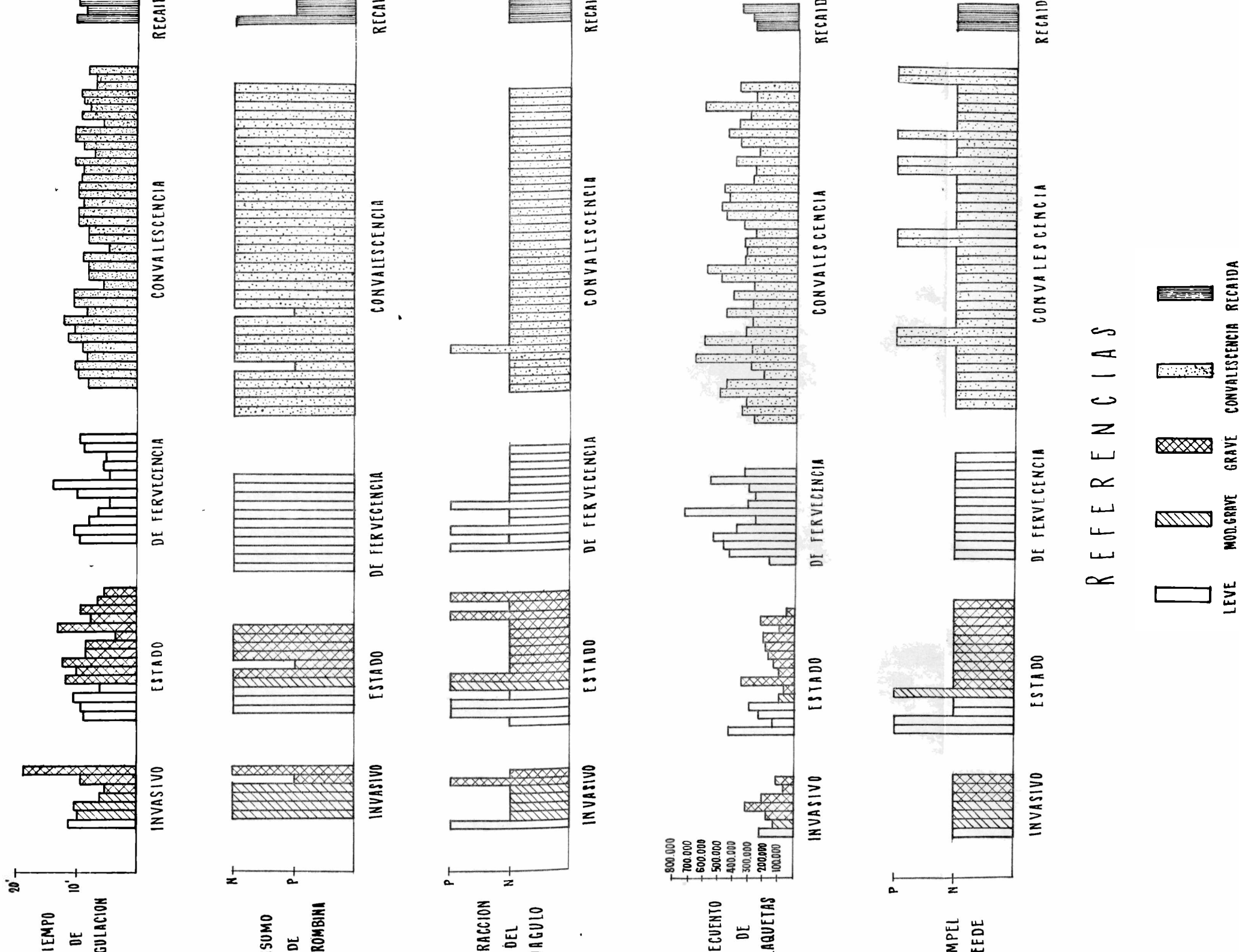


GRÁFICO Nº 1

VALORES QUE ALCANZAN LAS ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LOS DIFERENTES PERIODOS EVOLUTIVOS Y FORMAS CLINICAS.



moderadas o graves pero hemos observado enfermos sangrantes con gravedad en su cuadro clínico y recuentos de 211.000 y 210.000 (pacientes N° 3, B. S. y N° 18, S. H. N.) respectivamente. Presuponemos y lo trataremos de ampliar más adelante que sumado al factor trombopénico, muy importante en el desencadenamiento de las hemorragias en esta enfermedad, debe existir otro u otros factores coadyuvantes de primerísima importancia que pueden de por sí desequilibrar la hemostasia. Puede deducirse además que existe una cierta armonía entre los valores mínimos de plaquetopenias y la gravedad del cuadro clínico.

En otro aspecto debemos referirnos a las variaciones del recuento plaquetario en la evolución de la enfermedad que según puede verse en el gráfico N° 2 manifiesta un pico de elevación plaquetario en el fin de la defervescencia y comienzo de la convalecencia para luego caer a valores normales.

Esta situación se repite sistemáticamente y es más notoria en los casos graves donde el pico se hace en tiempo más corto es decir en forma más aguda. Esta observación se hará ostensible cuando comentamos los casos más típicos.

Antes de finalizar esta parte de nuestro estudio no podemos dejar de comentar algunas observaciones que extraemos del trabajo de H. D. Molteni y col. 19(60) en lo referente a este tópico.

Se destaca de este trabajo que las plaquetopenias menores de 100.000 representan el 43.2 % mientras que nosotros registramos en esa banda sólo un 25 %. A nuestro entender la causa de esta disparidad estriba en que el método de recuento utilizado (1), de Feissly y Ludin, modificado por Milani, es un método directo que registra valores basales inferiores al utilizado por nosotros. Por otra parte, en comprobaciones personales de Milani se detectó una diferencia en más en el recuento de plaquetas de 20.000 a 30.000 por mm.³ haciéndolo con microscopía de fase. Con estas razones explicamos la tendencia a dar valores más bajos en el registro de los datos tomados en el Laboratorio entral del Hospital Regional de Junín, en los ciclos epidémicos de los años 1959 y 1960).

Morfología plaquetaria.

En las plaquetopenias hemos observado detalles morfológicos de interés entre los que destacaremos la anisocitosis plaquetaria, la aparición de formas megatrombocíticas, entre ellas algunas de 16 a 18 micras. Al mejorar los pacientes se observa una manifiesta invasión en sangre periférica de mi-

croplaquetas que dan un cuadro típico durante el fin de la defervescencia y toda la convalecencia.

El cromómero se encuentra disperso en forma difusa abarcando la totalidad de las plaquetas no permitiendo la observación del hialómero. Las microfotografías adjuntas aclaran estos aspectos morfológicos comentados. (Fotografías 1, 2, 3, 4 y 5).

En ciertos casos se observó una cifra importante de plaquetas de 6 micras de diámetro, fundamentalmente en etapas iniciales de la enfermedad.

Observaciones en médula ósea.

Como se aprecia en la Tabla 5 hemos examinado 21 punciones esternas obtenidas al ingreso de los pacientes y en un caso en una recaída grave no hemorrágica (paciente N° 16, R. N. E.).

Por otra parte debemos destacar aquí que en el año 1958 (Vucetich, M. y Palatnik, M., 1958) hemos estudiado otro grupo de enfermos y cuyos hallazgos comentaremos a continuación. La valoración panorámica es la que ha primado en nuestra apreciación subjetiva de la médula ósea pero a fin de transmitir nuestra impresión hemos esquematizado las observaciones en tres apartados; médula ósea en todos sus sectores, impresión panorámica; médula ósea en el sector trombocitopoyético y observación del funcionalismo megacariocítico trasuntable por los detalles morfológicos. Veamos una distribución de los datos observados:

TABLA N° 6

Distribución de las observaciones en médula ósea.

VISION PANORAMICA	SECTOR MEGACARIOCITICO	FUNCIONALISMO MEGACARIOCITICO
Hipocelular: 5 obsev.	Hipocelular: 6 obs.	Afuncionante: 6 obs.
Normocelular: 16 obs.	Normocelular: 5 obs.	Hipofuncion.: 10 obs.
	Hiper celular: 1 obs.	Normafunc.: 5 obs.

Destacamos en esta tabla que mientras la visión de conjunto del parénquima medular nos habla de una normocelularidad predominante, en el sector megacariocítico hay normocelularidad pero con elementos principalmente hipofuncionantes, es decir agranulados o incipientemente granulados

con tendencia a formas de naturaleza promegacariocítica o megacarioblástica.

En los casos estudiados en el hospital San Juan de Dios de La Plata observamos una hiperplasia del reticuloendotelio, con aparición de macrófagos en profusión hecho que hemos observado en las médulas punzadas en la epidemia del año 1960 y que detallaremos en publicación aparte (Mesa Redonda sobre la Fiebre Hemorrágica Epidémica. 1959).

Como se puede observar en las microfotografías adjuntas (6), (7) y (8) los macrófagos se encuentran fagocitando plaquetas hecho que a nuestro modo de ver tiene importancia fisiopatológica y es elemento que contribuye al laboratorio diagnóstico de la enfermedad. El reticuloendotelio realizaría mediante una actividad macrofágica exacerbada la destrucción de las plaquetas e incluso de los leucocitos coadyuvando o condicionando la plaquetopenia y la leucopenia.

Fenómeno de Rumpel-Leede.

Merece párrafo aparte este elemento de juicio pues a nuestro entender y de acuerdo con la experiencia recogida en el actual grupo de pacientes estudiados no ha sido una prueba que diera resultados sistemáticamente superponibles a otras determinaciones de laboratorio.

Del gráfico 2 y de la Tabla 5 se desprende que los resultados de esta prueba fueron negativos en el período invasivo para todas las formas clínicas, positivo en el período de estado para dos formas leves y una moderadamente grave, negativa en la defervescencia y positivo en la convalecencia para siete casos con un número discretamente elevado de petequias.

En la tabla adjunta se compilan los resultados:

TABLE N° 7
Distribución de las pruebas del lazo positivas encontradas en nuestros enfermos.

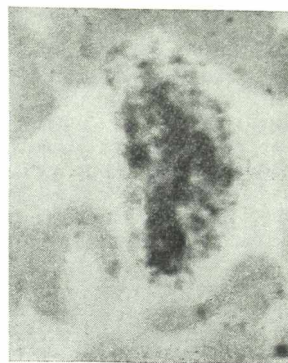
N° de pacientes	Período	Forma clínica	N° de petequias
1	recaída	grave no hem.	14
1	convalecencia		19
1	"		15
1	"		19
1	"		10
1	"		10
1	estado	leve	22
1	convalecencia		11
1	estado	leve	41
1	"	mod. hem.	25
1	convalecencia		15

MORFOLOGIA PLAQUETARIA

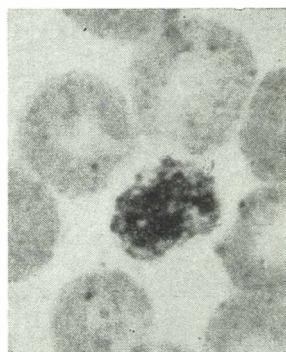
Periodo de estado



N° 1



N° 2



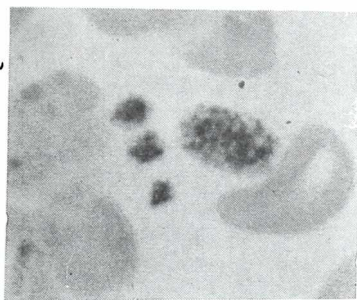
N° 3

FOTOGRAFÍA 1.— Megaplaqueta de 15 micrones de largo por 7,3 de ancho; cromómetro de grumos groseros; hialómetro apenas visible.

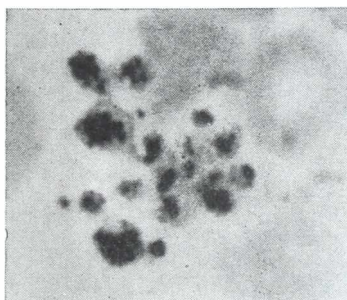
FOTOGRAFÍA 2.— Mefaplaqueta de 15 micrones de largo por 8,6 de ancho; el hialómetro es más visible que en el caso anterior.

FOTOGRAFÍA 3.— Macroplaqueta de 5,4 micrones.

Período de defervescencia y convalecencia



Nº 4



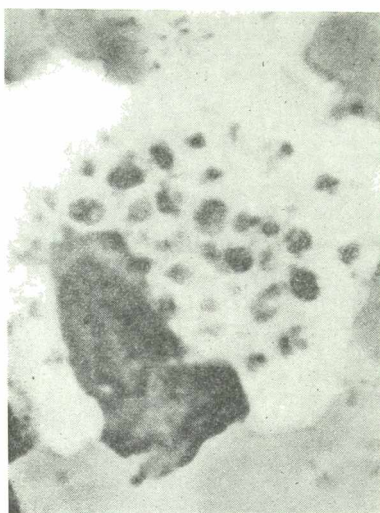
Nº 5

FOTOGRAFÍA 4.— Anisocitosis plaquetaria, hay una macroplaqueta y tres normales.

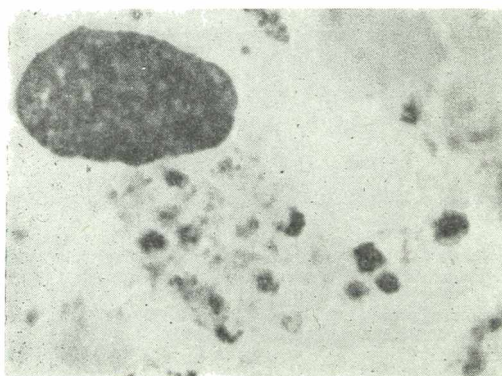
FOTOGRAFÍA 5.— Anisocitosis plaquetaria de la convalecencia; hay microplaquetas de 0,4 a 1.5 micrones. Acmé del recuento plaquetario.

(Tinción panóptica de Pappenheim, 2.800 aumentos; medición de plaquetas con cámara clara, según Abbe.)

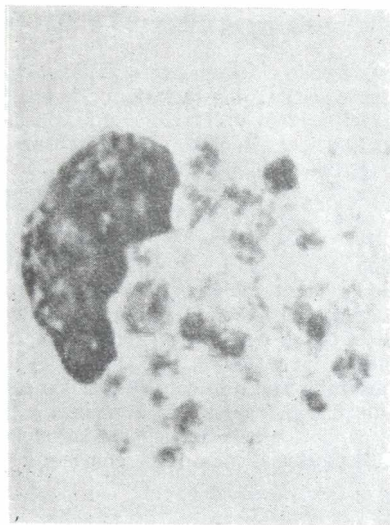
MACROFAGIA DE PLAQUETAS



Nº 6



Nº 7



Nº 8

FOTOGRAFÍAS 6, 7 y 8.— Macrófagos de médula ósea en los que se observan acúmulos de elementos morfológica y tintorialmente identificables como plaquetas.

(Tinción panóptica de Pappelheim, 2.800 aumentos.)

Es decir que de 9 pacientes en los que la prueba del lazo fué positiva en 5 ésta lo fué sólo en la convalescencia; en 1 durante una recaída grave no hemorrágica; en 3 durante el período de estado de formas leves o moderadamente hemorrágicas. El número de petequias varió entre los límites de 10-41.

Se ha considerado clásicamente que la prueba del lazo ha seguido en forma paralela las variaciones de la plaquetopenia, la retracción del coágulo y el tiempo de sangría en las púrpuras trombocitopénicas, incluso se ha establecido una correlación con el grado de hipoprotrombinemia.

En nuestro caso hay una aparente discrepancia entre valores patológicos de plaquetas y restantes determinaciones y una prueba del lazo negativa. El intensivo tratamiento de nuestros pacientes con rutin y citroflavonoides (Griffin, J. Q. 1955) que corrige la alteración capilar en forma precoz unido a la terapéutica con sangre y plasma en altas dosis hace que, a nuestro entender, se corrija el fenómeno de Rumpel-Leede en forma rápida.

Otro hecho interesante lo constituyen los casos en donde se debe adjudicar la positividad de la prueba a trastornos exclusivamente capilares dada la negatividad de las restantes pruebas de la hemostasia, como lo veremos en las curvas individuales.

Concentración de la protrombina.

Excepción hecha de un paciente, B. S., en que se registraron valores de 62 % y 65 % en período de estado y de convalescencia respectivamente los demás pacientes registraron valores normales.

Tiempo de sangría.

Ha resultado en todos los casos dentro de la normalidad o acusando muy ligeros alargamientos que no han alcanzado cifras patológicas.

Retracción del coágulo.

Ha resultado patológica en varios casos que describiremos individualmente. Consideramos que es una prueba fehaciente y de valor diagnóstico importante.

Tiempo de coagulación de la sangre total.

Hemos observado una cierta tendencia a presentar valores limítrofes con la normalidad o discretamente alargados, según se ve en la tabla adjunta:

Tabla 8. — Tiempos de coagulación.

Tiempo de coag. (min.)	3 ^{ra} a 9 ^{da}	10	10 ^{da}	11 ^{da}	12	12 ^{da}	13 ^{da}	14	19
N ^o de observaciones	46	6	11	2	2	2	1	1	1

Esta tendencia al alargamiento se produce en una fracción de pacientes lo que nos obliga a completar este examen en forma más exhaustiva.

Tiempo de consumo de protrombina (Soulter).

La presencia de cifras patológicas que nos hablan de una alteración en la generación de la tromboplastina nos demuestran prima facie la complejidad del mecanismo hemorrágico en este mal.

Lisis del coágulo.

El coágulo no se lisa de modo que puede eliminarse la posibilidad de la intervención de un mecanismo fibrinolítico.

Determinación cualitativa del fibrinógeno.

En un grupo de pacientes seleccionados por su gravedad hemorrágica se obtuvo un resultado normal lo que indicaría que tampoco existe una hipo o afibrinogenemia con papel destacado en el complejo hemostático.

Hemoconcentración y hemostasia.

Dado que los pacientes del Mal de O'Higgins experimentan fuertes hemoconcentraciones en el periodo invasivo y de estado, creimos que este fenómeno podía intervenir ya sea en la producción de una retracción patológica o alterando otros factores, pero puesto que la terapéutica intensiva instituida corrige en forma precoz esta hiperglobulia no se pudo establecer ninguna relación entre estos dos fenómenos.

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LOS DIVERSOS PERÍODOS DE LA ENFERMEDAD Y FORMAS CLÍNICAS

El gráfico 2 nos sugiere estos comentarios:

Periodo de comienzo: En las formas leves se manifiesta discreta tendencia al descenso de las plaquetas, tiempo de coagulación ligeramente alargado y los restantes factores nor-

males. Las formas moderadamente graves hemorrágicas o no presentan como único rasgo distintivo un descenso más franco del recuento plaquetario aunque pueden hallarse valores normales.

Las formas graves, y esto es lo llamativo, sean hemorrágicas o no, acusan franca plaquetopenia con tiempo de coagulación y consumo de protrombina que pueden ser normales o alterados.

Período de estado: Las formas leves manifiestan retracción del coágulo patológica solamente en algunos casos; Rumpel-Leede positivo también esporádicamente.

En los casos moderadamente graves las plaquetas descienden a valores bajos. Una médula ósea presentó un cuadro muy peculiar. Se trata de una franca hiperplasia megacariocítica de elementos no formadores, hallazgo comparable a las observaciones medulares de la púrpura trombocitopénica idiopática aguda. En la totalidad de las médulas estudiadas no se pudo repetir este hallazgo.

Las formas graves acusan plaquetopenia retracción del coágulo normal o patológica, consumo de protrombina normal o patológico.

Defervescencia: Los valores plaquetarios tienden a elevarse por arriba de la normalidad; retracción del coágulo normal o patológica.

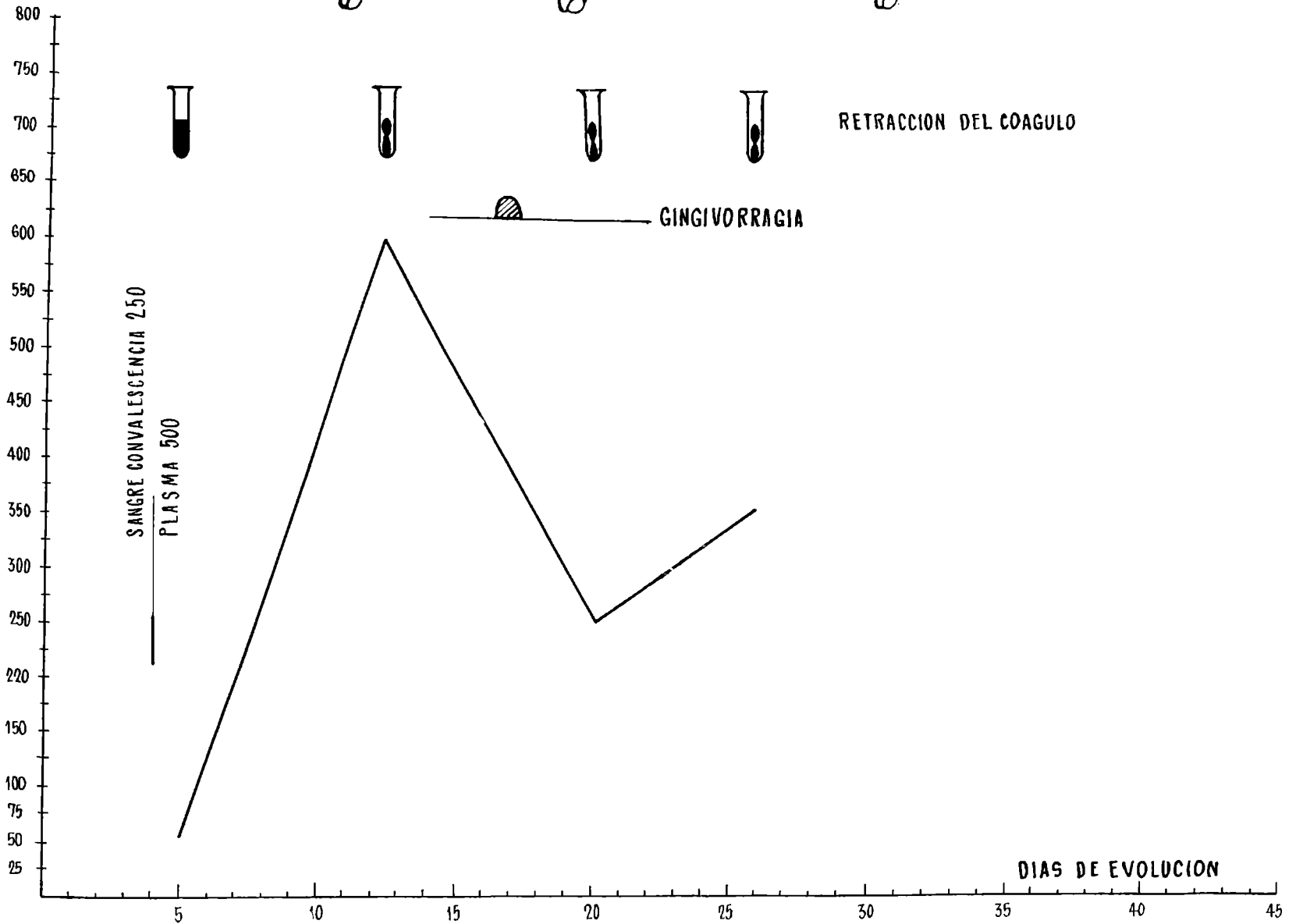
Debemos destacar que la morfología plaquetaria cambia desde fines de este período apareciendo microplaquetas mezcladas a las plaquetas anómalas del período de estado.

Convalescencia: Sólo el Rumpel-Leede se muestra alterado en esta etapa. Hay una muy discreta modificación del consumo de protrombina.

RELACIÓN DE LAS VARIACIONES DE LA HEMOSTASIA CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN CASOS INDIVIDUALES TÍPICOS

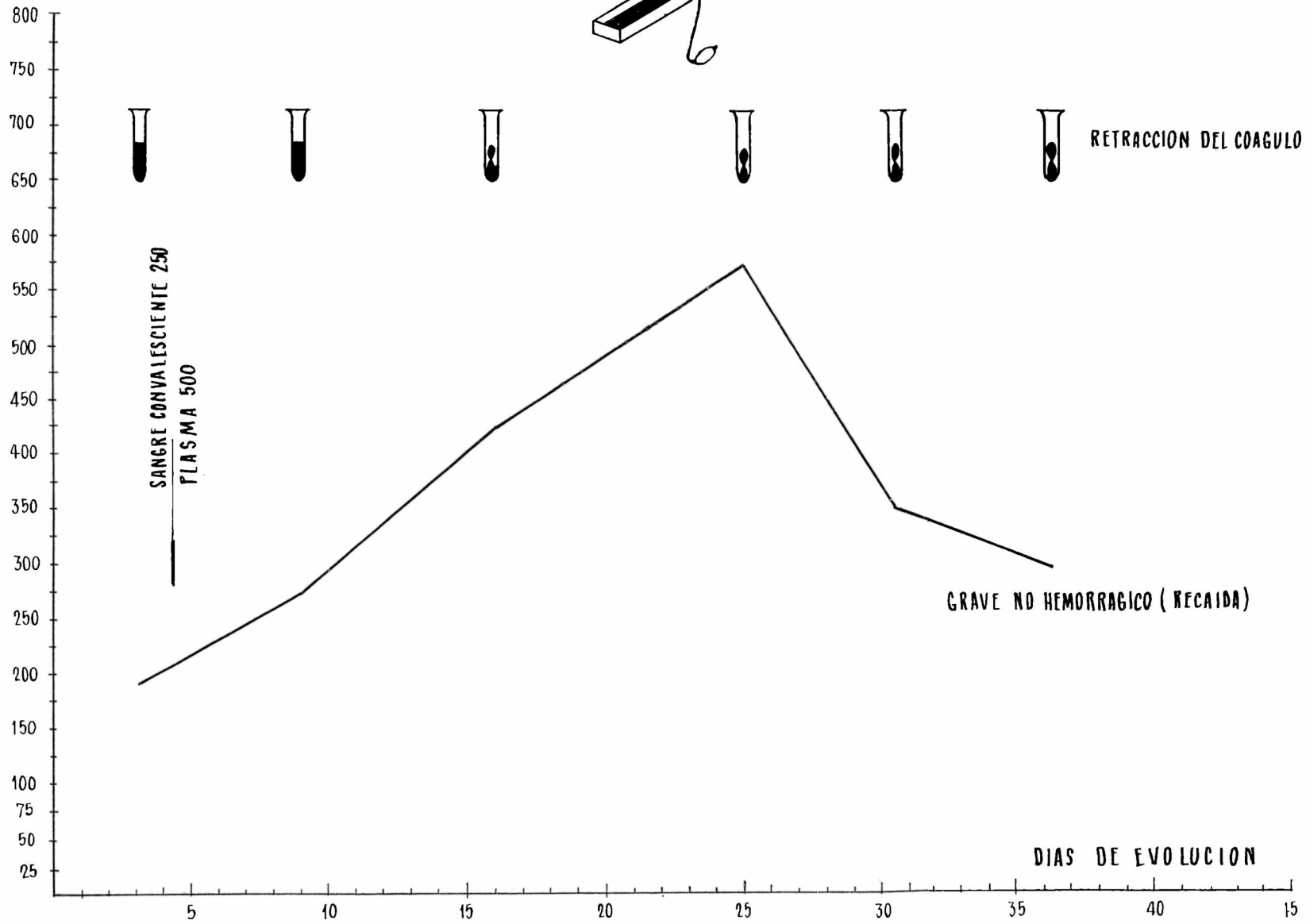
Se ha tratado de graficar las variaciones de plaquetas, tiempo de coagulación, retracción del coágulo, concentración de protrombina, consumo de protrombina y prueba del lazo; por otra parte se anotan el tipo y variación de las hemorragias y el tratamiento capaz de influenciar la hemostasia. Los gráficos representan curvas tipo y serán descriptos a continuación remarcando la forma clínica correspondiente.

RECUENTO DE PLAQUETAS



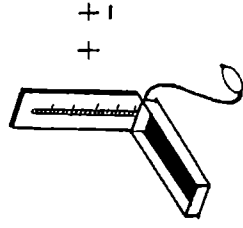
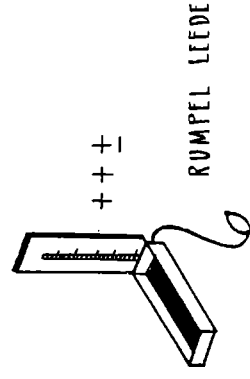
PACIENTE D.V.
GRAVE NO HEMORRAGICO

RECuento DE
PLAQUETAS



PACIENTE J.C.F.
LEVE

GRÁFICO Nº 4



62%



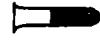
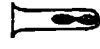
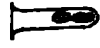
65%



CONCENTRACION DE PROTROMBINA

CONSUMO DE PROTROMBINA

PURPURA GENERALIZADA



RETRACCION DEL COAGULO

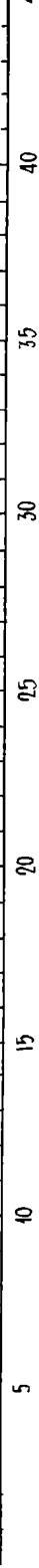


TIEMPO DE COAGULACION

SANGRE CONVALESCIENTE 250

PLASMA 500

DIAS DE EVOLUCION



c/6

c/8

c/6

c/8

c/12

DECADRON

ACTH fcc. c/12

PACIENTE S.O
GRAVE HEMORRAGICO.

GRÁFICO Nº 5

FORMA CLÍNICA LEVE DE COMIENZO: J. C. F., Nº 10 de tabla 5, gráfico 3.

Las plaquetas ascienden a partir de un valor basal de 233.000 y luego descienden hacia la normalidad oportunidad en que el enfermo recae (36 días de evolución) sin que en este momento se observe alteración alguna en el laboratorio de la hemostasia.

La retracción del coágulo es patológica al comienzo de la enfermedad y durante la defervescencia de la misma sin que hayamos constatado hemorragia en ningún momento de la enfermedad.

A los 35 días de evolución se altera la prueba del lazo, es decir, en pleno período de convalecencia.

FORMA CLÍNICA GRAVE NO HEMORRÁGICA DE COMIENZO: paciente O. V., Nº 20 de tabla 5, gráfico 4.

Las plaquetas, notoriamente descendidas al comienzo, ascienden en pico característico hacia el día 12 de evolución y luego caen hacia la normalización. La curva, como se refirió, es más abrupta que la que sigue la forma leve descripta anteriormente.

La retracción del coágulo alterada inicialmente; la prueba del lazo comienza a positivizarse al principio de la convalecencia para seguir positiva a todo lo largo de la misma.

Hubo una pequeña gingivorragia que duró un día.

FORMA CLÍNICA GRAVE HEMORRÁGICA: paciente S. O., Nº 3 de tabla 5, gráfico 5.

Este paciente experimentó una púrpura intensa con todas sus manifestaciones de piel y mucosas; al internarse, alteración discreta de plaquetas y del tiempo de coagulación, con una buena retracción del coágulo sanguíneo. Este enfermo estaba ya transfundido y tratado con corticoides al comenzar nuestro estudio, factores a los que son atribuibles la falta de alteraciones francas de las plaquetas y de la retracción del coágulo. Los acmés plaquetarios son dos, uno a los doce días y otro a los treinta y tres de evolución, períodos de estado y convalecencia, respectivamente.

El tiempo de coagulación de comienzo fué de 19 minutos y se mantuvo alargado hacia la convalecencia.

Durante el día 20 de evolución se observa un cuadro patológico exclusivamente de laboratorio sin repercusión clínica, con retracción patológica, consumo de protrombina de 18 segundos, concentración de protrombina de 65 %.

Pueden observarse también dos alteraciones de la prueba del lazo a los 12 y 5 días de evolución.

DISCUSIÓN

Nuestras observaciones sobre la hemostasia en este grupo de 20 pacientes afectados por el Mal de O'Higgins no nos permiten realizar una conclusión definitiva del problema dada la disparidad de datos en algunos casos y la falta de coincidencia con la evolución clínica en otros.

En uno de los pocos estudios completos de la hemostasia en la fiebre hemorrágica de oreo (FURTH, F. W., 1954) se establece como posible causa de hemorragia la trombocitopenia y la lesión capilar, particularmente cuando el stress mecánico del vómito y las convulsiones pueden representar un mecanismo desencadenante.

Dameshek y Stefanini (1957) opinan que las discretas variaciones en el sector plasmático de la coagulación pueden coadyuvar a la producción de hemorragias en la fiebre de Corea.

En nuestros casos el intensivo tratamiento ya anotado previamente debe haber incidido en las diversas determinaciones obstaculizándose de este modo la obtención de un panorama claro en el hallazgo de un factor causal o desencadenante de la hemorragia.

Sabemos, por otra parte, que aunque exista un déficit definido o completo de algún sector de la hemostasia las hemorragias se presentan de una manera imprevista y pueden cesar sin relación a la terapéutica.

En estos casos la hemorragia debe estar producida por otros elementos no detectables.

A veces, se asocian factores vasculares, como creemos sucede en nuestros enfermos y otras veces no se logra correlacionar los datos clínicos con los de laboratorio.

Por todas estas razones pensamos que tratar de establecer un nivel crítico hemorrágico de plaquetas es carente de lógica pues los mecanismos que pueden desencadenar y cohibir la hemorragia son numerosos como lo establece el presente estudio.

Se ha dicho (De Nicola, P. 1955) que en el organismo existen "mecanismos de compensación" que evitarían la presentación de manifestaciones hemorrágicas, independientemente de cuales sean los déficits observados. Uno de estos mecanismos es el margen de seguridad que hay en la coagulación sanguínea como lo hay en otras funciones biológicas. Pequeñas variaciones de un determinado factor pueden ser por ello probablemente compensadas por otro factor.

Otras determinaciones como la búsqueda de anticuerpos

plaquetarios, la prueba de generación de tromboplastina, el tiempo de coagulación de la sangre en tubo siliconado, la corrección con plasmas normales, están en marcha a fin de dilucidar otros aspectos de la cuestión.

RESUMEN

Se estudia un grupo de 20 pacientes afectados por el mal de O'Higgins. Se relatan diversos aspectos de la hemostasia y su relación con las hemorragias. Se anota que el mecanismo hemorrágico es de naturaleza compleja abarcando una fundamental intervención de la plaquetopenia y su cortejo funcional, una alteración de los sectores plasmáticos de la coagulación y una lesión capilar generalizada.

La Plata. Diciembre 1960.

OBRAS CITADAS EN EL TEXTO

- ÁLVAREZ AMBROSETTI, E., CINTORA, F., LOCICERO, R., MAGNÓNI, C., MILANI, H. y VACAREZZA, R. (1959): Fiebre hemorrágica epidémica. Sobre un brote en el noroeste de la provincia de Buenos Aires. *El Día Médico*, 31:5-11.
- DAMESHEK, W. y STEFANINI, M. (1957): Enfermedades hemorrágicas, Barcelona, Editorial Científico Médica.
- DARMADY, E. M. y DAVENPORT, S. G. T. (1958): *Haematological Technique*, Second Edition, London.
- DE NICOLA, P. (1955): Diagnóstico de los defectos de la coagulación, Barcelona, Editorial Científico Médica.
- FRATTINI, J. F. (1959): Fiebre hemorrágica epidémica. Sobre un brote en el noroeste de la provincia de Buenos Aires. *El Día Médico*, 31:20-29.
- FURTH, F. W. (1954): Observation on the hemostatic defect in epidemic hemorrhagic fever. *American Journal of Medicine*, 16:651-653.
- GRIFFIN, J. Q. (1955): *Rutin and related flavonoids*, Easton, Pa. Mack Publishing, Co.
- MARTÍNEZ PINTOS I., a) (1958): Informe de la Comisión de Estudios de la Epidemia del N.O. de la provincia de Buenos Aires, La Plata. Ministerio de Salud Pública de la provincia de Buenos Aires. b) (1958): Estudio clínico terapéutico sobre el mal de los rastrojos. La Plata. Comisión de Investigación Científica de la provincia de Buenos Aires.
- MILANI, H., comunicación personal.
- MOLTENI, H. D., GUARINOS, H. C., PETRILLO, C. O. y JASCHEK, F. (1960): Estudio Clínico estadístico sobre 338 pacientes afectados por la fiebre hemorrágica epidémica del noroeste de la provincia de Buenos Aires, *La Semana Médica*, en prensa.
- PÉREZ IZQUIERDO, A. (1959): Reunión sobre el mal del rastrojo. Club Social de Junín.
- PIROSKY, I. y col. (1959): *Virosis hemorrágica del noroeste bonaerense*. Buenos Aires, Instituto Nacional de Microbiología.
- TOCANTINS, L. M. (1948): *Blood*, 3:1073.
- VACAREZZA, R., comunicación personal.
- VUCETICH, M. y PALATNIK, M. (1958): Examen de la médula ósea en el mal del rastrojo. Informe de la Comisión de Estudios de la Epidemia del N.O. Ministerio de Salud Pública.
- VUCETICH, M., PALATNIK, M., ANDERSON, G., GUARINOS, H. y PETRILLO C. (1960): Leucopenia en el mal de O'Higgins, inédito.