



Año 1918

N. 3519

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Enr. A-691

Hemoglobinuria Paroxística

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

ENRIQUE A. DOTTO

Ex-practicante externo e interno del Hospital Francés
1915-1918

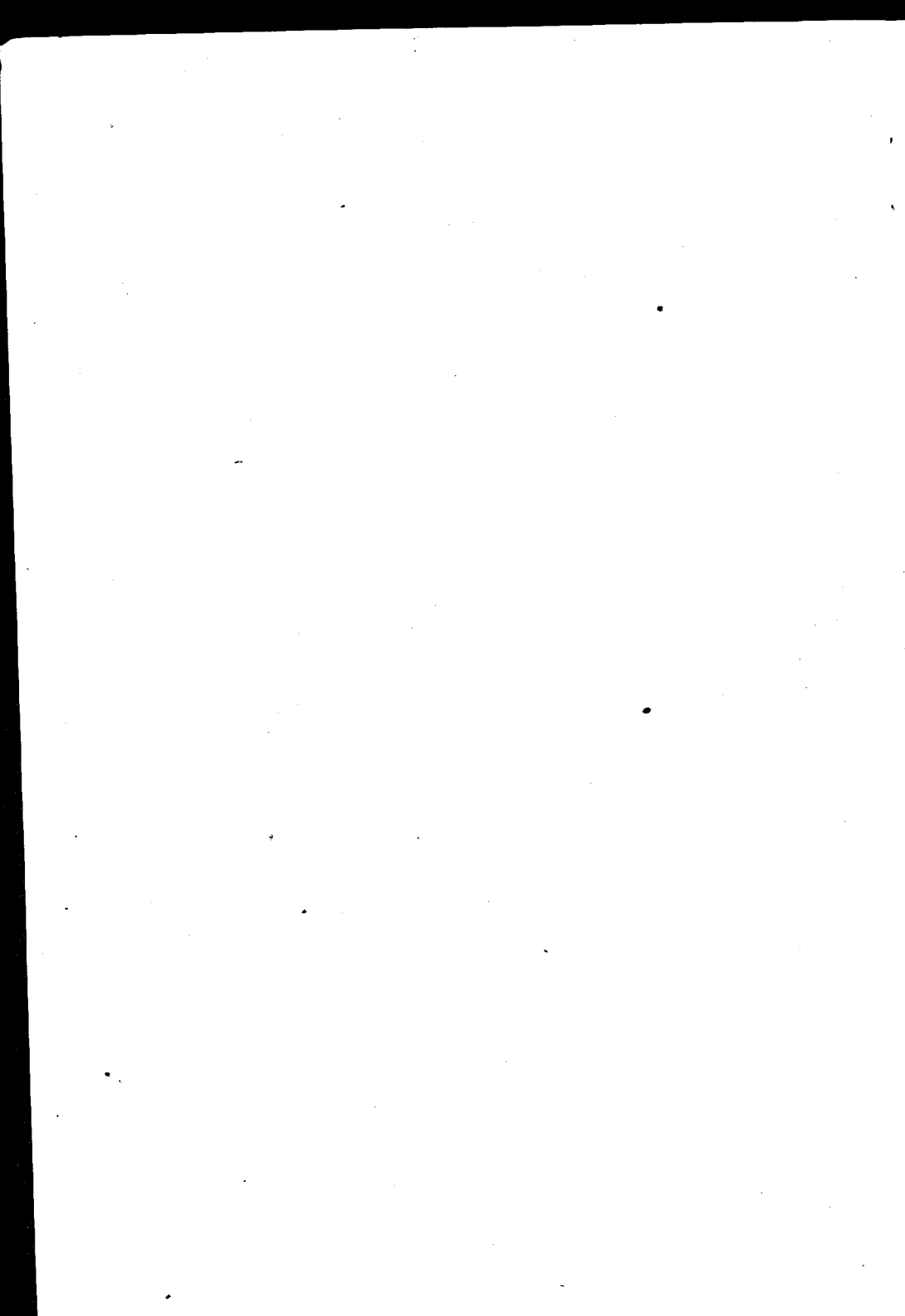


BUENOS AIRES

IMP BOSSIO & BIGLIANI—CORRIENTES 3151

1918

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA



Año 1918

N. 3519

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Hemoglobinuria Paroxística

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

ENRIQUE A. DOTTO

Ex-practicante externo e interno del Hospital Francés
1913-1918



BUENOS AIRES

IMP. BOSSIO & BIGLIANI - CORRIENTES 3151
1918

La Facultad no se hace solidaria de
opiniones vertidas en las tesis.

Artículo 162 del R. de la Facultad.

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ACADEMIA DE MEDICINA

Presidente

DR. D. DANIEL J. CRANWELL

Vice-Presidente

DR. D. MARCELINO HERRERA VEGAS

Miembros Titulares

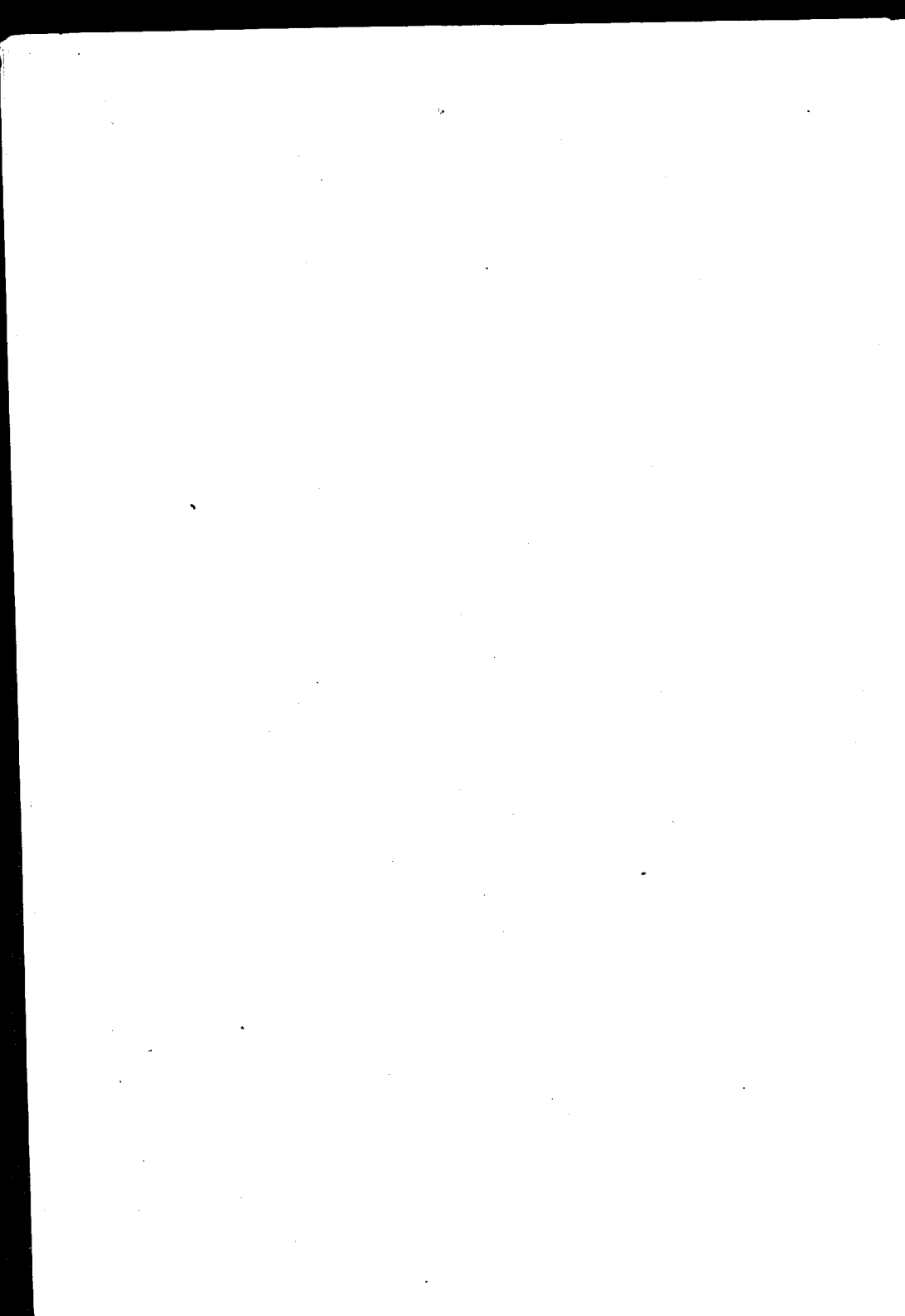
1. DR. D. EUFEMIO UBALLES
2. » » PEDRO N. ARATA
3. » » ROBERTO WERNICKE
4. » » JOSÉ PENNA
5. » » LUIS GÜEMES
6. » » ELISEO CANTÓN
7. » » ANTONIO C. GANDOLEO
8. » » ENRIQUE BAZTERRICA
9. » » DANIEL J. CRANWELL
10. » » HORACIO G. PIÑERO
11. » » JUAN A. BORRI
12. » » ANGEL GALLARDO
13. » » CARLOS MALBRÁN
14. » » M. HERRERA VEGAS
15. » » ANGEL M. CENTENO
16. » » FRANCISCO A. SICARDI
17. » » DIÓGENES DECOUD
18. » » DESIDERIO F. DAVEL
19. » » GREGORIO ARAOZ ALFARO
20. » » DOMINGO CABRED
21. » » EDUARDO OBEJERO
22. » » JOSE A. ESTEVES.
23. » » PEDRO BENEDIT
24. » » Vacante
25. » » Vacante

Secretario General

Vacante

Secretario

DR. D. DIÓGENES DECOUD



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ACADEMIA DE MEDICINA

Miembros Honorarios

1. DR. D. TELÉMAGO SUSSINI
2. » » EMILIO R. CONI
3. » » OLHINDO DE MAGALHAES
4. » » FERNANDO WIDAL
5. » » ALOYSIO DE CASTRO
6. » » CARLOS CHAGAS
7. » » MIGUEL DE OLIVEIRA COUTO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

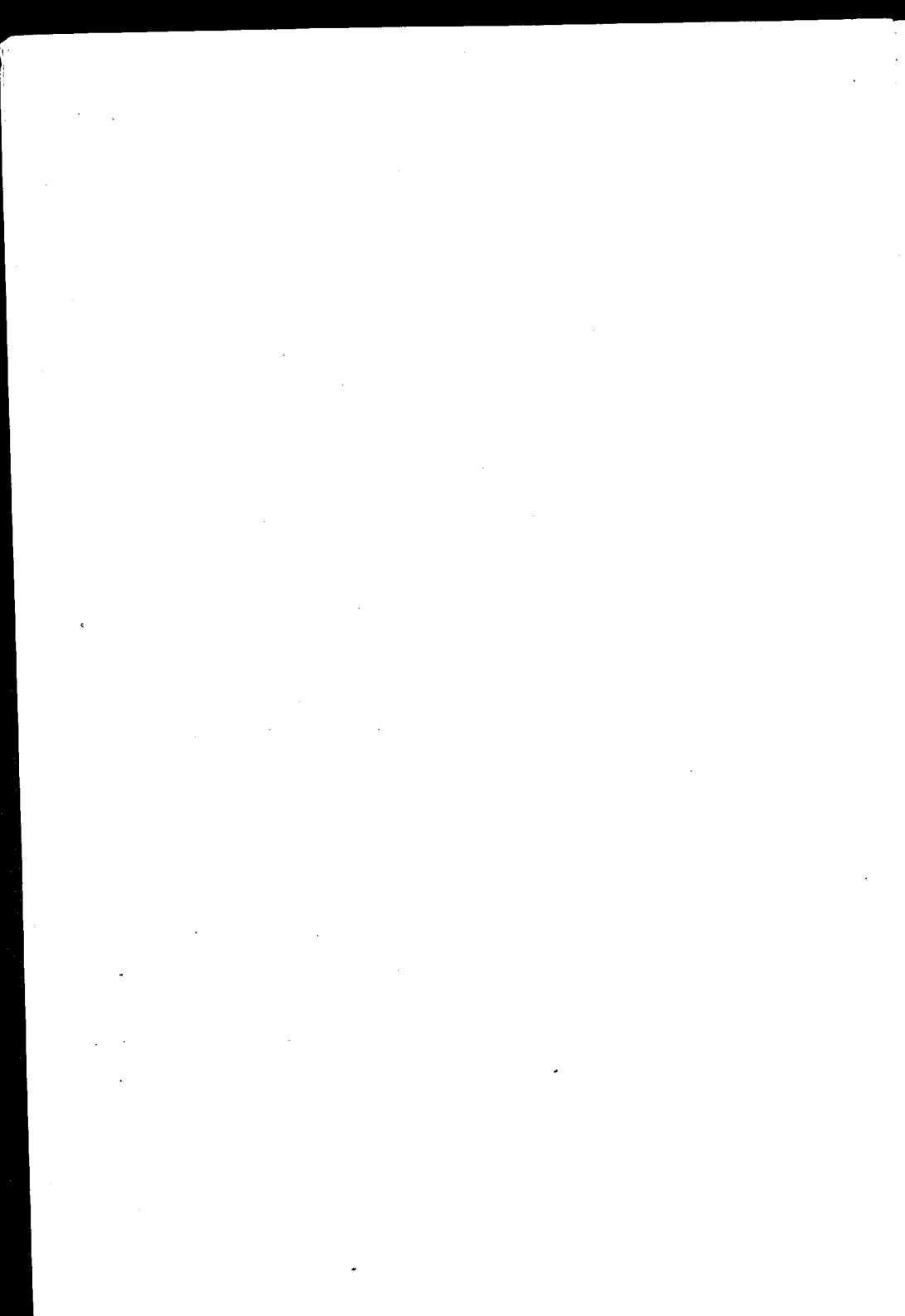
Decano interino

DR. JOSÉ ARCE

Secretarios Interinos

SR. JORGE V. MILLER

» FERNANDO G. RAMOS



ESCUELA DE MEDICINA

PROFESORES HONORARIOS

DR. ROBERTO WERNICKE

» JUVENCIO Z. ARCE

» PEDRO N. ARATA

» FRANCISCO DE VEYGA

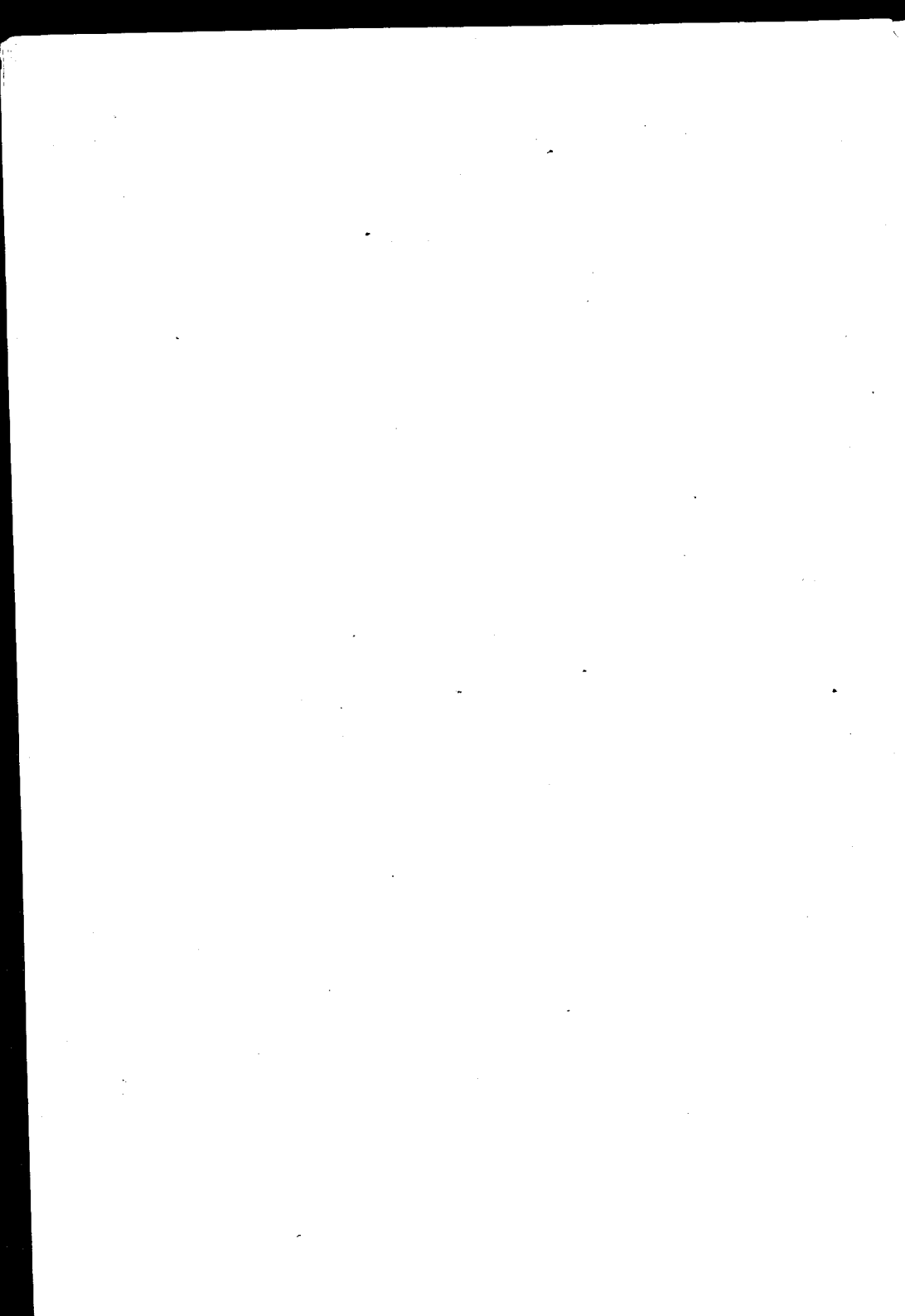
» ELISEO CANTÓN

» JUAN A. BOERI

» FRANCISCO A. SICARDI

» TELÉMACO SUSINI

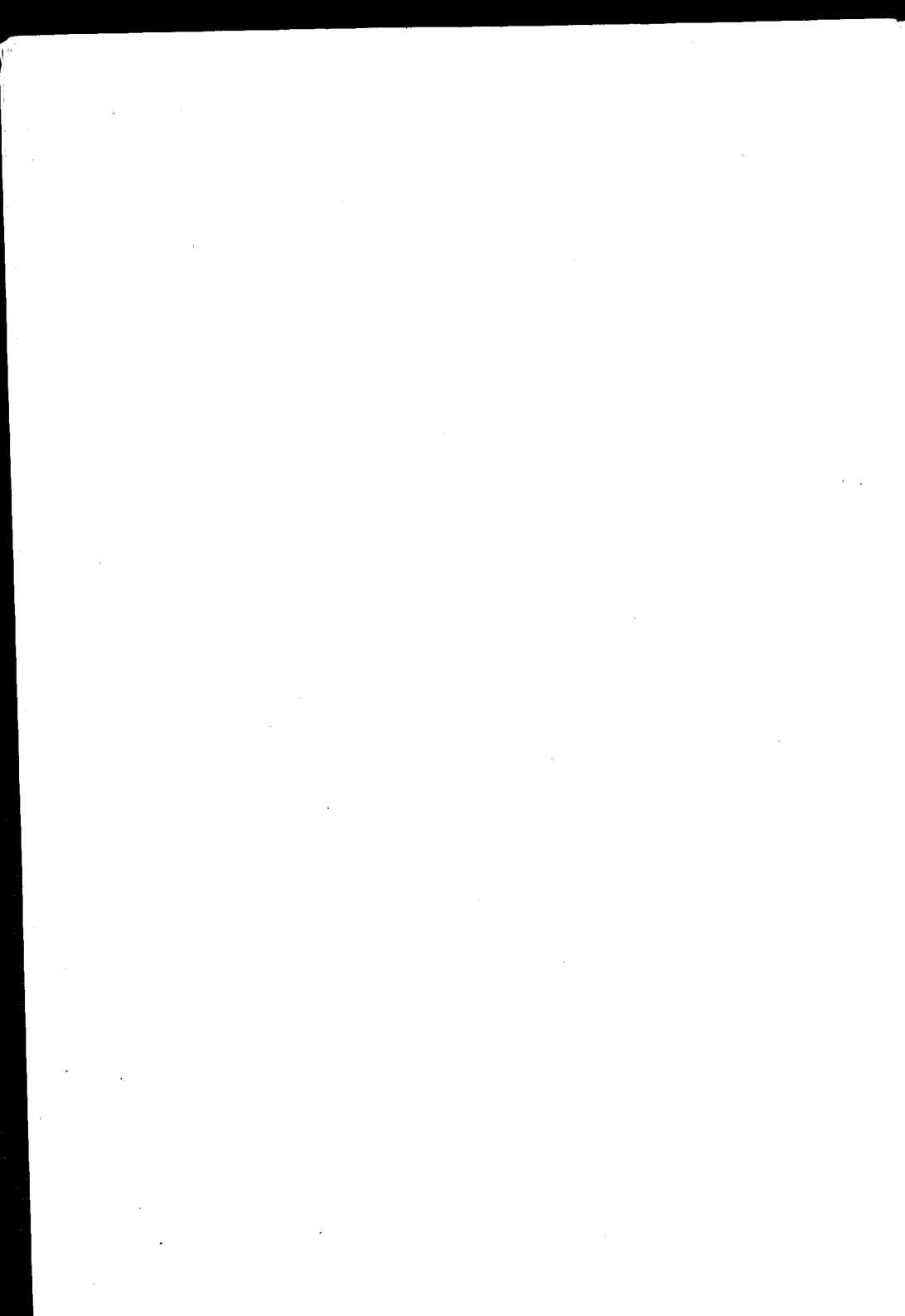
» ANGEL M. CENTENO



ESCUELA DE MEDICINA

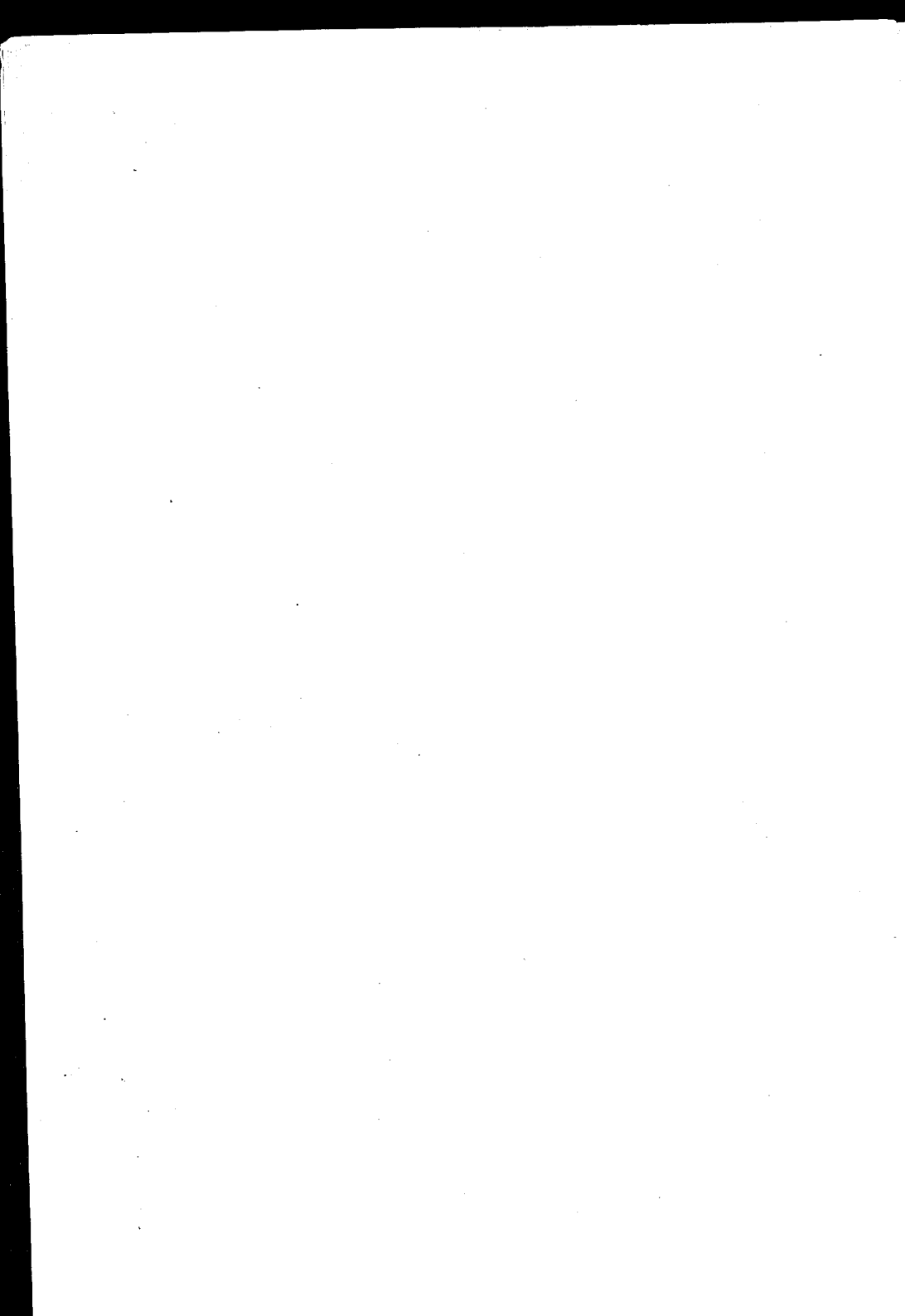
Asignaturas	Catedráticos Titulares
Zoología Médica	DR. PEDRO LACAVERA
Botánica Médica	» LUCIO DURANO
	» Vacante
Anatomía Descriptiva	» RICARDO SARMIENTO LASPIUR
	» JOAQUÍN LÓPEZ FIGUEROA
	» PEDRO BELOU
Histología	» RODOLFO DE GAINZA
Física Médica	» ALFREDO LANARI
Fisiología General y Humana.	» HORACIO G. PIÑERO
Bacteriología	» CARLOS MALBRÁN
Química Biológica	» PEDRO J. PANDO
Higiene Pública y Privada.....	» RICARDO SCHATZ
	» GREGORIO ARÁOZ ALFARO
Semiología y ejercicios clínicos	» DAVID SPERONI
Anatomía Topográfica	» AVELINO GUTIÉRREZ
Anatomía Patológica	» JOAQUÍN LLAMBÍAS
Materia Médica y Terapéutica.	» Vacante
Patología Externa	» DANIEL J. GRANWELL
Medicina Operatoria	» LEANDRO VALLE
Clínica Dérmato-Sifilográfica.	» Vacante
Clínica Génito-urinaria.....	» PEDRO BENEDIT
Toxicología Experimental.....	» JUAN B. SEÑORANS
Clínica Epidemiológica.....	» JOSÉ PENNA
Clínica Oto-rino-laringológica.	» EDUARDO OBEJERO
Patología Interna.....	» MARCIAL V. QUIROGA
Clínica Oftalmológica.....	» ENRIQUE B. DEMARÍA
	» LUIS GÜEMES
	» LUIS AGOTE
» Médica.....	» IGNACIO ALLENDE
	» MARIANO R. CASTEX
	» PASCUAL PALMA
	» DIÓGENES DECOUD
» Quirúrgica.....	» Vacante
	» MARCELO T. VIÑAS
» Neurológica.....	» JOSÉ A. ESTEVES
» Psiquiátrica.....	» Vacante
» Obstétrica.....	» ENRIQUE ZARATE
» Obstétrica.....	» ARTURO ENRIQUEZ
» Pediátrica	» VACANTE
Medicina Legal.....	» DOMINGO S. CAVIA
Clínica Ginecológica.....	» Vacante





ESCUELA DE MEDICINA

Asignaturas	Catedráticos extraordinarios
Botánica Médica.....	DR. RODOLFO ENRÍQUEZ
Zoología ".....	» DANIEL J. GREENWAY
Histología normal.....	» JULIO G. FERNÁNDEZ
Física Médica.....	» JUAN JOSÉ GALIANO
	» JUAN CARLOS DELFINO
Bacteriología.....	» LEOPOLDO URIARTE
	» ALOIS BACHMANN
Higiene Médica.....	» FELIPE A. JUSTO
Clinica Dermato-Sifilográfica..	» MAXIMILIANO ABERASTURY
Clinica génito-urinaria.....	» BERNARDINO MARAINI
Patología externa.....	» CARLOS ROBERTSON LAVALLE
Patología Interna.....	» RICARDO COLÓN
Clinica oto-rino-laringológica..	» ELISEO V. SEGURA
Clinica Neurológica.....	» MARIANO ALURRALDE
	» ANTONIO F. PIÑERO
Clinica Pediátrica.....	» MANUEL A. SANTAS
	» MAMERTO ACUÑA
	» FRANCISCO LLOBET
Clinica Quirúrgica.....	» MARCELINO HERRERA VEGAS
	» JOSÉ ARCE
	» JOSÉ T. BORDA
Clinica Psiquiátrica.....	» BENJAMÍN T. SOLARI
Clinica obstétrica.....	» ALBERTO PERALTA RAMOS
Clinica Ginecológica.....	» JOSÉ F. MOLINARI
Clinica Médica.....	» PATRICIO FLEMING



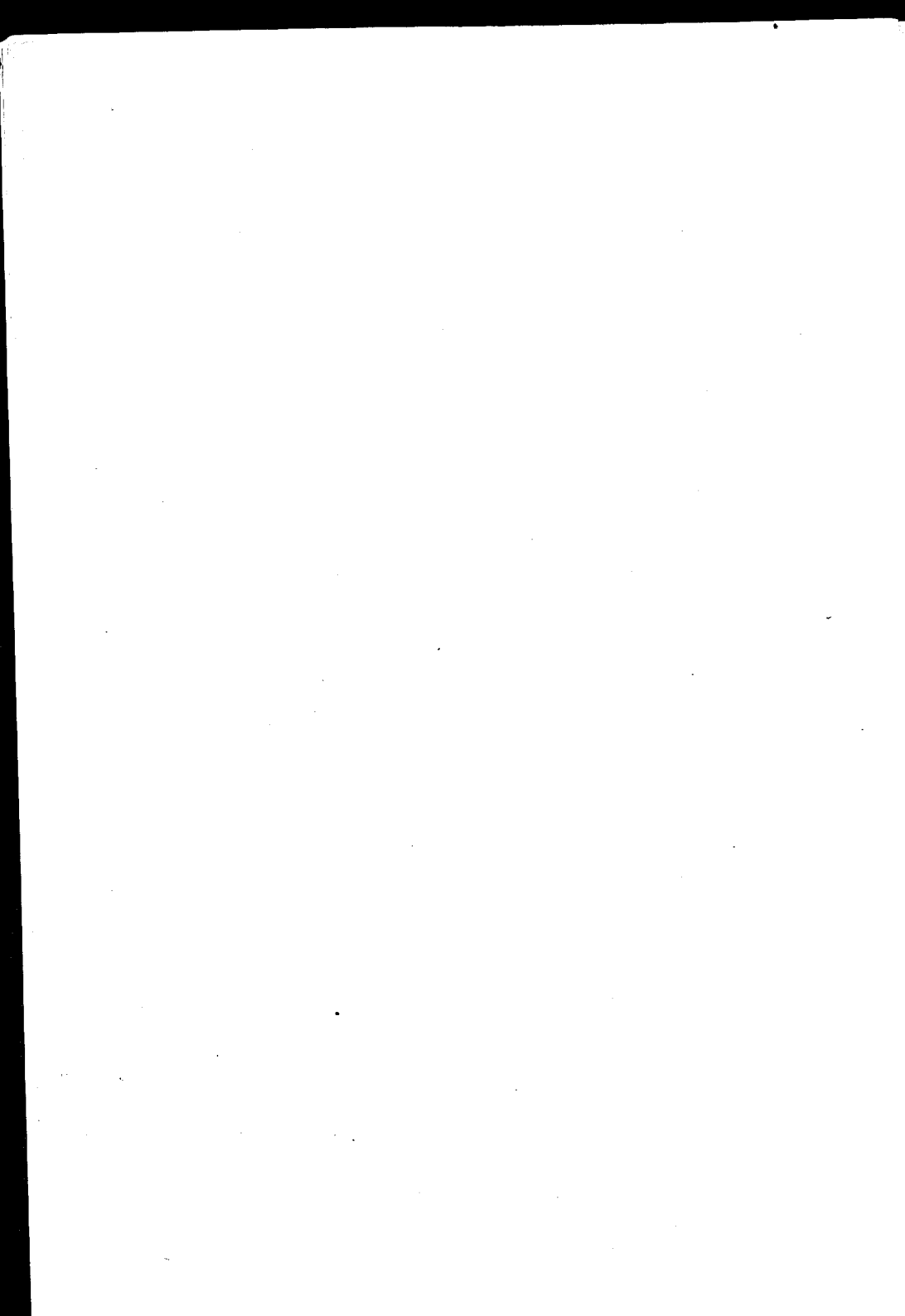
ESCUELA DE MEDICINA

Asignaturas

Zoología médica.....
Anatomía descriptiva.....
Fisiología general y humana.....
Bacteriología.....
Química Biológica.....
Higiene Médica.....
Semiología y ejercicios clínicos.....
Anatomía patológica.....
Anatomía topográfica.....
Materia médica y terapéutica.....
Medicina operatoria.....
Patología externa.....
Clínica dérmato-sifilográfica.....
• Génito urinaria.....
• epidemiológica.....
• oftalmológica.....
• oto-rino-laringológica.....
Patología interna.....
Clínica quirúrgica.....
• Neurológica.....
• Médica.....
• pediátrica.....
• ginecológica.....
• obstétrica.....
Medicina legal.....
Clínica Psiquiátrica.....
Toxicología.....

Catedráticos sustitutos

DR. GUILLERMO SERRER
• SILVIO E. PARODI
• EUGENIO GALLI
• JUAN JOSÉ CIRIO
• FRANCISCO ROPHILLE
• FRANK L. SOLER
• BERNARDO HOUSSAY
• RODOLFO RIVAROLA
• SALVADOR MAZZA
• BENJAMÍN GALARCE
• MANUEL V. CARBONELL
• SANTIAGO M. COSTA
• CARLOS BUNORINO UBAONDO
• ALFREDO VITÓN
• PEDRO J. HARDOY
• ANGEL H. ROFFO
• PEDRO ELIZALDE
• ANGEL F. SAN MARTÍN
• JOSÉ MORENO
• PEDRO CASTRO ESCALADA
• ENRIQUE FINOCCHIETTO
• GUILLERMO BOSCH ARANA
• GUILLERMO ZORRAQUIN
• FRANCISCO P. CASTRO
• CASTELFORT LUGONES
• ENRIQUE M. OLIVIERI
• ALEJANDRO CUYALLOS
• NATAL LOPEZ CROSS
• NICOLÁS V. GRECO
• PEDRO L. BALIÑA
• JOAQUÍN CERVERA
• JOAQUÍN NIN POSADAS
• FERNANDO R. TORRES
• FRANCISCO DESTÉFANO
• ANTONIO MARCO DEL PONT
• DANIEL THAMM
• ADOLFO NOCETTI
• RAÚL ARGAÑARAZ
• JUAN DE LA CRUZ CORREA
• MARTÍN CASTRO ESCALADA
• FELIPE J. BASAVILBASO
• ANTONIO R. ZAMBRINI
• ENRIQUE FERREIRA
• DIOGENES MASSA
• PEDRO LABAQUI
• LEÓNIDAS JORGE PACIO
• PABLO M. BARIARO
• EDUARDO MARIÑO
• ARMANDO R. MAROTTA
• LUIS A. TAMINI
• MIGUEL SUSSINI
• ROBERTO SOLÉ
• PEDRO CHUTRO
• JOSÉ M. JORGE (H.)
• OSCAR COPELLO
• ADOLFO F. LANDIVAR
• JORGE LEYRO DÍAZ
• ANTONIO F. CRESIA
• TOMÁS B. KENNY
• GUILLERMO VALDÉS (H.)
• VICENTE DIMETRI
• ROMULO H. CHIAPPORI
• JUAN JOSÉ VITÓN
• PABLO J. MORSAINE
• RAFAEL A. BULLRICH
• IGNACIO IMAZ
• PEDRO ESCUDERG
• PEDRO J. GARCÍA
• JOSÉ DESTÉFANO
• JUAN R. GOYENA
• JUAN JACOBO SPANGENBERG
• TULLIO MARTINI
• Cándido PATIÑO MAYER
• GENARO SISTO
• PEDRO DE KILZALDE
• FERNANDO SCHWEIZER
• JUAN CARLOS NAVARRO
• JAIME SALVADORE
• TORIBIO PICCARDO
• CARLOS R. CIRIO
• OSVALDO L. ROTTARO
• JULIO IRIBARNE
• CARLOS ALBERTO CASTAÑO
• FAUSTINO J. TRONGÉ
• JUAN B. GONZÁLEZ
• JUAN C. RISSO DOMÍNGUEZ
• JUAN A. GABASTOU
• ENRIQUE A. BORRO
• JOSUÉ A. BERUTTI
• Nicanor PALACIOS COSTA
• VICTORIO MONTEVERDE
• TOMÁS A. CHAMORRO
• DOMINGO IRARTA
• JOAQUÍN V. GRECCO
• JAVIER BRANDAN
• ANTONIO PODESTÁ
• AMABLE JONES
• ALFREDO BUZZO



ESCUELA DE PARTERAS

Asignaturas

Catedráticos titulares

Primer año:

Anatomía, Fisiología, etc..... DR. J. C. LLAMES MASSINE

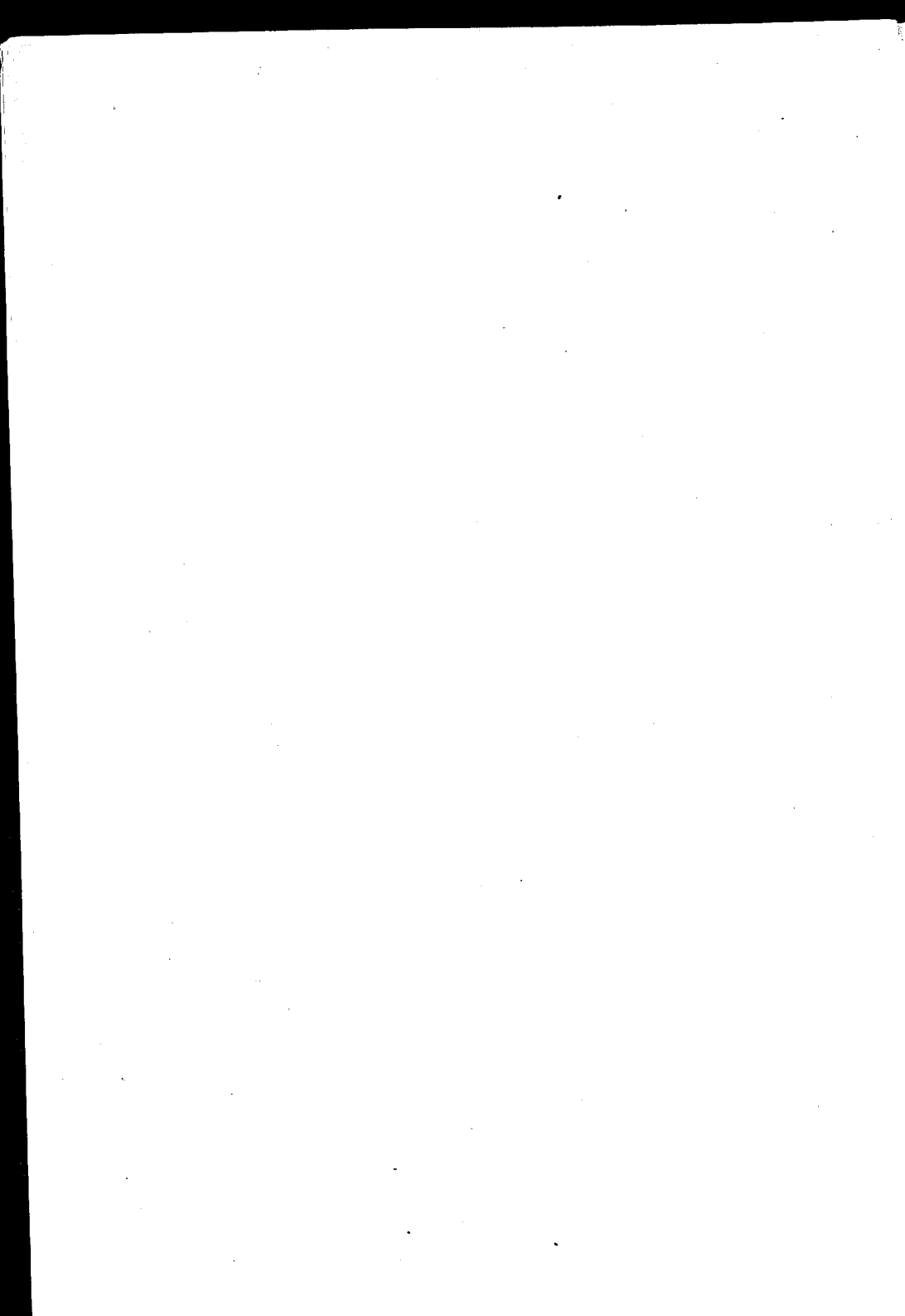
Segundo año:

Parto fisiológico..... DR. MIGUEL Z. O'FARRELL

Tercer año:

Clínica obstétrica DR. FANOR VELARDE

Puericultura..... DR. UBALDO FERNÁNDEZ



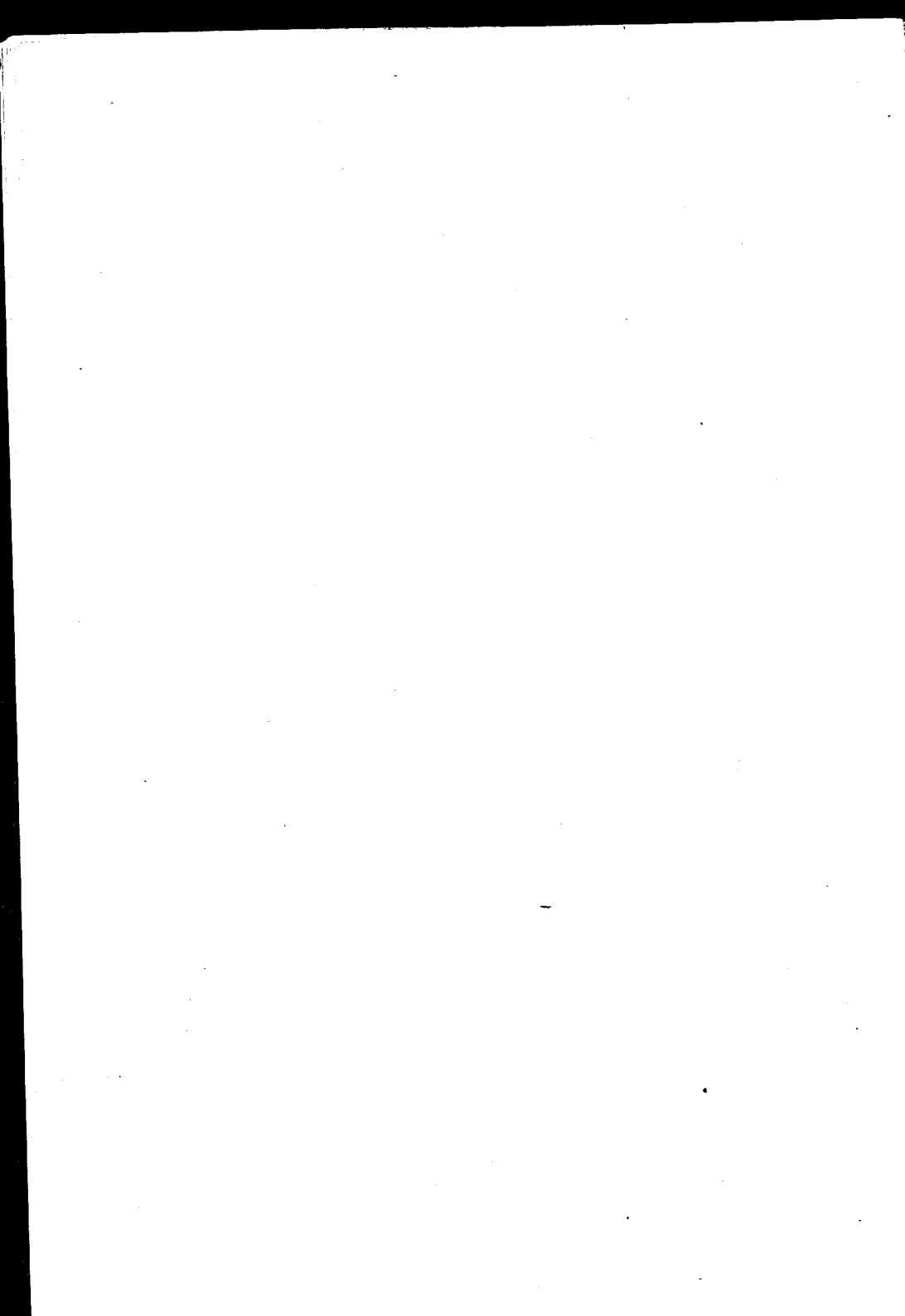
ESCUELA DE FARMACIA

Asignaturas	Catedráticos titulares
Zoología general. — Anatomía y Fisiología comparadas.....	Dr. ANGEL GALLARDO
Física farmacéutica.....	» JULIO J. GATTI
Química farmacéutica inorgánica...	» MIGUEL PUIGGARI
Botánica y Micrografía vegetal....	» ADOLFO MUJICA
Química farmacéutica orgánica.....	(Vacante)
Técnica farmacéutica (1er curso)...	» J. MANUEL IRIZAR
Higiene, Ética y Legislación.....	» RICARDO SCHATZ
Química analítica general.....	» FRANCISCO P. LAVALLE
Pharmacognosia especial.....	Sr. JUAN A. DOMÍNGUEZ
Técnica farmacéutica (2º. curso)...	Dr. J. MANUEL IRIZAR

Asignaturas	Catedráticos sustitutos
Zoología general—Anatomía y fisiologías comparadas.....	Sr. ANGEL BIANCHI LISCHETTI
Física farmacéutica.....	Dr. TOMÁS J. RUMI
Química farmacéutica Inorgánica....	» ANGEL SABATINI
Botánica y Micrografía vegetal....	Sr. EMILIO M. FLORES
Química farmacéutica orgánica.....	» ILDEFONSO C. VATTUONE
	» PEDRO J. MÉSIGOS
	Dr. LUIS GUGLIATMELLI
	Sr. RICARDO ROCCATAGLIATA
Técnica farmacéutica.....	» PASCUAL CORTI
	» CLEOFÉ CROCCO
Química analítica general.....	Dr. JUAN A. SANCHEZ
Pharmacognosia especial.....	Sr. OSCAR MIALOCK

DOCTORADO EN FARMACIA

Asignaturas	Catedráticos titulares
Complementos de Matemáticas.....	—
Mineralogía y Geología.....	—
Botánica (2. Curso) Bibliografía botánica argentina.....	—
Química analítica aplicada (Medicamentos).....	Dr. JUAN A. SANCHEZ (supl. en ejercicio)
Química biológica.....	» PEDRO J. PANDO
Química analítica aplicada (Bromatología).....	—
Física general.....	» CARLOS MALBRÁN
Bacteriología.....	» JUAN B. SEÑORANS
Toxicología y Química legal....	—

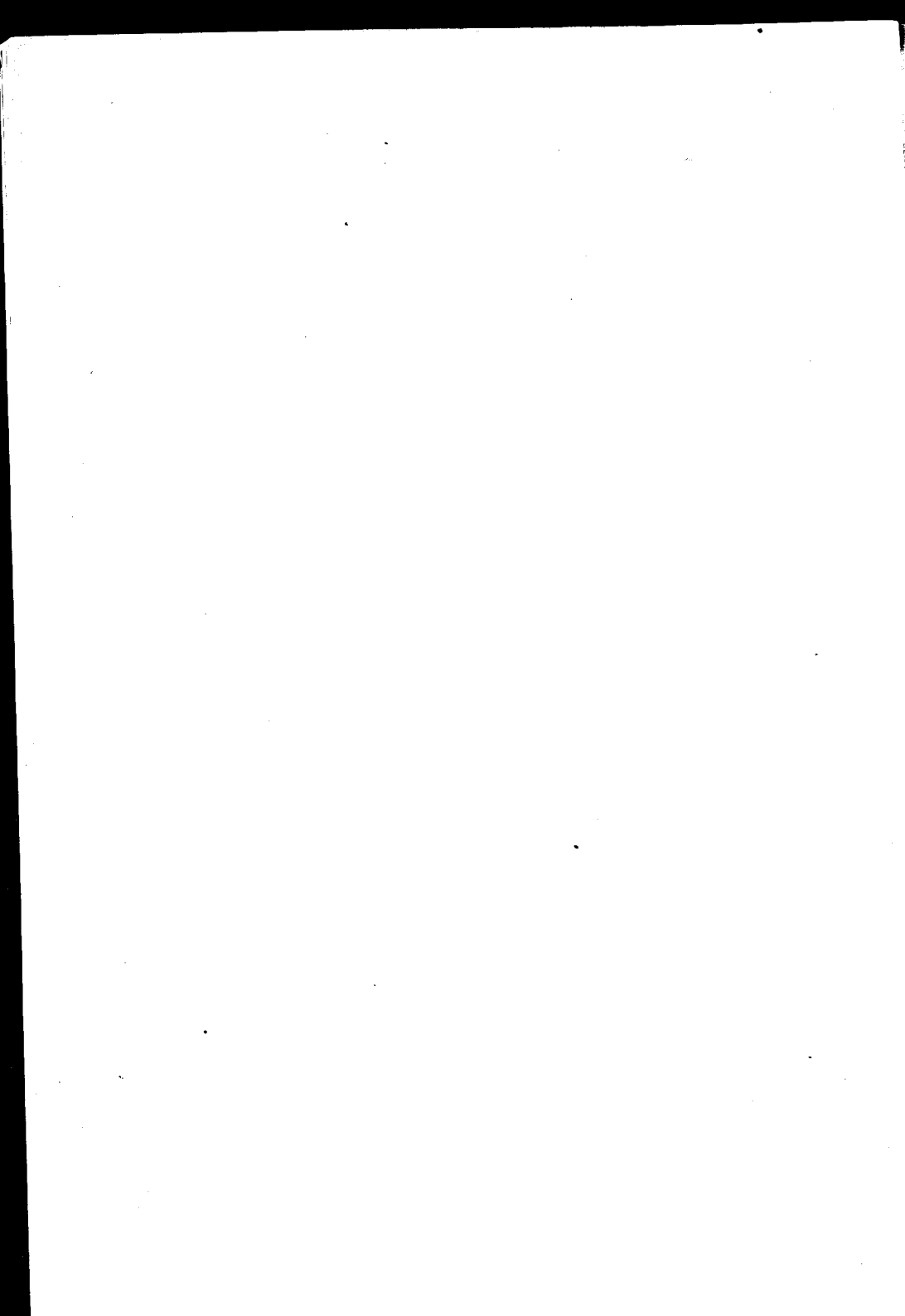


ESCUELA DE ODONTOLOGIA

Asignaturas	Catedráticos titulares
1.er año.....	DR. RODOLFO ERAUSQUIN
2.º año.....	» LEÓN PEREYRA
3.er año.....	» N. ETCHEPAREBORDA
Prótesis dental	SR. ANTONIO J. GUARDO

Catedráticos sustitutos

DR. ALEJANDRO CABANNE
» TOMAS S. VARELA (2º año)
SR. JUAN U. CARREA (Prótesis)
» CORIOLANO BREA (»)
» CIRO DURANTE AVELLANAL (1er. año)



PADRINO DE TESIS:

Dr. ARMANDO CAPLANE

Jefe del Servicio de Clínica Médica del Hospital Francés

A LOS MIOS

A LOS QUE ME APRECIAN

Introducción

La hemoglobinuria, o sea el pasaje a la orina de la substancia colorante de la sangre, se observa generalmente en las enfermedades, que se acompañan de una destrucción globular considerable; así en el paludismo existe una fiebre biliar hemoglobinúrica; el tifus exantemático, la ictericia grave, la intoxicación por el clorato de potasio, por la talinlendiamina y la mayoría de los agentes que producen una destrucción masiva de glóbulos rojos son otras tantas causas de hemoglobinuria.

Pero, independientemente de estas hemoglobinurias sintomáticas, se estudia una hemoglobinuria esencial, sobreviniendo bajo forma de accesos, provocados por diferentes causas. Esta hemoglobinuria esencial es la que nos ocupará en este trabajo.

Historia. — La hemoglobinuria paroxística ha sido estudiada e individualizada en época moderna. Sin em-

bargo, había ya llamado la atención a los médicos antiguos.

En el siglo XIII, Actuarius, médico de Bizancio la reconoce incompletamente. Mucho más tarde Stewart en Inglaterra, produce sobre ella una monografía en el año 1749. Un siglo más tarde y en el mismo país Herley, la describe con el nombre de *intermittent hoematurie*; pero no fué individualizada hasta 1854 por Dressler, quien establece sus caracteres fundamentales. En Francia los trabajos de Pavy en 1855, contribuyeron a su estudio, y Messnet en 1881, da una descripción que ha quedado clásica.

Las memorias aparecidas casi simultáneamente en Italia y en Francia por Murri y por Lepine respectivamente en 1880 sobre la hemoglobinuria, son los primeros documentos en donde se estudia científicamente la patogenia de esta afección.

Lepine en su trabajo era partidario de una teoría renal, atribuyendo a la orina intraglomerular una acción globulicida; y parece que el autor haya presentado las causas de las lesiones descritas en la sangre de los hemoglobinúricos.

Es el primero que insiste sobre la etiología de la sífilis y adopta una teoría mixta, sanguínea y nerviosa.

En Alemania es estudiada por Kuesser en 1878, denominándola hemoglobinuria paroxismal. Kobert y Lichteim demuestran la presencia de la hemoglobina en la orina y la llaman hemoglobinuria periódica.

En Inglaterra, donde la afección es observada con frecuencia, es estudiada por Grenhom, Roberts, etc.

Las experiencias de Erlich hacen suponer la existencia de una sustancia hemolítica segregada por los vasos sanguíneos. Lichteim sostiene que la hémoglobinuria se produce en el interior de los vasos; y Ponbick establece que para que se produzca hemoglobinuria por hemoglinemia se necesita una destrucción de 1/60 de la masa total de la sangre.

Hagem estudia el fácil lacaje del suero después de la coagulación y la redisolución del coágulo.

Donarth y Landsteiner con una experiencia célebre llegan a establecer que la hemolisis se debe a una propiedad hemolítica especial que adquiriría el suero de estos enfermos.

No a la presencia de una sustancia hemolizante del suero, sino por el contrario a una falta de sustancias anti-hemolizantes, atribuyen Widál y Castaigne la alteración sanguínea. Esta acción sería paralizada por la influencia del frío.

Una multitud de experimentadores crea nuevas teorías más o menos basadas en estudios experimentales; ya sea atribuyendo la causa al fenómeno, al riñón y a la hiporesistencia globular (Robin). Destrucción de los glóbulos por compresión glomerular, según Mackenzie; a la acción del ácido oxálico de la orina según van Rossen. Camus, Pagniez y Lucet establecen la teoría muscular; relacionando este último la hemoglobinuria

humana con la hemoglobinuria del caballo. Chanfford, sienta su teoría nerviosa. En 1914 Widal, Abrami y Brissaud introducen en el estudio de la hemoglobinuria un nuevo concepto de la patogenia, comparando y estableciendo relaciones entre las crisis hemoglobinúricas y el shock anafiláctico.

~~~~~

## **Etiología y patogenia**

El frío, o más vale el enfriamiento es un factor etiológico importante en la hemoglobinuria paroxística. Se encuentra en la mayoría de los casos observados; pero ¿cómo interpretar su rol? Según los trabajos de Donath y Landsteiner, actuaría fijando la sensibilizatriz sobre los hematíes; según las experiencias recientes de Forx y Salin, actuaría acentuando masivamente la fragilización de los hematíes, un poco alterados ya por la fijación de una hemolisina, o bien, actuaría acentuando, por acción física, la alteración comenzada ya de las albúminas fisiológicas del plasma sanguíneo. El frío sería una causa provocadora y no eficiente. La sífilis ha sido incriminada como una causa o por lo menos como una condición favorecedora de la hemoglobinuria.

Murri había notado esta afección en 15 casos sobre 36 observaciones. Los casos de Comby eran heredo-específicos. Hoy día la influencia de la sífilis ha ganado mucho

camino a pesar de que la antítesis entre la frecuencia de la sífilis y la rareza de la hemoglobinuria paroxística es un hecho digno de llamar la atención. Moro, Noda y Benjamín han encontrado en el mismo sujeto una sensibilisatriz sífilítica distinta de la sensibilisatriz hemolítica.

*Teoría de la hemoglobinuria por hemoglobinemia de origen globular.* — Según esta teoría la disolución de los glóbulos rojos se opera en el plasma sanguíneo circulante (hemoglobinemia) y secundariamente la hemoglobina disuelta es arrojada por los riñones (hemoglobinuria). Esta opinión apoyándose sobre hechos clínicos y experiencias de fisiología practicadas sobre animales, fué principalmente sostenida en su origen por Kuessner, Erlich, Lichteim y Lepine. El profesor Lichteim, por ejemplo, basaba su creencia, diciendo que inyecciones endovenosas de agua e hipodérmicas de glicerina reproducían experimentalmente la disolución de los glóbulos in vivo.

Kuessner dice que el suero de un enfermo examinado por él, diversas veces, durante el acceso hemoglobinúrico, era rojo cereza.

La experiencia de Erlich parece demostrativa. Si se liga en su base el dedo de un enfermo hemoglobinúrico; pero fuera del momento del acceso, y se introduce la mano en agua muy fría, se crea artificialmente en la red sanguínea de ese dedo ligado, una hemoglobinuria circunscripta, de la cual puede constarse la existencia,

sea haciendo penetrar una gota de sangre en un tubo capilar, y en el cual se ve cuando la separación del coágulo se ha efectuado, que el suero está más o menos coloreado; sea examinando una gota al microscopio, se encuentran entonces los hematíes muy decolorados, casi reducidos al estado de sombra y nadando en un suero fuertemente amarillo. En un sujeto sano la experiencia no produce nada de parecido.

Lepine acordando un valor decisivo a la experiencia precedente no vacila en admitir como cierta la disolución de los glóbulos rojos en la red capilar cutánea.

Recientemente Widal y sus alumnos: Abrami, Rostaing y Brulé, han aportado una nueva confirmación del origen sanguíneo de la hemoglobinuria. Recogiendo directamente la sangre venosa de todos los hemoglobinúricos observados, en el líquido de Marcano, constataron después de la centrifugación inmediata un tinte fuertemente rosado de la mezcla.

La hemóglobinemia ha sido igualmente afirmada por Moro, Noda y Benjamín en una observación. La disolución de la hemoglobina en el plasma precediendo la hemoglobinuria parecería, pues, indiscutible. ¿Cómo se explica, entonces, que este fenómeno haya pasado desapercibido a muchos observadores que lo buscaron atentamente? Widal lo explica así: En el curso del ataque de hemoglobinuria, la destrucción globular se hace en masa, pero es inmediata. La presencia de hemoglobina en la sangre tiene una duración instantánea, tan es así,

que la realidad misma de la hemoglobinuria ha sido largo tiempo desconocida por numerosos autores. La hemoglobina puesta en libertad durante las crisis no queda en el organismo; ella es pronto eliminada por la orina y rápidamente esta eliminación se completa. Así, pues, la hemoglobina en solución débil en el plasma pasaría a la orina en mayor abundancia: se produciría en el riñón, como para la úrea, un trabajo de concentración. Si es permitido comparar un coloide con un cristaloides, esta interpretación parece muy lógica.

Ahora bien, ¿cómo se produce la hemoglobinemia? Varias teorías pretenden explicarlo. La teoría de la acción combinada del sistema nervioso y del frío expuesta por Salle, Chanffod y Gilbert. La teoría de la hemolisis por acción plasmática emitida por Widal y sus alumnos; procede de los descubrimientos del mecanismo de la hemolisis por los sueros, por los trabajos de Erlich y Mongerwath. Actualmente se reconoce, que la hemolisis resulta de la fijación sucesiva del amboceptor o sensibilizadora y del complemento o alexina sobre el glóbulo rojo asimilado a una célula. Se utiliza la técnica de Donath y Landsteiner para poner en convivencia la sensibilizadora hemolítica. Esta técnica consiste en mezclar glóbulos rojos humanos con el suero o el plasma oxalado o citratado de un hemoglobínico. Se expone esta mezcla durante media hora a la temperatura de 0° o aun a la de 5° o 10°, luego se la lleva a la estufa durante dos horas a 37°. Se constata después de ese tiempo una

hemolisis completa. Si la mezcla fuera colocada directamente a 37° sin sufrir un enfriamiento previo la hemolisis no se produciría. Esta prueba del enfriamiento in vitro, pone en evidencia una autolisina. Ella reproduce más o menos la imagen del ataque de hemoglobinemia desarrollado bajo la influencia del frío. Donath y Landsteiner interpretan así el fenómeno: bajo la acción del frío la sensibilizadora de la hemolisina circulando libremente en el plasma a la temperatura normal del cuerpo se fija sobre los hematíes. Luego en caliente el complemento es absorbido por el protoplasma sensibilizado de los glóbulos y la hemolisis se produce.

Esta explicación estaba conforme con los descubrimientos de Bordet sobre los sueros hemolíticos formados a expensas del organismo en el curso de ciertas enfermedades. Vidal y Rostaine han dado de la prueba de Donath y Landsteiner una interpretación diferente. Se supone que en suero normal la sensibilizadora y antisensibilizadora están en estado de equilibrio constante, neutralizando sin cesar su acción antagonista. Ahora bien, estos autores basándose en una serie de experimentos han creído ver que este equilibrio es inestable en el plasma de los hemoglobínuricos, y que se destruye cuando intervienen ciertas causas, la más frecuente de las cuales, es el frío. Bajo la influencia del frío, dicen, la antisensibilizadora más frágil, no se basta para neutralizar la sensibilizadora, que más resistente, se libra de su acción frenadora para fijarse en parte, en frío, sobre los



glóbulos rojos y provoca la hemoglobinuria. La adición de una pequeña cantidad de antisensibilizatriz a un plasma en que la sensibilizatriz es más poderosa le hace perder sus propiedades hemolizantes. Para estos autores, habría pues, hemoglobinuria por insuficiencia de antisensibilizatriz en la sangre; y citan, varias observaciones en apoyo de su opinión.

Cualquiera que sea la interpretación de la reacción de Donath y Landsteiner, que haya formación de sensibilizatriz hemolítica o insuficiencia de antisensibilizatriz, esta reacción ha podido aparecer como específica de la hemoglobinuria paroxística a frigore.

El término de hemolisis por acción plasmática; debido a la presencia de una hemosilina engendrada por un anticuerpo o a la insuficiencia de antisensibilizatriz correspondiendo a las hemoglobinurias a frigore era, pues, apropiado. La hemoglobinuria a frigore era una entidad mórbida: tanto mejor cuanto que ella no representaba según Widal ninguna semejanza con las ictericias hemolíticas. En éstas la disminución de la resistencia globular, era el carácter dominante; en tanto que en la otra la resistencia globular habría sido encontrada normal en varios casos sucesivos; no solamente en el intervalo de las crisis, sino también en el momento en que bajo la influencia del frío, comenzaba a aparecer la hemoglobinuria. Sin embargo trabajos ulteriores no debían presentar la misma regularidad en los resultados. Es primero una observación de Achard y Feuillé

que relata una débil disminución de la resistencia globular bajo la acción del frío; luego una observación de Chaumffard y Troisier trae nuevos datos; como asimismo otra muy detallada de Foix y Salin; en que se tiene no un suero alterado o modificado destruyendo glóbulos normales, sino glóbulos alterados y frágiles destruidos por un suero normal. En estos últimos casos la prueba de Donath y Landsteiner, ha sido siempre negativa en tanto que la de Erlich ha sido positiva. En realidad la prueba de Donath y Landsteiner falta frecuentemente. Es así que Weizer, Emmerich, Hijmans, van den Bergh, Moro, Noda y Benjamín aportan datos negativos; Graff y Muller no la han observado sino una vez en siete. Actualmente la citada prueba no debe ser considerada como específica de la hemoglobinuria paroxística a frigore.

*Teoría de la hemolisis por fragilidad o alteración globular.* — Al lado de las hemoglobinurias a frigore por acción plasmática, es necesario admitir hemoglobinurias a frigore por alteración globular.

Esta noción está en un todo conforme a los datos de la fisiología. Quien dice hemolisis dice destrucción o deterioración de hematíes.

La hemolisis será considerada como siendo el resultado de una alteración de las relaciones normales entre el contenido líquido de los hematíes, su pared y el medio exterior.

Significa, ante todo un estado de sufrimiento del gló-

bulo, una alteración de la pared globular. La difusión de la hemoglobina no es sino una consecuencia más o menos contingente. Sin embargo toda alteración de la pared no trae la difusión de la hemoglobina. Esta no caracterizaría más que las alteraciones, acompañadas de un aumento de permeabilidad de las paredes globulares. No hay proporcionabilidad necesaria entre la alteración globular y la difusión.

Sea lo que fuere, la hipótesis emitida por Widal y sus discípulos no es destruída, es simplemente ensanchada. A la expresión de hemoglobinurias a frigore por acción plasmática, se sustituirá el término más general, más completo de hemoglobinuria a frigore por discrasia sanguínea, la alteración o la modificación puede más especialmente manifestarse, en un momento dado, sobre el plasma o sobre los hematíes.

Al decir de ciertos autores, la fragilidad globular sería el estigma revelador, más frecuente de la presencia de una hemolisina en la sangre, las hemolisinas tendrían una tendencia natural a fijarse sobre los hematíes, en los cuales ellos determinarían la hemolisis cuando la cualidad de complemento es suficiente.

En algunas observaciones, como en la de Tixier y Troisier (artropatías autotóxicas), se describen alteraciones de la sangre que se manifiestan por varios caracteres, fuera de la hemoglobinuria. En el suero, una hemolisina, fué puesta de manifiesto en el primer acceso y manifestaciones graves por parte del riñón. En

un acceso posterior el enfermo presenta artropatías; tumefacción de la rodilla derecha con hidartrosis, y de las articulaciones falángicas del dedo medio. En fin, otra particularidad importante: había una poliglobulia en el intervalo de las crisis. La poliglobulia no nos debe sorprender puesto que a débiles dosis, ciertas hemolisinan están dotadas de propiedades éx cito-hematopoyéticas. En cuanto a las artropatías, éstas tienen un significado importante. Según Tixier y Troisier tienen los rasgos clínicos de las artropatías agudas, no del reumatismo articular agudo, sino de la enfermedad del suero.

Sabemos que los principales accidentes consecutivos a las inyecciones de suero heteragénico son variables según los casos: dolores articulares, exantemas, albuminuria, modificaciones de la fórmula sanguínea o de la hipertermia. Estos síntomas traducen la sensibilización del organismo respecto de un producto tóxico indeterminado.

Estas consideraciones encuentran confirmación en la observación de Rogues, quien estudiando la acción del frío sobre un hemoglobinúrico típico, hizo las constataciones siguientes. Si se enfía, aún durante un tiempo muy corto, con la ayuda de un medio cualquiera, un punto de la superficie cutánea, aparece, al cabo de dos o tres minutos, una verdadera placa de urticaria, un edema netamente circunscripto a la zona refrigerada. Este edema es amarillo desde el comienzo de su formación; cuando ha alcanzado su máximo, su color resalta vivamente

en la zona roja que lo circunscribe; cuando el edema se borra, al cabo de dos horas, término medio, en las condiciones de nuestras experiencias, la piel presenta todavía un tinte amarillento; persiste algunas veces visiblemente al cabo de 24 horas. En fin, la acción del frío exterior, traería en este enfermo pequeños signos de brightismo. La influencia tan grande del enfriamiento de corta duración, la trasudación local de la hemoglobina, afirmada por la coloración amarillenta de los tegumentos edematizados, sobre todos los puntos donde la refrigeración se ha efectuado no puede explicarse más que por una alteración sanguínea. Estos fenómenos no son desde luego de una extrema rareza. Algunos autores han señalado en cierto número de enfermos atacados de hemoglobinuria paroxística, la existencia de edemas o de pousseés de urticaria a frigore. Las observaciones más típicas bajo este punto son las de Mackenzie y Joseph en Inglaterra y de Courtois Suffit en Francia. Si tratamos de interpretar todos estos fenómenos de reacción tegumentaria, a los cuales se agregan habitualmente trastornos gastro-intestinales más o menos manifiestos, de acuerdo con trabajos recientes; podríamos orientarnos en la patogenia de la hemoglobinuria hacia la hipótesis de la formación de sustancias hemolizantes de origen tóxico o tóxi-infeccioso. Estas reacciones, no serían según Spillmann y Beunztz, otra cosa que reacciones de leucocitos cargados de toxinas. Estos leucocitos cargados, productos de eliminación de origen di-

verso, se trasladarían a los órganos de excreción; como las glándulas sebáceas y sudoríparas, mucosa, intestinal y gástrica, las sinoviales articulares; a quienes ellos ceden los productos irritantes que habían fijado. Naturalmente estos órganos reaccionan y de allí el origen de esos accidentes señalados: placas de urticaria, eritema, edemas, artropías, etc. Las vías de excreción de los leucocitos cargados de productos nocivos son las vías de menor resistencia, y las causas más susceptibles de poner los tejidos tegumentarios en estado de menor resistencia son los agentes químicos (ácidos, cáusticos) o físicos (frío).

Puesto que los leucocitos desempeñan un rol de defensa ¿cómo se comportan en el acceso de hemoglobinuria? Desgraciadamente la mayoría de las observaciones dan muy pocos datos. Achard y Feuillé en sus observaciones sobre los glóbulos blancos revelan dos hechos: una gran fragilidad leucocitaria y una disminución muy marcada de la resistencia de los glóbulos blancos en el curso de la crisis. El enfriamiento, declaran estos autores, tiene por efecto disminuir ligeramente la resistencia de los hematíes y de aminorar sensiblemente la de los leucocitos ya heridos por una muy grande fragilidad. Fuera de la hemolisis, fenómeno fácil de constatar a simple vista, hay que tener en cuenta la leucocitosis, cuya evidencia es más delicada en conseguir.

Esta leucocitosis parece seguir a la hemolisis y en realidad la ha precedido. A este hecho de patología hu-

mana, concluyen Achard y Feuillé, se pueden comparar los que nos da la patología experimental, en las intoxicaciones por la talinlendamina, el sublimado y el suero de anguila, en que se ha observado una disminución notable de la resistencia globular.

En fin, en otros casos, las modificaciones de la orina atestiguan la parte que toman los riñones en el acceso. Las nociones de fragilidad leucocitaria y de leucolisis, si fueran exáctas no harían más que fortificar la verosimilitud de la hipótesis patogénica de una acción tóxica en la que el agente específico queda indeterminado. Así, pues, la hipótesis de la hemoglobinuria paroxística a frigore por hemoglobinemia anterior debida a una diserasia sanguínea es de las más plausibles.

Un argumento poderoso ha venido a juntarse a las argumentos precedentemente presentados en favor de la hemoglobinemia y es el tinte subictérico de los tegumentos y conjuntivas que acompaña a la mayoría de los ataques de hemoglobinuria. Por otra parte, Parisot de Nancy trata la delicada cuestión de la emisión de albúminas globulares por el riñón. En el curso de diversos estados patológicos acompañados de destrucción globular, el autor ha podido poner en evidencia en la orina la presencia de una cantidad generalmente débil de una albúmina que las reacciones permiten identificarla a la globulina. Es así que ha observado la globinuria en la primer fase de una hemoglobuminuria paroxística (en ausencia de toda hemoglobinuria), en los suje-

tos atacados de icteria hemolítica congénita o adquirida y en un caso de intoxicación oxicarbonada.

Esta globinuria puede ser reproducida experimentalmente en el animal por destrucción suficiente de glóbulos rojos bajo la influencia de venenos hemolíticos o por inyección de cantidades de hemoglobina, bastante débiles para no determinar hemoglobinuria. La globina en libertad en el plasma se comporta a la manera de una albúmina heterogénea y se elimina por el riñón sea al estado puro, sea provocando la albuminuria verdadera.

Las últimas experiencias de Foix y Salin son no menos favorables a la hipótesis de la hemoglobinemia globular. Por medio de inyecciones intravenosas de suero humano fresco o de suero humano calentado; estos autores han provocado en el conejo, hemoglobinurias absolutamente comparables a la hemoglobinuria paroxística humana con período premonitor de una duración de un cuarto de hora, período de albuminuria sin hemoglobinuria; período de hemoglobinuria ligera, período de hemoglobinuria franca, durando alrededor de dos horas y e n fin período de albuminuria sin hemoglobinuria persistiendo algunas horas, raramente más.

Como en la hemoglobinuria paroxística, se encuentra en estas hemoglobinurias experimentales, hiperglobulia; hiporresistencia de glóbulos rojos a los sueros artificiales hipotónicos, fragilidad globular especial respecto a los sueros aléxicos normales, cilindros granulosos en el sedimento urinario.



En esas hemoglobinurias experimentales, los autores han constatado también la hemoglobinemia. Esto resulta conforme a la descripción que han dado Widal y sus colaboradores de la hemoglobinemia humana: ligera in vivo, en el plasma, es fuerte in vitro, en el suero. Hay, en fin, oposición muy marcada entre el tinte rosado del plasma y el tinte rojo más o menos pronunciado de la orina, prueba de que el riñón no es comparable a un simple filtro.

*Hipótesis de la hemoglobinuria por hemoglobinemia de origen muscular.* — Esta hipótesis ha sido admitida por Camus hace ya tiempo. De las experiencias del autor, resulta que las hemoglobinurias, ciertas hemoglobinurias al menos, serían debidas a la hemoglobina de los músculos, independientemente de toda acción de los glóbulos rojos.

Siguiendo una técnica, consistente en desembarazarse de los glóbulos rojos por lavajes sucesivos, con agua salada, de los vasos sanguíneos y en recoger el jugo de los músculos, sea por expresión, sea por maceración de los músculos helados.

Camus ha emprendido una serie de experiencias con este jugo muscular inyectado a animales, después de haber sido isotonizado. Sus conclusiones son: que la hemoglobina muscular atraviesa el riñón con una gran facilidad, aun cuando se encuentra en pequeña cantidad en la sangre circulante. Se obtiene una hemoglobinuria rojo intensa sin que haya una modificación aparente en

el color del plasma. La coloración de la orina, es en general, mucho más intensa que la solución de la hemoglobina muscular inyectada; sin embargo dosando en el colorímetro de una manera precisa la hemoglobina total inyectada y la hemoglobina total que ha pasado en la orina, se ve que una parte ha sido retenida en el organismo.

Es la hemoglobina muscular, la que pasa a través del riñón y no la hemoglobina globular a favor de ciertos principios musculares; y he aquí las pruebas:

1.º La inyección intravenosa de jugo muscular privado por el negro animal de su hemoglobina, no ha provocado hemoglobinuria, sea que se le inyecte solo, sea que se le inyecte asociado a la hemoglobina globular.

2.º El jugo de músculos rojos del conejo da hemoglobinuria, el jugo de los músculos blancos no da. La mezcla de jugo de músculos blancos y de hemoglobina globular no determina hemoglobinuria.

3.º Después de dos inyecciones intravenosas, una de 200 cm.3 de jugo muscular, la otra de 2 cm.3 de jugo muscular adicionado a 10 g. c. de una solución muy concentrada de hemoglobina globular, la cantidad de hemoglobina urinaria dosada por el colorímetro ha sido la misma en los dos casos. La hemoglobina globular ha sido sin acción.

4.º Agua destilada o glicerina diluída inyectada directamente en los músculos han provocado la hemoglo-

binuria, en tanto que las mismas cantidades inyectadas en las venas no la han provocado.

5.º La inyección de extracto de hígado o de bazo no ha determinado hemoglobinuria.

Fuera de estas experiencias, la teoría de la hemoglobinuria de origen muscular pretende encontrar por analogía, nuevos argumentos en la hemoglobinuria paroxística del caballo. En este animal, se observa como en el hombre, malestar, ansiedad, fiebre, dolores, coloración más o menos fuerte de las conjuntivas, trastornos digestivos, respiratorios, circulatorios y urinarios.

Pero, los principales síntomas de una fuerte crisis, son trastornos graves de la locomoción, trastornos que no se observan en la hemoglobinuria humana. Lucet ha hecho sobre la hemoglobinuria del caballo estudios tan profundos como es posible desde el punto de vista clínico como es desde el punto de vista histológico. Concede un lugar preponderante en la semiología de esta afección al síntoma muscular. En el curso de un acceso de hemoglobinuria, dice, aparece simultáneamente, lesiones congestivas en los músculos extensores del pecho, codo, dorso, etc. Juntos, sucesiva o separadamente, estos músculos se hinchan, se tienden o se endurecen. Las miositis son más o menos generalizadas, más o menos profundas; en las formas graves acarrear la pérdida de la estación cuadrúpeda.

Estas manifestaciones musculares en el caballo estaban, pues, en favor de la tris defendida por Camus.

y la constatación de la ausencia de hemoglobina disuelta en el plasma sanguíneo de un caballo, en pleno ataque, parecía favorecer todavía más la hipótesis de la difusión de la hemoglobina muscular.

Lucet viendo ante todo en la hemoglobinuria paroxística del caballo, una enfermedad de los músculos e influenciado por los trabajos de Camus, debía necesariamente aceptar la hipótesis de la hemoglobinuria por disolución de la hemoglobina muscular; el enfriamiento sería la causa determinante.

En el hombre también esta forma de hemoglobinuria estaría bajo la dependencia de un reflejo cutáneo (impresión de frío). Sin embargo la teoría de Camus no suscitó gran entusiasmo; ¿por qué la hemoglobina de los músculos en lugar de la hemoglobina de la sangre? Según la experimentación, la refrigeración de un miembro de un animal dormido no ha ocasionado hemoglobinuria; no más que un enfriamiento lento de la temperatura central de 10°. Ahora bien, en patología humana, sabemos que un enfriamiento poco intenso basta, en un predispuesto para provocar un acceso de hemoglobinuria.

Por otra parte, parecería que la eliminación de la hemoglobina muscular es de lo más rápido; pero nosotros sabemos también que ciertas hemoglobinurias humanas duran horas y aún varios días. Y la ictericia observada en la mayoría de los hemoglobinúricos debía ser

atribuída a una transformación de la hemoglobina muscular antes o después de su pasaje en el hígado.

Los trabajos de Achard y Feuillé llegaron a obtener resultados opuestos, por así decirlo, que la orina, después de la inyección de jugo muscular, dicen estos autores, contiene hemoglobina disuelta, no cabe duda. Pero esta hemoglobina, proviene de una hemoglobinemia? A nuestro entender nada lo demuestra, porque en dicho caso, el plasma citratado, como nos hemos podido asegurar, no está teñido de rosa. Además hemos realizado (lo que Camús no había obtenido) la hemoglobinuria en el perro, no solamente con el jugo de músculos rojos de conejo que encierran hemoglobina, sino también con el jugo de músculos blancos, que carecen de ella. Por otra parte, nosotros creemos poder admitir, con verosimilitud, que el jugo muscular actúa por otra cosa que por su materia colorante para producir hemoglobinuria (Achard y Feuillé). Estudiando los efectos de la inyección intravenosa de diversos jugos celulares sobre el riñón, estos autores han constatado que el jugo de glóbulos blancos, de glóbulos rojos y de tejido muscular estriado producen lesiones idénticas y rápidas. En estas experiencias, glóbulos rojos han atravesado el riñón, como lo atestiguan los cortes histológicos y el sedimento urinario. Ha habido extravasación de glóbulos rojos en el riñón y disolución de una parte de los glóbulos en las vías urinarias. La hemoglobinuria observada después de la inyección de jugo muscular te-

ñido de hemoglobina provendría menos del pasaje de la materia colorante a través del riñón que de la hemolisis, sobrevenida en los tubos contorneados por los glóbulos rojos extravasados de los glomérulos, después de pequeñas hemorragias, provocadas por la acción tóxica del líquido inyectado. El jugo de los músculos encefalaría según toda probabilidad, licinas capaces de herir muy fuertemente los riñones de animales de la misma especie. Estas constataciones retrotraen la cuestión, a la antigua teoría de la hemolisis intrarrenal sin hemoglobinuria previa. Esta interpretación, agregan los autores ya citados, está desde luego generalmente rechazada. En el curso del acceso se puede encontrar en la orina un pequeño número de glóbulos rojos; o más si el suero está a menudo lacado, el plasma sanguíneo no lo está generalmente; como lo han visto J. Courmont, Morel, André y Choroschilour. En vano Camús y Pagnier han difundido y tratado de fortificar su teoría de la hemoglobinuria de origen muscular, sacando argumento de que la hemoglobina muscular trasformada en metahemoglobina por la acción del ferrocianuro de potasio inyectado en la sangre se encontraba en la orina; probando su pasaje integral. Achard y Feuillé prueban que la inyección de hemoglobina muscular, adicionada de ferrocianuro de potasio en cantidad justamente suficiente para hacer aparecer en la solución a inyectar el espectro de la metahemoglobina no produce más que hemoglobinuria sin metahemoglobinuria. La inyección de

hemoglobina muscular trasformada en carboxihemoglobina, no ha encontrado en la orina más que hemoglobina de la cual el espectro era reductible. Durante esas nuevas investigaciones, como en las primeras, la orina encerraba, además de hemoglobina disuelta, glóbulos rojos y estromas globulados, y los cortes histológicos del riñón mostraban hemorragias intersticiales y glomerulares, y glóbulo srojos en vías de alteración en los tubos.

Prosiguiendo sus experiencias sobre las hemoglobinas, globular y muscular, y sobre las albúminas del jugo muscular, Achard y Feuillé concluyen que la hemoglobina globular no se encuentra más que en débil proporción en la orina en relación a la dosis inyectada; en tanto que la hemoglobina del músculo provoca una tal difusión, que a veces la cantidad de materia colorante encontrada en la orina ha excedido notablemente a la que había sido inyectada.

Este suplemento de hemoglobina urinaria no puede explicarse por la simple difusión. Este proceso implica una hematuria tóxica seguida de hemolisis.

La influencia de la albúmina del jugo muscular sobre la hemoglobinuria parece innegable. Si no se inyecta más que una pequeña dosis de líquido de maceración muscular no se provoca hemoglobinuria, sino solamente albuminuria: con el líquido despojado de una parte de sus albúminas, la hemoglobinuria es menor que con

el líquido completo. En fin, a fuertes dosis el líquido mata al animal.

Esta influencia de las sustancias albuminoideas acompañando la hemoglobina del jugo muscular ha sido ya señalada. Se sabe después de los trabajos de Frauin que las propiedades biológicas más enérgicas, parecen pertenecer a las sustancias extrañas que la hemoglobina acarrea. Así tratando la hemoglobina, aun la cristalizada, por la acetona y el éter o el cloroformo, se le quita la propiedad de formar hemolisinas específicas por inyección a animales de especies diferentes.

¿Qué de sorprendente tendría entonces que las sustancias del jugo muscular arrastradas con la hemoglobina, actúen sobre el riñón mucho más eficazmente que la hemoglobina sola? Lo que acabamos de decir para la hemoglobina muscular se aplica también a la hemoglobina globular. En las inyecciones de jugo de glóbulos rojos, es la hemoglobina que atrae la atención en primer lugar, pero son sobre todo los productos de lacaie que actúan (líquidos hemolíticos, sales de potasio y otras sustancias más o menos definidas).

De lo expuesto precedentemente, si los trabajos han sido bien conducidos, parece que la teoría de la hemoglobinuria por filtración renal de la hemoglobina muscular disuelta no puede ser aceptada. Se podría admitir, que, bajo ciertas influencias, los músculos, segregan y dejan exudar en el hombre como en el caballo, productos solubles tóxicos, fragilizando los hematíes y provocando,



sea hemoglobinemia intravascular, sea hemorragias glomerulares en que los glóbulos alterados tienen la más grande tendencia a dejar escapar su hemoglobina.

*Hipótesis de la hemolisis intrarrenal.* — Esta hipótesis era generalmente aceptada, antes del descubrimiento de las hemolisinas y antes de los trabajos de Donath y Landsteiner. Ha tenido partidarios convencidos que la han sostenido en sabias discusiones. Basta citar los nombres de Lepine, Mesuet, Hayem, Robin, etc., y las experiencias más recientes de Courmont, Morel, André Achard y Feuillé. ¿Sobre qué se basa esta hipótesis? Sobre síntomas a localización renal por una parte, y sobre la ausencia de hemoglobinuria aparente por otra.

*Síntomas mórbidos a localización renal.* — La mayoría de las observaciones publicadas mencionan trastornos renales. Algunos enfermos presentan signos evidentes de alteración renal, aliguria, anuria, albuminuria, anasarca (Lepine), que este autor admite estar evidentemente ligados a la existencia de una afección renal. Gilbert y Lereboullet estudiando un caso de hemoglobinuria paroxística, en el curso de una ictericia acolúrica simple no titubean en hacer de este caso, una forma renal de la ictericia acolúrica, al mismo título que la albuminuria intermitente o continua.

En los casos de J. Courmont, Morel y André la ausencia de hemosilina o de sensibilizatriz en la sangre, la retención de cloruros, indican la preponderancia del rol

del riñón. La friabilidad de los glóbulos rojos, constatada manifiestamente *in vitro* juega un papel predisponente.

Se podría multiplicar los ejemplos o los síntomas de alteración renal (cilindros granulosos, granulaciones férricas en la orina, señaladas en las observaciones de Foix y Salin, de Lévy-Valensi y de Gilbert) o de congestión, albuminuria, glóbulos blancos y rojos en el sedimento; se imponen en el curso de la hemoglobinuria paroxística. Como lo han formulado Foix y Salin, sería sin duda verosímil admitir para la producción del síndrome hemoglobinúrico, la asociación de una lesión sanguínea y renal; la lesión renal pudiendo ser debida como lo buscaba Hayem a una vaso-constricción pasajera por espasmo periférico a frigore.

Sin embarbo, trastornos en la eliminación urinaria análogos a los que hemos visto han sido observados en el curso de las hemoglobinurias precedidas de hemoglobinemia confirmada.

En varios enfermos estudiados por Widal y Rostaine la tasa de úrea se elevaba en la orina a medida que se desarrollaba la crisis, en tanto que la eliminación de los cloruros, seguía una marcha inversa de la eliminación de la úrea.

Widal y Rostaine han observado, además, en el curso de los grandes ataques de hemoglobinuria que la albúmina precedía la aparición y seguía a veces en algunas horas la desaparición de la materia colorante en

la orina. Aun, antes que sobrevenga la hemoglobinuria, aparecen en la orina, copos ligerós que caen al fondo del tubo, al mismo tiempo que se precipitan a menudo granos de urato de sodio en agrupaciones a veces considerables. Estos depósitos, acompañados de cilindros y a veces de sombras globulares, continúan produciéndose durante la crisis y así como la albuminuria, puede existir después de la desaparición de la hemoglobina.

Es que la coexistencia de elementos anormales encontrados en el sedimento de la orina, los trastornos de la eliminación de los principales elementos urinarios, los dolores lumbares, se explican muy bien por la difusión de la hemoglobina a través del aparato renal. Es clásico admitir, en efecto, que el simple pasaje de la hemoglobina disuelta a través del riñón basta, cuando se prolonga, para determinar lesiones y trastornos funcionales de nefritis. Sin embargo, no todos aceptan esta opinión. Así Feuillé pretende, que es imposible afirmar que la hemoglobina pueda pasar a través de los tubuli. La hemoglobina pura no pasa: y si por inyección de líquidos rojos de hemoglobina se provocan hemoglobinurias, es que los jugos tóxicos que acompañan la hemoglobina determinan hemorragias renales en las cuales los hematíes sufren una hemolisis urinaria.

La hemoglobinuria según Feuillé, existiría en la inmensa mayoría de los casos sin que haya hemoglobinemia. Hay como se ve divergencias fundamentales en las opiniones como en los resultados de las experiencias.

Esto prueba de que se tropieza con reales dificultades.

Otro signo de la participación renal, sobre el cual ha insistido Hayem, y que merece ser tomado en consideración, es la presencia de la metahemoglobina en las orinas hemoglobinúricas. Si el acceso de hemoglobinuria, dice Hayem, fuera debido simplemente a la hemoglobinemia, las orinas inmediatamente recogidas no deberían encerrar, más que hemoglobina. En la orina, en efecto, la hemoglobina no puede trasformarse en metahemoglobina, sino al cabo de un tiempo bastante largo.

Por otra parte, cuando con la ayuda de inyecciones masivas de agua, se llega a provocar en los animales a orinas ácidas (el perro por ejemplo), una hemoglobinuria pura, se encuentra en la orina no metahemoglobina, sino hemoglobina. Para producir la metahemoglobina experimental, es necesario intoxicar los animales con sustancias, que como el ácido pirogálico y los cloratos, sean capaces de trasformar la hemoglobina de los hematíes en metahemoglobina. La presencia desde un principio de metahemoglobina en la orina tien, pues, una significación particular y se relaciona verosímilmente con un proceso renal.

Este carácter ha sido relatado en las observaciones de Hayem, en la de Siredéy y Garnier y la de Rogues. Desgraciadamente parece no haber sido buscada en la mayoría de los casos de hemoglobinuria, o bien si lo ha sido, no se ha hecho mención.

*Ausencia de hemoglobinemia.* — La hemoglobinemia

ha sido negada por muchos autores. Así conocemos un cierto número de casos, de Mesuet, Hayem, Millord, Robin, etc., en los cuales la hemoglobinemia no ha podido siquiera ser ni sospechada.

El suero recogido, sea durante, sea fuera de las crisis, se mostraba de coloración normal.

Sin embargo, en otros casos: observaciones de Carol, Hayem, Tissier, Siredey, Courmont, etc., la sangre recogida dejaba exudar un suero rojo cereza, como si hubiera sido lacado in vivo. Pero ¿había realmente hemoglobinuria? Siredey y Garnier repitieron las experiencias fundamentales de Erlich y Lepine. Examinaron varias veces y comparativamente, sangre sacada 1.º del anular, ligado en su base, de la mano derecha enfriada en el agua a 2º o 3º durante una media hora, luego el anular de la mano izquierda mantenido a la temperatura ambiente. Ellos vieron que las dos muestras de sangre dejaban exudar un suero de aspecto lacado rojo cereza. Al día siguiente el coágulo sanguíneo del anular izquierdo, no enfriado, estaba disuelto más completamente aún que el del anular derecho. A más la coloración roja del suero recogido en el momento del acceso era la misma que la de la sangre tomada fuera de las crisis. Esta particularidad había sido ya señalada por Hayem.

La acción local del enfriamiento no era, pues, tan necesaria como lo había pretendido Ehrlich, para provocar el fenómeno de la hemoglobinuria, puesto que en la ex-

perencia precedente el poder de disolución de la hemoglobina no ha sido aumentado bajo la influencia del enfriamiento y la facilidad de disolución *in vitro* se encontraba también fuera de las crisis, como durante ellas.

Hayem, Siredey y Garnier establecieron, también, que el *lacage* del suero *in vitro*, se hacía rápidamente, es cierto, pero progresivamente, por desaparición de un cierto número de hematíes, durante la separación del suero. Cuando se examina sangre de hemoglobinúrico al microscopio, dice Hayem, con las precauciones convenientes, se ve desaparecer durante algún tiempo un cierto número de hematíes. Más tarde el fenómeno se detiene y el enfriamiento de la sangre no es capaz de excitarlo.

La pretendida hemoglobinemia no sería nada más que una falsa hemoglobinemia y la prueba, parece, es que ha bastado a Courmont, Morel y André, fijar en el formol los glóbulos rojos de la sangre de su enfermo en el cual el suero hacía creer, sin embargo, a primera vista en una sangre hemoglobinémica, para no observar el *lacage*.

En realidad, no hay que faltar de hacer la distinción entre el plasma y el suero. El suero puro puede ser *lacado*; y el plasma oxalado centrifugado no serlo. Achard y Saint Giraus, han comprobado este hecho, ya señalado por Achard y Fenillé, Choroschilow y Franchini.

Otras experiencias, en fin, tenderían a probar que la sola presencia de hemoglobina en disolución en la san-

gre no sería suficiente para provocar la hemoglobinuria o que no se obtendría un resultado apreciable sino a partir de una cierta dosis de hemoglobina inyectada. Las experiencias de Franin parecerían demostrar también que las inyecciones de hemoglobina purificada no provoca la formación de hemolisivas.

El proceso hemolítico no haciéndose en la sangre, se efectuará forzosamente en el riñón. ¿Cómo se haría la hemolisis intrarrenal? ¿Y por qué hemoglobinuria en lugar de hematuria?

Lepine dió sobre la disolución globular renal una explicación de las más ingeniosas. Si glóbulos rojos en pequeña cantidad se escapan de las ansas glomerulares por ruptura o diapedesis y caen en la cavidad de Bowman, es seguro que no encuentran un medio conservador, como la orina normal, pero un líquido acuoso pobre en sales y privado de albúmina, porque no es que más lejos, después de los tubos contorneados, que el líquido se concentra y merece el nombre de orina, sea que una parte de agua se reabsorbe, como lo sostiene C. Ludwig, sea sobre todo que el líquido venido de los glóbulos se enriquezca por adición de materias salidas segregadas por el epitelio de los tubos. Nada de sorprendente, entonces, que los glóbulos sanguíneos, aunque sea en pequeña cantidad, sean disueltos en un tal medio.

Para dar cuenta de la presencia de glóbulos rojos a veces constatados en el curso de ciertas hemoglobinu-

rias, Lepine completa así su explicación: "que un cierto número de glóbulos escapan a la destrucción, nada tiene de extraordinario; basta para eso que el plasma sanguíneo trasude en cantidad suficiente para constituirles un líquido conservador, o que se derramen no en el origen de las vías urinarias, sino en un punto donde la orina está ya concentrada".

Robin, por su parte, interpretando los resultados del examen histológico del riñón de una enferma, muerta después de una crisis de hemoglobinuria, ha dado de la hemolisis intrarrenal una explicación bastante análoga a la de Lepine.

La alteración o la congestión renal sería suficiente para producir la hemoglobinuria? Evidentemente no, a pesar de que las observaciones en las cuales la coloración del suero ha sido encontrada normal, hayan permitido suponerlo por un momento; porque al lado de ellas se encuentran otras observaciones, más numerosas, en que el suero se mostraba rojo cereza casi desde un principio, como si hubiera sido realmente, lacado in vitro. Esta facilidad de disolución de los hematíes in vitro, esta friabilidad anormal del coágulo, denotaba al menos una sensibilización anormal de la sangre, o, mejor dicho, una alteración; el coágulo de sangre humana, en estado normal no se modifica sino bajo la influencia de la putrefacción (Hayem).

Hay que decir, que este carácter anormal del suero no es absolutamente especial a la hemoglobinuria; Ha-



yem lo ha observado en un enfermo atacado de nefritis subaguda con albuminuria y en un cardíaco, que tenía en el momento del examen de la sangre, una fuerte congestión del hígado.

Se ha buscado conocer el agente de esta viciación de la sangre en los hemoglobinúricos. ¿Es el frío?

Hemos visto, según las experiencias de Siredey y Garnier, que este agente físico ejercía una acción dudosa, o por lo menos inconstante, tanto más, que en ciertos sujetos, sin embargo, muy predispuestos, como el enfermo de Millord, no se ha podido siempre provocar artificialmente crisis por exposición del cuerpo al aire frío o a la ducha fría.

Desde luego, ¿por qué admitir la posibilidad de una disolución globular en la red capilar cutánea, bajo la sola influencia de este fenómeno tan frecuente y tan banal como el frío? Los hematíes de dos hemoglobinúricos (enfermos de Hayem y Mesuet) sometidos a un frío de 2°, no se han disuelto.

El enfriamiento no puede ser, pues, una causa eficiente directa, pero cuando más, una causa determinante como ya lo hemos dicho.

Es necesario incriminar otra causa, tal la de una modificación de la composición química del plasma o una vulnerabilidad especial de los hematíes.

Estas hipótesis, se aproximan, como se ve, a la acción plasmática y a la fragilidad globular invocadas por los

autores que tienen razones para creer en la hemoglobi-  
nemia.

La modificación de la composición química del plasma ha sido particularmente sostenida por Hayem. Sin embargo, el rol del riñón no cesaba de ser reconocido preponderante. La fluxión del riñón se juzga a veces por una simple poussée de albuminuria, a veces por una descarga de hemoglobina disuelta, y es probable que esta inconstancia en la solución de la crisis dependa no solamente de la intensidad de la congestión, sino también del grado más o menos marcado de la alteración innegable de la sangre.

La congestión renal, estaría bajo la dependencia, por acción refleja, de la vaso constricción periférica consecutivas al enfriamiento.

Salle, piensa también, en una disminución de resistencia de la sangre. El punto de partida de esta alteración reside en una lesión cualitativa y cuantitativa de los glóbulos; la hemoglobina se disuelve porque sufre la influencia nociva de un medio anormal (Guinequand).

En cuanto a la fácil vulnerabilidad de los hematíes, ella es conocida desde hace mucho tiempo.

Fuera de las acciones fragilizantes ejercidas sobre los hematíes por sustancias hemolizantes exógenas o endógenas, es necesario tener en cuenta, como lo ha demostrado Chanele, de las diferencias bastante grandes, generales e individuales que hay bajo la resistencia de los

glóbulos rojos a la simple acción de las soluciones salinas en diversos estados de dilución.

En este orden de ideas, Robin, cita un caso, las pruebas de un trastorno de nutrición. Pero fuera de un trastorno de nutrición, causa de origen general y predisponente, teniendo por resultado disminuir la vitalidad de los glóbulos rojos. Robin, admitía, como Hayem, en la patogenia de la hemoglobinuria paroxística, por oposición a las hemoglobinurias tóxicas o experimentales, el concurso de una causa de orden local tal, como una pousse congestiva del lado del riñón.

Los argumentos presentados en favor de la hemolisis intrarenal, han sido considerados como los más serios; los más importantes eran incontestablemente los que consistían: 1.º en la ausencia de todo lacage del suero en ciertos hemoglobinúricos; 2.º, en la disolución progresiva, *in vitro*, de los hematíes en el suero, en otros.

Pero estos fenómenos pueden muy bien explicarse, con la ayuda de los conocimientos que poseemos sobre la hemoglobinuria:

1.º Si la hemoglobinemia es pasajera, ¿qué de sorprendente tiene, que no haya sido evidenciada en los tomas de sangre, tardías, contemporáneas de la emisión de orina acumulada en la vejiga?

2.º El lacage d'emblée y progresivo del suero no es sorprendente tampoco. Recogiendo la sangre de los hemoglobinúricos en recipientes frescos a la temperatura ambiente, los experimentadores realizan, sin apercibir-

se, la experiencia de Donath y Lanstenier. A la temperatura del vaso y del laboratorio, la sensibilizatriz se fijaba poco a poco y la disolución no se detenía sino cuando los hematíes habían absorbido la totalidad de la sensibilizatriz.

Malgrado estas explicaciones, hay que reconocer que subsisten todavía objeciones a la universalidad de la hemoglobinemia y particularmente los que han levantado los trabajos de Achard y sus colaboradores.

Achard y Saint Girons han observado en el curso de una fiebre tifoidea, hemorragias renales con hemoglobinuria y hematuria. En un cierto momento, las orinas eran casi puramente hemoglobinúricas. No se puede pensar en ese caso, dicen los autores, sino en una hemoglobinuria hemorrágica, por hemólisis intra-urinary; el suero no tenía ningún poder hemolítico ni para los glóbulos del enfermo, ni para los de un sujeto sano; los glóbulos del enfermo no eran frágiles, respecto a las soluciones salinas, ni respecto a un suero normal. Por el contrario, hemorragias renales han sido constatadas en la autopsia.

Se puede parangonar al caso precedente, la observación publicada por Perivier de una mujer de 56 años, con crisis caracterizadas por: urticaria, diarrea, vómitos y dolores, acompañados a veces por la emisión de orinas rojas, a veces hemoglobinúricas, a veces hematurias. La hemoglobinuria y la hematuria se mostraban

separadamente, según que la hemólisis se hacía o no en las vías urinarias o intrarenales.

Aun en la hemoglobinuria paroxística a frigore, hay accesos en que la albúmina se presenta sola en la orina, y cuando la hemoglobinuria aparece, no solamente la albuminuria la acompaña, pero a menudo la precede y la sigue. Parece que hubiera, ante todo, albuminuria tóxica.

La hemoglobinuria es un fenómeno contingente; aunque la liberación de la materia colorante tenga lugar en la sangre o en el riñón y cualquiera que sea la parte que tomen las hemolisinas o la fragilidad de los glóbulos.

Puede ser, que sea, prudente admitir que la disociación de la hemoglobina y del estroma globular, se hace para una pequeña parte en el plasma circulante y en mucho mayor proporción en el perénquima renal, indicando así el doble origen de la hemoglobinuria por hemoglobinemia y por relaboración renal, ésta no interviniendo desde luego, sino cuando el estroma globular está previamente alterado.

Feuillé, admite igualmente, la posibilidad de este doble origen, pero siempre relacionando la inmensa mayoría de los casos de hemoglobinuria a la hemólisis intrarenal, sin hemoglobinemia previa.

*Teoría de la disolución de los hematíes de hemorragias renales, en las vías de excreción de la orina.*

Algunos autores, habiendo observado que las orinas hemoglobinúricas, eran en general, muy ácidas, habían

previsto la posibilidad de una disolución de los hematíes, accidentalmente extravasadas de los glomerulos de Malpighi y arrastrados en los canales uriníferos por ácidos urinarios. Se habían incriminado el ácido oxálico y el ácido úrico.

La pequeña masa fibrinosa rodeada de cristales de oxalato de calcio y de ácido úrico encontrada en un enfermo de Robin, hacía verosímil la sospecha. Sin embargo, por diversas razones, el rol de estos ácidos no fué tomado en serio.

¿Sería necesario pensar en la acción de ácidos orgánicos indeterminados o bien a ciertos ácidos como el hipúrico reconocido como globulicida por Camús?

Las hemoglobinurias urinarias son muy posibles. En principio la orina es un mal medio de conservación para los glóbulos, y esto se concibe fácilmente cuando se notan las diferencias profundas que existen entre la composición de la orina y la del plasma sanguíneo. En el curso de las experiencias hechas sobre la orina de cinco enfermos, Camús encontró la orina de uno de estos enfermos, globulicida para los glóbulos de otro hombre después de dos horas en la estufa a 37°. Si este enfermo hubiera tenido en el momento de la experiencia una hemorragia renal y si sus glóbulos hubieran quedado en contacto con la orina en la vejiga durante dos horas, es probable que hubiera habido disolución de los hematíes, es decir, hemoglobinuria y no hematuria.

El grado de concentración juega un rol capital en el poder globulicida de la orina.

Lepine, había experimentado, que bastaba adicionar una orina poco concentrada de una a dos veces su volumen de agua y una orina concentrada de cuatro a cinco veces su volumen de agua para que la mezcla, a una temperatura vecina de 30.º destruyera en poco tiempo los glóbulos rojos. En una solución salina hipertónica, los glóbulos rojos pierden su agua y se retraen, en una solución hipotónica se hinchan y dejan escapar su hemoglobina, y esto tanto más rápidamente cuanto el tenor en sales es menor.

El suero no sufre, generalmente, profundas variaciones en su composición. Su punto de congelación varía de 0º54 a 0º56. La composición de la orina al contrario, es de lo más variable.

Las orinas en las cuales el punto de congelación se aproxima a 0º, son particularmente globulicidas.

Camús y Paquiez, han citado un caso de hemoglobinuria en el cual las orinas eran globulicidas para los glóbulos del enfermo, en tanto que el plasma sanguíneo no revelava trazas de hemoglobinemia.

Como lo hacen notar éstos autores, si en los casos de hemoglobinuria sin hemoglobinemia, se ensayara la acción de la orina sobre los glóbulos, después de la determinación del punto crioscópico, que de ser se encontrarían hechos justificables para la explicación de este fenómeno por acción hemolizante de la orina hipotónica

sobre hematíes accidentalmente extravasadas en las vías de excreción urinaria.

La influencia de las comidas, un cambio en la alimentación habitual, haciendo varias la composición de la orina, no pueden transformar el poder globulicida. Camús ha podido obtener sobre animales de experiencia y casi a voluntad, sea la hemoglobinuria después de hematuria, sea hematuria después de hemoglobinuria, nada más que por acción alimenticia (administración o privación de sal). Y en el caso de hemoglobinuria en que hematíes muy netos, se constatan en el sedimento urinario, no es irracional pensar que deban su perfecta conservación a una elevación de la densidad de la orina.

Así se comprende el rol que pueda desempeñar el cloruro de sodio en el organismo.

El rol de la úrea es también muy interesante.

Si se hacen caer, dice Camús, glóbulos rojos en una solución de úrea isotónica o hipotónica en relación al suero sanguíneo, se ven esos glóbulos rojos, quedar lacados como si cayeran en agua destilada. Si en esas soluciones de úrea se agrega por tanteo, cloruro de sodio, hasta que la hemolisis no se produzca ya, se ve que la cantidad de sal que ha sido necesario agregar, es la misma, que ha sido necesario agregar en el agua destilada para evitar la hemolisis.

Vemos que las soluciones de úrea escapan a las leyes de osmosis y se comportan como agua destilada vis a vis de los glóbulos rojos. Estos hechos bien demostrados,



nos enseñan, por qué ciertas orinas, teniendo una concentración igual o superior al suero sanguíneo, pueden destruir, sin embargo, los glóbulos rojos por acción osmonociva.

Pero otras reservas se imponen después de los trabajos de Achard y Saint Girons.

Hemos estudiado, dicen estos autores, diez casos en los cuales el título de los cloruros, por mil, estaba comprendido entre: 1.5 grs. y 11.2 grs. y el punto creoscópico entre 0°46 y 1°82. Ahora bien, dos orinas solamente se han mostrado hemolisantes: y contenían, respectivamente, 4 grs. y 5.3 grs. de cloruros y congelábanse a 0°75 y 0°74. Entre las otras orinas desprovistas de poder hemolítico, seis encerraban menos de 4 por 1000 de cloruros.

El título de los cloruros puede, pues, descender a veces bastante bajo sin hacer la orina hemolizante, y por consecuencia, esta insuficiencia salina no explica siempre por ella sola la hemolisis.

Los glóbulos que una hemorragia arroja en la orina, hemolizante, se disuelven hasta que la proporción de plasma se vuelve bastante grande como para disminuir y luego abolir el poder hemolítico.

En suma, según estas investigaciones, la hemolisis urinaria parece a menudo resultar de influencias múltiples, que no es fácil siempre de determinar.

Buenos Aires, Octubre 2 de 1918.

Nómbrese al señor Académico Dr. Luis Güemes, al profesor titular Dr. Ignacio Allende y al profesor suplente Dr. Tulio Martini, para que, constituidos en comisión revisora, dictaminen respecto de la admisibilidad de la presente tesis, de acuerdo con el Art. 4º de la «Ordenanza sobre exámenes».

A. C. GANDOLFO.

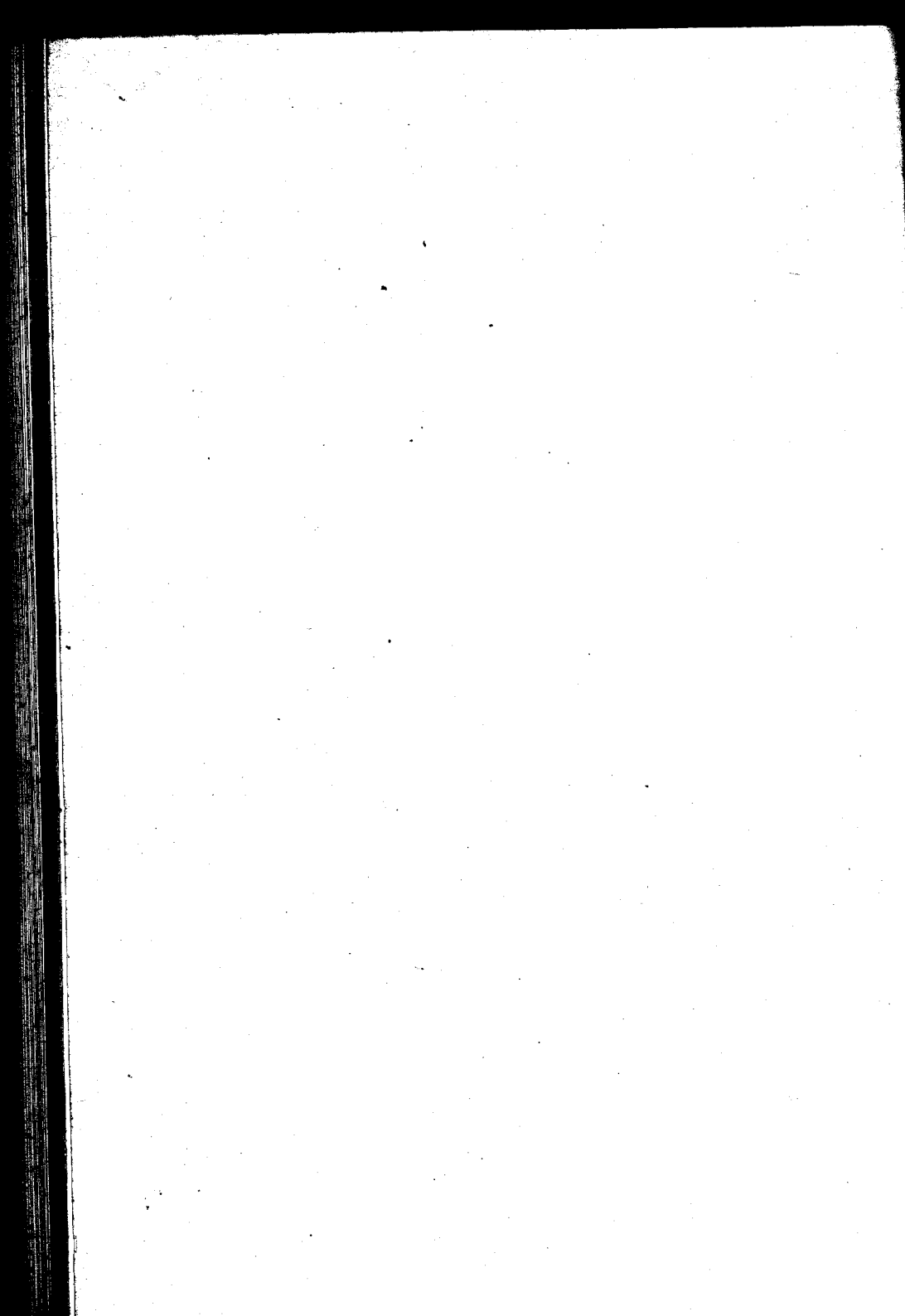
A. F. Landívar.

Buenos Aires, Noviembre 2 de 1918.

Habiendo la comisión precedente aconsejado la aceptación de la presente tesis, según consta en el acta N° 3519 del libro respectivo, entréguese al interesado para su impresión, de acuerdo con la Ordenanza vigente.

ARCE.

F. G. Ramos.



## PROPOSICIONES ACCESORIAS

---

### I

Hemoglobinuria paroxística y sífilis.

*Luis Güemes.*

### II

Hemoglobinuria paroxística y estados diabéticos.

*Ignacio Allende.*

### III

¿Existe alguna vinculación etio-patogénica entre las hemoglobinurias paroxísticas y las diátesis hemorrágicas?

*Tulio Martini.*



1353

