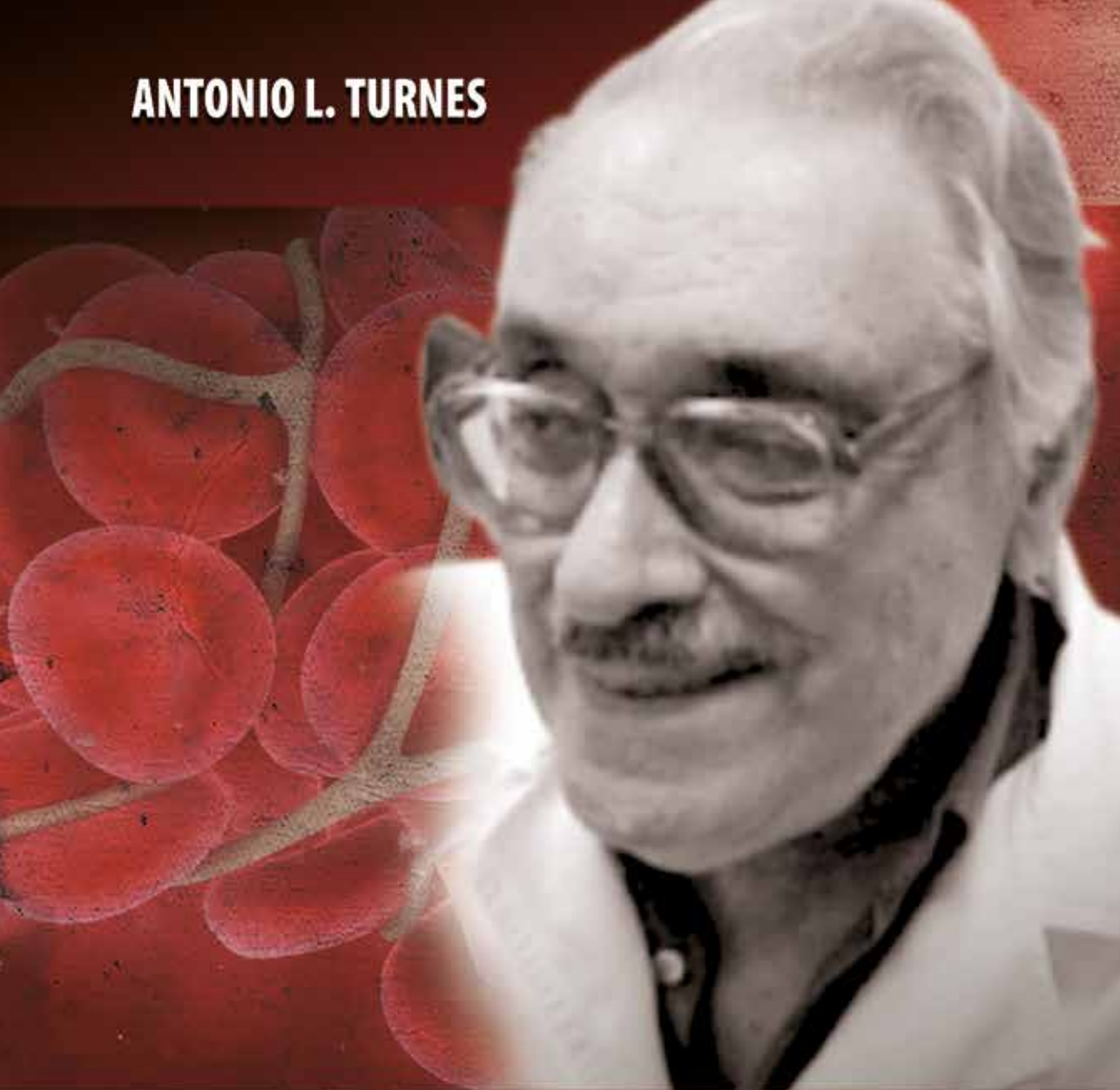


ANTONIO L. TURNES



CARLOS W. GHIGGINO
y las coagulopatías en el Uruguay

EG

Ediciones Granada

Antonio L. Turnes

CARLOS W. GHIGGINO

**y las
COAGULOPATÍAS
EN EL URUGUAY**

2022



Ediciones Granada



Ediciones Granada

ISBN: 978-9915-9393-6-0
Primera edición – febrero de 2022

CARLOS W. GHIGGINO, y las coagulopatías en el Uruguay


© **Antonio L. Turnes**

Contacto: Antonio L. Turnes
alturnes@adinet.com.uy
José Ellauri 868. Apto. 202
C.P.: 11.300
Montevideo - Uruguay

Queda hecho el depósito que ordena la ley
Impreso en Uruguay - 2022

XXXXXX.
XXXXXX - Montevideo.

Queda prohibida la reproducción parcial o total de este libro, por medio de cualquier proceso reprográfico o fónico, especialmente por fotocopia, microfilme, offset o mimeógrafo o cualquier otro medio mecánico o electrónico, total o parcial del presente ejemplar, con o sin finalidad de lucro, sin la autorización de los autores.

Diseño gráfico del libro y la tapa:  Augusto Giussi

ÍNDICE

Índice.	5
Introducción	9
El relato de Ghiggino.	11
Diamante Bennati (1899 – 1973).	83
Algunos antecedentes para la historia de la coagulación.	105
Epílogo	133
Índice onomástico.	135



A stylized handwritten signature in black ink, consisting of a large loop on the left and a series of connected strokes on the right.

INTRODUCCIÓN

Luego de una vida consagrada al estudio clínico y de laboratorio de las coagulopatías, Carlos W. Ghiggino, un sanducero nacido en 1928 encontró que debía contar su historia.

Cuando se encontraba con graves problemas de salud, pero con total lucidez y un firme compromiso con el deseo de dejar su versión de lo que ha sido parte importante de la historia, se propuso contar cómo fue, en su conocimiento, el desarrollo del estudio en Uruguay de las enfermedades de la coagulación, que integran parte esencial de la hematología.

A través de varias entrevistas durante los meses de octubre, noviembre y diciembre de 2021 fue desgranando sus recuerdos, desde los inicios, la colaboración estrecha con Diamante Bennati, su trayectoria, concursos y participación en muchas de las instituciones públicas y privadas de salud, tanto en Montevideo como en el Interior. La organización y participación en congresos nacionales, regionales e internacionales. También un relato de sus ancestros y de su gran afición por el tango, del que resultó ser un gran conocedor.

Mucho del recorrido de quienes primero se ocuparon en Uruguay del diagnóstico de las coagulopatías, profundizando en el conocimiento científico, lo hicieron desde el Laboratorio. Que como lo define la Real Academia Española:

laboratorio

Del lat. mediev. *laboratorium* «lugar de trabajo», y este del lat. *laborāre* «trabajar» y *-torium* «-torio».

1. m. Lugar dotado de los medios necesarios para realizar investigaciones, experimentos y trabajos de carácter científico o técnico.

2. m. Realidad en la cual se experimenta o se elabora algo.

Vale decir que desde ese lugar de trabajo se fueron forjando mejores posibilidades para el diagnóstico y el tratamiento de afecciones poco frecuentes, pero de potencial gravedad, que desde el fondo de la historia afectaron a personas y familias, a veces torciendo el destino de las naciones y particularmente de algunas casas reales.

Para acompañarlo en ese recorrido, se han incorporado tanto la biografía de su mentor, como un panorama general de la historia de las coagulopatías, para una mejor comprensión de un fenómeno que hoy es ampliamente conocido y controlado.

Este testimonio es lo que Ghigginno busca dejar como legado, un somero relato de su contribución al desarrollo de la hematología, en el que era necesario profundizar para comprender de mejor forma lo que ha sido una historia aún inconclusa. Que no busca contradecir ni confrontar con otras historias ya conocidas y publicadas, sino complementar humildemente, algunos aspectos menos difundidos.

Maldonado, 8 de enero 2021

Capítulo 1.

EL RELATO DE GHIGGINO

Carlos Walter Ghiggino Bruno nació en la ciudad de Paysandú el 11 de junio de 1928, ingresó a la Facultad de Medicina en marzo de 1948.

Veamos cuáles son los orígenes de su familia.

LOS ANCESTROS DE GHIGGINO

Hablando de sus ancestros, y haciendo un prolongado esfuerzo de memoria, Carlos Walter Ghiggino pudo establecer el origen de su familia por ambas ramas.

Se destaca el origen de los Ghiggino en Paysandú, cuando a mediados del siglo XIX llegó Juan Bautista Ghiggino, procedente de Pietra Pizarra, una aldea ferroviaria cercana de Génova, que C. W. Ghiggino conoció en un viaje a Italia para asistir a un congreso de Trombosis en el Hospital Umberto Primo de Roma. Juan Bautista vino con una abundante cantidad de oro en lingotes, según relata Carlos W. Ghiggino, por la tradición familiar, y fue importante prestamista. Llegó primero a Montevideo y luego a Paysandú en barco por el río Uruguay, con sus lingotes de oro. Casó con María Mérola, también italiana. Tuvieron un hijo Eleonoro Ghiggino Mérola. Juan Bautista Ghiggino y María Mérola **fueron los bisabuelos paternos** de Carlos Walter Ghiggino.

Juan Bautista Ghiggino, el bisabuelo, terminó viviendo solo y murió degollado cuando pretendieron robarlo, una memoria trágica en la familia.

Eleonoro Ghiggino Mérola se casó con Laura Aguilar, argentina, que llegó a Uruguay procedente de Entre Ríos. Esta era hija de el “Tacho” Aguilar, guitarrero y buen cantor de los pueblos de Entre Ríos. Estos eran los abuelos paternos de Carlos Walter Ghiggino.

Los recién nombrados, Eleonoro y Laura fueron padres de Carlos Alberto Ghiggino, que casó con Delia Ester Bruno Ramos, hija de Juan Bruno y Elena Lauda Ramos, padres de Carlos Walter Ghiggino.

Refiere que fue tradición familiar que su abuelo Eleonoro, que era músico y director de la orquesta municipal de Paysandú, fue especialista en música fúnebre. “*Por el ser músico más triste del litoral*” vinieron a contratarlo desde Argentina para los funerales de Justo José de Urquiza, ocurrido en 1870. Eleonoro falleció en 1918, a consecuencia de la pandemia de gripe, luego de volver de una gira por el Brasil.

Los **bisabuelos maternos** de Carlos Walter Ghigginno Bruno, eran Francisco Bruno, napolitano de Grito de gloria, hoy aldea turística, y María Falco, que vivía en la aldea turística Valle del Ángel, otra aldea napolitana de Salerno. Francisco Bruno vino a Paysandú desde el sur de Brasil, Rio Grande do Sul. Ambos fueron los padres de Juan Bruno que casó con Elena Lauda Ramos, sus abuelos maternos.

Juan Bruno, de Paysandú, era zapatero y almacenero, en un pueblo al norte del departamento, llamado Paso de la Cruz, a orilla del Arroyo Don Esteban, nuevo nombre del pueblo. Su esposa, Elena Lauda Ramos cuidaba la familia y tenía hijos. Estuvieron muchos años en aquel pueblo hasta que volvieron a la capital de Paysandú en el año 1933, cuando su hija Delia Ester fue a estudiar corte y confección en Paysandú.

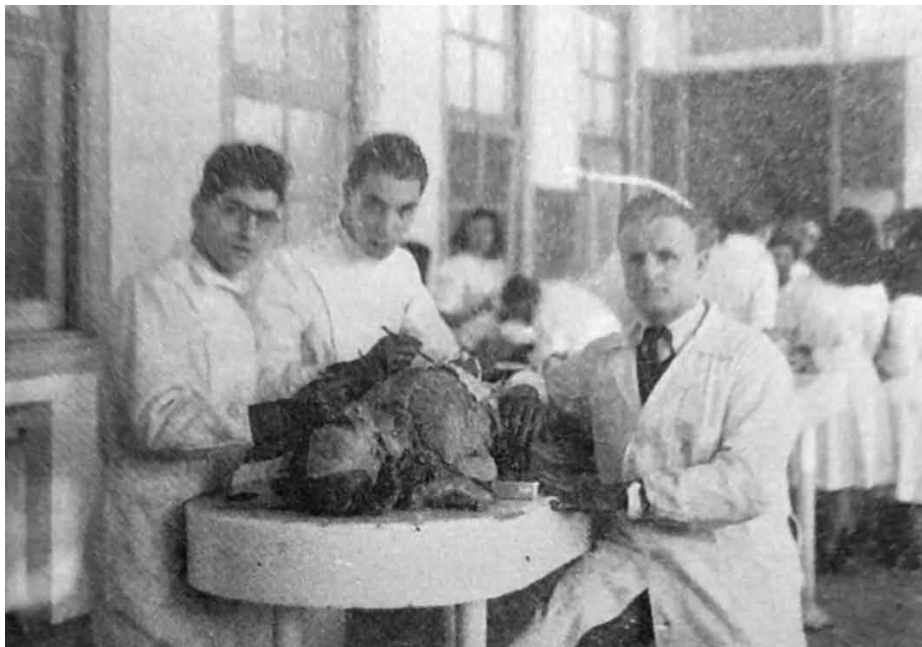
Carlos Alberto Ghigginno Aguilar era violinista, tocaba en el teatro Florencio Sánchez y era propietario de tres taxis. Falleció joven, paralítico, a los 41 años, en 1944, y casó con Delia Ester Bruno Ramos, que era modista y cuidó a Carlos Walter Ghigginno hasta los 19 años, cuando éste pasó a Montevideo para estudiar Medicina en 1948.

La que sería esposa de Carlos Walter Ghigginno, Nelly Pereira Soderguit (familiarmente llamada “Rubita”, por el color natural de su cabello), llegó a Paysandú en 1944, residiendo a dos cuadras de la casa de Carlos Walter, cerca del cuartel en el que el padre de ella era oficial militar.

Carlos Walter Ghigginno Bruno, que era hijo único, contrajo enlace muy temprano, en Montevideo, el 10 de febrero de 1951, en un juzgado de la calle San José e Ibicuy (hoy Héctor Gutiérrez Ruiz), con aquella joven que conoció cuando ella se instaló en Paysandú, Doris Nelly Pereira Soderguit, hija de padre militar y madre finlandesa, que lo acompañó durante setenta años. Ella fue dietista, trabajó muchos años en el Hospital de Clínicas, dedicada al piso 8 de Pablo Purriel y una gran compañera. Tuvieron dos hijos: María Cristina (odontóloga) y Carlos Marcello (fallecido en 2006). María Cristina fue madre de Ximena y Rodrigo, nietos de Carlos W. Ghigginno, y estos tuvieron hijos: Thiago, Zoe y Paz, que son sus bisnietos.

INGRESO A LA FACULTAD DE MEDICINA

Desde muy temprano quiso ser hombre de ciencia, inspirado por la lectura sobre la vida de Madame Curie, por lo que su inclinación hacia la investigación biológica se despertó precozmente en él, no bien ingresó a la Facultad



En la clase de Anatomía, tres de Paysandú: Stagno, Ghiggino y Sznajder, 1948. (Del libro Jaime Sznajder, ciudadano de Tres mundos; 1999)

de Medicina en 1948. Recuerda algunos de sus compañeros, entre los cuales Dante Petruccelli, Roberto Avellanal Migliaro y Jaime Sznajder.

En 1950 concurrió por seis meses al Instituto de Ciencias Biológicas “Clemente Estable”, que por entonces no llevaba todavía el nombre del sabio, para aprender los rudimentos de la microscopía electrónica. Se retiró porque la retribución era ínfima.

SE INICIA EN FISIOLÓGÍA

En 1951 había comenzado a preparar el concurso de ayudante de clase de Fisiología, cuando el Prof. Dr. Diamante Bennati (1899 – 1973)^{1,2}, el profesor de esa cátedra le propone que no de ese concurso, y que fuera a trabajar con él en un laboratorio de coagulación que estaba iniciando. Así comenzó su trayectoria en la Facultad de Medicina como Fellow (colaborador no médico contratado) en Fisiología, aunque el sueldo era de \$ 80 (ochenta pesos) cada tres meses. Entonces le dijo a Bennati que se iría, porque era el sueldo muy bajo; lo mismo había sucedido con el Instituto de Ciencias Biológicas, por lo cual dejó de concurrir. Luego Bennati le hizo nombrar Auxiliar de Laboratorio, con lo que ganaba \$ 50 por mes, por seis horas diarias, con lo cual ya podía vivir con su señora. Más tarde le designaron como Ayudante de Investigación en Fisiología, especializado en Hematología.

En 1954 ingresa al Laboratorio Central del Hospital de Clínicas, inaugurado en setiembre del año anterior, como Ayudante de Investigación de la Sección Citología. Trabajó durante diez años junto a Pedro Paseyro, un tipo excepcional, según lo recuerda, que desde sus tiempos en el Hospital Pasteur al lado de Raúl Piaggio Blanco, se había destacado por los estudios de citología en las enfermedades hematológicas. Diez años después Ghigginó comenzó a hacer, en el Hospital de Clínicas, técnicas que había desarrollado en Fisiología. Allí Washington Escarón y Pedro Paseyro llevaban adelante el Laboratorio. Escarón era anarquista, antiguo citólogo, que era muy amigo de Gonzalo J. Fernández. Ghigginó desarrolló todas las técnicas que se hacían en el mundo para el diagnóstico de las coagulopatías, y describió los primeros casos.

El primer trabajo publicado fue *Deficiencia aislada del Factor V (Sistemática para el diagnóstico de un trastorno de la coagulación). A propósito del primer caso de parahemofilia estudiado en el Uruguay.*³

- 1 VIGNOLO PUGLIA, Washington M.: Diamante Bennati (1899 - 1973). En Médicos Uruguayos Ejemplares, Tomo II, 1989, Horacio Gutiérrez Blanco (Editor), pp. 383 – 388. En: https://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/ejemplares_ii/art_56_bennati.pdf (Consultada 27.10.2021)
- 2 TALICE, Rodolfo V.: Diamante Bennati (12899 – 1973). En Médicos Uruguayos Ejemplares, Tomo II, pp. 389 – 391. En: https://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/ejemplares_ii/art_56_bennati.pdf (Consultada 27.10.2021).
- 3 BENNATI, D., DELFINO, H., GARCÍA-RIZZO, M., y GHIGGINO, C.W.: Deficiencia aislada del Factor V (Sistemática para el diagnóstico de un trastorno de la coagulación). A propósito del primer caso de parahemofilia estudiado en el Uruguay. Trabajo del Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Montevideo. Presentado en la Sociedad

Como todos se enteraron que en Fisiología se estudiaban los problemas de coagulación, era el centro de referencia de todo el país; Bennati como promotor, y Ghiggino como ejecutor.

Hasta entonces, la hematología no existía como especialidad. Era un territorio de la patología tratado por los médicos internistas. Justamente, en 1939 Raúl A. Piaggio Blanco y Pedro Paseyro, habían publicado la primera edición de *Las Hemopatías*, en la Editorial Científica del Sindicato Médico del Uruguay.⁴ (Véase Capítulo III). Pero esta publicación, tal vez la primera dedicada al tema en Uruguay, se dedicaba a la clínica y la citología, que eran los límites que reconocía la hematología por entonces. El mencionado libro de Piaggio Blanco y Paseyro, dedicaba 40 páginas a los *Síndromes hemorrágicos*, sin que se mencionara ninguno de los factores de la coagulación que más adelante serían incorporados al conocimiento general. Cuando Piaggio Blanco falleció en 1952, con la caída del avión *Presidente* en la selva amazónica, Ghiggino estaba concurriendo al Hospital Pasteur.

En una serie de entrevistas realizadas entre el 6 de octubre y el 15 de diciembre de 2021, en la residencial de larga estadía donde se encontraba por motivos de su estado de salud, una enfermedad neuro-degenerativa de mal pronóstico cercano, Ghiggino brindó amplia información y documentos de su actuación, sus trabajos científicos y acerca de su contribución al conocimiento de las coagulopatías en Uruguay, particularmente con la determinación en nuestro país de los factores que luego se irían descubriendo y generalizando su conocimiento universal. Nos brindó un amplio panorama de las contribuciones que Bennati y él habían realizado. Bennati trajo a Uruguay algunas figuras de relieve internacional en este campo de la hematología, que recién estaba iniciándose, como Walter H. Seegers (1910 – 1996), en 1957, y Rosemary Biggs (1912 – 2001), en 1960. Circunstancia que generalmente pasa desapercibida, salvo menciones realizadas por Mañé Garzón y Mazzella en su Historia de la Fisiología en el Uruguay, editada en el año 2000.

El propio Ghiggino había tomado contacto, antes con Armand J. Quick (1894 – 1978), cuando visitó el Departamento de Patología de la Facultad de Medicina, a invitación de José Pedro Migliaro y José J. Estable; años después haría lo propio con Maxwell Wintrobe (1901 – 1986) cuando estuvo en Uruguay, cuyo libro *Clinical Hematology* apareciera en 1942, de quien conserva una imagen autografiada.

Bennati en 1951 dijo a Ghiggino que no diera el concurso, que fuera a trabajar con él en un tema, la coagulación de la sangre, que nunca se había estudiado en el país; ni la fisiología ni la patología.

Uruguaya de Patología Clínica el 27-VII-1960. En: *Libro de Homenaje al Profesor Doctor Julio C. García Otero*. Universidad de la República, Facultad de Medicina, Imprenta Rosgal, julio 1962, 652 páginas; pp. 103 – 114.

4 PIAGGIO BLANCO, Raúl A., PASEYRO, Pedro: *Las Hemopatías*. Volumen VI. Editorial Científica del Sindicato Médico del Uruguay, Montevideo, 1939, 444 páginas

Cuando Bennati se retiró por límite de edad de la Facultad, en 1964, ocupó la cátedra el Prof. Dr. Héctor Mazzella, con quien continuó trabajando Ghigginio, siempre en el área de la hematología. Se había conformado un equipo con jóvenes estudiantes de medicina, como Ruth Vilanova, Elvira Gossio, Margarita García Rizzo y Norberto Tavella; éste se inició trabajando con Ghigginio y luego continuó con Mazzella en la fisiología cardiovascular.

Comenta Ghigginio que *a Bennati nadie lo quería, porque no era simpático, pero del Instituto de Fisiología salieron los mejores fisiólogos: Roberto Caldeyro Barcia, Héctor Mazzella, Eduardo Migliaro, Elio García Austt Negri, Washington Vignolo Puglia.*

La carrera de Medicina, Ghigginio la dejó estacionada, porque durante muchos años dio muchos concursos y desempeñó multitud de cargos, tanto en Montevideo, asistiendo a los diferentes hospitales públicos, como en el interior, acudiendo a numerosos departamentos, comenzando por su Paysandú natal. También se desempeñó en varias instituciones privadas. Se graduó tarde, el 15 de enero de 1979, cuando ya la Facultad de Medicina estaba intervenida, habiendo cursado Clínica Médica con Pablo Purriel y Jorge Bouton.

ACTIVIDADES EN OTROS LABORATORIOS

Diamante Bennati, Rodolfo V. Talice y Norris Surraco, habían fundado un laboratorio que en su tiempo de mayor auge se encontraba en la calle Ejido casi Mercedes. A la muerte de Surraco se incorporó a él Ghigginio. Con el correr de los años, Ghigginio quedó al frente de dicha institución, colaborando con él Talice, cuando ya Bennati había fallecido. Allí Carlos W. Ghigginio se dedicó fundamentalmente al diagnóstico hematológico y en particular a los trastornos de la coagulación.

Colaboró durante años en el Hospital Pereira Rossell, con la Clínica del Prof. Jaime Polto. Allí ganó un concurso para cubrir un cargo especializado, y se dedicó al estudio de las coagulopatías del embarazo, parto y puerperio.

UNA TRAYECTORIA EN COAGULACIÓN

A partir de aquella primera descripción de un caso en Uruguay, comenzó una trayectoria que se prolongaría toda su vida. Su lugar de trabajo en Fisiología primero y en el Hospital de Clínicas luego, fue el inicio y centro del estudio de las coagulopatías, que hasta entonces *“no se habían estudiado, porque no daban plata; plata daban las leucemias”*, dice Ghigginio.

Nunca cobró él nada por ver un hemofílico; la primera familia que describió fue la familia Garayalde (María Julia, esposa de Justino Zavala Muniz, una hermana, Carmen esposa del Ing. José Luis Massera, y Ema esposa del urólogo Antonio Bonnacarrère), que las mujeres transmitían y los varones manifestaban la enfermedad. A ella se la pasó el Dr. Julio César Beltrán, que era el Director de Hemoterapia del Hospital de Clínicas y trataba a los hemofílicos, con transfusiones.



*Walter H. Seeger
July 1957*

En la imagen aparecen de izq a der: Carlos W. Ghiggino, NN, Diamante Bennati, Víctor Zerbino Schmidt, Walter H. Seegers, Ruth Vilanova, Raúl Canzani, Washington Escarón y NN.



En la imagen aparecen de izq a der: Heriberto Delfino, Julio C. Beltrán, Carlos W. Ghigginio, Diamante Bernati, rodeando a Rosemary Biggs. Aparecen los asistentes, colaboradores contratados (Fellow) que integraron (en distintos momentos) el equipo de ayudantes en el Departamento: Ruth Vilanova, Margarita García Rizzo, Vida da Rocha, y Elvira Gossio. En el extremo derecho aparecen la Q.F. Monina Piaggio de Fagetti, de Paysandú y la Br. Celia Herrera Gufanti (intérprete de conferencias).



Armand J. Quick (1894 – 1978)



Maxwell Wintrobe (1901 – 1986)

También descubrió allí la carencia de factor VIII, enfermedad de von Willebrand, por déficit de ese factor.

Le dieron un diploma por estar 35 años en un cargo docente en el Hospital, cuando se retiró por edad; para entonces era el jefe de la sección Hematología, ganando todos los concursos. Pero lo básico para él fue aprender junto a Paseyro la citología. Por entonces los citólogos eran dos o tres. Y ganaban más por eso que por las coagulopatías, que eran una en cien mil.

Participó en numerosos congresos de hematología, de coagulación, y de angiología: en Argentina, París, Roma, Inglaterra, Washington; era socio de honor de la Sociedad de Hematología Argentina, y le invitaban todos los años porque era el referente del Uruguay y estuvo siempre en el Grupo CLAHT (grupo Cooperativo Latino Americano de Hemostasia y Trombosis). Tiene todos los diplomas y certificados que lo acreditan.

Organizó el primer congreso en Uruguay, en 1983, de Hemostasis y Trombosis. Manifiesta que nadie se ocupaba del tema, porque los demás se dedicaban a la onco-hematología. Ana María Otero surgió en el año 1980. Entre 1950 y 1980, durante 30 años, fue Ghiggino, afirma, el único hematólogo del Uruguay, porque tenía los cargos de laboratorio especializados en Hematología. Por 1970 hizo también ejercicio de cargos en los Hospitales Pasteur y Pereira Rossell. En este último había muchos síndromes hemorragíparos y él fue el primero que estudió las coagulopatías de consumo y la hiperfibrinólisis en el año 1971. Eso lo hizo con los Profesores Alejandro Bozzolo y Jaime Polto.

Durante dos años fue los viernes a los ateneos en el Hospital Maciel que organizaba el Prof. Dr. Manlio Ferrari, porque allí no había todavía hematólogo. Después apareció Roberto De Bellis, que primero fue jefe de clínica en la Clínica de Ferrari, y siguió con él. Por entonces Ghiggino abarcaba todas las clínicas médicas.

Trabajó también con Alberto Morelli Mackinnon, que hacía algo de coagulopatías.

En el CASMU trabajó como citólogo. Cuando se intervino el Sindicato Médico, el 1° de octubre de 1975, cerraron todos los laboratorios, porque se centralizó el laboratorio. Lo llamó Armando Fattoruso, que era el director de ese servicio, y lo designaron a él como el mejor citólogo después de Paseyro. Se ganaba la vida haciendo punciones citológicas.

Su laboratorio particular, que era una cooperativa, estaba en Médanos casi San José, con Mary Ramos, bacterióloga, Boccardo que hacía gastroenterología, Bennati hasta que se jubiló, hacía los sondajes gástricos y duodenales. Talice hacía los coproparasitarios, y era "empleado" de él.

A Diamante Bennati todo el mundo lo criticaba, pero contribuyó en gran forma a formar a los grandes fisiólogos del siglo XX y trajo a figuras de gran relieve internacional, incluyendo dos Premios Nobel. Trajo a grandes especialistas en coagulopatías, porque decía: "*Ghiggino, como usted no tiene plata para ir,*

yo los voy a traer acá a los especialistas”. Eran las primeras figuras en coagulación. Los profesores e investigadores más famosos del mundo en coagulación.

Tradujo el primer libro de Wintrobe sobre Hematología Clínica, y este autor vino a Uruguay a invitación de Bennati. La única discípula que tuvo en los Estados Unidos fue Nelly Temesio, que se dedicó a la Hematología en Pediatría; la otra dedicada a la hematología pediátrica fue Aída Oliwensztejn de Ríos Bruno. Bennati iba a los congresos de hematología, sobre todo en Francia.

Se creó entonces la Sociedad de Hematología, era todo sobre la base del Departamento de Fisiología. Porque todos sabían algo, *“pispaban algo”*, pero tenían otros cargos. El que estaba toda la tarde allí era Ghiggino.

A las ocho de la noche lo llevaba a Bennati a su casa, en el auto Renault (modelo 1950) una *“cucaracha”* con motor atrás que tenía entonces Ghiggino; esperaba conocer los resultados; *“era muy inteligente”*.

En la época en que entró Ghiggino, Fisiología era un Instituto, que tenía bajo su gobierno a la propia Cátedra de Fisiología, Biofísica y Bioquímica. Bennati impulsó que se crearan las Cátedras de esas asignaturas. Era la época en que estaba Miguel Ángel Patteta Queirolo, en Biofísica, que ya era independiente como Departamento; un individuo que *“era muy ortodoxo, muy ortodoxo demás, muy estudioso, casi un libro. Siempre citaba a otro”*. Carlos H. Amorín en Bioquímica, que ya existía como Departamento y después lo sucedió Heriberto Delfino.

En esa época la Directora de la Biblioteca de la Facultad era la Bibl. Guillermina G. de Giannetto. Ghiggino iba los viernes a la Biblioteca, a buscar las revistas que llegaban, porque nadie estudiaba esos temas en las revistas. Y le daban la llave para que pudiera ir a leer sábados y domingos. Ahí venían las novedades, porque entre las revistas y los libros ya había varios años.



Trabajó también en IMPASA, en el CASMU, porque los laboratoristas no eran fisiólogos. Estaba en el Banco de Sangre y en Hematología. En esos años comenzó Martha Nese a trabajar como jefe de clínica médica.



Despedida de IMPASA (1991). Entre otros puede verse a: C. W. Ghiggino, Enrique Méndez Guippone, Nebel Bonilla, Omar Etoarena Onetti y Lil Cardoso.

Un tío de Pablo Virgilio Carlevaro, el Dr. Virgilio Bottero Granara, fue tal vez el primer hematólogo del Uruguay. El segundo fue Washington Escarón, y luego vino Pedro Paseyro.

La primera coagulopatía diagnosticada por factor V en el Uruguay fue la 47ª a nivel mundial; había 46 antes. Entre los autores le pusieron a él último, porque Bennati siempre estaba primero.

Las dos o tres últimas reelecciones de Bennati fueron por trabajos que hicieron con él (en realidad que hizo Ghiggino, según afirma).

Ghiggino hizo los primeros crioprecipitados en Buenos Aires, con Alfredo Pavlovsky, en la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, y luego siguió con uno de sus hijos, Miguel Pavlovsky. Bennati lo enviaba los jueves de noche a Buenos Aires, porque acá nadie sabía nada de coagulopatías, y en Buenos Aires los estudiaban. Entonces iba Ghiggino a los ateneos de Pavlovsky los viernes de mañana.

De esos ateneos, a veces venía el viernes de tarde, o el sábado de mañana. Ahí aprendió mucho, porque tenían una policlínica dedicada a patología hematológica. Alfredo Pavlovsky fue el presidente de la Sociedad Internacional de Hematología, cuando se reunió en los años 50 en Mar del Plata.



La Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, fundada en 1822



En aquel tiempo no se podían separar las trombosis de las angiopatías, y las reuniones de Hematología se hacían junto con las de Angiología. Para tratar a estos pacientes no había más que la heparina de alto peso molecular y los dicumarínicos. Éstos eran los causantes de la “enfermedad del trébol dulce”, que sangraban hasta morir. Eso se le ocurrió estudiarlo a un hematólogo, que decidió estudiar a los animales, antes de Quick.



Miguel Pavlovsky y Guillermo Dighiero Arrarte, conferencia en el SMU, Montevideo, 1974

Ghiggino conoció personalmente a Armand J. Quick cuando éste vino al Uruguay, al Departamento de Fisiopatología, en el año 1950, que entonces estaba en el edificio de enfrente a la Facultad, pero nadie se enteró, porque no lo difundieron. Vino a dar un curso, y Ghiggino pudo asistir, porque desde que entró en Facultad le interesaba este tema. Quick le dijo que el examen denominado “Tiempo de Quick” se lo puso un amigo de él, pero él no quería que se lo llamara así, porque se denominaba “Tiempo de Protrombina”, antes llamado “Tiempo de Quick”. La protrombina – agrega – no estudia nada más que el complejo protrombínico, que son tres: los factores VIII, IX, XI, que se alargan por el tiempo de cefalina (KPTT).

Entre las cosas más importantes que considera ha aportado, fue actualizar la crisis sanguínea. Ghiggino le agregó el fibrinógeno, “*que se determinaba por floculación en unos tubitos que trajo Bennati de París. Eso se dejó de hacer, porque se le rompieron todos los tubitos*”.

El tiempo de von Kaulla, tiempo de lisis de euglobulinas, lo incluyó Ghiggino en la crisis, que era un buen método. El fibrinógeno se dosificaba también, pero se hacía muy rara vez, porque los métodos no eran prácticos, bioquímicos y de compleja realización.

El tiempo de cefalina, que se llamó tiempo parcial de tromboplastina. Él elaboró la cefalina, yendo al mercado para conseguir los cerebros de conejo, que era de donde se extraía la tromboplastina; estudió el método para hacerlo.

Cuando se graduó en enero de 1979, lo hizo con un conjunto de compañeros veteranos que se habían dedicado a otras actividades en la Facultad o el Hospital de Clínicas: David Sempol (Laboratorio y Escuela de Tecnología Médica), Walter Acosta Ferreira (Anatomía Patológica), y Aron Nowinski (Administración de Salud).

Hay dos hematólogos que le sucedieron a él en el estudio de las coagulopatías, según comenta: Ana María Otero Bosque y Ernesto Novoa Gregorio. (Aquí cuenta una anécdota de su concurso para Jefe de Hematología en el Hospital Policial, donde entró Novoa, con quien mantuvo una continua buena relación hasta el presente). Se habían anotado como veinte interesados y Novoa no se presentó, porque no se había enterado. Y cuando fue a tomar posesión del cargo, le enviaron a Ghigginno a hacer todos los ejercicios que hacían los militares y policías, 100 metros llanos, y todo. Pero luego de hacerlo todo, porque era joven, cuando fue a tomar posesión del cargo, le dijeron *“sabe que del ESMACO mandaron una orden que lo va a ocupar el Dr. Novoa”*.⁵ Lo cual no impidió que mantuviera a lo largo de su vida una excelente relación con este colega, a quien le obsequió uno de los libros más valiosos que él tenía.

Durante toda su vida Ghigginno no se peleó con nadie, ni nadie se peleó con él. Ghigginno había sido uno de los 32 docentes que renunciaron cuando el Golpe de Estado del 27 de junio de 1973. *“Del Laboratorio Central del Hospital de Clínicas sólo renunció él, nadie más”*, según recuerda. Su esposa le sugirió que se presentara a aquel concurso, para completar los ingresos, porque su padre había sido militar. Todavía no habían empezado con la clasificación en categorías “A”, “B” y “C”. Se anotó en aquel concurso, porque lo iban a echar. Después lo echaron efectivamente del otro cargo, en el Hospital de Clínicas.

En aquel tiempo era amigo del Dr. Ricardo Elena, que vivía cerca de la residencia donde se encuentra ahora Ghigginno, e iba a tomar mate con él. Por esa razón lo tenían vigilado; iba a estudiar a la casa de Jorge Bouton, en la Avda. Luis Alberto de Herrera. Un día le preguntó a éste porqué había tantos militares cerca de su casa, y le respondió que *“es por mí, no es por vos”*. Entonces lo citó a Ghigginno un día el Inspector Víctor Castiglioni, el director de Inteligencia y Enlace, de la Jefatura de Policía de Montevideo, y habló mucho con él. Finalmente, le dijo: *“Lo que tengo claro, que usted no es comunista, es anarquista. Pero es un anarquista romántico”*. Lo invitó tres veces a tomar el té, pero aunque no le gustaba el té, igual lo tomó. Le dijo como conclusión: *“Usted es un anarquista romántico, y no va a tirar un tiro”*.

Cuando ingresó a la Facultad, sostiene que el 90% de sus compañeros eran anarquistas, no eran comunistas. El disector de su grupo cuando entró a Facultad, era Oscar Guglielmone Pruzzo, y también estaba Hernán Parodi Samonati.

5 Ver fe de errata advertida por el Dr. José Ernesto Novoa Gregorio en pág. 143.

Después se dedicó a difundir la hematología por el interior, para poner al día la anticoagulación. Lo apoyó mucho Rhône-Poulenc, que le pagó un viaje a Roma.

Ha realizado más de cien trabajos y asistido a decenas de congresos.

Fue el primero que estudió las coagulopatías de consumo, con los ginecólogos. En el interior concurrió a todos lados, siempre en forma honoraria.

LOS MÁS IMPORTANTES HEMATÓLOGOS EXTRANJEROS

De los visitantes extranjeros el último que vino fue Pietro De Nicola, el italiano, autor de un libro (Baserga y De Nicola, síndromes hemorrágicos o *Enfermedades hemorrágicas*).⁶ Luego Ghiggino fue invitado a Roma, y estuvo diez días haciendo un cursillo en el Ospedale Umberto Primo, donde Baserga era el Profesor Director y De Nicola era el jefe de laboratorio. Fue el último de los visitantes extranjeros que trajo Bennati. Seegers en 1957, Rosemary Biggs en 1960 y el último que vino fue Pietro De Nicola, que bailó varios tangos en el departamento de él; entonces bailaba con Ruth Vilanova, Margarita García Rizzo, Elvira Gossio de Schettini. Él era un gran tanguero (Ghiggino) por lo cual, ante el deseo de bailar tango de De Nicola, lo invitó a una reunión en su casa.

Martha Nese hizo una historia de la Hematología en el Uruguay, a partir que se hizo la Cátedra.⁷ *Ghiggino estuvo de honorario durante dos años, porque los cargos de Agregado los quería De Bellis.*

Ghiggino estuvo integrando luego de la Dictadura (1973 – 1985) el tribunal internacional que se constituyó para seleccionar al profesor Grado 5 de Hematología, al que compitieron Roberto De Bellis y Enrique Bótega. Fue nombrado por la Facultad de Medicina, junto a Ignacio Miguel Musé, profesor Grado 5 de Oncología Médica y cinco argentinos. Hasta ahí era Ghiggino el único hematólogo que existía; Paseyro hacía citología.

Fue el primer Presidente de la Sociedad de Hemostasis y Trombosis; eran entonces seis o siete. Ana María Otero Bosque fue presidenta después. Hubo un congreso en Punta del Este en 1992. En 1983 el primer congreso de Hemostasis y Trombosis lo hizo él.

Fue fundador de la Sociedad Argentina de Hematología y también de la Asociación Médica Latinoamericana con sede en la Argentina. Recibió el título de Maestro de la Medicina, *“uno de los cinco que fueron designados en Uruguay”*, según él.

6 BASERGA, A., DE NICOLA, P.: Le malattie emorragiche. Prefazione del prof. Paolo Introzzi – Milano. 1950 - in 8° - - pp.XXXV + 964. Existe una traducción al castellano: *Enfermedades hemorrágicas*, Librería Científica Vallardi, 1952.

7 NESE-Ravazzani, Martha: Historia de la Hematología en Uruguay. *Rev Hematol Mex* 2012; 13(3); 114-138.



Trae recuerdos de los profesores agregados de Fisiología: Caldeyro, Mazze-lla y Vignolo; el primero era el más brillante, que murió de diabetes. Cuando Bennati se jubiló, Ghiggino pasó a Docente Libre, para lo cual hizo una mono-grafía “*El sistema antitrombínico sanguíneo, su importancia en el mantenimiento del balance hemostático del organismo*” (1967).

Expresa que no fue el mejor, sino el único dedicado a las coagulopatías, porque quien le sucedió después fue Ana María Otero.

La conversación deriva para Alfredo Pavlovsky, en Buenos Aires, que ha-cía hematología y su hijo Miguel que hacía coagulación. Se comenta que estuvo aquí el otro hijo, Santiago, dando una conferencia por 1974, invitado por Guillermo Dighiero. (No pudo conseguir las imágenes que tenía de sus visitas al servicio de Pavlovsky en Buenos Aires). Alfredo Pavlovsky era el jefe de todo, quien se ocupaba de tratar a los pacientes leucémicos, en la clínica que tenía en la misma sede de la Academia Nacional de Medicina, en el centro de investigaciones que había allí montado y que todavía subsiste en la planta baja del mismo edificio. “*Pavlovsky fue un gran amigo, y Bennati, más que un buen amigo, un padre para mí*”, valora Ghiggino.

Preguntado por qué se dice que Bennati no manejaba su auto, que con-ducía su esposa, relata que él lo llevaba en aquel automóvil Renault 1950, cuando vivía en Soriano y Vázquez, en la esquina, una casa de tres pisos. Lo iba a buscar su esposa cuando Ghiggino no estaba. Y le gustaba que lo llevara, porque él escuchaba tangos (evoca y recita “*Sur, paredón y después...*”).

Se hizo habitual llevarlo cuando él entró a la Facultad, y le gustó, golpeaba el techo, y preguntaba, “¿No se puede tocar otra vez?” “No, es la radio, no se puede pasar otra vez”. Los agregados me decían “Lo que te perdiste por no aparecer antes, la hija de Bennati. Te hacía casar con ella. Era ingeniera y se casó con otro ingeniero. Juntos hicieron el primer “rascacielos” de Montevideo, que está frente a la Puerta de la Ciudadela. “Ella me dijo que se denominaba “rascacielos” porque tiene una estructura que se mueve con el viento, y “rasca” el cielo”. Se refiere al Edificio Ciudadela, un gran edificio “pantalla”.

El Ing. Pedro Hetzel, el esposo de la Ingeniera Colette Bennati, era brillante, afirma Ghiggino.

Ghiggino y su esposa iban a saludar a los esposos Bennati por Navidad.

Afirma que la esposa de Bennati era una mujer de modales secos, y muy asquerosa con éste. Teniendo tres pisos en la casa, el cuarto de él era el garaje, donde había puesto moquette y todos sus libros. Esa era su habitación; la noche de Navidad, no, comían en el comedor. Tenían un ascensor (un montacargas) que iba de la cocina al comedor, pero no había ascensor para la gente. Madame Bennati, como le decíamos, era muy poco simpática con el esposo; no así con Ghiggino, a quien trataba con deferencia.

En el libro de Sznajder hay una foto del grupo de Anatomía, donde están disecando. Eran muy amigos desde la infancia, a tal punto, que se cambiaban las revistas: Ghiggino compraba el “Rataplán” y Sznajder “El Tiby” y después de dos días, las intercambiaban. Muy amigo, estudiaron juntos. Es un año mayor que Carlos. Quería progresar, y acá no podía; le dijo “*Carlitos, me voy a Estados Unidos*”.⁸

LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Volviendo al tema de la coagulación, cuando Ghiggino comenzó a trabajar, no había en Uruguay factores o reactivos disponibles para dosificar, o para administrar; no se habían descubierto. Se explaya en los grupos de factores: los clásicos de Morawitz, cuyo libro le regaló al “flaco” Novoa. El libro donde describió la coagulación por vez primera, en 1905, y que sigue vigente: fibrinógeno, calcio, tromboplastina, protrombina; luego se agregaron los ocho nuevos; el V, VII, VIII, IX, X, XI, XII y XIII. Casi todos son antihemofílicos, y el V que es del grupo protrombínico, el primero que se descubrió en 1946. En Uruguay Ghiggino lo describió cinco años después, en 1951. Él luchó para hacer los reactivos. *No había más que tromboplastina, que se elaboraba con cerebro de conejo, que iban a buscar a la Feria de Tristán Narvaja con Lorenzo Peri, de muy jóvenes. Ellos elaboraban la tromboplastina para vender a los laboratorios. De ahí comenzó su trabajo. Martínez Prado era el que más le compraba, también Castro-Gherardi y Giannetto-Prunell. Había pocos laboratorios, que eran contratados por el CASMÚ. Luego se abrieron una cantidad más. Estaban en otro laboratorio Nelly Temesio con la Dra. Mary Ramos y con la Dra. María Angélica Dell’Oca de Fernández, esposa de Fernández Chapella.*

8 SZNAJDER, Jaime: Ciudadano de tres mundos, Montevideo, Dos Puntos, 1999.

Actualmente los reactivos para dosificar factores se adquieren comercialmente y se producen industrialmente. Pero en aquel tiempo había que prepararlos artesanalmente.

Lorenzo Peri estuvo junto a Ghiggino en el laboratorio particular; después Fattoruso le ofreció el laboratorio de él, porque se iba para el CASMU, y Peri con Sima Feldman fueron los que continuaron con el laboratorio que había iniciado Fattoruso en Avenida Italia y Albo, en el piso alto de la Clínica Electro-Radiológica que primero fue de Federico García Capurro y luego de Manuel Nuchowich.

Heriberto Delfino estaba con David Sempol y con el “lindo” Risso, en la calle Soriano. Todos hicieron cooperativas, pero Ghiggino, en vez de ir a ese, estuvo con Bennati.

Bennati tenía una estancia en Rocha, más allá de Castillos, y Ghiggino dice que lo llevaba en su Renault 1950. *“Dice la gente que una paciente francesa le había regalado la estancia, porque le había salvado la vida”.*

“Pensar que Bennati murió en el garaje, sin atención médica, porque no quiso ir nadie de un sanatorio mutual cercano, porque no era socio. Fueron Ghiggino y José Glaussius a verlo, pero ya estaba fallecido”. También fue Glaussius muy amigo de Bennati; después tuvo una clínica de oncología y radioterapia con Miguel Ángel Sica.

MÁS SOBRE LOS ESTUDIOS DE HEMATOLOGÍA

Después de descubrir los primeros casos de Factor V, en diez años encontraron todos los otros.

En Buenos Aires aprendió a separar el Factor VIII del Factor IX, llamado hemofilia “B” o enfermedad de Christmas. Para los bancos de sangre fue un gran adelanto.

De Bellis fue jefe de la Sección Hematología en el Laboratorio Central del CASMU, cuando llamaron a concurso; lo que Carlos W. Ghiggino era en el Clínicas, aquel fue en el CASMU. Ghiggino no se presentó, porque con el gobierno militar no lo iban a admitir. Luego lo llamó Fattoruso para que hiciera citología. Había dos únicos citólogos: Paseyro y Ghiggino. En el Maciel estaba Ezequiel Núñez Martínez, que era citólogo, no hematólogo. Ghiggino estuvo en el Hospital Pasteur, como encargado de la sección especializada en Hematología del Laboratorio de ese hospital. *Todos los cargos que tenían por nombre Hematología, él los ganó, todos. El Hospital Pereira Rossell también.* Las clínicas ginecotológicas eran la fuente de las coagulopatías de consumo e hiperfibrinólisis. Estaba con Polto y Bozzolo. Se pasaba en los ateneos, aun cuando en la clínica estaban atendiendo los auxiliares de laboratorio. Allí Ghiggino puso en marcha todas las técnicas, incluyendo el fibrinógeno, test de lisis, para estudiar la fibrinólisis y el consumo.

Cambió la determinación de las coagulopatías: de la primera fase, la hemofilia, de la segunda fase con formación de fibrina, el tiempo de protrombina y el fibrinógeno; el complejo protrombínico: los factores V, VII, X y la

protrombina. El tiempo de protrombina cambió de nombre, lo correcto es llamarle tiempo del complejo protrombina, o *tiempo de Quick*.

Insiste en resaltar que, cuando daba clase, clasificaba las coagulopatías en: 1) por carencia, 2) por anticoagulantes, 3) por hiperfibrinólisis y 4) por consumo. Así es lo que sirve para el tratamiento. Las por carencia, son la hemofilia; las por anticoagulantes, descubrió el primer caso en el Uruguay junto con Jorge Torres, que le envió el paciente para que lo estudiara y recuerda la publicación. La llamaron hemofilia por anticoagulantes, factor VIII, tratado con inmunosupresores. A veces hay carencias aisladas del factor V, y no hay hemofilia. Pero cabe recordar que las hemofilias eran tres: el factor IX o Christmas, la hemofilia B, el factor VIII, y el factor XI, aunque tiene mucha diferencia, se llamaba PTA o enfermedad de Rosenthal, o la tercera hemofilia. Ese factor es diferente a los otros dos, porque ese no se hereda ligado al sexo, es autosómico pero no ligado al sexo: hay hombres y mujeres. Hay una, la enfermedad de Aragon, que no da síndrome hemorrágico, por lo cual no lo pone en sus trabajos, porque no da síntomas. Todavía lo están estudiando: da tiempo de coagulación largo, como la hemofilia, y entonces lo llaman hemofilia sin hemofilia. Él vio un corredor de autos en Colonia, que la tenía, y lo estudió. El factor XII, de Hageman. *Por inhibidores descubrió un caso en 100 años, un caso con Jorge Torres. Y todo el mundo estaba asustado, porque se ve en pacientes con hemofilia tratados con drogas antihemofílicas, que hacen rechazo y autoanticuerpos. Esta enferma no había recibido factor VIII nunca, de modo que era auténtica enfermedad de déficit inmunológico del factor VIII.*

Los hemofílicos se trataban bien cuando Beltrán todavía no era el jefe del Banco de Sangre (el Servicio de Sangre y Plasma de la Facultad de Medicina, antes que se inaugurara el Hospital de Clínicas), estaba Dinor Invernizzi y Ghiggino era honorario; se hacía el TGT, tiempo de generación de trombo-plastina, que es una técnica de Rosemary Biggs, que permite separar las dos hemofilias.

En la época de Invernizzi, al final, separó a los hemofílicos, que tuvieron suerte, dice, con él, porque pudieron separarse, porque el factor IX marcha bien con sangre vieja y evolucionarían bien con suero.

En las hiperfibrinólisis, había algunos casos que tenían bajas las plaquetas, y otros no. Vio que estaban bajos el factor V y el factor VIII, que se llaman los factores lábiles; no, estaban bajas la protrombina y las plaquetas, ahora lo recuerda bien. En algunas fibrinólisis, por eso los primeros trabajos los llamó síndrome de desfibrinación, no les llamó hiperfibrinólisis ni coagulopatía de consumo. Porque no estaba seguro bien de lo que era. Después se utilizó el término “síndrome proteolítico primario”, cuando es hiperfibrinólisis nada más, y síndrome de coagulopatía de consumo, que en casi todos los casos tenía una proteólisis reactiva. Esos enfermos, en la primera etapa, cuando él inició su trabajo, todo lo englobaban como fibrinólisis.

Por 1950 hizo una monografía, un trabajo sobre anticoagulantes, cuando era docente honorario.

Con referencia a Julio C. Beltrán, que dirigió el Banco de Sangre del Hospital de Clínicas, y el Sanatorio 3 del CASMU, afirma Ghiggino, *que era el único que trataba a los hemofílicos, para quien elaboraba Factor VIII.*

En el Clínicas, el laboratorio tenía la sección bioquímica y la sección microbiología, al principio; luego se incluyó hematología y más tarde coagulación. Había cuatro secciones; la de hematología tenía dos reparticiones: una de citología y otra de coagulación. Allí se ganó la vida con Paseyro, haciendo punciones. Si el paciente era privado, no les cobraba nada. Hacía las crisis sanguíneas especializadas; se hacía el tiempo de protrombina, nada más. Agregó el test de lisis de las euglobulinas, el KPTT, el tiempo parcial de tromboplastina. Los últimos factores le costaron un poco.

EL CONOCIMIENTO DE PEDRO PASEYRO

A Paseyro lo conoció cuando hizo la rotación como estudiante por el Servicio de Piaggio Blanco, hasta su muerte. Luego de Fisiología, ganó el cargo de hematólogo del Hospital Pasteur, muchos años, porque no había otro cargo. En ese momento Paseyro estaba en el Servicio de Endocrinología, atendía a los bocios, nada más, haciendo la punción para estudio citológico con aguja fina. *Él le regalaba los cargos a Ghiggino*, porque le tenía confianza. Por eso le sugirió que fuera a IMPASA, porque se había inaugurado, precisaban un citólogo y él no quería ir, *“tenés que ir vos, me decía, e iba yo.”* A Ghiggino nadie lo conocía, al principio, como citólogo. Después llegó una epidemia de fiebre tifoidea, por problemas de las cañerías de distribución de agua del Hospital, y debió abandonarse por mucho tiempo el Pasteur; entonces los profesionales podían elegir a qué hospital iban. Él eligió el Pereira Rossell, porque estaban en el apogeo de las coagulopatías por inhibidores. Se descubrió un caso en cien años, con Torres.

Bennati, hablando con el director del Laboratorio del Clínicas, Washington Escarón preguntó por qué no había hematólogo, y él tenía una sección en Fisiología. Así crearon la sección hematología en el Laboratorio Central.

En 1952 entró como Fellow, después fue Auxiliar, y luego fue Ayudante de Investigación contratado.

El examen de crisis sanguínea, hasta que él apareció, era el tiempo de coagulación y sangría, el tiempo de protrombina, y el recuento de plaquetas, que se contaban cuantas plaquetas habían por glóbulos rojos, un trabajo bárbaro, y además la lámina. Ghiggino agregó todo lo demás.

Paseyro tenía un laboratorio en la calle Lavalleja, detrás del LAVA; había otros médicos que atendían en el mismo edificio o local. Estaba la hermana de Estable, química y Paseyro. No existían los auxiliares. Después Paseyro me llevó al laboratorio de él. Ahí aprendió bien la citología. Al principio no había citólogos, después aparecieron.

Ghiggino llegó a Grado 4 en el Laboratorio Central.

ALUMNOS Y COLABORADORES

Entre sus alumnos destaca a Carlos Seré, Guillermo Dighiero, José Ernesto Novoa, y en alguna medida a Hugo Villar, que en un tiempo fue a aprender citología al Laboratorio del Hospital de Clínicas y a Alberto Morelli Mackinnon, que luego abordó algún aspecto de las hemopatías.

Entre sus colaboradores recuerda con mucho afecto a Margarita García Rizzo, Elvira Gossio, Cecilia Guillermo – que fue su colaboradora directa en Impasa y quien le cubría en sus licencias -. Y de manera especial menciona a Elsa Martínez y Primavera Cotelo, hija de don Roberto Cotelo, un legendario administrador general del Casmu y destacado anarquista que viajó a Barcelona a la Guerra de España con Virgilio Bottero y José Bernardino Gomensoro.

PRESENCIA DE GHIGGINO EN PUNTA DEL ESTE

En Punta del Este Ghiggino tuvo una casa en la avenida Córdoba, muy linda, lejos del centro, en lo que se llamaba “Reserva del Este”, entre Cantegril y Maldonado. Eran dos terrenos, que los compró muy en cuenta, a un argentino. La casa se llamaba “Green Park”, enfrente vivía un oculista muy famoso allá, Javier Mondueri, con quien tuvo muy buena relación, que luego compró la casa de al lado. Estuvo más tarde frente a la plaza de Punta del Este. Después se fue mudando al centro, y por último a un apartamento más lujoso, muy pequeño, con piscina, pero lo regaló a su hija cuando falleció su esposa, en “Torre Cristal” a cinco cuadras de Gorlero, hacia el este, próximo al “Opus Alpha”.

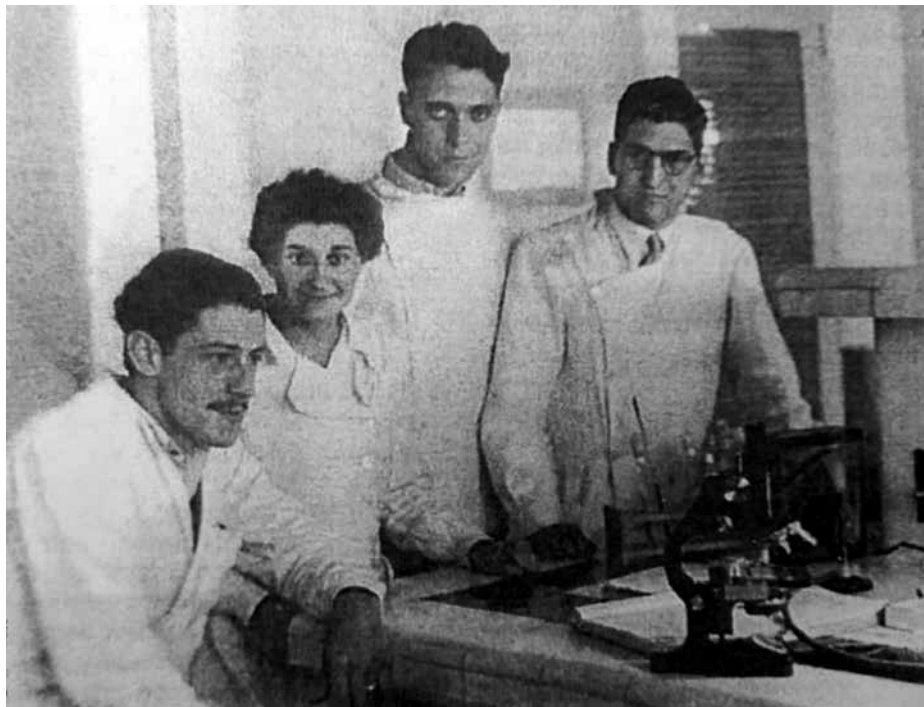
* * *

EN EL DIARIO “EL TELÉGRAFO” DE PAYSANDÚ

El diario “*El Telégrafo*” de Paysandú, en setiembre de 2004 publicó un suplemento titulado *Quinto día*, donde dedicó dos páginas a Ghiggino. Se transcribe lo publicado:

Pasión por la medicina

Como tantos jóvenes sanduceros, se fue a la capital a estudiar. Su capacidad y dedicación le permitieron obtener cuatro posgrados y el título honorífico de Maestro de la Medicina Latinoamericana. Además, fue uno de los promotores y creadores del posgrado de Hematología Clínica, en 1979. Hoy, con 75 años, el doctor Carlos Ghiggino Bruno habla sobre sus logros académicos y profesionales. Una persona sencilla y gentil, que no se considera inteligente sino un estudioso, y cuyo hobby es estudiar medicina.



Carlos Ghiggin junto a Vera Vornicow, Rodolfo Cora y Carlos Stagno, en momentos que cursaban tercer año de Medicina, en octubre de 1950.

En 1948 Carlos Ghiggin Bruno (75) se fue a Montevideo a estudiar Medicina. Sin embargo, hizo mucho más que eso. Hoy es poseedor de cuatro títulos de posgrado: Hematólogo Clínico, Hemoterapeuta, Laboratorista y Especialista en Farmacodinamia y Terapéutica. Está casado con Doris Pereira, es padre de dos hijos y abuelo de dos nietos.

Recuerda con cariño aquellos días de estudiante. “El doctor (Carlos) Stagno era compañero de pensionado. Cuando fui a estudiar a Montevideo, fui al Maturana, al pensionado de los Salesianos. Ahí estaban los hermanos Burjel, pero ellos eran más adelantados, y Stagno que era de mi generación”, dice Ghiggin. Destaca que Stagno “era un gran estudioso. Era súper aplicado. Siempre estaba primero en todo”.

Y no era fácil. “Era una época de estudio intensísimo. Entre los (futuros) médicos que residían en el Maturana estaba Escipión Oliveira, un médico muy famoso que se fue a vivir a Santo Domingo y que lamentablemente falleció en el extranjero. Nosotros con Stagno empezábamos a estudiar a las 5 o 6 de la mañana. Pero a esa hora, Escipión Oliveira ya andaba pasando por el jardín repitiendo los temas que estudiaba. Ahí todo era estudio. Además, era un pensionado que se cerraba a las 20. Ahí nadie podía ir a perder tiempo paseando”.

Reitera que la vida en el Maturana estaba centrada en el estudio, “excepto el domingo que teníamos libre, pero solo durante el día. De los padres salesianos tengo un grato recuerdo, eran todos amigos míos. El jefe del pensionado en ese momento era el padre Mondelli, que era un tipo excepcional”, recuerda.

Muy satisfecho por sus logros académicos afirma que “a mí, por suerte, siempre me fue bien en la vida. Siempre tuve lo que quise. Sobre todo en materia académica, porque siempre fui un gran estudioso, súper estudioso. Tengo nietos que me han dicho que no van a seguir Medicina porque me han visto estudiar día y noche, desde las 5 de la mañana, toda la vida. Feriados y todo”, se enorgullece Ghiggino y cuenta que en poco tiempo llegó a ser hematólogo de diez instituciones, pero entonces “era joven y trabajaba 20 horas por día”.

RECUERDOS DE NIÑEZ Y JUVENTUD

El doctor Ghiggino tiene recuerdos “excepcionales” de su vida en Paysandú. “Hice la Primaria en la Escuela 6. Alcancé a ir medio año al Liceo viejo, que funcionaba donde hoy es Casa de Cultura. Después fui al Liceo 1”, dijo.

Allí conoció a Doris “Rubita” Pereira, con quien se casó a los 22 años, siendo estudiante. “Ella hizo el liceo en Paysandú y ahí nos conocimos. Además de hacer el liceo juntos, vivíamos en el mismo barrio: yo en Misiones e Ituzaingó, y ella en Sarandí e Independencia”, añadió.

Entre los recuerdos surgen los nombres de algunos amigos, como César Adolfo Casaretto, Mario Talamás y Luis Alberto Estévez, de los años escolares; y Manuel “Pico” Piaggio, Raúl Nan, Jacobo Lijtenstein, Omar Dolz, “Pepino” Majó, Carlos Stagno y Jaime Sznajder, de la Secundaria.

Recuerda su gran amistad con Manuel Piaggio. “La madre de “Pico”, en épocas de exámenes, me llevaba a vivir a la casa de ellos para que hiciera estudiar a “Pico”. Estudiábamos día y noche. Los paseos eran mínimos”, dijo entre risas.

CREACIÓN DEL POSGRADO

Junto a los doctores Roberto De Bellis y Martha Nese, Ghiggino impulsó la creación del posgrado de Hematología Clínica en octubre de 1979.

“La especialidad de Médico Hematólogo la creamos nosotros. La doctora Nese, el doctor De Bellis y yo fuimos creadores de la especialidad, entre el 79 y 80. Juntamos a todos los médicos que, como yo, hacían parte de la hematología, formamos un núcleo de médicos, hicimos un curso de posgrado en el que éramos nosotros los profesores, y a la vez logramos que la Facultad de Medicina aprobara la especialidad y la cátedra. Eso fue la época del profesor Anavitarte, decano de la Facultad en ese momento, que nos aprobó la creación de la especialidad. Creo que lo más importante que hice en mi vida,

junto a otros colegas, fue fomentar la creación de una especialidad médica que acá no existía”, asegura.

También tuvo un importante desempeño como profesor de la Facultad de Medicina. “Desarrollé mi actividad como docente en la Facultad en tres departamentos: primero en Fisiología, después pasé a Laboratorio Clínico y después a Hematología Clínica. Y después me jubilé, porque la carrera docente en la Facultad de Medicina se termina a los 65 años. Igualmente seguí con mi trabajo en varios lados”, explica el médico sanducero.

MAESTRO DE LA MEDICINA LATINOAMERICANA

En diciembre de 1992 la Asociación Médica Latinoamericana le entregó el título honorífico “Maestro de la Medicina Latinoamericana”, por su prolongada actuación en el desarrollo de la Hematología Clínica y la creación de la especialidad en Uruguay.

“Hay cinco o seis médicos en el país que tienen este título, otorgado por la Asociación Médica Latinoamericana”, explica. A Ghigginio le fue entregado en 1992, en la Academia de Medicina de Buenos Aires. “Era un título para todos los médicos que había promovido de manera especial su especialidad en su país y que había trascendido eso a toda Latinoamérica”, dice.

De su extensa actividad académica como hematólogo, citó algunos hechos considerados de mayor importancia, como la presidencia en octubre de 1983 del Primer Congreso Internacional de Hemostasis y Trombosis realizado en Uruguay. También fue vicepresidente del Congreso de Hematología del MERCOSUR (HEMOSUR), efectuado en Punta del Este en 1998.

En su extensa vida académica participó en unos 200 congresos de su especialidad en Estados Unidos, Europa y Latinoamérica, pero merece especial mención la pasantía que realizó en el Instituto de Hematología de la Universidad de Roma, en 1990.

El doctor Ghigginio fue nombrado representante en Uruguay y consultor del grupo CLATH (sociedad científica para el desarrollo y estudio de los estados tromboembólicos), creado en México en 1980. También, y durante muchos años, representó al país en la Sociedad Internacional de Hematología.

AÚN ATIENDE EN PAYSANDÚ

Ghigginio ha sido, por más de 20 años, médico hematólogo honorario del Hospital Escuela del Litoral. Actualmente es hematólogo coordinador de COMEPA, a la cual ingresó en 1970. “Hasta hace seis o siete años fui el único hematólogo en Paysandú, aún viviendo en Montevideo. Me la pasaba viajando. Hace seis o siete años se me nombró coordinador, ya no era el único. Están las doctoras (Graciela) Testa y (Cristina) Palermo, dos hematólogas jóvenes que forman conmigo el equipo de hematólogos de COMEPA”, comentó.

Aunque no tiene ganas de jubilarse, proyecta hacerlo en el correr del año próximo. “Una cosa son las ganas y otra cosa es la vida. Me siento muy cómodo, muy sano, y tan capaz como hace 20 años”, afirma el reconocido profesional sanducero.

UN ESTUDIOSO

Carlos Ghigginio no se considera inteligente, sino estudioso. “No soy inteligente, soy un estudioso. Toda la vida lo he sido. Todavía estudio: me despierto a las 5 o 6 de la mañana y me pongo a estudiar. Leo medicina. Soy un entusiasta de la medicina. Para mí la medicina es algo fabuloso, y ahora que se ha avanzado tanto, más aún. Cuando yo empecé a estudiarla, los conocimientos eran mucho menores. Ahora la medicina se amplificó por cien. Antes era todo examen clínico, nada más; ahora hay miles de exámenes especializados para ayudar a un paciente. Precisamente, en mi especialidad es donde los exámenes especializados, denominados paraclínicos, son más”, se entusiasma.

Afirma que no le resta nada por hacer en su vida. Sin embargo, dejar de estudiar no está en sus planes. “Mientras esté sano y me sienta bien, voy a seguir estudiando medicina en mi especialidad, porque es lo que me gusta. Es mi *hobby*. Recibo tres o cuatro revistas extranjeras de la especialidad, y ese es mi material de lectura. La medicina es apasionante en el sentido de que jamás uno se aburre de ser médico, siempre tiene que estar estudiando. Estar al día requiere un estudio permanente”.

Sostiene que el médico tiene que hacer del estudio de la medicina su afición. “No debe pensar en hacer otras cosas que le ocupen mucho tiempo. El *hobby* tiene que ser el propio estudio de la medicina”, insiste.

* * *

ALGUNAS DE LAS PUBLICACIONES DE CARLOS W. GHIGGINO

Seguidamente se consignan algunas de las publicaciones más importantes de la producción de Carlos W. Ghigginio.

Tal vez su primer trabajo científico sea una monografía elaborada en 1950 titulada “Anticoagulantes”, un mecanografiado de 18 páginas, formato oficio, que hizo para el Departamento de Hemoterapia (Servicio de Sangre y Plasma de la Facultad de Medicina). En su introducción señala:

“No podemos entrar en el tema de anticoagulantes sin antes recordar los hechos fundamentales de la teoría actual de la coagulación de la sangre. El Esquema clásico de Morawitz (1905) consideraba el proceso bioquímico de la coagulación en dos fases. En la primera se activaba la protrombina plasmática en trombina como consecuencia de la acción de dos factores, el calcio iónico (que se encuentra normalmente en la sangre) y la tromboplastina (lipoproteí-

na liberada por los tejidos y las plaquetas). En la segunda fase, la trombina formada actúa sobre el fibrinógeno (otra proteína plasmática) y lo transforma en fibrina, la que disponiéndose en forma de red, aprisiona los elementos formes sanguíneos, para formar el coágulo.”

En 1953 publica con D. Bennati *Algunos “tests” de la coagulación sanguínea durante la anemia experimental por fenilhidrazina.*⁹

En el resumen, consignan los autores:

Se ha estudiado el comportamiento de *algunos tests de la coagulación sanguínea durante la anemia experimental por fenilhidrazina.*

Los resultados positivos más llamativos fueron: 1) Acortamiento del tiempo de coagulación del plasma recalcificado; 2) disminución de la protrombina residual del suero; 3) aparición de trombocitos gigantes en la sangre periférica; 4) aumento de la retracilidad del coágulo.

En la interpretación de estos resultados hemos considerado que el aumento de la destrucción globular provocado por la fenilhidrazina puede alterar la coagulabilidad sanguínea por un doble mecanismo: 1) por la vía del aumento de la retracilidad del coágulo, debido a la disminución del volumen globular total, lo que aumentaría la absorción de la trombina del suero por la fibrina del coágulo; 2) por la probable relación causal entre una alteración de la funcionalidad de la médula ósea ante la súbita disminución de glóbulos rojos, y la puesta en circulación de plaquetas inmaduras (megatrombocitos), particularmente aglutinables. Por una u otra vía se podría acelerar el ciclo trombinogénico, con el consiguiente acortamiento del tiempo de recalcificación y el mayor consumo de protrombina. Por otra parte, el mantenimiento del tiempo de protrombina del plasma (tiempo de Quick) normal, durante todo el experimento, no descarta una posible disminución en la protrombinogénesis, la cual sería debida a la presumible acción tóxica de la fenilhidrazina sobre el hígado, esto contribuiría a explicar el marcado descenso de la protrombina residual sérica.

En 1960 participa en una publicación realizada por la 3ª Clínica Quirúrgica y el Instituto de Fisiología, titulada *Anticoagulantes en Cirugía.*¹⁰ Allí publica con W. Venturino *Uso y control de los anticoagulantes.*

En su resumen, establecen:

- 1) Se dan las bases en que se apoya el uso clínico de las drogas anticoagulantes.

9 BENNATI, D., GHIGGINO, C.W.: Algunos “tests” de la coagulación sanguínea durante la anemia experimental por fenilhidrazina, presentado en la Sociedad de Biología de Montevideo el 29 de diciembre de 1953. *Archivos de la Sociedad de Biología de Montevideo*, Vol. XX, No. 4, 1953, pp. 187 – 197.

10 LARGHERO, P., BENNATI, D., VENTURINO, W., GHIGGINO, W., DELFINO, H., CAZABAN PEROSSIO, L. A., ETCHEVERRIA, P.: Anticoagulantes en Cirugía, con un apéndice sobre uso de fibrinolíticos. Imprenta Rosgal, 1960, 110 páginas; pp. 47 – 68. El mismo trabajo fue publicado en el Tomo II del X Congreso Uruguayo de Cirugía, realizado del 9 al 11 de diciembre de 1959, págs. 215 a 285.

- 2) Se resume la acción de los dos grandes grupos de drogas y de acuerdo con ello cómo actuarían en la trombosis.
- 3) Se estudia el manejo de los anticoagulantes basado en el tiempo de coagulación para la heparina y en el tiempo de protrombina para las cumarinas y afines.
- 4) Se expone el criterio general que seguimos para la administración de las drogas en cirugía.
- 5) Se estudia el uso clínico en cirugía relacionado con los demás medios que se disponen para combatir la enfermedad tromboembólica.

En 1963 – 1964 se publica *Heparinemia endógena y sensibilidad a la heparina en pacientes arterioescleróticos*.¹¹

En su resumen exponen:

Se estudia las modificaciones de la actividad lítica del plasma durante el shock peptónico, empleando el test de lisis de la euglobulina. Se comprueba que el tiempo de lisis se acorta rápidamente, alcanzando su máximo a los 10 minutos de inyectada la peptona, siendo este aumento de la actividad lítica relativamente fugaz, ya que prácticamente desaparece a la media hora de administrada la peptona. Se comprueba, además, que este aumento de la lisis es de naturaleza enzimática, ya que es inhibido por el Iniprol.

También se observa que esta enzima proteolítica bloquea en gran parte el alargamiento del tiempo de coagulación que acompaña al estado de shock peptónico. Esto podría deberse a la inhibición de la lisis de otros factores de la coagulación, hipótesis que deberá ser confirmada con datos adicionales.

En 1962, en el libro de homenaje a García Otero, ya citado, se publica *Deficiencia aislada del Factor V (Sistemática para el diagnóstico de un trastorno de la coagulación). A propósito del primer caso de parahemofilia estudiado en el Uruguay*.¹²

En el resumen establecen:

Se relata un caso de deficiencia aislada, aparentemente congénita, de Factor V; primer caso de parahemofilia estudiado en nuestro medio.

A propósito del mismo se hace una revisión de la casuística de esta enfermedad y se relatan sus características clínicas y genéticas.

Se hace una breve puesta al día de las propiedades y fisiología del Factor V, recalándose además las características del defecto de la coagulación provocado por la deficiencia aislada de este factor.

Se insiste en la sistemática para el diagnóstico de laboratorio de un defecto de la hemostasis.

11 BENNATI, D., GHIGGINO, C.W., GARCÍA-RIZZO, M.: Heparinemia endógena y sensibilidad a la heparina en pacientes arterioescleróticos. *Archivos de la Sociedad de Biología de Montevideo*, Vol. XXVI, 1963 – 1964, pp. 16 – 25.

12 BENNATI, D., DELFINO, H., GARCÍA-RIZZO, M., GHIGGINO, C.W.: Deficiencia aislada del Factor V. Libro de homenaje al Prof. Dr. Julio C. García Otero, 1962, pp. 103 – 114.

En base al test de generación de la tromboplastina se aportan algunos datos referentes al factor plaquetario 1 (factor acelerador de la conversión de la protrombina) y su relación con el Factor V del plasma.

En 1967 presenta una monografía titulada *El sistema antitrombínico sanguíneo. Su importancia en el mantenimiento del balance hemostático del organismo*.¹³

En su introducción, el autor detalla:

En el esquema clásico de la coagulación no figura ningún anticoagulante y por ende no aparece la palabra antitrombina. Morawitz sintetiza los conceptos del siglo pasado sobre el mecanismo de la coagulación y considera la inactivación de la trombina como un hecho fisiológico, aunque desconoce la naturaleza de esta inactivación. Pocos años después de la aparición de la monografía de Morawitz, Howell demuestra por primera vez que en el plasma de los mamíferos existe normalmente una antitrombina cuya función sería la de mantener el estado fluido de la sangre. Desde la histórica publicación de este autor hasta la fecha han aparecido gran cantidad de trabajos relacionados con la inactivación de la trombina una vez producida la coagulación. Se ha demostrado así que los mecanismos responsables de la fase de decrecimiento de la típica curva de generación e inactivación de la trombina del suero son muchos y de variada naturaleza; por eso, en sentido genérico el término antitrombina es muy amplio e involucra todas las actividades biológicas que de algún modo contribuyen a la desaparición de la trombina del suero, una vez producida la fibrinoformación. En base a esta definición conceptual y siguiendo la nomenclatura de la escuela de Seegers, se han descrito hasta el presente seis antitrombinas, designadas con números romanos, y por lo menos dos actividades antitrombónicas más, no catalogadas todavía, en la nomenclatura internacional. Como consecuencia de lo antedicho, el capítulo de las antitrombinas es extenso y heterogéneo, por lo que a pesar de existir una vasta literatura sobre el mismo no hemos encontrado ninguna publicación que trate de sistematizar estos distintos efectos inhibidores, que por otra parte no han sido suficientemente jerarquizados como integrantes de la fisiología de la coagulación y en el mantenimiento del estado fluido sanguíneo. El estudio del sistema procoagulante ha dominado el campo de la experimentación sobre la coagulación, y desde la primitiva teoría de Howell que asignaba a la antitrombina un papel fundamental en el mantenimiento de la incoagulabilidad de la sangre dentro del sistema vascular, el estudio de los inhibidores de la coagulación ha quedado rezagado, quizá por no haberse dispuesto de productos purificados y por ser excepcionales los estados patológicos debidos a carencias de antitrombinas perfectamente establecidas. Como corolario de todo esto resulta que existe escasa información sobre la significación real del sistema antitrombínico y su integración con los sistemas coagulantes y fibrinolítico en el control del balance hemostático del organismo. En este trabajo, además de tratar de poner al día el conocimiento sobre las distintas antitrombinas, intentaremos sistematizarlas en coordinación con los dos sistemas últimamente mencionados.

13 GHIGGINO, C.W.: El sistema antitrombínico sanguíneo. Su importancia en el mantenimiento del balance hemostático del organismo, 1967, mecanografiado, 76 páginas.

En 1969 publica *Diagnóstico de laboratorio de los síndromes de desfibrinación*.¹⁴

En la presentación, el autor resume:

El estudio de los síndromes de desfibrinación, constituye uno de los problemas más difíciles de diagnóstico en el laboratorio clínico, debido, especialmente, a la compleja y variante alteración de los mecanismos hemostáticos durante su curso, y a la urgencia con que se plantea este estudio para resolver cuadros de extrema gravedad. Cuando no se disponía de medicación específica, el hacer el diagnóstico patogénico (coagulación intravascular y/o hiperfibrinólisis) de estos síndromes, constituía un problema de exclusivo interés científico, pero ahora tiene una importancia práctica fundamental. Si bien el estudio completo de este problema, por su complejidad, escapa a las posibilidades de un laboratorio clínico general, y aun, de un laboratorio de coagulación que no se dedique especialmente a este capítulo, desde el punto de vista práctico existen ciertos datos de laboratorio que pueden ser obtenidos rápidamente y que permiten llegar, en la gran mayoría de los casos, al diagnóstico de síndrome de desfibrinación y, a veces, al de la posible patogenia del mismo. Encarando el problema desde el punto de vista práctico, desarrollaremos el tema separadamente, según las posibilidades técnicas para resolver el diagnóstico en el momento de sospecharse esta complicación hematológica.

El mismo año 1969, en el mismo Congreso, aparece publicado *Patogenia de los síndromes de desfibrinación obstétricos*.¹⁵

En la conclusión resume:

Después de revisar los distintos mecanismos desfibrinantes posibles que pueden determinar la desfibrinación aguda obstétrica, surge la extrema complejidad del problema patogénico de estos síndromes hemorrágicos. No existen etiologías específicas para cada patogenia, y los mecanismos patogénicos se pueden asociar e incluso suceder durante un mismo cuadro obstétrico.

Por otra parte, como se ha recalcado, las extensas hemorragias por sí mismas pueden conducir a la coagulación intravascular difusa a través del estado de shock hemorrágico, cerrando el círculo vicioso que exacerba y perpetúa las mismas. De cualquier manera, el conocimiento de la patogenia de los síndromes de desfibrinación obstétricos, además de ser un capítulo de atractivo interés científico, es de fundamental interés práctico para instituir las medidas terapéuticas apropiadas en cada caso.

En 1973 publica a propósito de la Mesa Redonda sobre *Sarcomas de partes blandas. Clínica y tratamiento*, realizada en el 23° Congreso Uruguayo de Cirugía, su ponencia *Diagnóstico: la punción citológica*.¹⁶

14 GHIGGINO, C.W.: Diagnóstico de laboratorio de los síndromes de desfibrinación. *Quinto Congreso Uruguayo de Ginecología*, Tomo I, Montevideo, 1969, pp. 440 - 449.

15 GHIGGINO, C.W. Patogenia de los síndromes de desfibrinación obstétricos. *Quinto Congreso Uruguayo de Ginecología*, Tomo I, Montevideo, Uruguay, 1969, pp. 407 - 420.

16 GHIGGINO, C.W. Diagnóstico: La punción citológica. En Mesa Redonda Sarcomas de partes blandas. Clínica y tratamiento. 23° Congreso Uruguayo de Cirugía. *Cir del Uruguay*, V. 43, Suplemento No. 2; 35-64, 1973.

Describe allí las características del método, cómo se realiza la punción con aguja fina, cómo se colorean los frotis, la frecuencia relativa de las tumefacciones enviadas para estudio citológico, la contribución del método citológico en el diagnóstico de los sarcomas de partes blandas.

El mismo año publica *Estudio de la hemostasis en pacientes epilépticos tratados con drogas anticonvulsivantes*.¹⁷

En el resumen se dice:

Se estudia en 88 pacientes los efectos sobre la hemostasis de drogas anti-epilépticas (Difenil-hidantoina y Fenobarbital) usadas en dosis que oscilaron entre 100 y 400 mg, para la Fenilhidantoina, y 50 a 300 mg para el Fenobarbital. Los períodos de tiempo de administración de la droga oscilaron entre 1 a 33 años.

En el 35% de los pacientes estudiados se comprobaron alteraciones de uno o más tests de la hemostasis.

Las deficiencias más frecuentes fueron: hipofibrinogenemia (21.5%), aumento de actividad fibrinolítica (10%) y descenso del complejo protrombínico (9%).

Estas deficiencias, aunque relativamente frecuentes, fueron en todos los casos de grado moderado y prácticamente no llegaron, en los pacientes estudiados, a niveles críticos hemorragíparos.

Estadísticamente, no se comprobó una relación entre la dosis y el tiempo de administración de las drogas y las alteraciones hemostáticas.

Por eso se presume que las alteraciones de la hemostasis sean atribuibles a una sensibilidad individual de los pacientes frente a la droga, más que a un efecto iatrogénico específico de estas sobre los factores que intervienen en los mecanismos hemostáticos.

En 1975 aparece el artículo *Acción del Dipiridamol sobre las plaquetas en la diálisis extracorpórea*.¹⁸

Su resumen indica que:

En la circulación extracorpórea, y en especial en el circuito del Riñón Artificial, se ha demostrado que se produce adhesión plaquetaria y coagulación sobre las membranas. Este fenómeno se presenta a pesar de una heparinización efectiva.

Se estudió la acción del Dipiridamol (Persantin ® Boehringer) sobre este proceso comparando el recuento plaquetario en sangre pre y post-diálisis y los depósitos en la membrana de cuprofan, en 10 pacientes durante 18 hemodiálisis (grupo testigo) y en 5 pacientes durante 11 hemodiálisis con admi-

17 GERSTLE de PASQUET, E., GHIGGINO, C.W., TOLEDO, Shirley, TENZER, S.M. *Acta Neurol Latinoamer*, 1973, 19: 67-77.

18 CORIO, E., GHIGGINO, C., CAMPALANS, L.A., FERNÁNDEZ, A., MORELLI, A., LORENZO, M.E., HEUGUEROT, C. Acción del Dipiridamol sobre las plaquetas en la diálisis extracorpórea. *El Tórax*, Vol. XXIV, No. 2, junio 1975, pp. 105-108.

nistración de Dipiridamol. Un test de “t” para muestras independientes fue aplicado para la valoración estadística.

Los resultados obtenidos muestran que bajo la acción del Dipiridamol los descensos plaquetarios – post-diálisis – son significativamente menores y al mismo tiempo los depósitos plaquetarios en la membrana de diálisis están disminuidos.

En 1980 aparece un nuevo artículo titulado *Estudio de la actividad fibrinolítica en el puerperio normal*.¹⁹

En su resumen los autores exponen:

Se estudiaron 105 puérperas normales con promedio de 9,77 horas de puerperio y en las que se analizó:

PDF por la técnica de la estafilocagulasa (PDF Test Kit Boehringer-Mannheim).

Tiempo de lisis de euglobulina.

Dosificación de complejos solubles por el test del etanol y del sulfato de protamina.

Dosificación de fibrinógeno por el método volumétrico.

Hallamos como elementos de una hiperfibrinólisis: PDF en cantidades anormales en el 79.05% de los casos y una prueba de Von Kaulla de dos horas o menos en el 38.1% de los casos.

Los parámetros indicadores de una hiperfibrinólisis se correlacionan significativamente con un descenso de los valores de fibrinógeno.

También hubo una asociación significativa entre PDF y test de Von Kaulla.

En el puerperio normal hay un consumo sub clínico de fibrinógeno provocado por un proceso de hiperfibrinólisis.

ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESTACABLE

En la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Hematológicas, se celebró en agosto 7 – 11 de 1967, un simposio del International Committee on Haemostasis and Thrombosis, Subcommittee on Human Factor VIII (AHF) and Factor IX (PTC) Preparation. Allí, junto a 31 participantes, entre ellos los dos Premio Nobel argentinos Bernardo A. Houssay y Luis Federico Leloir, con representantes de Argentina, Brasil, Chile, y Francia, participaron Ghiggino y Margarita García Rizzo, como representantes de Uruguay.

Cuando en 1995 ya era Profesor Director del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas, participó organizando, entre otros eventos de trascendencia, los primeros simposios que se describen:

19 POLTO, J. J. MEDINA de BONILLA, G., CANALE de PRINA, G., GHIGGINO, C.W.: Estudio de la Actividad fibrinolítica en el puerperio normal. *An Fac Med Montevideo*, 2^a época: 3 (2); 113 – 122, 1980.

Primer simposio *La enfermedad tromboembólica: factores de riesgo; diagnóstico; profilaxis, terapéutica*. Coordinadores: Nobel H. Tarallo y Carlos Ghiggin. 17 de junio 1995, organizado por la Asociación Médica del Uruguay y auspiciado por la Escuela de Graduados de la Facultad de Medicina.

Presentó la ponencia *Fisiopatología de la hipertrombicidad y estados trombofílicos*. Señalaba que la enfermedad tromboembólica cursa por cuatro etapas sucesivas en su evolución espontánea: 1) Un estadio protrombótico latente (trombofilia), 2) Una etapa de trombosis establecida (venosa, arterial o cardíaca). 3) Una etapa de embolización, que podrá ser pulmonar (trombosis venosa) o sistémica (trombosis cerebral o periférica), 4) Una etapa secular que varía según el órgano afectado (síndrome post flebítico, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, síndromes neurológicos, etc.)

Tercer simposio *La enfermedad tromboembólica: factores de riesgo; diagnóstico; profilaxis; terapéutica*. Coordinadores: Nobel H. Tarallo y Carlos Ghiggin. 29 de agosto 1998. Con mismos organizador y auspiciante.

Presentó la ponencia *Factores de riesgo biológico (estados trombofílicos)*. Expuso que pueden definirse los estados trombofílicos, también denominados protrombóticos, como alteraciones de la hemostasis que exponen al individuo a un riesgo de trombosis aumentado en relación con una población normal testigo. Este aumento de la trombicidad suele expresarse por episodios clínicos tromboembólicos arteriales y/o venosos, o eventualmente permanecer asintomático durante todo su desarrollo, como un factor de riesgo subclínico. Las alteraciones trombofílicas de la hemostasis pueden ser hereditarias (primarias) o adquiridas (secundarias). Las primeras se dividen en coagulolíticas y no coagulolíticas. Las segundas en hemostáticas y reológicas.

ALGUNAS CONSTANCIAS NECESARIAS

Fue miembro fundador, en 1954, de la Sociedad Uruguaya de Patología Clínica.

El Decano de la Facultad de Medicina, Juan J. Crottogini, el 8 de octubre de 1959 dejó constancia de la actuación de Carlos W. Ghiggin y Heriberto Delfino en el Instituto de Investigaciones Hematológicas de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. Allí se trataron entre otros temas, bajo la dirección del Dr. Alfredo Pavolvsky y con la participación de los Dres. Wintrobe y Condon (EEUU) y Dr. Astaldi (Italia), los siguientes temas: Globulina antihemofílica; Trasplante de médula ósea; poliglobulias. Asimismo concurrió a la Sección Hemostasia del mencionado Instituto donde pudo efectuar las técnicas de preparación de fibrinógeno, purificación de globulina antihemofílica, purificación de trombina, dosificación de Factor VII, Dosificación de Globulina Antihemofílica por diversas técnicas.

En el Sindicato Médico del Uruguay coordinó la Mesa Redonda organizada por la División Científica sobre "Coagulación y Fibrinolisis" el 23 de junio de 1967.

En el Quinto Congreso Uruguayo de Ginecología, realizado en Montevideo del 2 al 7 de marzo de 1969, se le extendió un Diploma de Honor en mérito a su destacada colaboración.

El X Congreso Latinoamericano de Angiología y I Congreso Uruguayo de Angiología, realizado en Montevideo del 10 al 14 de noviembre de 1970, certificó la participación como Miembro Titular.

Es necesario consignar que por nota del 1° de octubre de 1973 el Dr. Diamante Bennati, en su calidad de Presidente de la Sociedad de Hematología de Montevideo, *certifica* que Carlos Walter Ghiggino es miembro titular de la misma, en constancia expedida para presentar a la Escuela de Graduados de la Facultad de Medicina.

La Sociedad de Medicina de Montevideo y el 9° Congreso Nacional de Medicina Interna, reunido en Montevideo del 25 al 27 de octubre de 1978, certificó su calidad de Miembro Titular. En el mismo fue Relator del tema Alteraciones de la Hemostasis y contribuyó al tema Alteraciones de la Hemostasis, con su trabajo Coagulopatías adquiridas por anticoagulantes circulantes anti factor VIII, realizado junto a Testa, L.J., González, J, Ghiggino, C., Campione, Adela y Ham, Estela.

La Sociedad de Medicina de Montevideo certificó el 12 de diciembre de 1978 que se presentó el trabajo Coagulopatía adquirida por anti-factor VIII. Terapia inmunosupresora, cuyos autores son Torres, J. E., Testa, A., Ghiggino, C.W. y Ponce de León, R.

La Sociedad Peruana de Hematología y el Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT) certificó su participación en el II Curso Internacional de Hemostasia y Trombosis, realizado en Lima, Perú, del 27 al 29 de setiembre de 1979.

En los días 8, 9 y 10 de julio de 1981 concurrió a Costa Rica a la VII reunión Iberoamericana de Hemostasis y Trombosis, en certificado expedido por la Universidad de Costa Rica, Asociación Costarricense de Hematología, Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis y Centro de Docencia e Investigación, C.C.S.S. (Caja Costarricense del Seguro Social).

La Asociación Médica Latinoamericana con fecha 1° de octubre de 1982 le ha designado Miembro Fundador.

Las II Jornadas Internacionales Rioplatenses de Tocoginecología, realizadas en Montevideo del 9 al 11 de octubre de 1982, certificaron su calidad de Relator de la Mesa Redonda sobre Coagulopatías en el estado Grávido-Puerperal con el tema: Diagnóstico de las Hemorragias Obstétricas por trastornos de la coagulación.

La Asociación Médica Argentina, el 29 de agosto de 1983 le designó Miembro Correspondiente Extranjero y el 9 de setiembre del mismo año le expidió un diploma que lo acredita como Miembro Honorario Extranjero.

En el 8° Congreso Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis y VIII Reunión de Trabajo Cooperativo del Grupo CLAHT, realizado del 8 al 11 de

setiembre de 1983 en la Intendencia Municipal de Montevideo, Carlos W. Ghiggino actuó como Coordinador General. En este Congreso además de sus funciones como ejecutivo organizador, fue Director del Curso Pre-Congreso “Actualizaciones en hemostasis y trombosis”, Relator del mismo curso con su tema “Fisiopatología y Diagnóstico de los trastornos de la hemostasis” y Coordinador del Simposio “Diagnóstico en coagulopatías”.



Con Margarita García Rizzo y el Prof. Dr. Carlos Reussi, de Buenos Aires, en el 8º. Congreso Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis, 8 al 11 de setiembre de 1983, en Montevideo.



Con el Prof. Dr. Washington Vignolo Puglia, en el 8º Congreso Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis, Montevideo, 8 al 11 de setiembre 1983.



Junto al grupo organizador y de secretaría del 8º Congreso Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis, 8 al 11 de setiembre 1983, Montevideo.

Participó como miembro activo del XX Congress of the International Society of Hematology, realizado en Buenos Aires del 1 al 7 de setiembre de 1984.

El Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas, junto a la Escuela de Graduados, organizaron, desde el 16 al 20 de diciembre de 1985, un Curso teórico-práctico de especialización para post grados de laboratorio clínico sobre Citología Clínica, coordinado por el Prof. Agdo. Dr. Carlos W. Ghigino.

El Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis celebró un simposio en Buenos Aires el 24 de setiembre de 1986, en el que actuó como participante.

La Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunoematología, con fecha 16 de octubre de 1987 le designó Miembro Adherente.

La Sociedad Argentina de Hematología, en su IX Congreso Argentino de Hematología, reunido en Mar del Plata, 24 al 27 de octubre de 1989, certificó su participación como Miembro Titular.

En el XII Congreso Internacional de Hemostasis y Trombosis, del Grupo CLAHT, realizado en Buenos Aires, del 18 al 22 de noviembre de 1991, participó como Miembro Titular.

En París, del 1 al 18 de setiembre de 1992 asistió al XVI Congrès Mondial de L'Union Internationale D'Angiologie.

El 3 de diciembre de 1992 la Asociación Médica Argentina conjuntamente con la Asociación Médica Latinoamericana le designaron Maestro de la Medicina Latinoamericana.

El Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" el 21 de setiembre de 1993 le otorgó un diploma en reconocimiento a sus 35 años al servicio de dicho centro asistencial universitario.

El XXV Congress of the International Society of Hematology le designó el 1º de noviembre 1993 para presidir una mesa redonda en el Congreso que tendría lugar en abril de 1994 en Cancún, México.

La Sociedad Argentina de Cardiología, en ocasión del III Congreso Interdisciplinario de Enfermedades Cerebrovasculares (*stroke*), realizado en Buenos Aires 23 y 24 de octubre de 1994, le extendió un certificado como miembro titular.

El Consejo Mexicano de Hematología, A.C., certificó que participó del XXV Congreso de la Sociedad Internacional de Hematología / XXXV Jornada Anual de la Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología, realizados del 17 al 21 de abril de 1994 en Cancún, Quintana Roo, México.

Asistió al 13th International Congress on Thrombosis, celebrado en Bilbao (España) del 6 al 10 de junio de 1994.

El Colegio Médico de Cochabamba, junto con la Sociedad Boliviana de Cirugía Torácica y Cardiovascular certificaron su calidad de expositor en el Simposio Internacional de Trombosis, realizado el 26 de setiembre de 1996 en Cochabamba, Bolivia.

Intervino como miembro del Comité Científico del VI Congreso Uruguayo de Patología Clínica, II Congreso de Patología Clínica del Mercosur y II Jornadas de Tecnólogos en Laboratorio Clínico, realizado en Montevideo del 26 al 29 de noviembre de 1996.

Fue Miembro titular de Hemasur 98, 1er. Congreso de la Agrupación de Sociedades de Hematología, Hemoterapia y Especialidades afines del Mercosur, realizado en Punta del Este, del 29 al 31 de octubre de 1998.

En fecha que no consta, la Sociedad Uruguay de Hemostasis y Trombosis, certificado por Blanca Steffano de Perdomo (Presidente del Comité Organizador) y Felipe Lemos (Vicepresidente) expresaron el agradecimiento



En el 2º Congreso Nacional de Hematología, de la Sociedad de Hematología del Uruguay, celebrado del 4 al 6 de noviembre de 1987 en Montevideo. De izq a der: Ezequiel Núñez Martínez, Manlio Ferrari Martínez, Germán Surraco Sónora y Carlos W. Ghigginio Bruno.



C.W. Ghigginio canta un tango ante la admiración de los participantes de un congreso en 1993, junto a Walter Pedreira.



En las 2as. Jornadas de Actualización en Medicina Ambulatoria, 17 y 18 de agosto de 1995, junto a Jean Pierre Rubinstein.



C. W. Ghiggino disertando en las 2as. Jornadas de Actualización em Medicina Ambulatoria, 17 y 18 de agosto de 1995, en Montevideo.

de la sociedad por su iniciativa y apoyo a la creación de la Sociedad Uruguaya de Hemostasis y Trombosis.

En el libro *Debido al Pueblo, La Historia del Hospital Galán y Rocha – Hospital Escuela del Litoral 1915 – 1965*, del Dr. Washington Lanterna, se dedica la página 121 a reseñar los títulos, actuación profesional como hematólogo, actuación en el MSP, actuación académica, así como información de su origen sanducero y actuación en ese medio.

LAS COAGULOPATÍAS SEGÚN GHIGGINO

Echando mano a su memoria y a pesar de algunas confusiones propias de su estado de salud actual, ha insistido Carlos W. Ghigginio en consignar algunos datos de las coagulopatías, que es la faceta que más le atrajo entre las líneas de docencia, diagnóstico e investigación, a las que estuvo vinculado desde su temprana colaboración con Diamante Bennati. Expresa Ghigginio:

Es posible clasificar las coagulopatías de tres maneras distintas:

- I. **Según el factor afectado** (no es práctico y no es posible en la práctica médica).
- II. **Según la fase de la coagulación afectada** (clásica); además cada etapa tiene pruebas de exploración semiglobal distintas: tiempo de cefalina, tiempo de protrombina y tiempo de trombina.
 1. Formación de tromboplastina del plasma, **la primera etapa**. Explora los factores antihemofílicos (VIII, IX, X) y el factor XII (Hageman): se explora por la formación de la tromboplastina plasmática mediante tiempo de cefalina.
 2. **La segunda etapa** (activación de la protrombina) se explora por el tiempo de protrombina que dosifica conjuntamente a los factores V, VII, X y protrombina (complejo protrombínico del plasma).
 3. **La tercera etapa** o formación de la fibrina por acción de la trombina sobre el fibrinógeno; se explora primariamente por el tiempo de trombina y la dosificación del fibrinógeno (test de lisis de la euglobulina).
- III. **Según la patogenia de las carencias diagnosticadas**; colabora para elegir la terapia. Más que una clasificación es una etapa fundamental en el diagnóstico de algunas carencias del sistema coagulo-lítico, sobre todo de fibrinógeno y factores lábiles V y VIII del plasma.

Simplificando se clasifican en:

1. **carencia** por insuficiencia de síntesis de factores



En el XIV Congreso Internacional de Hemostasis y Trombosis, 21 al 24 de noviembre de 1995, en Punta del Este Uruguay.



En el 25 Congreso Nacional de Medicina Interna, 12-16 de noviembre 1996, en Montevideo. De izq a der: Marisa Grolerio de Cat, Carlos W. Ghiggin, Prof. Dr. Juan Miguel Cat Monsegur, Nila Quinteros y Jorge Lorenzo Otero.



C. W. Ghigginio presidiendo el Congreso de Hemasur 98, un conglomerado de congresos uruguayos y del Mercosur de Hematología, Hemoterapia, Trombosis y Hemostasis, en Punta del Este, 29 al 31 de octubre de 1998.

2. **carencia por inhibidores circulantes** (anticoagulantes endógenos), por hiperfibrinólisis, síndrome proteolítico primario (CID)
3. **síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID)**, que puede ser sin hiperfibrinogenemia, o con fibrinólisis secundaria.

Esta última clasificación se puede simplificar; es útil, sirve sobre todo para ordenar las coagulopatías en 4 grupos:

COAGULOPATÍAS

1. Por carencia (falta de síntesis o carencia)
2. Por carencia por inhibidores de fibrinógeno o hiperfibrinólisis.
3. Por hiperfibrinólisis (síndrome de proteólisis primaria o secundaria)
4. Síndrome de coagulación intravascular diseminada con o sin hiperfibrinólisis, fibrinólisis secundaria.

(Libro en español de Wintrobe, año 1979 "Hematología Clínica").

Sin simplificar (está en los libros)

Coagulopatías

1. Por carencia, por falta de síntesis.
2. Por carencia de inhibidores (anticoagulantes circulantes)
3. Por hiperfibrinólisis (síndrome por hiperproteólisis primarias)
4. Por proteólisis secundaria (hiperfibrinólisis reactiva).

Desde el laboratorio, puede esquematizarse en:

Síndrome hiperfibrinolítico primario, por aumento de fibrinógeno y factores lábiles, protrombina y plaquetas (específicos);

Síndrome proteolítico secundario a coagulopatía de consumo: descenso de protrombina, y de plaquetas (específicos).

Ghiggino hace énfasis, porque fue parte fundamental de sus estudios y aportes, en la **COAGULOPATÍA DE CONSUMO POR COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA** (Síndromes de desfibrinación propiamente dicho).

Haciendo mención a la etiopatogenia de los síndromes de CID, estos constituyen el gran capítulo de las coagulopatías adquiridas agudas. Obviamente no se trata de una nueva entidad nosológica, sino de una nueva concepción fisiopatogénica que ha unificado un gran número de cuadros clínicos graves de etiología variada. En todas estas circunstancias existen síntomas atribuibles a microtrombosis capilar y una coagulopatía pluricarenal acompañada de síntomas hemorrágicos de muy variada intensidad según los casos.

La desfibrinación (marcado descenso de fibrinógeno circulante) no constituye el hecho primario de estos estados patológicos, sino que es consecutivo a la fibrinación (formación intravascular de fibrina). Por otra parte, la hipofibrinogenemia no es la única ni es la alteración coagulopática más importante en el desarrollo del síndrome hemorrágico.

La activación intravascular de la coagulación, esquemáticamente puede deberse a tres mecanismos fundamentales a saber:

- Liberación o introducción en el torrente circulatorio de sustancias tromboplastínicas que activen el sistema extrínseco de la coagulación o que activen el factor XII y/o la agregación plaquetaria (sistema intrínseco).
- Trastornos hemodinámicos que conduzcan al enlentecimiento circulatorio a nivel del lecho capilar.
- Microangiopatías difusas, que originan un daño endotelial intenso.

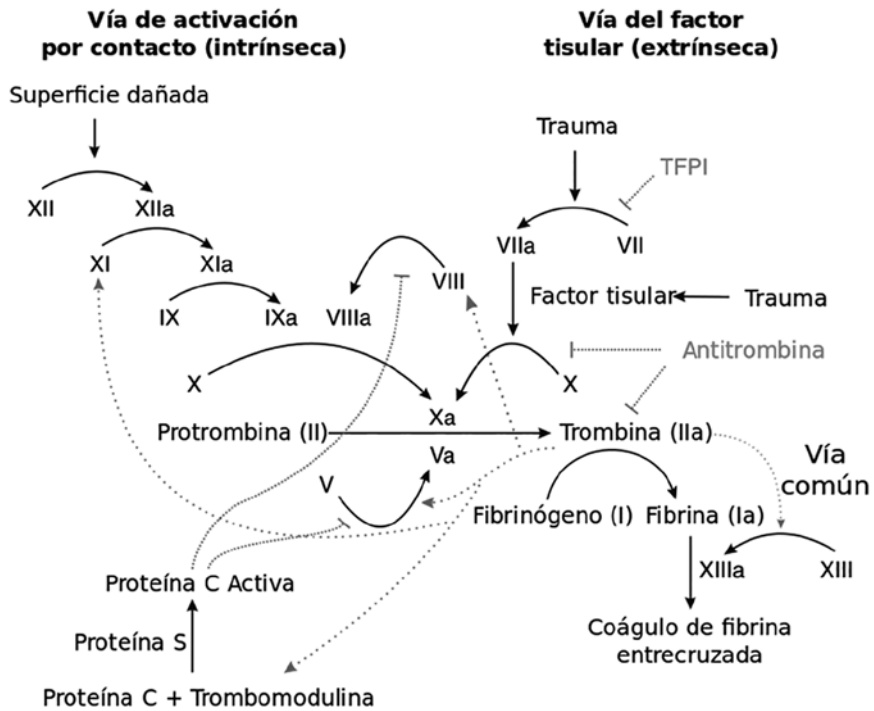
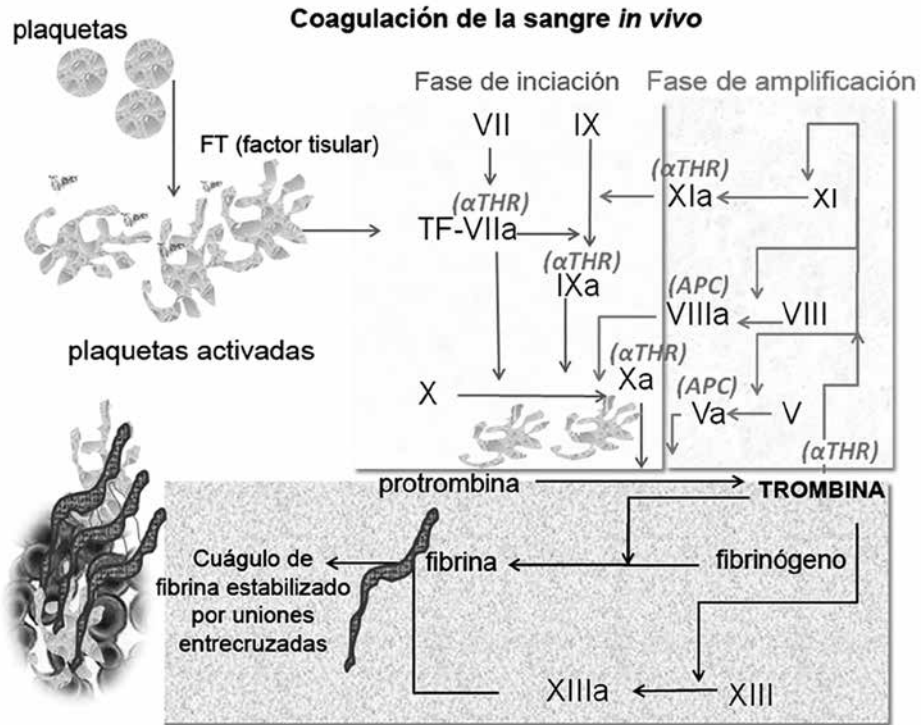
Sus formas clínicas, según la instalación y desarrollo del síndrome de CID, pueden clasificarse en sobreagudos, agudos, subagudos y crónicos.

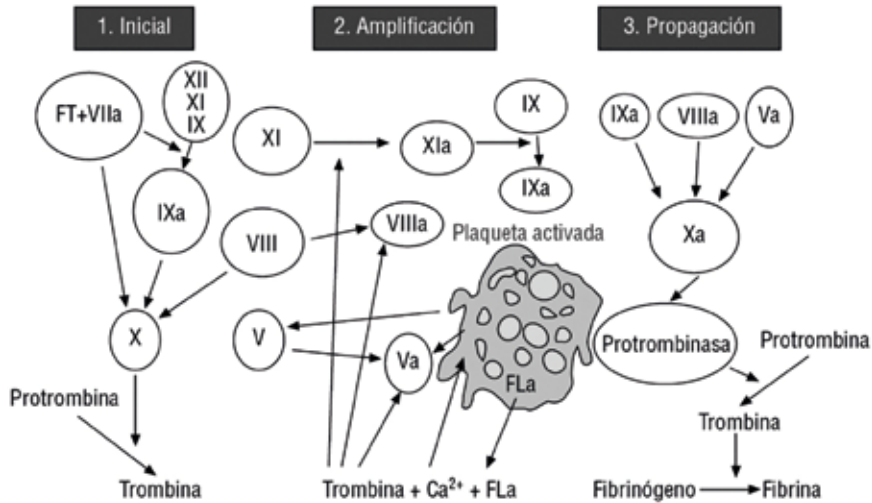
Las formas clínicas pueden ser hemorrágicas de la CID, que suelen ser de extrema gravedad. O formas isquémico-visceral de la CID, con alguna sintomatología hemorrágica de escasa importancia, (p. ej. pequeño sangrado persistente a nivel de la herida operatoria). Finalmente, pueden ser formas mixtas.

SINONIMIA DE LOS FACTORES PLASMÁTICOS DE LA COAGULACIÓN *

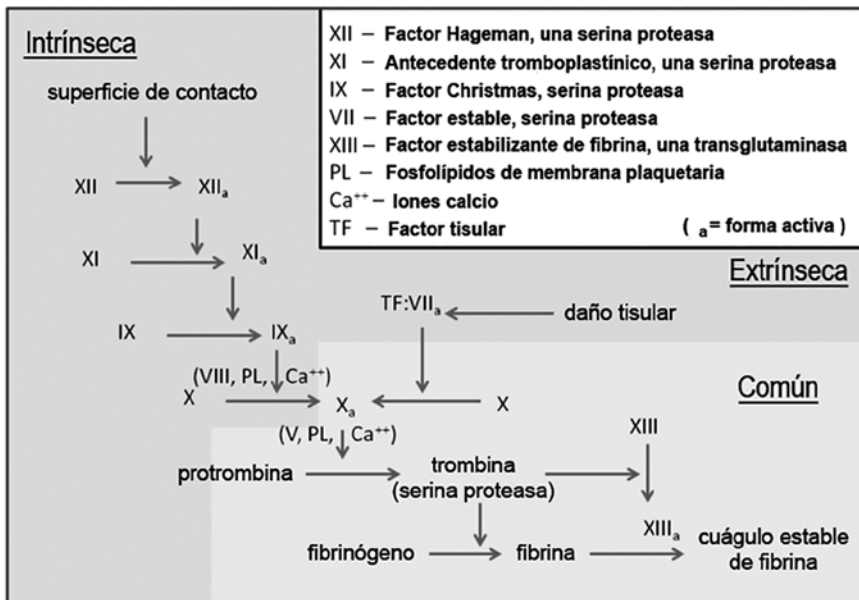
FACTOR	I	Fibrinógeno
FACTOR	II	Protrombina
FACTOR	III	Tromboplastina tisular. Factor tisular
FACTOR	IV	Calcio iónico
FACTOR	V	Factor lábil. Globulina aceleradora del Plasma. Proacelerina
FACTOR	VII	Factor Estable. Proconvertina
FACTOR	VIII	Globulina Antihemofílica. Factor Antihemofílico A. Tromboplastinógeno A.
FACTOR	IX	Componente Tromboplastínico del Plasma. Factor Christmas. Factor Antihemofílico B. Tromboplastinógeno B.
FACTOR	X	Factor Stuart. Factor Stuart – Prower.
FACTOR	XI	Antecedente Tromboplastínico del Plasma.
FACTOR	XII	Factor Hageman
FACTOR	XIII	Factor Estabilizador de la Fibrina (F.S.F.)

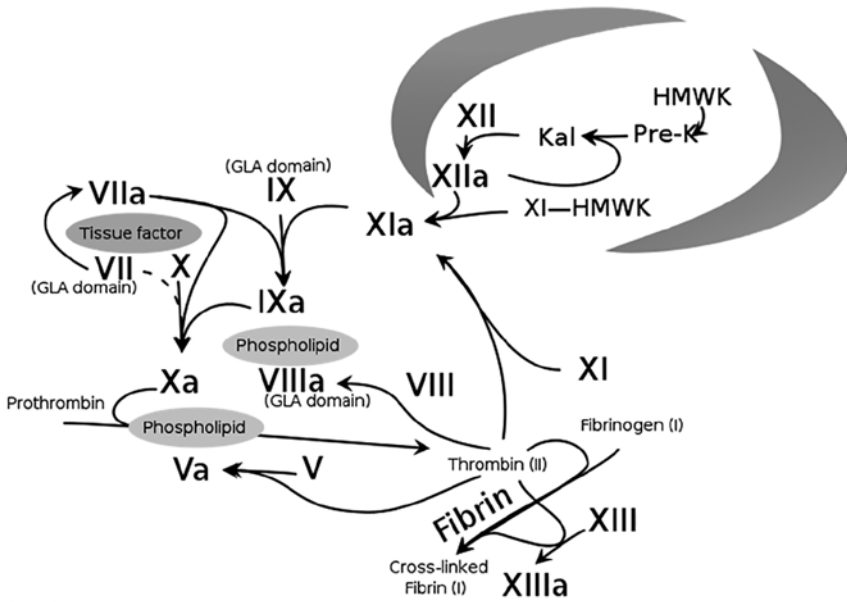
*De acuerdo con el Comité Internacional de Nomenclatura de los Factores de la Coagulación sanguínea. Se ha omitido el Factor VI, debido a que en la actualidad ya no se le considera una actividad biológica independiente, sino un producto de integraciones de diversos factores no bien definidos.



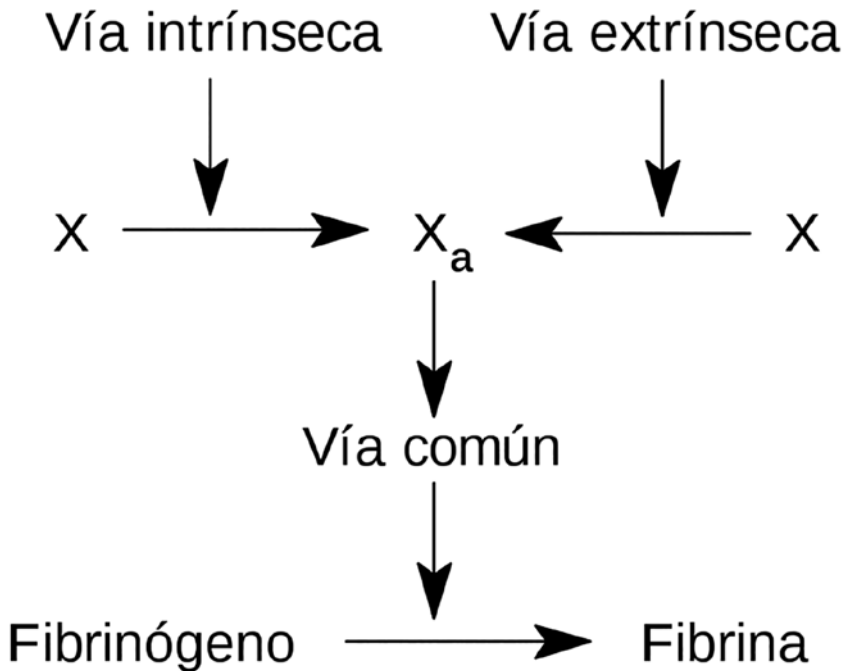


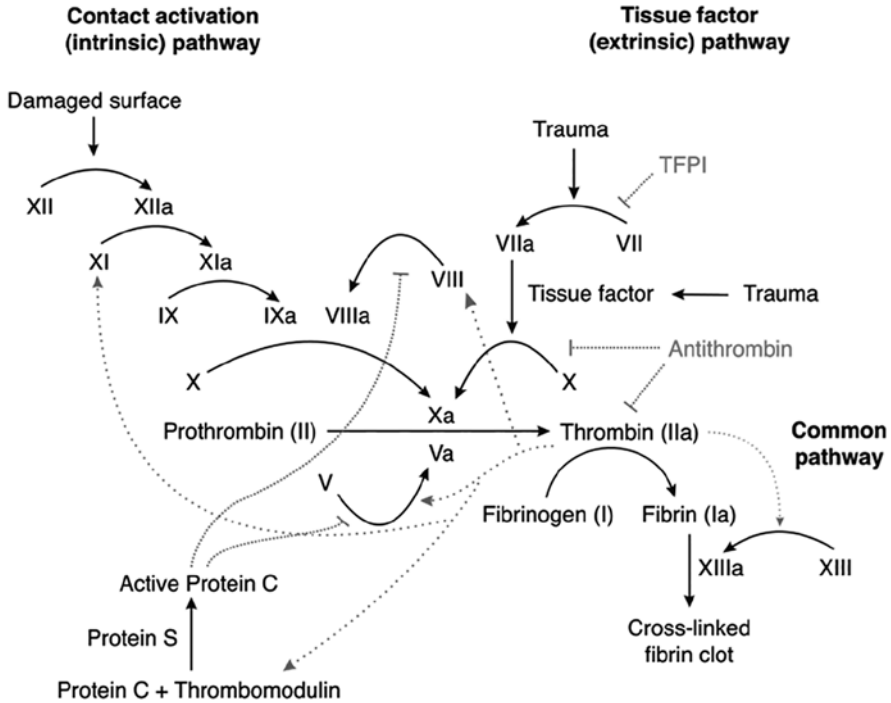
Las tres vías que forman la cascada de coagulación clásica





Modified from Introduction to Hematology by Samuel I. Rapaport, Lippincott, 15 June 1987





TÍTULOS ACADÉMICOS (TODOS POR MÉRITOS) VINCULADOS CON EL TEMA, por competencia notoria:

1. Licenciado en Ciencias (Facultad de Humanidades y Ciencias), 1970
2. Especialista de Laboratorio clínico
3. Especialista en Hemoterapia
4. Especialista en Hematología (1980)
5. Especialista en Farmacología y terapéutica.

OTROS VARIOS

1. Haber diagnosticado en nuestro medio casi todas las coagulopatías genéticas y confirmado por especialistas de primera línea mundial (Seeger, Biggs y De Nicola), comenzando en 1958 con la parahemofilia (deficiencia genética del factor V) que fue el No. 47 en el mundo (que fue presentado y publicado por la Sociedad de Biología y luego en el libro de homenaje al Prof. J. C. García Otero.
2. Haber “puesto en marcha” todas las técnicas de estudio de las coagulopatías y haber estudiado todas las técnicas de estudio de la hemostasis. Incluyen agrometría de las plaquetas y tromboelastografía en el De-

partamento de Fisiología y en la Sección de Coagulación del Hospital de Clínicas, para estudiar directamente la hipercoagulabilidad y los estados de hipercoagulabilidad.

3. Haber promovido previamente la importación (por el MSP) de tromboelastógrafos (uno para cada hospital de Montevideo) y posibilitar de esa manera el estudio de las trombofilias debidas a factores hemostáticos.
4. Se realizaban alrededor de 10 por día en la Sección Coagulación del Hospital de Clínicas que era el centro de referencia para varios hospitales.

RESUMEN DE LOS MÉRITOS MÁS IMPORTANTES

“La Enfermedad tromboembólica”, tres simposios.

Haber difundido en la década del 90 y actualizado temas de su especialidad, (la fisiopatogenia de la enfermedad trombótica y la anticoagulación).

1. Siendo el coordinador de tres monografías sobre esos temas en casi todas las sociedades médicas (IAMC) de Montevideo y el interior y casi todos los países latinoamericanos, lo que le valió el agasajo y entrega del título de “*Maestro de la Medicina Latinoamericana*”, entregado en Buenos Aires.
2. Fue el coordinador general y presidente del 1er. Congreso Internacional de Hemostasis y Trombosis realizado en nuestro medio (año 1983) y vicepresidente de un congreso similar realizado en Punta del Este en 1992.
3. Haber integrado el comité científico del congreso mundial de trombosis realizado en México en 1994.
4. Fue muchos años representante en Montevideo de la Sociedad Internacional de Hemostasis y Trombosis (década del 80).
5. Entre otros congresos: 1984, Buenos Aires; 1994 México (Cancún); e integrado el Comité Científico en el Congreso realizado en el País Vasco (1985) y en Buenos Aires (1984)
6. Actualizó varios temas sobre síndromes de desfibrinogenemias primarias, primeras publicaciones en congresos sobre el tema en Uruguay, luego denominados “Síndrome de coagulación intravascular diseminada CID”; difundido en Uruguay, estudio en varias publicaciones y actas; síndrome agudo de desfibrinación (década del 60).
7. Haber sido el primero en estudiar y difundido en Uruguay los síndromes trombofílicos del cual tiene varias publicaciones en monografías sobre el tema.

UN TESTIMONIO PERDURABLE DE SU VOCACIÓN DOCENTE

Como una muestra apenas de su larga vocación docente, consignaremos algunos párrafos de su contribución al estudio de Temas de Hematología, que fuera publicado en una cuarta edición, en 1977, como parte del Curso de Patología Médica I, bajo la dirección del Prof. Dr. Carlos M. Sanguinetti. La edición, que estuvo a cargo de la Oficina del Libro de la Asociación de los Estudiantes de Medicina (AEM), incluyó dos tomos. Había participado en las ediciones anteriores, porque Carlos W. Ghiggino era un referente de primer orden en ese tema y en los aspectos clínicos, estaba asociado en la elaboración de ese amplio capítulo con Jorge Bouton Martínez. Éste había sido el sucesor de Pablo Purriel²⁰ como Profesor Director de la Clínica Médica “D” y Clínica Semiológica en el Piso 8 del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, por donde pasamos la mayor parte de más de veinte generaciones de estudiantes de medicina.²¹

En el primero se abordaron la Patología química del glóbulo rojo, anemias y su clasificación a cargo de Carlos M. Sanguinetti; Patología de los plasmocitos y linfocitos, asociada con anomalías de la síntesis proteica, a cargo de Fernando Muxi y Milton Portos; Afecciones del SER. Concepto, clasificación y distintas entidades nosológicas, por Juan A. González Leprat y Carlos M. Sanguinetti; Alteraciones ganglionares. Concepto y clasificación de las adenopatías crónicas. Principales entidades nosológicas, por los mismos autores; que también lo fueron del capítulo Afecciones del bazo. Concepto y clasificación de las esplenomegalias crónicas.

En el segundo tomo, se abordaron los siguientes temas: Síndromes hemorrágicos. Fisiología de la hemostasis. Coagulopatías, por Jorge Bouton y Carlos W. Ghiggino; Sangre y órganos hematopoyéticos normales, por Pedro Paseyro; quien también tuvo a su cargo los temas de Modificaciones de la sangre y órganos hematopoyéticos en el curso de las leucemias; Formas anatómicas de las leucemias; Los estados leucemoides.

Como detalle curioso de esta cuarta edición (1977) realizada por la Fundación Universitaria de Ciencia, Oficina del Libro – Depósito Legal No. 110.699/77, se detalla en una portadilla que precede al índice el nombre y título de los autores, donde figuran de esta manera:

Prof. Dr. Carlos M. Sanguinetti

Prof. Emérito Dr. Pedro Paseyro

Prof. Dr. Fernando Muxi

Prof. Ag. Dr. Juan A. González Leprat

Prof. Ag. Dr. Roberto De Bellis

20 TURNES, Antonio L.: Pablo Purriel (1905 – 1975), Medicina y Pasión. Ediciones Granada, 2019, 530 páginas. En: <https://www.suhm.uy/wp/wp-content/uploads/2020/03/Pablo-Purriel.-Medicina-y-pasi%C3%B3n-006.pdf>

21 TURNES, Antonio L.: Jorge Bouton Martínez (1914 – 1994). En: <https://www.smu.org.uy/dpmc/hmed/historia/articulos/bouton.pdf>

Prof. Adj. Dr. Milton Portos
Prof. Ad. Dr. Carlos M. Ghigginio
Dr. Jorge Bouton.

El Dr. Jorge Bouton Martínez había alcanzado, desde 1970, a ser Grado 5 de Clínica Médica, habiendo cesado como consecuencia del Golpe de Estado del 27 de junio de 1973 y la intervención de la Universidad en octubre del mismo año. A consecuencia de lo cual debió partir al exilio en México, de donde retornaría recién en 1985. Seguramente por ese motivo, había sido despojado en esta publicación de su título de Profesor, como constaba en los demás casos, puesto que ya no revestía para esa fecha el carácter de catedrático, que le sería restituido como Profesor Emérito en 1985. Apenas un detalle curioso de una época oscura.

DE TEMAS DE HEMATOLOGÍA, VOLUMEN II, 1977 p. 141 y siguientes. SÍNDROMES HEMORRAGÍPAROS

Los síndromes hemorrágicos se definen como estados clínico-biológicos caracterizados por una predisposición morbosa del organismo para sangrar, determinada por una disfunción de la regulación fisiológica de la hemostasis. Es esta una definición muy vasta y de carácter genérico. En otra época se empleaba el término de “diátesis hemorrágica” (Virchow, 1854), para incluir toda hemorragia espontánea, no fisiológica, sin consideración de su etiología o patogenia. Esta denominación es ambigua y con implicaciones constitucionales, que no siempre están presentes en los síndromes hemorrágicos. Por esta razón preferimos la denominación más universal de “Enfermedad o Síndrome hemorrágico” para todas estas diversas condiciones clínicas. Quizás sea más amplio el término “síndromes” que no prejuzga necesariamente la existencia de una entidad nosológica concreta (“enfermedad”) y sí, abarca también todos los cuadros hemorrágicos secundarios a diversos procesos morbosos de etiología variada que habitualmente determinan defectos de la hemostasis.

Se produce hemorragia cuando la sangre (plasma y células) escapa del sistema vascular cerrado por el cual circula. Su causa más común es desde luego, la herida vascular traumática, pero esta hemorragia local directa queda excluida del capítulo que vamos a estudiar, que se refiere exclusivamente a diversas condiciones caracterizadas por una tendencia a la extravasación sanguínea local o generalizada. Esta tendencia se debe en todos los casos a un defecto de la hemostasis fisiológica.

Entendemos por hemostasis fisiológica un conjunto de fenómenos vasculares y sanguíneos destinados a oponerse a la extravasación de la sangre en toda solución de continuidad del sistema vascular. De estos fenómenos el más fácilmente objetivable es el de la coagulación sanguínea, el cual, por supuesto, no resume en su integridad, el proceso hemostático que es comple-

jísimo y depende además de una serie de propiedades y funciones vasculares y plaquetarias. Pero por otra parte, el proceso de la coagulación sanguínea no interviene solamente en la detención de las hemorragias traumáticas (preservación de la volemia) sino también en otra función tanto o más compleja que es la del mantenimiento del estado fluido de la sangre (preservación de la canalización vascular). Esta condición fluidez es el resultado de un complejísimo estado de equilibrio biológico entre dos sistemas fisiológicos de función opuesta: el sistema de la coagulación destinado a proteger al organismo de la extravasación sanguínea, por formación de un coágulo sólido, y el sistema de la fibrinólisis destinado a proteger al mismo de un exceso de coagulación que compromete la permeabilidad de su sistema vascular. (.....)

FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIS

GENERALIDADES

Dado la complejidad del tema es imprescindible hacer una reseña previa referente a los mecanismos fisiológicos que regulan la hemostasis normal. En los animales superiores los mecanismos involucrados en la hemostasis, es decir, en la preservación de las hemorragias espontáneas y la detención de las traumáticas, adquieren su mayor grado de complejidad. Podemos decir que existen dos hemostasis: una llamada “primaria o plaquetario-vascular”, y otra denominada “secundaria o plasmática”. La primera es de fundamental importancia en los vasos de pequeño calibre, y constituye, por otra parte, el mecanismo iniciador de la hemostasis en los vasos de mayor calibre. La hemostasis secundaria, que se denomina “plasmática” por involucrar fundamentalmente factores que son constituyentes del plasma normal, tiene por finalidad la formación de una red de fibrina que aprisiona los elementos formes de la sangre dando origen a un coágulo que luego de cumplir su función hemostática es redisueltos por fibrinólisis (redisolución enzimática de la fibrina) para luego dar lugar a la hemostasis definitiva (revascularización y/o cicatrización).

Si bien la hemostasis primaria o plaquetario vascular tiene una serie de características definidas, no nos ocuparemos aquí de ella.

En cambio, nos ocuparemos de la HEMOSTASIS SECUNDARIA O PLASMÁTICA.

Mientras en los vasos pequeños los mecanismos hemostáticos primarios (vasoconstricción y tapón plaquetario) suelen ser suficientes para detener las hemorragias, en los vasos de mayor tamaño es la coagulación de la sangre el mecanismo hemostático fundamental.

Pero la formación del coágulo de fibrina no constituye aquí, obviamente ni el comienzo ni el fin de la hemostasis, sino una etapa intermedia indispensable, que aparece en el reino animal paralelamente con él, desarrollando un sistema circulatorio que funciona con un líquido (sangre) a presión (presión arterial). También en estos casos es la puesta en contacto de la sangre (plaquetas y factor XII para el sistema intrínseco o factor VII para el extrínseco)

con las fibras colágenas subendoteliales y/o el factor tisular liberado por el traumatismo lo que actúa como disparador (gatillo) en el desencadenamiento de la activación del complejo sistema hemostático de los organismos superiores. Sin embargo, el tapón plaquetario y la vasoconstricción pasan a segundo plano ante la extensión de la efracción vascular y es el coágulo intra y extravascular el que detiene la hemorragia temporariamente. A esta hemostasis temporaria le sucede cronológicamente la hemostasis definitiva, pero para que ocurra la recanalización del o de los vasos dañados y la reparación tisular (cicatrización), es indispensable que el coágulo formado se redisuelva (fibrinólisis), de lo contrario no puede tener lugar la proliferación conjuntiva (fibroblástica) y/o la neoformación vascular. Por esto los procesos de coagulación y fibrinólisis constituyen fenómenos indisociables (coagulolítico) no solo en la preservación de la volemia (hemostasis), sino también, como luego veremos, en el mantenimiento del estado fluido sanguíneo. Ambos sistemas se complementan en el primer caso y son antagónicos en el segundo.

SISTEMA DE LA COAGULACIÓN

Clásicamente se admitía que la coagulación de la sangre se hacía en base a un mecanismo bioquímico que involucraba un factor celular (plaquetas) y cuatro factores plasmáticos: el fibrinógeno que en la actualidad se denomina factor I, de acuerdo con la nomenclatura internacional, la protrombina, (el factor II), la tromboplastina tisular (factor III) y el calcio iónico (factor IV). A estos factores primariamente descritos se les han agregado hasta el momento actual ocho factores plasmáticos más: el V, VII, VIII, IX, X, XI, XII y XIII. El factor VI no figura más en la lista de los factores procoagulantes al comprobarse que no constituye una actividad biológica específica como se creyó en un principio. La sinonimia de estos factores es extensa.

Estos factores “modernos” de la coagulación se han integrado al esquema clásico de Morawitz sin modificar los conceptos fundamentales de la teoría de la coagulación, enunciada a principios del siglo XX por este autor. En la sangre circulante existe una glucoproteína, la protrombina, que puede activarse a trombina (enzima activa por acción de las llamadas “tromboplastinas” o mejor, “activadores de la protrombina”).

Estas sustancias hipotéticas, que normalmente no se detectan en la sangre circulante, son actividades biológicas que se generan por la interacción de diversos factores plasmáticos (la mayoría de los factores “modernos” de la coagulación). Existen dos tromboplastinas o activadores de la protrombina: la tromboplastina intrínseca, formada por el factor plaquetario 3, y los factores plasmáticos V, VIII, IX, X, XI y XII; y la tromboplastina tisular denominada en la actualidad “factor tisular” (o factor III) y de los factores V, VII y X.

Cuando se genera tromboplastina intrínseca, o se forma tromboplastina extrínseca, la protrombina es activada a trombina; ésta actúa sobre el fibrinógeno y lo transforma en fibrina. Para que esta fibrina sea fisiológicamente eficiente es necesario la presencia de un factor del plasma que se denomina

fibrinasa, factor estabilizador de la fibrina, o factor XIII. La acción de este factor es transformar la “fibrina soluble” en “fibrina insoluble” apta para la hemostasis.

SISTEMA FIBRINOLÍTICO

Una vez formado el coágulo es necesario, como ya lo mencionamos, que el organismo disponga de un mecanismo capaz de redisolverlo, para que a posteriori tenga lugar la cicatrización y/o la recanalización vascular (hemostasis definitiva).

Por otra parte, es generalmente aceptado que en el organismo normal existe una activación lenta, fisiológica, del sistema de la coagulación, capaz de determinar la formación intravascular de pequeñas cantidades de fibrina que depositándose sobre los endotelios vasculares, constituyen el componente fundamental de la “lámina plasmática dinámica” que integraría funcionalmente la pared capilar, sirviendo de protección, como ya dijimos, al endotelio.

Esta fibrinoformación que sería permanente, deberá ser antagonizada por un sistema lítico, también fisiológico, que preserve el estado fluido de la sangre y la permeabilidad vascular. Para llevar a cabo esta función, el organismo dispone de un sistema fibrinolítico que es el encargado de redisolver los depósitos de fibrina. Del equilibrio de ambos sistemas (coagulante y lítico) depende la hemostasis del estado fluido sanguíneo.

El sistema fibrinolítico está organizado biológicamente de manera semejante al de la coagulación. En última instancia depende también de la activación de una glucoproteína (que en este caso se denomina plasminógeno) que se encuentra normalmente en la sangre circulante y que se sintetizaría en el hígado y en los eosinófilos de la médula ósea. Para que esta glucoproteína (proenzima) de lugar a la formación de una enzima activa (plasmina), es necesario que se active por activadores, sea formado en la sangre (activador sanguíneo) o liberado por los tejidos (activador tisular).

Normalmente la plasmina formada se incorpora al coágulo de fibrina y en caso de ser producida en exceso (plasmina libre) es rápidamente neutralizada por las antiplasminas del plasma, como en el caso de la trombina que cuando se genera en exceso también es neutralizada por las antitrombinas del plasma.

FUNCIONES DEL SISTEMA COAGULOLÍTICO

Han sido mencionadas en los párrafos anteriores. Esquemáticamente es obvio asignarle un doble papel en el organismo: **primero**, integrar el mecanismo hemostático fisiológico como un eslabón entre la hemostasis primaria (plaquetario vascular) y la hemostasis definitiva (proliferación conjuntiva y neoformación vascular).

La importancia jerárquica del coágulo sanguíneo en la detención de las hemorragias varía en cada caso según el calibre y la topografía del vaso lesionado, adquiriendo mayor jerarquía en las venas y arterias pequeñas y medianas topografiadas a nivel de órganos o tejidos más o menos consistentes. Un ejemplo típico lo constituyen los hematomas musculares, donde es tan importante el coágulo intravascular como extravascular; este último presiona el vaso lesionado desde afuera proyectándolo contra el tejido muscular y/o las aponeurosis vecinas.

En segundo lugar, el sistema coagulolítico es fundamental en la homeostasis del estado fluido sanguíneo, que está a su vez estrechamente relacionado con el mantenimiento de la permeabilidad del sistema vascular.

La hipótesis actual, aceptada como válida por la mayoría de los investigadores, considera que estos dos sistemas están actuando de manera permanente, es decir que en el organismo ocurre permanentemente una microformación de fibrina a nivel de los endotelios vasculares y que esta fibrinoformación es antagonizada por el sistema fibrinolítico. La alteración de este equilibrio determina la aparición, ya sea de síndromes hemorrágicos o de síndromes tromboembólicos, según predomina la hipocoagulabilidad y/o la hiperfibrinólisis, por un lado; o la hipercoagulación y/o la hipofibrinólisis, por otro.

SÍNDROMES HEMORRÁGICOS DEBIDOS A DEFECTOS DE LA HEMOSTASIS SECUNDARIA: COAGULOPATÍAS

Se entiende por coagulopatías las afecciones hemorrágicas debidas fundamentalmente a alteraciones de la hemostasis secundaria, es decir, de la coagulación y/o del sistema fibrinolítico. Decimos fundamentalmente, porque existen síndromes hemorrágicos debidos a trombocitopenias o a defectos vasculares, que se acompañan de trastornos parciales (leves o moderados) del sistema procoagulante, e incluso, existen coagulopatías complejas en las que prácticamente están afectados todos los mecanismos hemostáticos (vascular, plaquetario y plasmático).

FISIOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN

Dado que la hemostasis secundaria depende de dos complejos sistemas plasmáticos (el de la coagulación y el de la fibrinólisis) parecería lógico clasificar las coagulopatías en dos grandes grupos: las debidas a una hipocoagulación y las debidas a una hiperfibrinólisis, y dentro del primer grupo catalogarlas de acuerdo con el factor de la coagulación que está en déficit.

Este criterio aparentemente perfecto desde un punto de vista teórico, carece de practicidad para la clínica dado que no siempre es posible disponer de un laboratorio especializado que realice la dosificación individual de los distintos factores plasmáticos de la coagulación, y, por otra parte, muy a menudo los síndromes coagulopáticos (especialmente los adquiridos) se deben a deficiencias múltiples asociadas.

En los textos clásicos de hematología se suelen clasificar las coagulopatías en tres grandes capítulos: las hemofilias, las hipoprotrombinemias y las deficiencias de fibrinógeno. El descubrimiento de los llamados factores “modernos” de la coagulación y la demostración de que la falta de síntesis de estos factores constituye la única patogenia de las deficiencias coagulopáticas, (caso de las coagulopatías proteolíticas y de consumo), ha ampliado considerablemente el panorama de la patología de estas afecciones, pero en lo fundamental dicha clasificación clásica, adaptada a los conocimientos modernos, nos parece la más apropiada para la clínica.

SÍNDROMES HEMOFÍLICOS

Podemos definir este grupo de coagulopatías, como las debidas a un defecto en la generación de la tromboplastina intrínseca, sin que se encuentre alterada la activación de la protrombina ni la formación y degradación de la fibrina. Estas coagulopatías denominadas “de la primera fase de la coagulación” (defecto de la tromboplastinoformación), las podemos a su vez clasificar en hemofilias propiamente dichas, cuando existe un defecto congénito de la síntesis de los llamados “factores antihemofílicos” (VIII, IX y XI) y en estados hemofiloides adquiridos, debidos a anticoagulantes circulantes endógenos, inhibidores de dichos factores, particularmente del factor VIII.

HEMOFILIAS

Definición y nomenclatura

Se entiende por hemofilia, aquellas coagulopatías debidas a deficiencias congénitas (familiares o esporádicas), de uno de los tres factores plasmáticos de la coagulación que intervienen exclusivamente en la formación de la tromboplastina intrínseca. Según la deficiencia sea de factor VIII (Globulina anti-hemofílica), de factor IX (Componente tromboplastínico del plasma o factor Christmas), o de factor XI (Antecesor tromboplastínico del plasma), las hemofilias se denominan A, B o C.

La deficiencia aislada de los factores VIII y IX, originan cuadros clínicos semejantes y se transmiten hereditariamente de la misma manera (defectos recesivos ligados al sexo), en cambio la deficiencia de factor XI da origen a cuadros clínicos en general benignos, y se transmite con un carácter autosómico dominante, es decir, no ligado al sexo. Por este motivo existen escuelas que prefieren reservar el nombre de “hemofilias” para las dos primeras deficiencias, y denominan simplemente “deficiencia de factor XI” a la coagulopatía designada en una primera instancia como “hemofilia C”.

Clasificación

Existen dos criterios fundamentales de clasificación de las hemofilias, uno de ellos, ya mencionado, se basa en el factor deficitario en cada caso particular (cla-

sificación biológica de laboratorio). De acuerdo con este criterio, las hemoflias se clasifican en A, B y C según la carencia sea de factor VIII, IX u XI.

Existe además una clasificación clínica según el grado de gravedad del síndrome hemorrágico, el que a su vez guarda estrecha relación con el grado de deficiencia de estos factores. Según este criterio las hemoflias pueden ser benignas, moderadas o graves. Los casos benignos (factor antihemofílico entre 30 y 50% de lo normal) no experimentan hemorragias espontáneas, por lo que llevan una vida prácticamente normal pudiendo sangrar exclusivamente a consecuencia de traumatismos severos, sobre todo quirúrgicos.

Los casos moderados (factor antihemofílico entre 5 y 30%), muy rara vez presentan episodios hemorrágicos espontáneos (hematomas y hemartrosis) pero pueden sangrar, por supuesto, luego de traumatismos accidentales o quirúrgicos.

Finalmente, los casos graves (factor antihemofílico menos del 5%) presentan un cuadro clínico caracterizado por hematomas y hemartrosis e incluso extensas hemorragias profundas ante traumatismos comunes. Aunque ésta es una clasificación arbitraria ya que las distintas escuelas catalogan de distintas formas los grados de deficiencias, es evidente, de todos modos, que existe una estrecha correlación entre la severidad clínica y el grado de defecto hemostático.

Por otra parte, como veremos más adelante, la gravedad del cuadro hemorrágico constituye un elemento diagnóstico primario en la catalogación de un síndrome hemorrágico. Las hemoflias A y B suelen ser moderadas o graves, mientras que la deficiencia de factor XI (hemofilia C) habitualmente es de grado benigno (sólo ocasiona hemorragias postraumáticas, sobre todo quirúrgicas) o a lo sumo de grado moderado (episodios hemorrágicos espaciados y leves, ante traumatismos cotidianos).

ESTADOS HEMOFILOIDES ADQUIRIDOS DEBIDOS A ANTICOAGULANTES ENDÓGENOS INHIBIDORES DE LA TROMBOPLASTINOFORMACIÓN.

Las coagulopatías debidas al desarrollo de anticoagulantes endógenos que interfieren con la tromboplastinoformación son muy raras, pero constituyen una entidad clínica bien documentada. Estos anticoagulantes circulantes endógenos pueden actuar inhibiendo específicamente el factor VIII, el factor IX, el factor XI, o interfiriendo de una manera no bien catalogable las etapas iniciales de la tromboplastinoformación (clasificación biológica). El primer tipo de inhibidores (anti-factor VIII) constituyen con mucho la causa más frecuente de coagulopatías por anticoagulantes endógenos circulantes. Es este el motivo por el cual desarrollaremos solamente este grupo que constituye verdaderas hemoflias adquiridas (deficiencia de factor VII), es decir síndromes hemorrágicos clínica y biológicamente semejantes a la hemofilia genuina (deficiencia congénita de factor VIII).

Las circunstancias clínicas en que se pueden desarrollar este tipo de anticoagulantes circulantes se pueden agrupar según la condición previa del paciente, de la siguiente manera:

- Hemofilias genuinas que desarrollan inhibidores adquiridos antifactor VIII.
- Mujeres sanas con antecedente de embarazo, generalmente luego de un mes a seis meses del alumbramiento o el aborto.
- Grupo heterogéneo de pacientes que padecen diversas afecciones de etiopatogenia variada (colagenosis, diabetes, reacciones a la penicilina, pénfigo, dermatitis bullosa, dermatitis herpetiforme, tuberculosis ganglionar, cardiopatía reumática, poliartritis crónica, carcinomatosis, etc.)
- Casos idiopáticos en que no es posible detectar la presencia de una enfermedad conocida, se trata, en general, de hombres de edad madura, previamente sanos.

HIPOPROTROMBINEMIAS

Este segundo gran capítulo de coagulopatías agrupa las deficiencias aisladas o asociadas de los factores de la coagulación que integran el llamado “complejo protrombínico del plasma” (protrombina, y factores V, VII, X). A diferencia de las hemofilias, que constituyen enfermedades hemorrágicas, es decir, verdaderas entidades nosológicas con características clínicas, biológicas y genéticas precisas, este grupo de coagulopatías, que también pueden ser debidas a defectos hereditarios de la hemostasis, en la inmensa mayoría de los casos constituyen síndromes hemorrágicos adquiridos, secundarios a afecciones hepáticas parenquimatosas o a avitaminosis K de variada etiología.

Otra característica común que permite agrupar estas coagulopatías en un capítulo único lo constituyen su diagnóstico biológico: el mismo que está centrado por el alargamiento del tiempo de protrombina del plasma, método semianalítico que explora conjuntamente la protrombina y todos los factores plasmáticos que intervienen en la formación del activador extrínseco de la protrombina (factores V, VII, X). La deficiencia de fibrinógeno del plasma también puede determinar un alargamiento del tiempo de protrombina, pero esta deficiencia es fácilmente descartable por la dosificación aislada de este factor.

Con una finalidad práctica, como las deficiencias congénitas prácticamente siempre son de factores aislados y las deficiencias adquiridas son multicarentales es posible hacer dos grandes grupos de “hipoprotrombinemias”, las congénitas y las adquiridas, y subclasificar las primeras según el factor en déficit, y la segunda según la etiopatogenia de la carencia.

Deficiencias congénitas de los factores del Complejo Protrombínico. Son extremadamente raras, generalmente con antecedentes hemorrágicos familiares; son de transmisión genética, autosómicas y recesivas.

Deficiencias adquiridas del Complejo Protrombínico. Generalmente estas carencias se presentan como deficiencias múltiples asociadas de protrombina y de factores VII y X en grados variables. Según la etiopatogenia se diferencian las carencias por avitaminosis K, por insuficiencia hepatocítica, y por un cuadro carencial mixto en el que se asocia carencia de Vitamina K con inmadurez del sistema enzimático hepático encargado de la síntesis de los factores procoagulantes del complejo protrombínico.

AVITAMINOSIS K

Cuatro (II, VII, IX y X) de los nueve factores sintetizados en el hígado (I, II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII) son K-dependientes, es decir que esta vitamina es indispensable para su biosíntesis a nivel de la célula hepática. Por otro lado, tres (II, VII y X) de los cuatro factores K-dependientes integran el complejo protrombínico del plasma, por este motivo resulta obvio que toda deficiencia de vitamina K se traduzca por un alargamiento del tiempo de protrombina del plasma (dosificación del complejo protrombínico). Las deficiencias de Vitamina K pueden ser de aporte, de absorción, o de utilización a nivel del hepatocito.

INSUFICIENCIA HEPATOCÍTICA

En toda insuficiencia hepatocítica importante existe una insuficiencia variable de los distintos factores que integran el complejo protrombínico del plasma. Habitualmente en una primera etapa descienden los factores K-dependientes (II, VII y X) y en los casos graves desciende también el factor V. Esta coagulopatía pluricarencial, además de constituir un factor determinante o coadyuvante de hemorragias patológicas, refleja la funcionalidad del hepatocito, y constituye, además (casos del factor V) un índice pronóstico de la hepatopatía. Estas deficiencias son particularmente notables en las etapas avanzadas de las hepatopatías parenquimatosas crónicas (cirrosis hepática y hepatitis crónica) y en las hepatitis agudas graves. Aunque la coagulopatía no constituye habitualmente el hecho clínico pronóstico fundamental, puede coadyuvar en una hemorragia grave que descompense al paciente. Las manifestaciones hemorrágicas de la coagulopatía de este grupo están dominadas por las hematemesis y melenas, siendo habituales también las manifestaciones equimóticas cutáneas sobre todo en las zonas de punción.

DEFICIENCIA VITAMÍNICA K, ASOCIADA CON INMADUREZ HEPÁTICA: "ENFERMEDAD HEMORRÁGICA DEL RECIÉN NACIDO"

Se desarrolla generalmente durante la primera semana de vida y determinado por una deficiencia de los factores K-dependientes del plasma: protrombina y factores VII, IX y X. Debido a que tres de estos factores (Protrombina,

VII y X) integran el factor protrombínico, el descenso de este complejo constituye el signo biológico fundamental de este síndrome.

DEFICIENCIAS DEL FIBRINÓGENO Y OTROS DEFECTOS DE LA FIBRINOFORMACIÓN

Representan el gran capítulo de las coagulopatías adquiridas. Existen además deficiencias hereditarias que son excepcionales.

HIPOFIBRINOGENEMIA ADQUIRIDA

Son el gran capítulo, por frecuencia y gravedad, de las coagulopatías adquiridas. Desde el año 1950 aproximadamente y de manera paralela con el desarrollo del conocimiento sobre el sistema fibrinolítico sanguíneo, se amplió el panorama patogénico de las deficiencias en la síntesis de esta proteína, sea en el hígado (cirrosis, hepatitis grave, etc.), o en la médula ósea (poliglobulias, leucosis, etc.)

Surgió el concepto de “coagulopatía de consumo”, es decir, de estados hemorrágicos debidos, paradójicamente, al consumo intravascular (por hipercoagulabilidad de la sangre circulante) de fibrinógeno, plaquetas, protrombina y factores lábiles de la coagulación (factores V y VIII). Como el pronunciado descenso de la concentración de fibrinógeno circulante constituye el hecho biológico más notable y fácilmente detectable, se denominó también “Síndromes de desfibrinación”, o más ajustado al trastorno patológico primario, “**Síndromes de coagulación intravascular diseminada**”.

En condiciones patológicas puede ocurrir una activación excesiva del sistema fibrinolítico, por pasaje a la sangre desde los tejidos de sustancias activadoras, directas o indirectas, del plasminógeno. En estas circunstancias, la plasmina formada puede sobrepasar la capacidad neutralizadora de las antiplasminas del plasma y desarrollarse un estado de hiperplasminemia caracterizado por múltiples deficiencias de los factores de la coagulación, aumento de la actividad antitrombínica de la sangre y de la permeabilidad vascular, así como un defecto en la agregación de las plaquetas.

Coagulopatías proteolíticas del carcinoma de próstata

Los extractos de próstata normal, pero especialmente el carcinoma de próstata y sus metástasis, contienen una alta concentración de activador del plasminógeno. El pasaje a la sangre circulante de este activador puede ocurrir espontáneamente desde el tejido metastásico (síndrome hemorrágico espontáneo) o consecutivamente al acto quirúrgico de extirpación del tumor primitivo, o incluso luego de la cateterización u otras maniobras quirúrgicas menores. El **síndrome hemorrágico espontáneo** de la carcinomatosis prostática se caracteriza por extensas equimosis en forma de mapa geográfico, en el paciente ya diagnosticado o como primera manifestación. El **síndrome hemorrágico postoperatorio**, en cambio, predomina obviamente en el área traumatizada (lecho prostático, hematuria), aunque se suelen asociar en las formas graves, manifestaciones equimóticas en zonas alejadas y aún he-

morragias mucosas de entidad variada. Se han descrito también carcinomas prostáticos generalizados con signos biológicos de CID.

Coagulopatía proteolítica de la cirrosis hepática. La cirrosis hepática fue una de las primeras afecciones en que se describieron intensos estados hiperfibrinolíticos.

Coagulopatía proteolítica quirúrgica. En muy diversas circunstancias relacionadas con el acto quirúrgico se han descrito estados fibrinolíticos graves. Pueden ser reactivas a estados de CID primariamente desarrollados, o luego de estrés anestésico, extensas intervenciones sobre órganos y/o procesos patológicos particularmente ricos en activadores del plasminógeno, en que se desarrollan estados hiperfibrinolíticos agudos en los que no es posible demostrar signos de CID y se clasificarán como coagulopatías proteolíticas primarias.

COAGULOPATÍA DE CONSUMO POR COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (SÍNDROMES DE DEFIBRINACIÓN PROPIAMENTE DICHO)

Constituye el gran capítulo de las coagulopatías adquiridas agudas. En todos los casos existen síntomas atribuibles a microtrombosis capilar y una coagulopatía pruricarenal acompañada de síntomas hemorrágicos de muy variada intensidad.

En sus **formas clínicas los síndromes de CID se clasifican en sobreagudos, agudos, subagudos y crónicos.** Los sobreagudos en general son patrimonio de la **defibrinación obstétrica** y es clásico el ejemplo del cuadro clínico desarrollado por el embolismo de líquido amniótico que origina primariamente un cuadro de shock con bloqueo de la circulación pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha y si la paciente sobrevive, un síndrome hemorrágico con características de coagulopatía de consumo. **Los síndromes agudos** constituyen la presentación habitual de las coagulopatías de consumo obstétricas quirúrgicas y quirúrgicas en las que el síndrome hemorrágico, sea localizado o generalizado, abre la escena clínica, seguido de shock e insuficiencia renal aguda si no se instituye el tratamiento adecuado de la hipovolemia y el defecto de la hemostasis con la rapidez necesaria. **Los síndromes subagudos y crónicos** se observan generalmente en las coagulopatías de consumo denominadas “médicas”, que integran el gran capítulo de las microangiopatías primarias.

COAGULOPATÍA POR DEFICIENCIA DEL FACTOR XIII

Constituye una coagulopatía típica de la última fase de la coagulación. La eficacia hemostática de la fibrina formada no depende solamente de su cantidad (fibrinofórmula) y estabilidad (fibrinólisis), sino también de las cualidades mecánicas del coágulo como tapón fisiológico y elemento precursor de la cicatrización. Estas últimas cualidades del coágulo de fibrina dependen fundamentalmente de un factor (factor XIII) sintetizado en el hígado y que

normalmente circula en la sangre. El factor XIII se denomina también fibrinasa o factor estabilizador de la fibrina y actúa específicamente en la última etapa de la fibrinogénesis, transformando el coágulo de fibrina denominado urea-soluble en un coágulo urea-insoluble apropiado para cumplir sus funciones en la hemostasis fisiológica. La deficiencia puede ser adquirida (insuficiencias hepáticas graves), pero como entidad hemorrágica es la deficiencia congénita la que constituye una entidad clínica bien definida. La coagulopatía familiar se hereda como un carácter autosómico recesivo, aunque biológicamente constituye un defecto dominante, dado que, es posible demostrar por el laboratorio un defecto parcial en los portadores heterocigotos, que habitualmente no tiene expresión clínica. El cuadro clínico de la deficiencia de Factor XIII tiene algunas semejanzas con el de las hemofilias benignas: las hemorragias suelen ser de tipo postraumático persistentes y/o tardías, pero existe, además, un marcado retardo en la cicatrización de las heridas. Puede sospecharse cuando existe la tríada característica: incidencia familiar, síndrome hemorrágico de tipo coagulopático con retardo en la cicatrización y coágulo urea-soluble. El pronóstico es relativamente benigno, tratándose de una coagulopatía crónica que excepcionalmente sangra de manera espontánea y las hemorragias postraumáticas pueden dominarse con la terapia transfusional adecuada.

LA HISTORIA DE LA COAGULACIÓN DE LA SANGRE, LAS TRANSFUSIONES Y LOS BANCOS DE SANGRE

En 2010 se publicó un libro sobre la *Historia de la Medicina Transfusional*, que mereció el Premio “El País”, otorgado por la Academia Nacional de Medicina.²²

En ese libro varios capítulos dan amplia cuenta del desarrollo a nivel del Uruguay de varios hitos que deben conocerse y recordarse.

La primera transfusión de sangre fue practicada en 1916 por el profesor de obstetricia Augusto Turenne, ayudado por una de las primeras mujeres médicas, María Armand Ugón, que había estado presente en Buenos Aires, cuando hizo sus primeros ensayos el Dr. Luis Agote.²³

Se realiza una minuciosa historia de los fundamentos de crear bancos de sangre para los hospitales públicos, y el papel que le cupo en esa tarea a Pedro Larghero y sus planteos ante la Sociedad de Cirugía del Uruguay y ante el Ministerio de Salud Pública, subrayando la necesidad que había de tales servicios de que el país carecía.

A propósito de esta iniciativa, se documenta como surgió el Servicio Central de Sangre y Plasma de la Facultad de Medicina, con Dinor

22 DECARO, J., LEMOS, F., MAGRI, M.: *Historia de la Medicina Transfusional*. Ediciones de la Plaza, junio 2011, 230 páginas.

23 DECARO, J., LEMOS, F., MAGRI, M.: *Historia de la Medicina Transfusional*, pp. 25 - 42.

W. Invernizzi, así como sus publicaciones. La fundación de los bancos de sangre de los sanatorios privados Americano y Británico, y sus iniciadores Ricardo Magri y Diego Estol Ancel; los aportes de Julio César Beltrán al tratamiento de los pacientes hemofílicos; el surgimiento del Servicio Nacional de Sangre y los trabajos de Julio César Estol, entre otros hitos. El papel de los bancos privados de sangre que pagaban a los donantes y cobraban por el servicio a los sanatorios privados, hasta alcanzar la donación altruista de sangre siguiendo la inspiración de Pedro Larghero.²⁴

Un último capítulo es dedicado a la historia de la coagulación de la sangre, donde se consignan los datos más relevantes a nivel universal en el avance de su conocimiento, con una rica bibliografía, que respalda esos avances.²⁵

Sin embargo, los hechos relatados por Ghigginio, y las contribuciones tuyas, de D. Bennati y otros autores, que fueron los precursores de los estudios de la coagulación en Uruguay, no aparecen allí mencionados, por lo cual entiende este autor, que los elementos que aporta Carlos W. Ghigginio, al final de su vida, constituyen una auténtica, oportuna y justa reivindicación de prioridad. Para complementar otras historias tan bien relatadas, aportando cada una los puntos de avance que cada autor jerarquizó según sus antecedentes y conocimiento.

Queda claro por esta publicación y también por las manifestaciones de Ghigginio, que ambas especialidades actuales, la Hematología y la Medicina Transfusional (anteriormente denominada Hemoterapia) tienen una raíz común. La profundidad de los conocimientos adquiridos fueron jerarquizando progresivamente el territorio de cada una, hasta alcanzar plena autonomía, como las conocemos hoy.

GHIGGINO – UN TANGUERO DE LEY

Entre sus muchas virtudes, Carlos W. Ghigginio desde muy joven es un tanguero de ley. Amplio conocedor de la historia del tango, es poseedor de una rica colección de grabaciones memorables. Recuerda con precisión la letra de los tangos más célebres, sus autores e intérpretes. Pero además los cantó y los canta permanentemente, a capella, lo que festejaban sus compañeros en cualquier lugar. Fuera en el laboratorio, mientras trabajaba, en los intervalos entre dos tareas, o en las reuniones sociales de las que participaba. No es de extrañar que en ocasión en que algún ilustre visitante extranjero mostraba su interés por conocer del tango, no solamente lo ilustraba, sino que a veces lo

24 DECARO, J., LEMOS, F., MAGRI, M.: Historia de la Medicina Transfusional, Historia de los Bancos de Sangre y Plasma, pp. 43 – 66.

25 DECARO, J., LEMOS, F., MAGRI, M.: Historia de la Medicina Transfusional, pp. 183 – 206.

invitaba a su casa y armaba una reunión social para hacerle demostraciones y acercarlo al dos por cuatro. Sus amigos, sabedores de esta afición suya, le invitaban a entonar aquellas letras, a lo que jamás se resistió, sino que lo disfrutaba. Aquí se reproducen unas pocas de las de su mayor preferencia.

1. **Barrio Viejo**

Calles donde mi lindo barrio se alzó,
Calles que guardan mis recuerdos de ayer;
Vuelvo lo mismo que una alondra,
Trayendo en mis canciones
Los ecos de las frondas.
Quiero que no olvides que traje al volver,
Toda la dicha que me hicieras gozar.
Por eso al llegar,
Quisiera dejar
La dicha de mi cantar.
Vuelvo al pie de tu ventana
Para evocar las mañanas
En que feliz me sentía,
Cuando un cantor melodioso
Interrumpía el reposo
De la mujer que quería.
Hoy, que rondo por tus calles
Quiero llenarme de amores
Bajo el raudal de esplendores
Que te han hecho deslumbrar.
Barrio que nunca te he podido olvidar
Aunque mi ausencia mucho tiempo duró.
Barrio, rincón de mi alegría,
Vengo a buscar la gloria
De mis lejanos días.
Quiero que sepas que no puedo vivir
Lejos de tus calles cubiertas de sol
Porque el esplendor
Que siempre hay en ti,
Hace revivir mi amor.

Compuesta por: Eugenio Cárdenas / Guillermo Barbieri

2. Mi viejo barrio

Unas casuelas y un farolito
en la barriada de Santa Rita
y entre las sombras la musiquita
honda y tristonada de un bandoneón...
El vecindario tomando el fresco
en las veredas de la calleja
y una obrerita junto a su reja
con un garabo parla de amor...

Todo cambia, nada queda,
isolo el tiempo es invariable!
¡Las pasiones se diluyen
en un hondo batallar!
Se transforman las barriadas
aparecen otras gentes
y la vida sigue el curso
ien un ritmo de dolor!

Ya demolieron esas casuchas
y reemplazaron el farolito
y no escuchamos aquel tanguito
hondo y doliente del bandoneón.
Hoy los vecinos no toman fresco
en las veredas de la calleja
y la obrerita de aquella reja
¡dicen que ambula vendiendo amor!

Autores: Ismael Aguilar, Mauricio Mignot

3. Barrio reo

Viejo barrio de mi ensueño
El de ranchitos iguales
Como a vos los vendavales
A mi me azoto el dolor
Hoy te encuentro envejecido
Pero siempre tan risueño
Barrio lindo, y yo que soy?
Treinta años y mira
Mira lo viejo que estoy
Mi barrio reo
Mi viejo amor
Oye el gorjeo
Soy tu cantor
Escucha el ruego

Del ruiseñor
Que hoy que esta ciego
Canta mejor
Busque fortuna
Y halle un crisol
Plata de luna
Y oro de sol
Calor de nido
Vengo a buscar
Estoy rendido
De tanto amar
Barrio reo, campo abierto
De mis primeras andanzas
En mi libro de esperanzas
Sos la página mejor
Fuiste cuna y seras tumba
De mis líricas tristezas
Vos le diste a tu cantor
El alma de un zorzal
Que se murio de amor

Compositores: Santiago Roberto Fugazot / Alfredo Navarrine

4. Barrio pobre

En este barrio que es reliquia del pasado,
en esta calle tan humilde tuve ayer,
detrás de aquella ventanita que han cerrado,
la clavellina perfumada de un querer...

Aquellas fiestas que en sus patios celebraban
algún suceso venturoso del lugar,
con mi guitarra entre la rueda me contaban
y en versos tiernos entonaba mi cantar...

Barrio... de mis sueños más ardientes,
pobre... cual las ropas de tu gente.
Para mí guardabas toda la riqueza
y lloviznaba la tristeza
cuando te di mi último adiós...

¡Barrio... barrio pobre, estoy contigo!...
¡Vuelvo a cantarte, viejo amigo!
Perdona los desencantos de mi canto,
pues desde entonces lloré tanto
que se ha quebrado ya mi voz...

Por esta calle iba en las pálidas auroras
con paso firme a la jornada de labor.
Cordial y simple era la ronda de mis horas,
amor de madre, amor de novia... ¡siempre amor!

Por esta calle, en una noche huraña y fría,
salí del mundo puro y bueno del ayer,
doblé la esquina sin pensar lo que perdía,
me fui sin rumbo para nunca más volver.

Barrio... de mis sueños más ardientes,
pobre... cual las ropas de tu gente.
Para mí guardabas toda la riqueza
y lloviznaba la tristeza
cuando te di mi último adiós...

¡Barrio... barrio pobre, estoy contigo!...
¡Vuelvo a cantarte, viejo amigo!
Perdona los desencantos de mi canto,
pues desde entonces lloré tanto
que se ha quebrado ya mi voz...

Un tango argentino de 1929
Letra: Francisco García Jiménez
Música: Vicente Belvedere

5. Mi noche triste

Percanta que me amuraste
en lo mejor de mi vida,
dejándome el alma herida
y espina en el corazón,
sabiendo que te quería,
que vos eras mi alegría
y mi sueño abrasador,
para mí ya no hay consuelo
y por eso me encurdelo
pa' olvidarme de tu amor.
Cuando voy a mi cotorro
y lo veo desarreglado,
todo triste, abandonado,
me dan ganas de llorar;
me detengo largo rato
campaneando tu retrato
pa' poderme consolar.
Ya no hay en el bulín
aquellos lindos frasquitos,

arreglados con moñitos
todos del mismo color.
El espejo está empañado
y parece que ha llorado
por la ausencia de tu amor.
De noche, cuando me acuesto
no puedo cerrar la puerta,
porque dejándola abierta
me hago ilusión que volvés.
Siempre llevo bizcochitos
pa' tomar con matecitos
como si estuvieras vos,
y si vieras la cazadera
cómo se pone cabrera
cuando no nos ve a los dos.
La guitarra, en el ropero
todavía está colgada:
nadie en ella canta nada
ni hace sus cuerdas vibrar.
Y la lámpara del cuarto
también tu ausencia ha sentido,
porque su luz no ha querido
mi noche triste alumbrar.

Compuesta por: Pascual Contursi / Samuel Castriota.

6. Arrabal amargo

Arrabal amargo metido en mi vida
Como la condena de una maldición
Tus sombras torturan mis horas de sueño
Tu noche se encierra en mi corazón
Con ella a mi lado no vi tus tristezas
Tu barro y miserias, ella era mi luz
Y ahora vencido arrastro mi alma
Clavado a tus calles igual que a una cruz
Rinconcito arrabalero
Con el toldo de estrellas
De tu patio te quiero
Todo, todo se ilumina
Cuando ella vuelve a verte
Y mis viejas madre selvas
Están en flor para quererte
Como una nube que pasa
Mis ensueños se van, se van, no vuelven mas
No digas a nadie que ya no me quieres

Si a mi me preguntan diré que vendrás
Y así cuando vuelvas, mi alma, te juro
Los ojos extraños no se asombraran
Veras como todos esperaban ansiosos
Mi blanca casita y el viejo rosal
Y como de nuevo alivia sus penas
Vestido de fiesta mi lindo arrabal
Rinconcito arrabalero
Con el toldo de estrellas
De tu patio te quiero
Todo, todo se ilumina
Cuando ella vuelve a verte
Y mis viejas madresevas
Están en flor para quererte
Como una nube que pasa
Mis ensueños se van, se van, no vuelven más

Compositores: Alfredo Lepera / Carlos Gardel

7. Sur

San Juan y Boedo antigua, y todo el cielo,
Pompeya y más allá la inundación.
Tu melena de novia en el recuerdo
Y tu nombre florando en el adiós.
La esquina del herrero, barro y pampa,
Tú casa, tu vereda y el zanjón,
Y un perfume de yuyos y de alfalfa
Que me llena de nuevo el corazón.
Sur,
Paredón y después...
Sur,
Una luz de almacén...
Ya nunca me verás como me vieras,
Recostado en la vidriera
Y esperándote.
Ya nunca alumbraré con las estrellas
Nuestra marcha sin querellas
Por las noches de Pompeya...
Las calles y las lunas suburbanas,
Y mi amor y tu ventana
Todo ha muerto, ya lo sé...
San Juan y Boedo antiguo, cielo perdido,

Pompeya y al llegar al terraplén,
Tus veinte años temblando de cariño
Bajo el beso que entonces te robé.
Nostalgias de las cosas que han pasado,
Arena que la vida se llevó
Pesadumbre de barrios que han cambiado
Y amargura del sueño que murió.

Compositores: Aníbal Carmelo Troilo / Homero Nicolás Manzione

8. Cambalache

Que el mundo fue y será una porquería, ya lo sé
En el 510 y en el 2000 también
Que siempre ha habido chorros, maquiavelos y estafa'os
Contentos y amarga'os, valores y doblé
Pero que el siglo 20 es un despliegue
De maldad insolente, ya no hay quien lo niegue
Vivimos revolca'os en un merengue
Y, en el mismo lodo, todos manosea'os
Hoy resulta que es lo mismo ser derecho que traidor
Ignorante, sabio o chorro, pretencioso estafador
Todo es igual, nada es mejor
Lo mismo un burro que un gran profesor
No hay aplaza'os, ¿qué va a haber? Ni escalafón
Los inmorales nos han iguala'o
Si uno vive en la impostura y otro afana en su ambición
Da lo mismo que sea cura, colchonero, rey de bastos
Caradura o polizón
¡Qué falta de respeto, qué atropello a la razón!
Cualquiera es un señor, cualquiera es un ladrón
Mezcla'o con Toscanini, va Escarfaso y Napoleón
Don Bosco y La Mignón, Carnera y San Martín
Igual que en la vidriera irrespetuosa
De los cambalaches se ha mezcla'o la vida
Y herida por un sable sin remaches
Ves llorar la Biblia junto a un calefón
Siglo veinte, cambalache problemático y febril
El que no llora no mama y el que no afana es un gil
Dale nomás, dale que va
Que allá en el horno se vamo' a encontrar
No pienses más, sentate a un la'o
Que a nadie importa si naciste honra'o
Si es lo mismo el que labura
Noche y día como un buey

Que el que vive de las minas
Que el que mata, que el que cura
O está fuera de la ley

Compositor: Enrique Santos Discépolo (letra y música)

9. Adiós muchachos

Adiós muchachos, compañeros de mi vida,
Barra querida de aquellos tiempos.
Me toca a mi hoy emprender la retirada
Debo alejarme de mi buena muchachada.
Adiós, muchachos, ya me voy y me resigno,
Contra el destino nadie la calla.
Se terminaron para mí todas las farras.
Mi cuerpo enfermo no resiste más.
Acuden a mi mente recuerdos de otros tiempos,
De los buenos momentos que antaño disfruté,
Cerquita de mi madre, santa viejita,
Y de mi noviecita, que tanto idolatré.
Se acuerdan que era hermosa, más linda que una diosa,
Y que brioso de amor, le di mi corazón.
Mas el Señor, celoso de sus encantos,
Hundiéndome en el llanto se la llevó.
Es Dios el juez supremo, no hay quien se le resista,
Ya estoy acostumbrado, su ley a respetar,
Pues mi vida deshizo con sus mandatos
Llevándome a mi madre y a mi novia también.
Dos lágrimas sinceras derramo en mi partida
Por la barra querida que nunca me olvidó,
Y al dar a mis amigos mi adiós postrero
Les doy con toda mi alma, mi bendición.
Adiós muchachos, compañeros de mi vida,
Barra querida de aquellos tiempos.
Me toca a mi hoy emprender la retirada
Debo alejarme de mi buena muchachada.
Adiós, muchachos, ya me voy y me resigno,
Contra el destino nadie la calla.
Se terminaron para mí todas las farras.
Mi cuerpo enfermo no resiste más.

Compositores: Julio Cesar Sanders / Cesar Felipe Vedani

Capítulo 2.

DIAMANTE BENNATI (1899 – 1973)

La Medicina y los investigadores en ciencias biológicas uruguayos deben de recordar a Diamante Bennati como uno de sus grandes y silenciosos impulsores. A su lado emergieron grandes docentes e investigadores que ubicaron al país en la vanguardia de la creación de conocimiento y de organización de instituciones con alcance internacional.

Nacido el 3 de abril de 1899 en Montevideo²⁶, fueron sus padres don José Bennati y doña Adela Scorzoni. Aunque esta información la establece Washington Vignolo, en su Historia de la Fisiología en el Uruguay, Mañé Garzón y Mazzella informan que:



Diamante Bennati nació en La Paz, Departamento de Canelones, en el seno de una familia de viticultores de origen italiano. Se vinculó desde estudiante y luego de su graduación como médico en 1926, al Instituto de Fisiología. Presentó como tesis de doctorado un estudio sobre la función esplénica. Accedió luego, mediante concurso de oposición, al cargo de profesor agregado de

²⁶ Otra versión del sitio oficial de la Universidad de la República indica que habría nacido en La Paz (Canelones). Véase: https://historiasuniversitarias.edu.uy/wpcontent/uploads/2016/05/Bennati_Diamante.pdf (Consultada 31.10.2021). También confirman la versión del nacimiento en La Paz F. Mañé Garzón y Héctor Mazzella en su Historia de la Fisiología en el Uruguay, 2003.

Fisiología para lo cual presentó otra tesis sobre hiperpnea experimental, que le valió la adjudicación de una beca para realizar estudios en el extranjero.²⁷

Su educación inicial tuvo lugar en las escuelas públicas de La Paz y de Peñarol. Cuando en las primeras décadas del siglo XX acudió al segundo ciclo de enseñanza secundaria, en Preparatorios se encontró con el Prof. Dr. Ángel C. Maggiolo, cuya personalidad y erudición cautivarían a Bennati para su ulterior carrera en Fisiología. Al llegar a la Facultad de Medicina fue decisivo su encuentro con dos grandes maestros: Américo Ricaldoni (1867 – 1928) y Alfredo Navarro (1868 – 1951). El primero lo escogió como su Jefe de Laboratorio en el flamante Instituto de Neurología, en el Hospital Maciel; con el segundo tendría una larga tarea de cooperación, cuando éste concurría a realizar cirugía experimental en los laboratorios del Instituto de Fisiología, hasta sus últimos días.

Acerca de la vinculación de Bennati con Ricaldoni, mencionan Eduardo Wilson y Fernando Mañé Garzón:

A poco de graduado, en 1926, sintió la atracción por la personalidad de Ricaldoni, que lo había cautivado siendo estudiante, y se acercó como colaborador del laboratorio clínico. Integró el plantel fundador del Instituto de Neurología como Ayudante de Laboratorio de Análisis Clínicos. Después de un largo viaje a Francia, retornó ya decidido a dedicarse a la fisiología, materia de la que fue Profesor titular y donde reunió a un carismático grupo de investigadores.²⁸

Sobre la vinculación más estrecha de Ricaldoni y Bennati, los mismos autores señalan sobre las visitas a sus pacientes que hacía el maestro acompañado por el joven Bennati:²⁹

Realizaba sus visitas a domicilio, tan frecuentes en la época, con un vehículo Cadillac y a veces se hacía acompañar por alguno de sus discípulos. Contaba Diamante Bennati, acompañante frecuente en esas visitas, destacaba su costumbre de inspeccionar las bibliotecas: “*Si usted quiere conocer a las personas que habitan una casa, basta con que observe atentamente la biblioteca*”.

Graduado como médico cirujano el 23 de marzo de 1926, realizó su tesis de Agregación y al año siguiente obtuvo por concurso de pruebas el cargo de Profesor Agregado de Fisiología, disciplina que cultivaba desde 1922, cuando ingresó al Instituto.

27 MAÑÉ GARZÓN, Fernando y MAZZELLA, Héctor: Historia de la Fisiología en el Uruguay. Universidad de la República, Facultad de Medicina, Oficina del Libro de AEM, Montevideo, 2000, 364 páginas; pp. 149 – 154.

28 WILSON, E. y MAÑÉ GARZÓN, F.: Américo Ricaldoni. Artífice de la medicina uruguaya. Colección Biografías, Ediciones de la Plaza, marzo 2009, 400 páginas; p. 318.

29 WILSON, E. y MAÑÉ GARZÓN, F.: op. Cit., p. 85



Dibujo realizado por Juan Bellver bajo el seudónimo Juan Sanuy (1856 - 1908) de Américo Ricaldoni (fuente: Wikipedia)

En 1928 usufructuó una Beca del Ministerio de Relaciones Exteriores y viajó a Francia, donde mantendría contacto con los más nobles exponentes de la Fisiología de aquel país, seguidores de la tradición iniciada por Claude Bernard (1813 – 1878).

Como establece Vignolo³⁰

Las puertas de muchos laboratorios de investigaciones se abrieron para recibirlo, y en ellos, junto a insignes y generosos maestros, pulió su personalidad como científico, como fisiólogo, como docente y como maestro.

30 VIGNOLO PUGLIA, Washington H.: Diamante Bennati, en Médicos Uruguayos Ejemplares, Tomo II (Horacio Gutiérrez Blanco, editor), Montevideo, 1989, pp. 383 – 388. En: https://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/ejemplares_ii/art_56_bennati.pdf (Consultada 31.10.2021).

Con el Dr. Jean Gautrelet, Director del Laboratorio de Biología Experimental en “L'École Pratique de Hautes Etudes” y Profesor Agregado de fisiología de la Facultad de Medicina, no sólo aprendió un sinnúmero de técnicas fisiológicas que le fueron de gran utilidad en el futuro, sino también efectuó numerosos estudios experimentales sobre la secreción y acciones metabólicas de la adrenalina que motivaron valiosas publicaciones. Colaboró además en la preparación de su famoso libro: “Eléments de Technique Physiologique”, aún hoy de consulta y en cuyo prólogo se lee: ... « Je n'aurai garde d'oublier la précieuse collaboration de D. Bennati, professeur agrégé a la Faculté de Médecine de Montevideo, dont la sureté opératoire est digne d'un chirurgien de classe... »³¹

Con el Profesor René Gayet, reconocido como uno de los más hábiles investigadores de la fisiología francesa de la época, y al que nos lo describía como jovial, intrépido, generoso y trabajador incansable, efectuó relevantes aportes experimentales al conocimiento de la noción del anhídrido carbónico sobre el seno carotídeo.

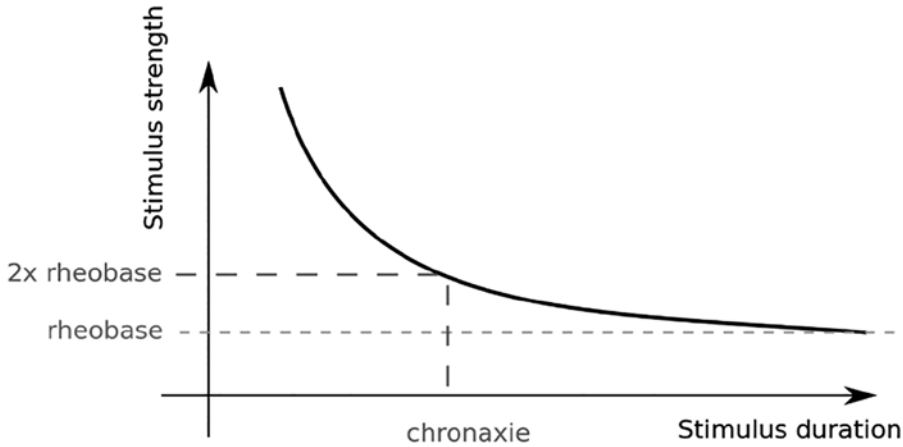
Recuerda en esta semblanza Vignolo una referencia al origen de la cronaxia, una de las preguntas más frecuentes que formulaba en el examen oral de fisiología Bennati, a lo largo de los años:

Énfasis particular merece su convivencia con el Dr. George Bourguignon en el laboratorio del Hospital de la Salpêtrière. El Dr. Bourguignon había desarrollado un nuevo capítulo de la fisiología neuromuscular al aplicar a la clínica el concepto de cronaxia³² introducido por el Profesor L. Lapicque. Junto al Dr. Bourguignon realizó por primera vez experimentación fisiológica en el ser humano, hecho excepcional para aquella época. Su profunda admiración por el Dr. Bourguignon emergía diáfana cuando nos lo describía como un hombre tenaz, paciente en algo parecido a Duchéne de Boulogne, que ante el desafío de problemas planteados por sus pacientes ignoraba el cansancio, el aburrimiento y el hambre, y perdía toda noción del tiempo. Sintió por él enorme gratitud, no sólo por el caudal de conocimientos que generosamente le trasmitió sino también porque le permitió colaborar en estudios que constituyeron importantes contribuciones al conocimiento de áreas tales como los fenómenos de reparación de lesiones neurales experimentales, o en la in-

31 MAÑÉ GARZÓN, F. y MAZZELLA, H.: transcriben el mismo párrafo, más completo en op cit, pág.149 : ... « **Je n'aurai garde d'oublier la précieuse collaboration de D. Bennati, professeur agrégé a la Faculté de Médecine de Montevideo, dont la sureté opératoire est digne d'un chirurgien de classe... si un laboratoire se definit comme un centre de travail, il constitue avant tout une famille comuniant dans un meme amour de la recherche scientifique.** »

32 Cronaxia es el tiempo mínimo requerido para que una corriente eléctrica duplique la fuerza de la reobase para estimular un músculo o una neurona. Reobase es la intensidad más baja con una duración de pulso indefinida que solo estimula los músculos o los nervios. La cronaxia depende de la densidad de los canales de sodio activados por voltaje en la célula, que afectan la excitabilidad de esa célula. La cronaxia varía según los diferentes tipos de tejido: los músculos de contracción rápida tienen una cronaxia más baja, los músculos de contracción lenta tienen una más alta. Cronaxia es el parámetro de excitabilidad del tejido que permite elegir la duración óptima del pulso de estímulo para la estimulación de cualquier tejido excitable..

terpretación de algunos síndromes neurológicos a través de la aplicación del concepto de cronaxia.



Otro hecho del que guardaría indeleble influencia fue su asistencia regular a los cursos que el Profesor Lapique dictaba en su cátedra de Fisiología de la Sorbona. Con indisimulado deleite nos relataba la perfección pedagógica de ese maestro que exponía sus ideas sobre la excitabilidad neuromuscular con insuperable claridad y sencillez, y sin sacrificio de la precisión conceptual.

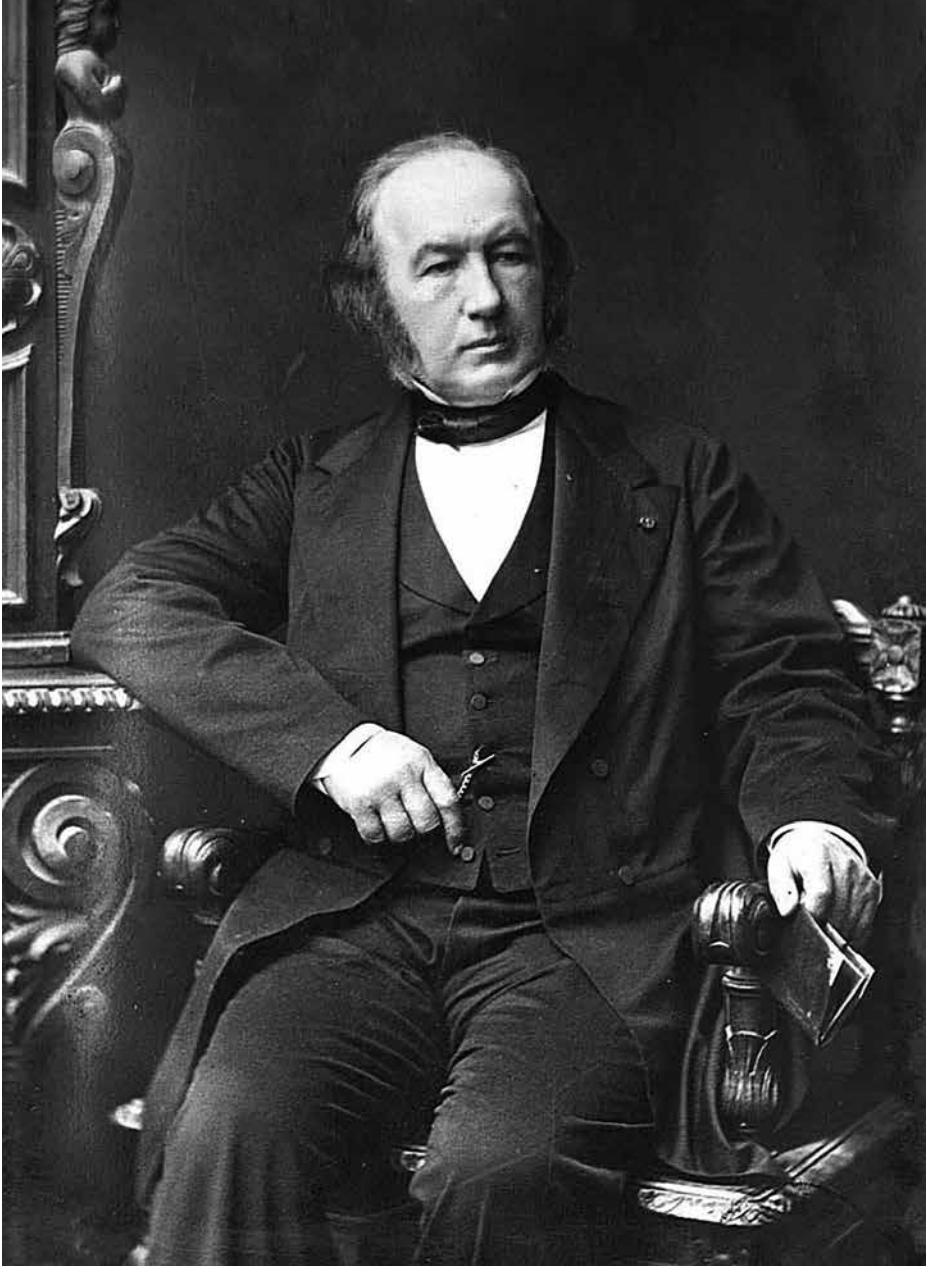
Aprovechó además esta su primera estadía en Francia para visitar en Italia, Bélgica y Alemania los laboratorios de científicos amigos, de gran prestigio, algunos de los cuales, como veremos, habían en el futuro de brindarle valiosa colaboración en su empresa para elevar el nivel de la fisiología en nuestra Facultad.

Mañé Garzón y Mazzella señalaban:³³

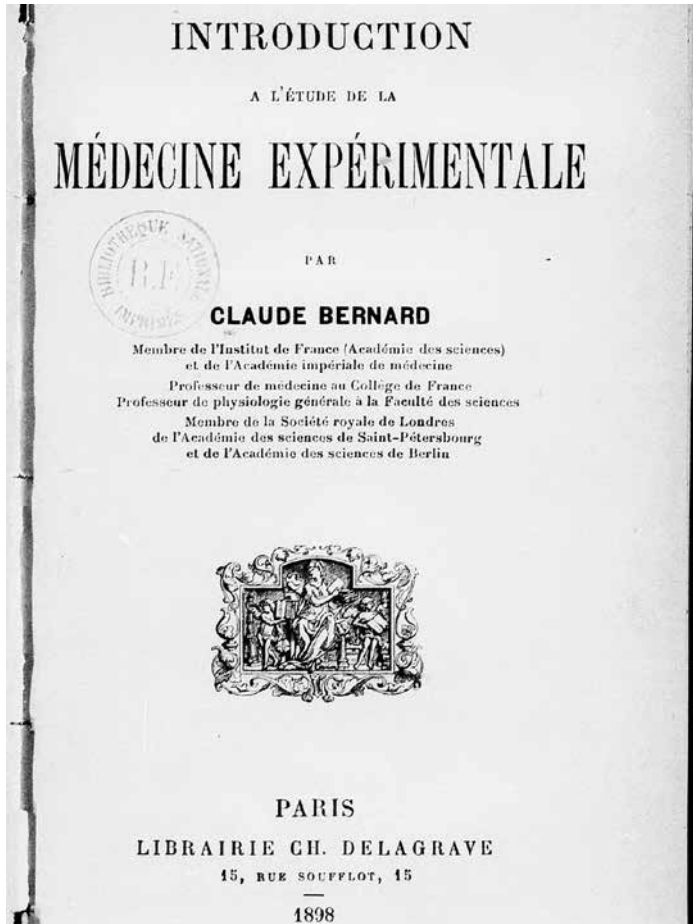
Pero sus vinculaciones más importantes fueron las que cultivó en La Salpêtrière junto al Prof. Georges Bourguignon, quien desarrollara la aplicación del método y concepto de la cronaxia creado por el Prof. Louis Lapique, de quien Bennati recibió lecciones en la Sorbonne. Ya en el primer volumen de los *Anales del Instituto de Neurología*, que alcanzó a editar Américo Ricaldoni en 1928, antes de su muerte, se publicaba una nota “sobre la ventaja que constituye en el estudio de la excitabilidad neuromuscular el concepto reobase (intensidad mínima de corriente capaz de excitar un tejido) y de cronaxia (tiempo mínimo de excitación empleando una corriente en intensidad doble de la reobase), definida inicialmente por Lapique y Lapique en 1903”.

33 MAÑÉ GARZÓN, Fernando y MAZZELLA, Héctor: Historia de la Fisiología en el Uruguay. Oficina Del Libro AEM, Montevideo 2000. Edición Homenaje en el 150 Aniversario de la Universidad de la República. 362 páginas.

Diamante Bennati fue un admirador de Claude Bernard, de la tradición que él creó para la investigación en ciencias fisiológicas y de su *Introducción al estudio de la medicina experimental* (1865).

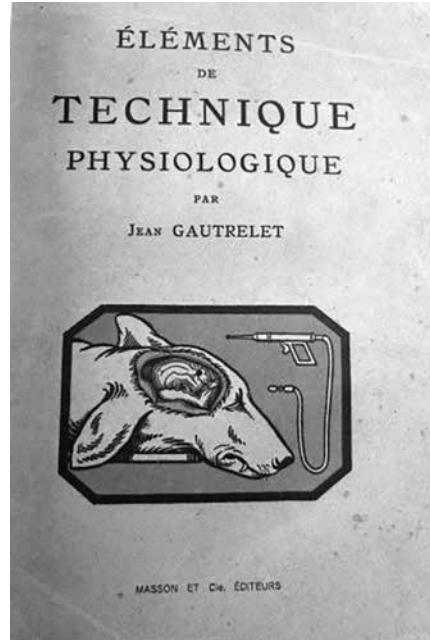


Claude Bernard (1813 – 1878)





Jean Gautrelet (1878 – 1941)



René Gayet (1892 – 1939)



George Bourguignon (1876 – 1963)

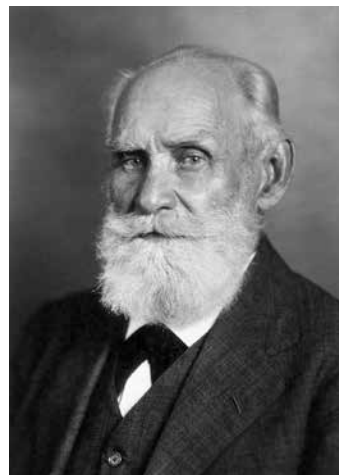
Influencia superior tuvo en la formación de Bennati la admiración por la obra y vida de Iván Pavlov, el fisiólogo ruso que describió los reflejos condicionados y su aporte esencial a la fisiología del aparato digestivo.

Durante muchos años Bennati enseñó con entusiasmo en sus lecciones de los lunes, dedicando especial atención durante varios meses a la hematología y al aparato digestivo, donde hacía caudal de su larga experiencia y el conocimiento personal y directo de grandes investigadores. Señalaba a menudo las características de cada uno, recordándose especialmente las referencias al fisiólogo ruso Iván Pavlov y sus experimentos de la secreción gástrica en el perro.

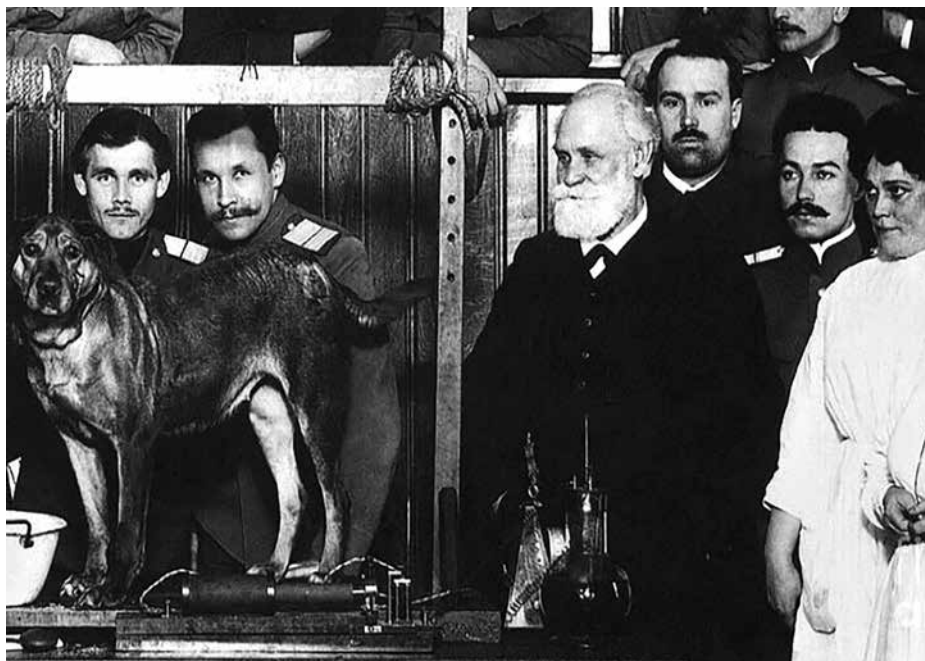
Especial énfasis ponía en esas clases para destacar la habilidad manual y quirúrgica que tenía este sabio ruso, característica que él mismo cultivó y que – como ya fue destacada – pudo consta-



Louis Eduard Lapicque (1866 – 1952)
(Fuente: Académie nationale de Médecine)



Iván Pavlov (1849 – 1936) (Fuente: Wikipedia)



Fuente: <https://purosucientos.blog/perro-de-pavlov/>

tar uno de los grandes maestros de la fisiología francesa respecto del propio Bennati.

De la habilidad quirúrgica de Bennati también dio testimonio a quien esto escribe, un becario venezolano, el Prof. Dr. Jesús Enrique Mazzei Berti (1934 – 2010), que realizó estudios de posgrado en Fisiología en Montevideo, intervino en algunos experimentos con Bennati y culminó como Profesor de Geriátría en la Universidad de Barquisimeto, en su país, realizando publicaciones sobre la especialidad y la gastronomía.

Luego de su prolongada estadía en Francia, como lo consigna Vignolo:

Ya de regreso a nuestro país, su compromiso con la fisiología se vio reforzado cuando el Profesor Alfredo Navarro, que proclamaba la importancia de la fisiología en cirugía, vino a trabajar al Instituto. Allí fundó su Laboratorio de Cirugía Experimental, en el que trabajó hasta los últimos días de su vida activa.

Ese mismo laboratorio, que ocupaba un amplio ambiente en el sector del Instituto que se ubicaba en la planta baja, sobre la esquina de Avda. Gral. Flores y Yatay, al lado del que fue laboratorio de fisiología cardiovascular de Héctor Mazzella, fue durante muchos años el ámbito donde Navarro acudió semanalmente a realizar sus experimentaciones en cirugía y fisiología experimental. Luego de su muerte fue continuado en ese afán por su esclarecido discípulo Pedro Larghero (1901 – 1963).



Fuente: <https://elcomercio.pe/tecnologia/ciencias/crees-pavlov-reflejos-condicionados-bbc-439487-noticia/>

Respecto a la actividad de Bennati en el Instituto de Fisiología, consigna Vignolo:

Colaboró leal y dignamente con el Profesor Maggiolo³⁴ desde sus cargos de Sub Director del Instituto y de Profesor Agregado de Fisiología, impartiendo enseñanza teórica y práctica, y realizando numerosos trabajos experimentales sobre fisiología básica o aplicada. Así lo prueban sus publicaciones en diversas áreas, algunas en colaboración con Juan Carlos Plá, Mario Cassinoni, A. Mazzuco, Pedro Regules, Velarde Pérez Fontana y M. Volonterio, Pedro Larghero, Bernardino Rodríguez, Víctor Zerbino y Héctor Franchi Padé. El trabajo efectuado con Velarde Pérez Fontana y Volonterio sobre el “Bocio en el Uruguay” les hizo acreedores del Premio “Dighiero”. Antes, otro trabajo suyo, titulado “Variaciones del pH sanguíneo durante la hiperpnea experimental” había sido premiado en 1928 por la Facultad de Medicina.

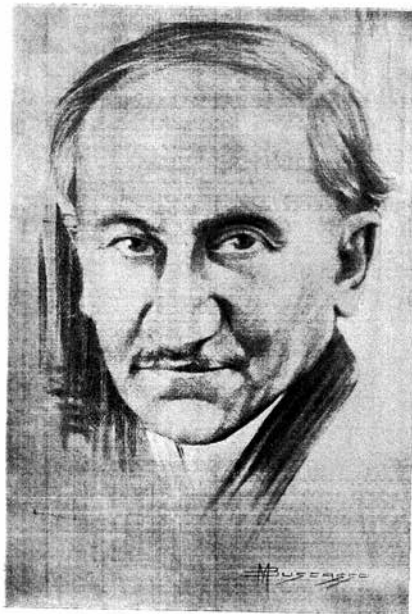
Su condición de Profesor Director del Instituto de Fisiología³⁵, con las abundantes tareas que tenía para organizar las actividades de enseñanza e investigación, así como encauzar a los jóvenes que se acercaban a aquel pujante organismo de la Facultad que abría puertas al conocimiento, no le permitía, sin embargo completar sus necesidades. Por otra parte, su enorme caudal de energía y contracción al trabajo, le dejaba las mañanas libres y temprana-

34 VISCA VISCA, P.: Ángel C. Maggiolo (1877 – 1948). En Médicos Uruguayos Ejemplares, tomo I (Horacio Gutiérrez Blanco, editor), 1988, pp. 84 – 103. En: <https://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/ejemplares/maggiolo.pdf>

35 Instituto de Fisiología, que fue fortalecido como el Instituto de Ciencias Morfológicas, durante los primeros decanatos de Manuel Quintela (1865 – 1928). En: TURNES, Antonio L.: Manuel Quintela, universitario y realizador. En: <https://www.suhm.uy/wp/wp-content/uploads/2021/07/Manuel-Quintela.pdf> (Consultado 31.10.2021).

mente consagró ese tiempo al trabajo en su laboratorio particular, de índole asistencial, que inició junto al Profesor de Parasitología Rodolfo V. Talice y al destacado Profesor Agregado de Bacteriología Norris Surraco; a la muerte de este último se incorporaría Carlos W. Ghigginio. Al respecto, nos dice Vignolo:

Su vocación de médico, así como la inexistencia en nuestro medio de condiciones que le permitieran dedicarse exclusivamente a la fisiología, sin grave riesgo de comprometer su derecho a una vida personal y familiar sin apremios materiales, le impidieron alejarse definitivamente de la práctica de su profesión, y tanto en la Clínica del Profesor Pedro Barcia, por quien sentía profundo respeto y admiración, como en el Laboratorio particular que fundara con los profesores Rodolfo Talice y Norris Surraco, encontró los espacios adecuados para hacerlo.



Don Angel C. docto en Fisiología

Ángel C. Maggiolo (1877 – 1948)

(Fuente: Boletín del Sindicato Médico del Uruguay No. 37, enero 1925; dibujo a lápiz de Marcelino Buscasso)

Cabe señalar que, en la clínica privada de Pedro Barcia, Bennati inició los estudios de electrofisiología aplicados a la neurología, por lo que también en este campo fue precursor en el país. Se trataba de la aplicación clínica de los conocimientos adquiridos con Louis Lapicque y George Bourguignon en París a partir de 1928.

La actividad docente universitaria de Bennati se prodigó en la Facultad de Odontología, donde fue profesor titular de Fisiología desde 1938, en la Facultad de Veterinaria, pero fundamentalmente en la Facultad de Medicina. Siguiendo a Vignolo:

Si bien desde 1938 era Profesor Titular de Fisiología en la Facultad de Odontología, la etapa de sus grandes realizaciones se inició el 17 de diciembre de 1942 al ser designado Profesor de Fisiología y Director del Instituto de Fisiología de la Facultad de Medicina. Ocupó este cargo primero interinamente y luego en titularidad, hasta que por haber alcanzado el límite de edad para su desempeño, se retiró el 3 de abril de 1964.

Al hacerse cargo de la Dirección de la Cátedra de Fisiología tenía clara conciencia de la enorme responsabilidad que asumía, pues compartía íntegramente con su amigo, el Profesor Bernardo A. Houssay, conceptos sobre el sig-



Una imagen de la clínica privada del Prof. Dr. Pedro Barcia con visitantes extranjeros. En primera fila, izq a der: Leandro Zubiaurre, Mario A. Cassinoni, Pedro Barcia (de lentes, con brazos cruzados). Detrás se ubica Diamante Bennati. (De Eduardo Wilson y Angélica Wozniak: Radiología diagnóstica en Uruguay, 2020).

nificado de esta disciplina en una Facultad de Medicina, que este expuso magistralmente poco después en el prólogo de su clásico libro sobre “Fisiología Humana” y que orientaron sus actividades docentes y científicas en el futuro.

Eran tradicionales las excelentes relaciones que existían entre Houssay, primer Premio Nobel argentino (1947) y Bennati, que era evidente para los estudiantes en las visitas anuales que realizaba aquél al Instituto de Montevideo.

Pero Bennati no solo cultivó la relación con el fisiólogo argentino, con fines de estimular a los jóvenes fisiólogos que se encaminaban en la senda de la investigación. En la posguerra consiguió que la Facultad de Medicina invitara a realizar largas estadias a científicos europeos como el Premio Nobel (1938), el belga Corneille Heymans, a Zenon Bacq, quienes desarrollaron una rica actividad de experimentación con los docentes Roberto Caldeyro Barcia, Juan Carlos Barsantini,³⁶ Pablo Virgilio Carlevaro, Elio García Austt-Negri, Héctor Mazzella, Eduardo Migliaro, Miguel A. Patetta Queirolo y José Pedro Segundo de Arteaga. Todos ellos darían brillo a la docencia e investigación en ciencias fisiológicas en el país y en el exterior. Tanto en América (Argentina, Brasil, Cuba, Estados Unidos, México y Venezuela), como en España.

36 TURNES, Antonio L.: Juan Carlos Barsantini (1904 – 1989). En: <https://www.eldiariomedico.com.uy/diarios/a24/diario%20medico%20247.pdf> (Consultado 31.10.2021)



Un encuentro de notables: de izquierda a derecha: Diamante Bennati, Bernardo A. Houssay, Roberto Caldeyro Barcia y Alfredo Palacios.

LA FILOSOFÍA Y METAS DE BENNATI

Fernando Mañé Garzón y Héctor Mazzella, en su *Historia de la Fisiología en el Uruguay*, rastrean desde mediados del siglo XIX, los orígenes de los estudios fisiológicos en nuestro país, la tarea de quienes los continuaron y sus principales logros. Iniciado con los apuntes que nuestro primer médico uruguayo de formación académica, Teodoro Miguel Vilardebó (1803 – 1857), realizó de un curso de Fisiología Experimental dictado por Claude Bernard, en París, en 1847-1848. Según Rostand, Claude Bernard habría afirmado en su conferencia inaugural:³⁷

La Medicina científica que tendré la misión de enseñaros, no existe. En consecuencia, mi enseñanza no parece tener razón de ser. Sin embargo, si bien esa Medicina científica no ha sido todavía instituida, hay algo que hacer para prepararla: hay que cultivar la fisiología experimental, que le debe servir de base.

Diamante Bennati fue un digno sucesor de esa aspiración del fundador de la fisiología moderna de base experimental, elevando la mira y abriendo el camino para muchos jóvenes investigadores que dejarían en alto el prestigio de la ciencia uruguaya en el país y el mundo.

En una síntesis magnífica, Vignolo nos trae fragmentos de un discurso que Bennati pronunció en ocasión de un homenaje, y que transcribimos:

³⁷ MAÑÉ GARZÓN, Fernando y MAZZELLA, Héctor: *Historia de la Fisiología en el Uruguay*. Oficina del Libro AEM, Montevideo 2000. Edición Homenaje en el 150 Aniversario de la Universidad de la República. 362 páginas.

El Profesor Bennati en oportunidad de agradecer a un grupo de fieles amigos un homenaje, les explicó cuáles fueron sus metas primarias al acceder a la Cátedra de Fisiología de la Facultad de Medicina, en términos que fragmentariamente transcribimos ahora.

“Cuando ingresé como Profesor al Instituto de Fisiología, mi mayor preocupación fue llevarlo a la altura de aquellos que había conocido en mis viajes al extranjero. Buenos modelos había tenido, buenos ejemplos me habían dado los investigadores con quienes tuve la suerte de trabajar”... “Con tales ejemplos, me fue fácil organizar y orientar al Instituto de Fisiología” (...)

“Mi primer decisión fue abrir las puertas del Instituto a todos aquellos que quisieran acercarse a la fisiología y especialmente a jóvenes que se sintieran atraídos por ella.

“Mi segunda decisión fue traer al Instituto periódicamente y en la medida en que el apoyo y las posibilidades de la Facultad lo permitieran, a personalidades descolantes de las ciencias fisiológicas de otros países, convencido de que su contacto directo con nuestros jóvenes daría frutos invalorable...” “Tuvimos así la suerte de contar con la colaboración de los Profesores Z. M. Bacq, de Liège; C. Heymans, Premio Nobel de Medicina y Fisiología de Gand; L. Delmas, de París; Dra. Mary P. Cotes, de Cambridge; A. Luco y C. Eyzaguirre, de Chile; W. H. Seegers, de Detroit; C. Mac Brooks, de New York y R. Biggs, de Oxford...”

“Mi tercer preocupación fue la organización de los trabajos prácticos para un número creciente de estudiantes y con una cantidad y calidad de ejercicios acordes a los progresos de la fisiología...”

“Mi cuarta preocupación fue la organización de laboratorios donde mis colaboradores pudieron desarrollar tareas de investigación científica para las cuales habían logrado la madurez y las capacidades técnicas necesarias...”

LAS ACTIVIDADES CIENTÍFICAS

Participó, estimuló y creó algunas de las sociedades científicas que hicieron época. Nuevamente, Vignolo nos dice:

Nunca dudó que todo conocimiento nuevo o simplemente modificado por un esfuerzo personal o grupal en un laboratorio de investigación, requiere ser comunicado, discutido y analizado en ambientes científicos ajenos al que se originó. No sorprende entonces que estimulara con el ejemplo y el consejo la concurrencia precoz de sus colaboradores a sociedades científicas. Estas constituyen los sitios adecuados para la discusión de los aportes que cada cual cree haber logrado. En estos ambientes, en los cuales desaparece toda diferenciación jerárquica artificial y no se reconoce otra jerarquía que aquella que da la verdad misma a quien ha logrado descubrirla, se perfecciona la capacidad de crítica, el respeto por las opiniones ajenas y acaso se alcance el reconocimiento de otros científicos.

Su actuación en esta actividad fue amplia y fecunda. Miembro de la Sociedad de Química Biológica de París, Miembro y luego Presidente de la Sociedad de Biología de Montevideo, Miembro Correspondiente de la Sociedad Argentina de Biología, Miembro fundador de la Asociación Latinoamericana de Ciencias Fisiológicas, Miembro fundador, luego Presidente y posteriormente Miembro de Honor de la Sociedad Uruguaya de Ciencias Fisiológicas,

Miembro del Comité de Redacción de la “Revue française de Physiologie”, de los “Archives Internationales de Pharmacologie et Thérapeutique” (Bélgica) de “Hémostase” (Francia) y de “Coagulation” (Francia).

Durante mucho tiempo la Sociedad de Biología de Montevideo celebró sus sesiones quincenales en el Anfiteatro “Manuel Quintela” del Instituto de Fisiología.

Resulta indispensable consignar que la Sociedad de Biología de Montevideo (Afiliada a la Société de Biologie de París) registró entre sus miembros honorarios a B. A. Houssay (1934), A. Lipschütz³⁸ (1935), A. Laccasagne³⁹ (1948), C. Heymans⁴⁰ (1948), F. de Castro (1948), G. Levi⁴¹ (1950), S.M.R. Reynolds⁴² (1950), T. Caspersson⁴³ (1950), C. H. Best⁴⁴ (1951), A.S. Parkes⁴⁵ (1952), Z. M. Bacq⁴⁶ (1952), H. Selye⁴⁷ (1956), S. Ochoa⁴⁸ (1957), Ch. Mc C. Brooks⁴⁹ (1957), R. Granit⁵⁰ (1958), C.F. Schmidt (1958), J. V. Luco⁵¹ (1959), y A. Jost⁵² (1959).

Sin lugar a duda, muchos de estos personajes han sido pioneros en la investigación en ciencias fisiológicas y en medicina, por lo que la influencia de Bennati para estos reconocimientos, ha sido de mucha eficacia. También permite valorar cuánto ha hecho este fisiólogo uruguayo por estrechar vínculos con la ciencia en el mundo, lo que inspiró a sus colaboradores más jóvenes para hacerlos crecer científicamente.

Debe agregarse a esta extensa nómina, su actividad como fundador y primer presidente de la Sociedad de Hematología del Uruguay. No podemos olvidar su dedicación apasionada a los aspectos más destacados de la fisiología hematológica, en especial sus lecciones sobre el Eritrocito y el Eritrón, que se complementaba en las tardes con su dedicación a la investigación en

-
- 38 Alejandro Lipschütz Friedmann (1883 – 1980). En: <http://www.memoriachilena.gob.cl/602/w3-article-336944.html>
- 39 Alexandre Laccasagne (1843 – 1924). En: https://es.wikipedia.org/wiki/Alexandre_Laccasagne
- 40 Corneille Heymans (1892 – 1968). En: https://es.wikipedia.org/wiki/Corneille_Heymans
- 41 Giuseppe Levi (1872 – 1965). En: https://es.wikipedia.org/wiki/Giuseppe_Levi
- 42 Samuel Robert Means Reynolds (1903 – 1982). En: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6359189/>
- 43 Torbjörn Caspersson (1910 – 1997). En: https://en.wikipedia.org/wiki/Torbj%C3%B6rn_Caspersson
- 44 Charles Herbert Best (1899 – 1978). En: https://es.wikipedia.org/wiki/Charles_Best
- 45 Sir Alan Sterling Parkes (1900 – 1990). En: <https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rsbm.2006.0019>
- 46 Zenon Bacq (1903 – 1983). En: https://en.wikipedia.org/wiki/Z%C3%A9non_Bacq
- 47 Hans Hugo Bruno Selye (1907 – 1982). En: https://es.wikipedia.org/wiki/Hans_Selye
- 48 Severo Ochoa (1905 – 1993). En: https://es.wikipedia.org/wiki/Severo_Ochoa
- 49 Chandler Mc Cuskey Brooks (1905 – 1989). En: <http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/brooks-chandler-mcc.pdf>
- 50 Ragnar Granit (1900 – 1991). En: https://es.wikipedia.org/wiki/Ragnar_Granit
- 51 Joaquín Luco Valenzuela (1913 – 2002). En: https://es.wikipedia.org/wiki/Joaqu%C3%ADn_Luco_Valenzuela
- 52 Alfred Jost (1916 – 1991). En: https://en.wikipedia.org/wiki/Alfred_Jost

el Laboratorio del Instituto, con sus colaboradores, de los temas de la coagulación sanguínea.

Participó de numerosos eventos científicos realizados en el país y en el exterior, en cuya organización muchas veces colaboró. Vignolo señala:

El Profesor Bennati participó en numerosos eventos científicos realizados en el país o en el extranjero. Muchos de ellos se vieron jerarquizados por su capacidad organizativa o su colaboración. Mención especial merece la “Primera Reunión Científica de la Asociación Latinoamericana de Ciencias Fisiológicas”, celebrada en Punta del Este en Abril de 1957. Tal evento, que sirvió para mostrar el grado de madurez de la escuela fisiológica uruguaya, es aún recordado como una de las Reuniones más importantes celebradas por esta Asociación.

Asumió con gran dedicación la tarea como universitario, en la conducción de los organismos de la Facultad:

No le fue extraña la actividad en el gobierno universitario. Requerido por sus colegas Profesores Titulares, cuya Asociación presidió, integró el Consejo de la Facultad de Medicina y desempeñó interinamente su Decanato. Menos conocido es el hecho de que integró el primer Consejo Directivo de la Facultad de Humanidades y Ciencias cuando ejercía su Decanato el ilustre Justino Jiménez de Aréchaga.

Fue un buen administrador de los dineros públicos y un celoso ejecutor de los presupuestos asignados. Era su orgullo llegar al fin de cada año mostrando que además de los logros alcanzados en los objetivos docentes, de investigación y de extensión, el saldo de las cuentas del Instituto que dirigía, era positivo.

ACTIVIDADES SOCIALES

Diamante Bennati mantuvo una estancia en el departamento de Rocha, más allá de Castillos, del que alguna vez trajo un avestruz para sus estudios hematológicos, al que sólo él podía realizarle punciones medulares, porque agredía, con sus vigorosas patas, a los demás funcionarios. Pocos conocen que fue por influencia de Diamante Bennati que la viuda de un vecino del campo suyo, sin herederos, realizara una donación de su estancia a la Facultad de Medicina, con cuyos fondos e intereses se constituyó la Fundación “Manuel Pérez” (el nombre de su vecino donante), que financia proyectos de investigación desde 1989.⁵³

53 La Sra. Manuela Rodríguez de Delrieu creó el fondo de constitución de la Fundación que lleva el nombre de su primer esposo, Sr. Manuel Pérez, con el objetivo de que la Fundación estimulara la investigación en las disciplinas que constituyen el Plan de Estudios de las carreras que se imparten en la Facultad de Medicina. De este modo, se conforma un espacio generador de conocimiento, elemento indispensable en el progreso de la humanidad, en el que se basa el desarrollo de las economías para el mejoramiento de la calidad de vida de la población. En: <https://www.fundacionmanuelperez.org/historia>. (Consultada: 01.11.2021).

Bennati no conducía su vehículo, lo cual hacía su esposa, que lo llevaba y lo iba a buscar a la Facultad cada día, cuando no lo podía acercar su colaborador Carlos W. Ghigginio en su modesto Renault 1950, que durante sus últimos años fue también su socio en el laboratorio privado, por quien sentía sincero afecto. Entre los estudiantes y docentes de la época circulaba la versión de que por haber tenido un choque las primeras veces que condujo su automóvil, dejó de hacerlo, haciéndose llevar.

Se lo tildaba de poseer un talante conservador, poco apegado a los cambios; pero esto era solo aparente. Era un enemigo declarado de la demagogia y la adulación.

En contraste con la obra de su predecesor, el Prof. Dr. Ángel C. Maggiolo, Bennati dio gran impulso a la investigación fisiológica, consagrándose como el primer fisiólogo académico uruguayo. Según lo expresan Mañé Garzón y Mazzella:⁵⁴

La investigación estuvo totalmente ausente en su gestión [de Maggiolo]. Pese a haber estudiado en Europa, en centros tanto docentes como de marcada actividad creadora, no prosperó esta inquietud en su ánimo; por otra parte lúcido y contraído al trabajo y al estudio, estaba desprovisto seguramente de la imaginación y manualidad requeridas en la biología experimental. En Maggiolo debemos reconocer a un cumplido docente que sintió colmada su misión en transmitir con precisión conocimientos pero no inquietudes creadoras, a pesar de haber contado con un Instituto que poseía todas las facilidades propias para ello.

Sin duda, la actuación de Bennati no mereció en vida reconocimientos unánimes, sino que se alzaron voces críticas para señalar su rigidez a la hora de conceder fácilmente recursos para propuestas que se llevaban al Consejo de la Facultad, o aquella permanente actitud de señalar que a su Instituto le había sido posible ejecutar el presupuesto asignado y todavía dejar un pequeño saldo favorable al fin de cada período. No obstante impartía la enseñanza, a través del amplio elenco de colaboradores, se realizaban tareas de investigación y se publicaban trabajos en forma permanente.

DISTINCIONES Y HONORES

A lo largo de su vida fue recogiendo distinciones de importantes centros científicos y docentes internacionales, en reconocimiento a su trayectoria. Otra vez nos dice Vignolo:

En 1930 fue designado “Ancien élève de l’Ecole de Hautes Etudes”, de París.

El 4 de abril de 1958, por decreto del presidente de Francia, se le confirió la categoría de “Officier de la Légion d’Honneur”.

El 5 de noviembre de 1962 “Vistas las deliberaciones de la Facultad de Medicina y del Consejo de la Universidad de París, el Presidente de ese Consejo

54 MAÑÉ GARZÓN, F. y MAZZELLA, H.: op. cit. p. 112.

con aprobación del Ministro de Educación Nacional de Francia, le confirió el título de “Doctor Honoris Causa de la Universidad de París”.

Cuando esto último ocurrió y retornó Bennati a Montevideo, conocida la noticia de tal distinción, los alumnos del curso de Fisiología en 1962, entre quienes se encontraba quien esto escribe, lo recibieron de pie y con un aplauso atronador. Relata Vignolo:

El lunes siguiente a su retorno al país, concurrió como de costumbre a dictar su clase de la hora 11.00. Grande fue su sorpresa cuando, al ingresar al Anfiteatro, los estudiantes, de pie, lo recibieron con un cerrado y prolongado aplauso. Luego, uno de ellos leyó un breve discurso y le hizo entrega de un pergamino firmado por todos los asistentes. Transcurrido un instante en que una sonrisa iluminó su rostro transfigurado por la emoción, agradeció el homenaje con palabras en las que puso de manifiesto cuanto valoraba el aplauso con que lo habían recibido, esperado de siempre. Recompuesto su equilibrio emocional, de inmediato comenzó su clase, que resultó inolvidable.

También la Facultad de Medicina, mediante resolución de su Consejo Directivo del 16 de abril de 1964, pocos días después de cesar en su cargo de Profesor Director del Instituto de Fisiología durante más de 22 años, le designó “Profesor Emérito”. El 19 de diciembre de 1972, la Academia Nacional de Medicina de París lo designó “Miembro Correspondiente Extranjero”.

Este hombre de gallarda figura, que caminaba a paso rápido y destacaba por su permanente seriedad y fortaleza física, falleció en su casa el 19 de octubre de 1973, a los 74 años.

SU PERSONALIDAD EN DOS PINCELADAS

Mañé Garzón y Mazzella sintetizaron en breves líneas la personalidad de Diamante Bennati:⁵⁵

Hombre en la plenitud cuarentona, grande y sólido, rudo, de aquella estirpe lombarda de frugalidad paisana, atento tanto en su gesto como en su trato, de carácter adusto, inquieto, dominante y arrebatado, de espontánea expresión y lenguaje parco, seguro y tajante en sus juicios, recto en las intenciones, claro en sus siempre fáciles soluciones, arremetía sin duda, sabía dirigir y facilitar a quien, con vocación, buscaba lograr el ámbito de su empeño. Más hombre de acción que de meditación o de introvertida reflexión, se destacó por su habilidad manual en cirugía experimental, lo que le permitió enseñar y asistir a todos aquellos que requerían su pericia operativa experimental aprendida con gran provecho en sus años de formación en Francia.

55 MAÑÉ GARZÓN, Fernando y MAZZELLA, Héctor: Historia de la Fisiología en el Uruguay. Oficina del Libro AEM, Montevideo 2000. Edición Homenaje en el 150 Aniversario de la Universidad de la República. 362 páginas.

HOMENAJE PÓSTUMO

En el homenaje que luego de su fallecimiento le tributó la Sociedad de Hematología en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, pronunció un discurso Rodolfo V. Talice, su compañero desde los tiempos de la Clínica de Américo Ricaldoni, socio en el laboratorio y compañero de sus andanzas por París en sus años mozos, Rodolfo V. Talice recorrió los recuerdos de una rica vida en común, en ambas orillas del Atlántico. Señalaba Talice los ancestros de Bennati, evocando las “Gozosas estadas en viejas casonas, entre parientes de brazos abiertos. Los suyos, oriundos de aquellos valles pintorescos – bañados por el Tíber – de la Umbría, por él tan mentada... la del Orvieto claro y deslizante. Los míos, en un “piccolo paese” del Piamonte, enclavado entre viñedos, pródigos en espesos “Barberas” tonificantes:⁵⁶

Rigidez fisonómica que aparentaba aspereza en los encuentros primarios del comportamiento social. Ocultaba, en realidad, escondida timidez, no advertida para quienes lo intimaron. Su ternura – casi infantil – irradiaba a menudo. (...)

Conciencia asiento de esquemas incambiables cuyos principios permitían relativa transigencia frente a desvíos ajenos o a “ismos” adversos. (...)

Ciudadano íntegro, mantuvo, desde adolescente, lealtad a un partido político y a su caudillo No. 1 ... (...)

Tropismo acentuado por ese Arte-Ciencia que encumbrara a Brillat-Savarin,⁵⁷ el exquisito autor de la “Physiologie du gout”. Se jactaba, además, de sus aptitudes culinarias... y con razón. De su “cuisine soignée” podrían dar fe, seguramente, algunos de los aquí congregados. (...)

A este Bennati que prestigiara la ciencia nacional, el mismo que antes de graduarse conquistara (increíble) a aquel Profesor Ángel Maggiolo tan dignísimo como temido. Al Bennati gracias a cuyo esfuerzo denodado creció – pujante – el Instituto de Fisiología que le confiaran vacilantes Consejeros que no tardaron en aglutinar unánime opinión favorable al Director cuando tuvieron a la vista sus realizaciones concretas.

Formó su familia con la Doctora en Bioquímica, por la Sorbona, Simone Mouchet, de cuya unión nació una hija, Colette, distinguida ingeniera, fallecida el 22 de abril de 2019⁵⁸. Madame Bennati, como se la conocía, ejerció

56 TALICE, Rodolfo V. Diamante Bennati (1899 – 1973). En Médicos Uruguayos Ejemplares, Tomo II, (Horacio Gutiérrez Blanco, editor), Montevideo, 1989, pp. 389 – 391. En: https://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/ejemplares_ii/art_56_bennati.pdf (Consultada 31.10.2021).

57 BRILLAT-SAVARIN, Jean Anthelme (1755 – 1826) fue un jurista francés, que ocupó importantes cargos políticos después de la Revolución Francesa. Fue autor del primer tratado de gastronomía (Fisiología del gusto, 1825). (Wikipedia).

58 Colette Bennati Mouchet estaba casada con el Ing. Pedro Hetzel, apreciado docente de la Facultad de Ingeniería de UdelaR (fallecido en agosto de 2016), miembro de la Academia Nacional de Ingeniería del Uruguay. Ambos fueron titulares de un Estudio especializado en cálculo de estructuras, habiendo realizado el de importantes edificios de Montevideo, como el Edificio Ciudadela.

durante décadas ilustre magisterio de las ciencias biológicas en el Liceo Francés de Montevideo, como lo consigna Vignolo y lo recordaba con afecto el ilustre abogado y exministro de Educación y Cultura Dr. Leonardo Guzmán.⁵⁹



Jean Anthelme Brillat-Savarin (1755 – 1826)

59 Leonardo Guzmán: comunicación personal, agosto 2017, en el Automóvil Club del Uruguay.

Capítulo 3.

ALGUNOS ANTECEDENTES PARA LA HISTORIA DE LA COAGULACIÓN

Tal vez, el antecedente más antiguo de la Hematología en Uruguay, se remonte a la actuación de un joven médico Virgilio Bottero Mortara (1902 – 1944)⁶⁰ nacido en Refrancore, pequeño pueblo del Piemonte, en Italia, el 16 de setiembre de 1902. Ingresó a la Facultad de Medicina a comienzo de los años veinte, obteniendo la Medalla de Plata en su graduación haciéndose acreedor a la beca anual a los fines de su perfeccionamiento⁶¹. Su tesis de graduación fue sobre “Gases de la sangre”, que mereció la máxima calificación. Cultivó la Hematología, siendo uno de los fundadores de la disciplina, con una sólida formación científica básica y clínica. Alcanzó la jefatura de la Sección “Hematología” del Laboratorio Central de las Clínicas y su principal discípulo, el Dr. Washington Escarón, lo sucedió en ese cargo y fue luego Director del



Virgilio Bottero Mortara (1902 – 1944)

60 TURNES, Antonio L.: Virgilio Bottero Mortara (1902 – 1944). 5 noviembre 2014. En: <https://www.smu.org.uy/dpmc/hmed/historia/articulos/virgilio-bottero.pdf>

61 CARLEVARO, Pablo V.: http://www.pablocarlevaro.org/IMG/pdf/68_virgilio_bottero.pdf

Laboratorio Central del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”. La prioridad de ser el primer hematólogo que existió en Uruguay, la comentó el Ac. Prof. Dr. Roberto De Bellis (1939 – 2007), en una conferencia dictada en 2005 en el Hospital Policial, a la que asistió quien esto escribe.



Raúl A. Piaggio Blanco



Pedro Paseyro

En 1939 se publicó en Montevideo un libro titulado *Las Hemopatías*, elaborado por Raúl A. Piaggio Blanco (1905 – 1952)⁶² y Pedro Paseyro (1910 – 1979)⁶³.⁶⁴ En el prólogo, José Pedro Urioste (1882 – 1963) expresaba:

Es una nueva demostración de los frutos que derivan de la colaboración del clínico y del laboratorio y de la perfecta adaptación de los laboratorios anexos a las clínicas en la enseñanza.

Desde hace varios años, Piaggio Blanco y Paseyro vienen dedicando una atención muy particular al estudio de las hemopatías, habiendo sido los primeros en el país que

62 TARALLO, Nobel: Raúl Alfredo Piaggio Blanco (1905 – 1952). En *Médicos Uruguayos Ejemplares*, tomo I (Horacio Gutiérrez Blanco, editor), 1988, pp 175 – 18 <https://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/ejemplares/piaggio.pdf>

63 ACOSTA, Lucas: Pedro Paseyro (1910 – 1979). Em *Médicos Uruguayos Ejemplares*, tomo II, (Horacio Gutiérrez Blanco, editor), 1989, pp. 435 – 438. https://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/ejemplares_ii/art_64_paseyro.pdf

64 PIAGGIO BLANCO, R.A., PASEYRO, P.: *Las Hemopatías*. Editorial Científica del Sindicato Médico del Uruguay, Volumen VI, Montevideo, 1939, 344 páginas.

divulgaron y realizaron la práctica sistemática de las punciones de los órganos hemato-poyéticos en el estudio integral de las hemopatías. En esta forma han logrado reunir un importante material que nuestra clínica utiliza en su labor docente diaria. Estas observaciones vividas, fruto de una experiencia bien meditada, salen hoy a la publicidad y constituirán un motivo permanente de enseñanza.

Por lo tanto este libro, al mismo tiempo que sintetiza en forma clara y didáctica el estudio de las enfermedades de la sangre, expuesto en una forma original, filtrado a través de una amplia experiencia personal y de una vasta cultura médica, tiene además una de las formas más interesantes de la originalidad que es la originalidad pedagógica, es decir, la enseñanza de la utilización práctica en forma sistemática de nociones fundamentales ajenas a nuestro ambiente; no basta saber que en el mundo se hacen muchas cosas; es necesario, para que ellas tengan utilidad, adaptarlas y realizarlas en nuestro medio.

Constituye esta nueva obra de Piaggio Blanco y Paseyro, un nuevo jalón que viene a unirse a las numerosas publicaciones e investigaciones de nuestra clínica y que nos felicitamos de prologar, no tanto por lo que ella representa para nosotros, puesto que es uno de los frutos de nuestra labor docente, sino porque ella es una de las manifestaciones de la labor de conjunto de esa escuela de médicos que hemos formado a través de largos años de continuada labor, como puede observarse en los repetidos informes anuales presentados a la Facultad de Medicina.

JOSÉ PEDRO URIOSTE.

Montevideo, Enero de 1939.

Esta publicación dedicaba cuarenta páginas al estudio de los síndromes hemorragíparos. En efecto, su capítulo V (pp. 301 – 342) trataba el tema con los conocimientos propios de esa época, donde se abarcaba los factores que en el organismo normal se oponen a las pérdidas sanguíneas, estudiando sucesivamente la coagulabilidad sanguínea normal, la retractilidad normal del coágulo, las funciones de las plaquetas y la resistencia de las paredes capilares. Allí se exponían la teoría dualista (Morawitz, Bordet, etc.) y la teoría unicista de Nolf. También se distinguían los distintos tipos de hemopatías caracterizados por síndromes hemorragíparos, considerando las hemopatías hemorragíparas con alteraciones predominantes en la coagulación sanguínea y



las hemopatías hemorrágicas con alteraciones predominantes en los capilares y en las plaquetas.

Los escasos exámenes de laboratorio que se practicaban en la época comprendían el tiempo de coagulación y la retracción del coágulo, describiéndose la técnica de su realización y la semiología correspondiente.

Entre los conceptos principales, describía la hemofilia, como

Una diátesis hemorrágica, en general familiar y hereditaria, muy excepcionalmente esporádica, que se caracteriza por la aparición frecuente de hemorragias espontáneas, o aparentemente espontáneas, o provocadas por causas mínimas, las que sólo se detienen con grandes dificultades, que aparecen con cierta electividad en las articulaciones y que están condicionadas esencialmente por trastornos marcados de la coagulabilidad sanguínea.

A continuación, iniciando el estudio clínico, destacaban estos autores que:

La enfermedad fue descrita por primera vez en el año 1107 por un médico árabe Albucasis, llamado también Alsa Haraví. Luego fue motivo de estudios sucesivos de Otto, Grandidier, Legg, Salbi, Carrière, etc. Desde el punto de vista etiológico conviene estudiar la forma familiar y la forma esporádica.

Los antecedentes en el país, mencionados al inicio de este capítulo, resultan en la actualidad poco conocidos, de manera que las publicaciones nacionales más recientes relacionadas a la Historia de la Hematología en el Uruguay⁶⁵ o la Historia de la Medicina Transfusional⁶⁶, no hacen mención de ellos, por lo que parece de justicia consignarlos aquí.

INTRODUCCIÓN A LA HISTORIA DE LAS COAGULOPATÍAS

Wintrobe en 1961⁶⁷ al iniciar el capítulo sobre la Hemofilia y otros desórdenes hemorrágicos, expresa:

Desde 1839, se ha empleado el término hemofilia para referirse a una anomalía constitucional de la coagulación sanguínea que depende de la transmisión hereditaria de una característica mendeliana recesiva ligada al sexo; los varones afectados presentan durante toda la vida tendencia a hemorragias prolongadas, así como también pronunciado retardo del tiempo de coagulación. Más tarde se encontró que la hemorragia se debía a la deficiencia de un factor plasmático necesario para la coagulación (“globulina antihemofílica”, AHG). También se descubrió que aparece una enfermedad esencialmente idéntica, como resultado de la deficiencia de un factor diferente (“componente tromboplastínico plasmático”, PTC) y que otros estados patológicos semejantes a

65 NESSE-RAVAZZANI, Martha: Historia de la Hematología en Uruguay. *Rev Hemat Mex* 2012; 13 (3): 114 -138.

66 DECARO, Jorge, LEMOS, Felipe, MAGRI, Martín: Historia de la Medicina Transfusional, Ediciones de la Plaza, Montevideo, 2011.

67 WINTROBE, Maxwell M.: Hematología Clínica, 2 tomos. Intermédica editorial, Buenos Aires, 1961, Tomo 2, pp.: 871 – 872.

la hemofilia resultan de la deficiencia de otros componentes que intervienen en la coagulación, o a causa de la acción de ciertos anticoagulantes. Para estas enfermedades se ha propuesto una gran diversidad de nombres, muchos de los cuales incorporan el término hemofilia, tales como: pseudohemofilia, deuterohemofilia, parahemofilia, y estados hemofilioides A, B, C y D. Ha surgido confusión a causa de que diferentes autores han empleado el mismo término de manera diversa; además, los términos en sí mismos no han resultado útiles; porque indican a lo que se *asemejan* más que lo que *son* en realidad. La mejor defensa del empleo del término hemofilia para más de un estado patológico puede hacerse en el caso de la deficiencia de PTC, para la cual se ha propuesto el nombre de hemofilia B, porque esta enfermedad se asemeja de manera completa a la hemofilia clásica (A). Sin embargo, lo mejor parece ser que se continúe empleando el término hemofilia como siempre se le ha usado, y designar a los estados patológicos que se asemejan a ella por el nombre del factor de la coagulación que está ausente.

Pero concretamente esquematizando la historia de este grupo de afecciones, expone Wintrobe:

Esta forma de diátesis hemorrágica ha sido conocida desde hace muchos siglos como un tipo familiar de hemorragia que tiende a ser grave y algunas veces mortal. Esto se lee en los escritos de Rabbi Simon ben Gamaliel (siglo II), en el Talmud, en los de Maimónides, médico y filósofo judío, y de Albucasis el árabe (siglo XII). La enfermedad fue claramente descrita por el doctor John C. Otto, de Filadelfia, en 1803, pero Nasse comunicó una serie más completa de casos en 1820 y formuló la ley de transmisión de la hemofilia; Schönlein (1839) le dio este nombre a la "enfermedad de las hemorragias". A. E. Wright, en 1893, llamó la atención sobre el retardo del tiempo de coagulación.

Los primeros investigadores importantes en este terreno fueron Sahli, Addis y Howell. Monografías muy completas cubren la primera literatura. Cuando la globulina antihemofílica fue separada del plasma humano se realizó un importante adelanto, y surgió una oportunidad poco común para el estudio de la enfermedad cuando se descubrió en ciertos perros un estado patológico idéntico.

Leavell y Thorup⁶⁸ reseñaban, pocos años más tarde, en 1967, algunos antecedentes de esta manera:

Los conceptos actuales sobre coagulación se comprenderán mejor si los consideramos con perspectiva histórica. Para detalles sobre la historia del estudio de la coagulación, pueden consultarse las revisiones de Gamgee en 1880 y de Howell en 1935.

En 1845, Buchanan observó que durante la coagulación se formaba una substancia que luego, extraída del coágulo, causaba coagulación de líquidos serosos. La substancia que descubrió Buchanan era la trombina. En 1859, Denis demostró que en el plasma había un material que era el precursor solu-

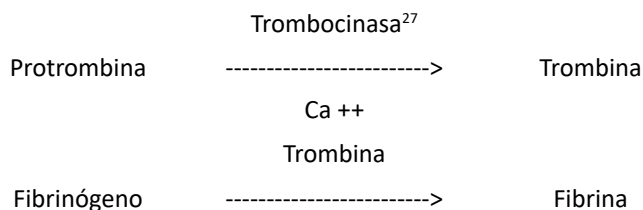
68 LEAVELL, Byrd S., THORUP Jr., Oscar A. Hematología Clínica, 2a. edición. Editorial Interamericana, México DF, 1967, p.283 - 284.

ble de la fibrina del coágulo. Esta proteína recibió el nombre de fibrinógeno. Schmidt siguiendo líneas similares, en 1872 llegó a la conclusión de que la formación de fibrina dependía de interacción de fibrinógeno y globulina sérica en presencia de trombina. Observó que la substancia que provocaba la coagulación, trombina, podía extraerse después de formado el coágulo, pero no podía demostrarse en estado líquido. De esta observación dedujo que la trombina se hallaba presente en la sangre circulante en forma inactiva o de precursor, y así se desarrolló el concepto de protrombina. En 1879, Hammarsten, utilizando un método mejor para preparar el fibrinógeno, demostró que podía convertirse en fibrina en presencia de trombina sin la participación de albúmina ni globulina de suero.

En 1878, el gran hematólogo francés Hayem fue el primero en demostrar que las plaquetas eran diferentes de los leucocitos, y señaló que probablemente desempeñaban algún papel en la coagulación. Describió la estructura fibrilar como tela de araña que se producía al aglutinarse las plaquetas, y creyó que tal estructura reaccionaba con el fibrinógeno.

En 1890, Arthus y Pagés demostraron que el calcio es esencial para la coagulación de la sangre. Se comprobó que las substancias que fijan o separan el calcio de la sangre impiden la coagulación.

A principios del siglo, Morawitz pudo formular la teoría clásica de la coagulación, que se resume como sigue:



Esta teoría clásica, que era simple y explicaba los hechos conocidos entonces, persistió sin modificación hasta hace poco. A medida que se descubrieron factores adicionales esenciales para la coagulación, resultó necesario ampliar el esquema, pero la teoría clásica sigue siendo la base de la mayor parte de concepciones modernas sobre coagulación.

Las contribuciones más importantes a la teoría de la coagulación se refieren al desarrollo de la substancia que activa la protrombina. Durante casi 50 años después de exponerse la teoría clásica las investigaciones hallaban dificultades por no percatarse de que la "Trombocinasa" podía provenir no sólo de una fuente tisular sino también de la propia sangre. No sabemos cuál sea la verdadera naturaleza del material que convierte la protrombina en trombina; para fines prácticos, se denomina "actividad de tromboplastina".

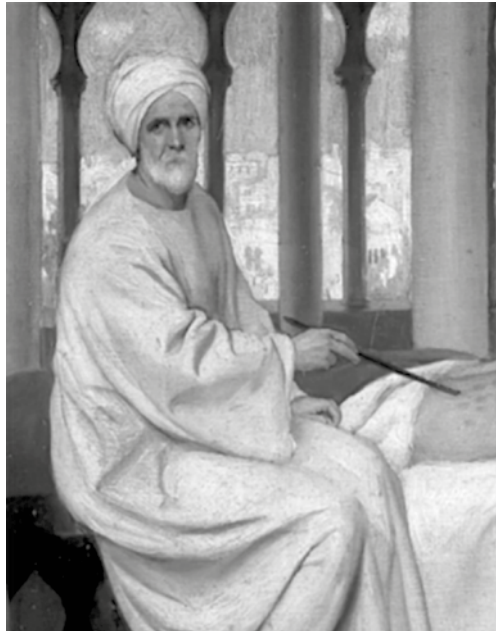
Estudiando pacientes con trastornos de la hemostasis se han logrado descubrir nuevos factores necesarios para el desarrollo de una actividad de tromboplastina normal. El plan general de tales investigaciones es simple. Se

69 Actividad de tromboplastina.

utiliza el sistema de ensayos in vitro. El defecto que exista en plasma, suero o plaquetas del paciente investigado se identifica por substituciones sucesivas de la fracción correspondiente de sangre normal, hasta corregir el trastorno de coagulación. Así localizado en plasma, suero o plaquetas, se identifica ulteriormente el defecto comparando la fracción defectuosa con fracciones similares de pacientes que sufren trastornos conocidos. En esta forma cabe determinar si el defecto estudiado resulta de deficiencia de un factor conocido o de un factor todavía no descubierto.

El resultado de tales estudios ha permitido ampliar considerablemente la teoría clásica de la coagulación.

Albucasis Abū 'l Qāsim Khalaf ibn 'Abbās al-Zahrāwī, más conocido como Abulcasis o Albucasis, fue un médico, cirujano y científico andalusí, nacido en Medina Azahara, Califato de Córdoba 936/40, y fallecido allí entre 1009 y 1013. Se lo considera el “padre de la cirugía moderna” y el mejor cirujano de la Edad Media. Autor de una importante publicación sobre cirugía e instrumentos quirúrgicos, así como de la invención de algunos, y de la introducción de conceptos fundamentales en la práctica médica, a través del reconocimiento de diversas entidades clínicas, según se le atribuye (hemofilia, embarazo abdominal, etc.)



Esta publicación de Piaggio Blanco y Paseyro, cuya primera edición fue de 1939, centra su atención en los aspectos citológicos de las hemopatías. Respecto de los síndromes hemorrágíparos casi no aporta datos de laboratorio, que no era posible implementar en nuestro ambiente. En parte por las dificultades propias de la Segunda Guerra Mundial que comenzaba, y en parte porque el estudio de los factores de la coagulación recién habría de desarrollarse en las décadas siguientes, principalmente en la Europa reconstruida y en los Estados Unidos.

Gracias al Prof. Dr. Diamante Bennati, Uruguay pudo incorporar las técnicas de investigación, identificación y dosificación de los factores de la coagulación, y merced al equipo que él lideró, secundado principalmente por Carlos W. Ghiggino, pudo iniciar el camino de reconocer, diagnosticar y tratar a estos enfermos. Se fueron fortaleciendo los equipos y encontrado

cada vez nuevos campos para el desarrollo del estudio de las coagulopatías, fundamentalmente en adultos, incorporándose a la práctica en los hospitales públicos y privados que contaran con los técnicos y profesionales que habían participado de ese equipo.

La Hematología como disciplina naciente, predominantemente clínica, para el diagnóstico y al comienzo la observación de la evolución de las leucemias y linfomas, así como el tratamiento de algunas anemias, incorporó tardíamente el estudio de la coagulación, dinamizando y actualizando los estudios de rutina, con la introducción de la crisis sanguínea para estudiar rutinariamente determinados pacientes o investigar riesgos. En esta tarea se estableció una estrecha colaboración entre los Laboratorios que contaban con especialistas en coagulopatías con los bancos de sangre, haciendo más eficaz el desempeño de la hemoterapia. Así se aplicó con amplitud en el ámbito de la medicina interna, de la cirugía, la gastroenterología y la obstetricia o ginecología. Comenzaron a reconocerse, diagnosticarse tempranamente y tratarse los síndromes presentes desde antiguo en el embarazo y puerperio (fibrinolíticos, síndrome de coagulación intravascular diseminada, etc.).

ANTECEDENTES HISTÓRICOS⁷⁰

HEMOFILIA: ASPECTOS HISTÓRICOS Y GENÉTICOS⁷¹

La Dra. Dunia Castillo-González, del Instituto de Hematología e Inmunología de La Habana, Cuba, publicó en 2011 un artículo, donde expone los principales hitos en la historia de la hemofilia. Del que extraemos algunos de sus primeros párrafos, que constituyen una referencia adecuada.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es un trastorno hemorrágico con disminución o ausencia de la actividad procoagulante del factor VIII o del IX. La incidencia es casi constante en las diferentes poblaciones, para la hemofilia A (HA) 1/5-10.000 varones y la hemofilia B (HB) 1/60.000 varones. Es la segunda enfermedad genética hemorrágica más frecuente, después de la enfermedad de von Willebrand (EvW), y la más frecuente de las entidades hereditarias ligadas al cromosoma X.⁽¹⁾

Las primeras descripciones de esta enfermedad son tan antiguas como la propia humanidad. Los primeros indicios se remontan a los papiros egipcios y en el libro antiguo sagrado de los judíos, el Talmud, en el siglo II antes de Jesucristo. En este libro se describía cómo algunos varones luego de ser

70 CASTILLO-GONZÁLEZ, Dunia: Hemofilia: aspectos históricos y genéticos. *Hemophilia: historical and genetic aspects*. Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

71 CASTILLO-GONZÁLEZ, Dunia: Hemofilia: aspectos históricos y genéticos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* vol 28 no.1. Ciudad de La Habana ene-mar 2012. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892012000100003

circuncisos, presentaban hemorragias agudas que los llevaban a la muerte. Los rabinos no sabían a qué se debía esa anomalía, pero fueron conscientes de que estos problemas del sangrado solo ocurrían en ciertas familias. Por esta razón, el patriarca *Rabbi Judah* estableció que los terceros varones pertenecientes a una familia en la que los 2 hijos anteriores hubiesen muerto desangrados, quedaban exentos de este proceder. Posteriormente, el rabino *Simón Ben Gamaliel* impidió que un niño fuese circunciso porque los hijos de las 3 hermanas de la madre se habían desangrado hasta morir.⁽²⁾

El médico árabe *Albucasis*, en el siglo XI, también describió una familia en la que los varones murieron luego de una lesión trivial. El médico hebreo *Moisés Maimónides*, en el siglo XII, descubrió que si los niños tenían hemofilia eran las madres las que la transmitían, por lo que aplicó una ley nueva “si una madre tenía hijos con este problema de sangrado y ella se volvía a casar, ninguno de sus nuevos descendientes varones deberían ser circuncisos”, lo que demostró ser un reconocimiento temprano de la naturaleza hereditaria del trastorno.⁽²⁾



Calle que en Córdoba (España) recuerda el nombre de Albucasis
(Foto del autor)

Las primeras referencias en Europa fueron en 1525, en Italia, por *Alejandro Benedicto*. En el año 1796 apareció comunicado en la Gaceta de Salem, Massachusetts, el primer caso en Norteamérica que no constituyó una referencia científica, pero se reflejaba el caso de un joven de 19 años que sangró profusamente.⁽³⁾

Años más tarde, en 1803, apareció la primera descripción científica moderna de la hemofilia en Norteamérica en el tratado titulado “Recuento de una disposición hemorrágica existente en ciertas familias”, en el que se describieron 3 aspectos básicos de la enfermedad, la tendencia hereditaria a las hemorragias en varones y se rastreó la genealogía de la familia hasta alrededor de 1720.^(3,4)

En 1813, en la revista *New England Journal of Medicine Surgery*, se publicó el primer árbol genealógico en hemofilia “*An account of a remarkable haemorrhagic disposition existing in many individuals of the same family*”.^(3,4)

No obstante, el término hemofilia, del griego *hemo* -sangre- y *filia* -amor- apareció por primera vez en una descripción escrita en 1828 titulada «*Über die haemophilie oder die erbliche Anlage zu todlichen Blutungen*”.⁽³⁾

A lo largo de los años, la hemofilia ha sido nombrada enfermedad real debido a que la padecieron diversos miembros de la nobleza europea. La Reina *Victoria* no tenía antepasados con este trastorno, pero poco después del nacimiento de su último hijo, *Leopoldo*, en 1853, se evidenció que padecía hemofilia, por lo que constituyó un ejemplo de que la hemofilia podía aparecer por una nueva mutación, o sea, sin hallazgos previos en familiares. *Leopoldo* murió a los 31 años a causa de una hemorragia intracerebral después de una caída.

Dos de las hijas de la Reina *Victoria*, *Alice* y *Beatrice*, fueron portadoras de la hemofilia; ellas transmitieron el padecimiento a diversas familias de la realeza de Europa, incluida España y Rusia. *Alexis Nikolayevich Romanov*, nacido en 1904, hijo del zar *Nicolás II* de Rusia y *Alexandra de Hasse*, nieta de la Reina *Victoria* de Inglaterra, ha sido la persona más famosa afectada por esta enfermedad.^(2,4) En la actualidad, ninguno de los descendientes de la gran familia real europea padece la enfermedad. Recientemente, a partir del descubrimiento de las tumbas del zar *Nicolás II* en 1991, de la princesa *Anastasia* y el zarevich *Alexis*, en el 2007, se pudo estudiar el ADN de ambos hermanos.⁽⁵⁾ Se encontró que el pequeño infante presentaba una HB severa y su hermana era portadora de la enfermedad. Por estudios moleculares se encontró el defecto genético causante de la enfermedad, una mutación intrónica A>G en un sitio de empalme en una posición localizada 3 pares de bases antes del exón 4. Esta sustitución crea una nueva zona crítica de empalme que produce una lectura aberrante. Se forma un codón de terminación temprana y la síntesis de una proteína muy anómala. Estos resultados evidenciaron que los varones hemofílicos de la familia de la Reina *Victoria* y sus descendientes padecieron una HB severa. Esta mutación ha sido descrita en otros individuos no relacionados con esta familia y también presentaban la enfermedad en forma severa.⁽⁵⁾

Como se ha demostrado, en el siglo XIX el patrón de herencia característico se fue esclareciendo a partir de las descripciones de la enfermedad. En 1947, el argentino *Alfredo Pavlovsky* mediante sus estudios, sugirió que la

hemofilia no era una enfermedad homogénea.⁽⁶⁾ Cinco años más tarde, *Rosemary Biggs* y otros, describieron la enfermedad de Christmas o hemofilia B.⁽⁷⁾

* * *

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS⁷²

1. Mannucci PM. Ham-Wasserman Lecture: hemophilia and related bleeding disorders: a story of dismay and success. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002;1-9. PMID: 12446416.
2. Bolton-Maggs P, Pasi JK. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003 May 24;361(9371):1801-9.
3. Ingram GI. The history of haemophilia. *J Clin Pathol*. 1976 Jun;29(6):469-79.
4. Giangrande P. Cronología de la hemofilia [internet]. Montréal, Québec: World Federation of Hemophilia, 2007 [citado 15 sept 2010]. Disponible en: <http://www.wfh.org/index.asp?lang=EN>
5. Lannoy N, Hermans C. The royal disease-haemophilia A or B? A haematological mystery is finally solved. *Haemophilia*. 2010 Nov;16(6):843-7. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02327.
6. Pavlovsky A. Contribution to the pathogenesis of hemophilia. *Blood*. 1947 Mar;2(2):185-91.
7. Biggs R, Douglas AS, Mac Farlane RG, Dacie JV, Pitney WR, Merskey. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J*. 1952 Dec 27;2(4799):1378-82.

Paul Morawitz nació el 3 de abril de 1879 en San Petersburgo; falleció en Leipzig el 1 de julio de 1936. Fue un pionero en el estudio de la coagulación, y su artículo histórico de 1905 todavía se considera fundamental para el estudio adicional de la fisiología de la sangre; perfeccionó las observaciones hechas anteriormente por Alexander Schmidt y describió cuatro factores de coagulación: fibrinógeno (I), protrombina (II), tromboquinasa (III) y calcio (IV). También fue pionero en la transfusión de sangre, inicialmente sin el beneficio de la tipificación sanguínea, y estudió la angina y el uso de quinidina como antiarrítmico. Estableció un banco de sangre en Leipzig.



Paul Morawitz (1879 – 1936) (Fuente: Wikipedia)

En la segunda edición de *Hemostasis y Trombosis*, Ana María Otero incluye un pri-

⁷² Se reproduce solamente la bibliografía del fragmento transcrito de este artículo.

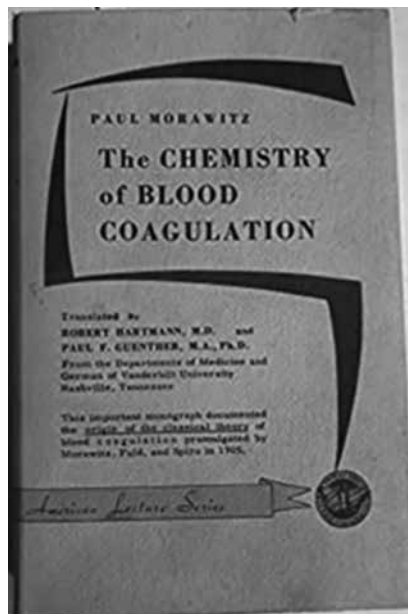
mer capítulo titulado Breve historia del conocimiento de la hemostasis, cuyo autor es Raúl Izaguirre Ávila.⁷³ En líneas generales se reproduce un artículo publicado poco tiempo atrás en *Archivos de Cardiología de México*, el que se reproduce más abajo.

El referido capítulo realiza una introducción de carácter general, y una historia del descubrimiento de las plaquetas, que se transcribe:

A diferencia de otros sistemas fisiológicos y de su patología, el conocimiento sobre la hemostasia y las enfermedades hemorrágicas apareció tardíamente en la cultura occidental. A pesar del notable adelanto que alcanzó la medicina en la antigüedad clásica y de la abundante producción de tratados sobre medicina y cirugía en Grecia y Roma, existen escasas referencias a las enfermedades hemorrágicas. Cuando se menciona el hecho de manar sangre, el fenómeno es visto como una consecuencia de las heridas o de los procedimientos quirúrgicos y no como acompañante de otras enfermedades o como la falla de un sistema. Desde la Antigüedad y hasta el Renacimiento, los cirujanos consideraron a la hemorragia como un evento natural que seguía a diversos tipos de lesiones o traumatismos, como las heridas producidas durante la guerra. Los conceptos de hemostasia y de hemorragia patológica no estaban claramente definidos entre los médicos de esa época. Al parecer, un antecedente previo a la cultura grecorromana se dio en el antiguo Egipto, donde se supone que existía una ley que prohibía volver a tener hijos a una mujer cuyo primogénito hubiera muerto de hemorragia.

Durante los quince siglos que siguieron a la cultura grecorromana, no se hicieron aportes importantes al conocimiento sobre la hemostasis y la hemorragia anormal. Seguía considerándose como un evento natural después de las heridas, generalmente las producidas durante las contiendas bélicas; estos tipos de hemorragia se atendían por los cirujanos de campaña.

Desde la época de la cultura alejandrina se había introducido el método de ligadura de los vasos sangrantes, pero esta técnica fue olvidada en Europa durante varios siglos. Hacia el final de la edad media, los cirujanos del Islam la practicaron, pero Europa no redescubrió el método hasta el Renacimiento, época en la que el gran cirujano francés Ambrosio Paré (1510 – 1590) lo difundió ampliamente por el resto del continente. Paré describió varios tipos de ligadura y la aplicación de cauterios candentes sobre las heridas para contener la hemorragia traumática o quirúrgica; sin embargo, el concepto de hemorragia patológica seguía siendo ajeno a los médicos de la época.



73 OTERO BOSQUE, Ana María (editora): Hemostasis y Trombosis, prólogo de Dra. Marie Claire Boffa. Editorial Arena, Montevideo, 2006, 480 páginas; pp. 21 – 34.

La hemorragia como enfermedad no fue reconocida hasta el siglo XVIII, cuando en 1735, Paul Gottlieb Werlhof (1699 – 1767), médico de la corte inglesa en tiempos de Jorge II, describió la púrpura. Hasta antes de esa época, incluyendo los grandes tratados de medicina contenidos en el *corpus hippocraticum* y en las obras de Galeno, sólo existen relatos aislados.

EL DESCUBRIMIENTO DE LAS PLAQUETAS

De los tres elementos formes de la sangre, la plaqueta fue el último en ser descubierto. Varias circunstancias retrasaron su hallazgo, entre ellas, su tamaño, notablemente más pequeño que el de los eritrocitos y leucocitos, así como las limitaciones ópticas de los primitivos microscopios empleados durante los siglos pasados, particularmente el problema de la aberración cromática. Otro factor que impidió reconocerlas fue su carácter agregable, ya que durante la toma de muestras o al realizar los extendidos de sangre obtenida por pinchazos, su aglutinación las convertía en un conglomerado que impedía observarlas como partículas independientes.

Las primeras observaciones de las partículas de la sangre se hicieron durante los años que siguieron a la invención del microscopio. Durante el siglo XVII los holandeses Jan Swammerdam (1637 – 1680) y Antonio van Leewenhoek (1632 – 1723), así como el italiano Marcelo Malpighi (1628 – 1694), observaron los hematíes en la sangre de diversos animales y en la del hombre. En forma simultánea, Leewenhoek mencionó otras partículas más pequeñas, de un tamaño aproximado de 1/6 del tamaño de los eritrocitos, que se adherían una a la otra, pero no les prestó mayor atención ni les asignó nombre alguno. Pudieron haber sido plaquetas, contaminación con bacterias o partículas de polvo.

Es probable que durante el siglo XVIII el inglés William Hewson también haya observado algunas plaquetas, ya que mencionó “ciertos glóbulos y corpúsculos distintos a los eritrocitos y a los glóbulos blancos, pero de una identidad, ocurrencia y naturaleza inciertas”. Hizo otras dos observaciones importantes que ayudaron al conocimiento posterior sobre hemostasia: notó que al agregar ciertas sales a la sangre, como el sulfato de sodio, ésta se podía mantener incoagulable, con lo que abrió el campo para observarla al microscopio sin que se consumieran los elementos de la coagulación.

En la Inglaterra del siglo XIX, George Gulliver (1804 – 1882), nacido en Oxfordshire, publicó en 1841 que había observado en la sangre “*esférulas diminutas de aproximadamente 1/10.000 de pulgada*”. Pensó que eran precursores de la fibrina. Mencionó que en la sangre existen, además de los glóbulos rojos y blancos, los *gérmenes* de la fibrina y en una ilustración representa a las plaquetas. En un escrito posterior titulado “*Sobre la estructura de la membrana fibrinosa o falsos exudados*” menciona que “*las moléculas diminutas y las células pálidas (leucocitos) que flotan en el líquido sanguíneo se encuentran incluidas entre las delicadas fibrillas que componen los coágulos*”.

William Addison también mencionó a las plaquetas en 1842: “*observé que el líquido hemático contiene un gran número de moléculas o gránulos extremadamente diminutos, que varían en tamaño; las más grandes miden de 8 a 10 veces menos que los corpúsculos pálidos y existen en gran abundancia. Al examinarlas observé que se inicia la coagulación de la fibrina; varios filamentos o fibras extremadamente delicadas y*

perfectamente cilíndricas cruzan el campo del microscopio; gradualmente incrementan en número, hacen intersección una con otra en varios puntos y forman una malla en la que quedan atrapadas tanto las moléculas como los corpúsculos pálidos. Numerosas moléculas se encuentran situadas, a intervalos, a lo largo del curso de los filamentos, formando nódulos sobre ellos”.

En Alemania, Friederich Arnold (1803 – 1890), en su libro “Handbuch der Anatomie des Menschen”⁷⁴ de 1845, ilustró plaquetas, a las que llamó *gránulos elementales*. Gustav Zimmermann en 1846 las llamó *cuerpos elementales* y Max Schultze (1825 – 1874) en 1862 las describió con el nombre de *pequeños elementos*.

En 1873 en Francia, Edme Felix Alfred Vulpian (1826 – 1887) escribió que estos cuerpos incoloros de la sangre se adhieren al vidrio formando agregados y Louis Antoine Ranvier (1835 – 1922), nacido en Lyon, observó que durante la coagulación aparece una materia fibrosa con granulaciones de características morfológicas y tintoriales diferentes a las de los eritrocitos y leucocitos.

En 1886 en Alemania, Karl Eberth (1835 – 1926) y su asistente Curt Schimmelbusch observaron que la alteración y estasis del flujo sanguíneo en los vasos van seguidas por el depósito de las plaquetas en la pared formando un *trombo rojo*, fenómeno al que Eberth denominó *metamorfosis viscosa* de las plaquetas.



Giulio Bizzozero



Georges Hayem

74 Manual de anatomía humana.

El reconocimiento de las plaquetas como una tercera partícula en la sangre se debe a los trabajos de Giulio Bizzozero (1846 – 1901) de Varese, Italia y George Hayem (1841 – 1935). Este último, nacido en París, comunicó que *“en la sangre de todos los vertebrados existen unos pequeños elementos que no son ni los glóbulos rojos ni los glóbulos blancos”* y los llamó hematoblastos, porque pensó que eran precursores de los eritrocitos. Describió cómo se agregan y cambian de forma y su interacción con la fibrina cuando la sangre es removida. Reconoció que detienen la hemorragia y les atribuyó una doble función: *“acelerar la coagulación y jugar un papel en la regeneración de la sangre”*.

El misterio del origen de las plaquetas

En esos años, el origen de las plaquetas continuaba siendo un misterio motivo de controversia. En 1893, Engel también pensó que se derivaban de la desintegración de los núcleos de los eritroblastos y, en 1894, tanto Bremen como Wasslow pensaron que eran producto de la desintegración de los eritrocitos y no las reconocieron como un tercer componente de la sangre. La escuela italiana se había interesado por el origen de las células de la sangre en general. Bizzozero había reportado células gigantes en la médula ósea desde 1869, a las que William Henry Howell (1860 – 1945), nacido en Baltimore, les llamó “megacariocitos” en 1890. Foá y Salvioli observaron que esa célula gigante se fragmentaba en numerosas partículas hialinas y pensaron que esos fragmentos eran los precursores de los eritrocitos, ideas similares a las de Hayem, quien por ese motivo les había llamado “hematoblastos”. En 1900, Dominici pensó que las plaquetas eran “organelos” liberados del citoplasma por algunas células mononucleares. Foá en 1889 y Vassale en 1901 fueron de los primeros en observar plaquetas en el bazo. El primero también las encontró en los ganglios linfáticos y supuso que esos fragmentos hialinos eran restos de células mononucleares y no plaquetas.

Fue hasta 1906 en que el gran patólogo norteamericano James Homer Wright (1869 – 1928) perfeccionó la tinción que lleva su nombre y la aplicó al estudio de la sangre y de la médula ósea, descubriendo, mediante preparaciones histológicas convincentes, que los megacariocitos de este tejido daban lugar a las plaquetas después de la fragmentación de su citoplasma. En los años siguientes, numerosos autores, sobre todo de la escuela italiana de Ferrata, como Storti, Perugini, Soldati, además de Rheingold, Wislocki y Dempsey, aceptaron el hecho, que fue apoyado por la similitud histoquímica y de coloración que existía entre los megacariocitos y las plaquetas. Ferrata desarrolló la teoría que lleva su nombre respecto al origen del megacarioblasto a partir del hemohistioblasto. Sin embargo, algunos otros se resistieron a reconocer el origen de las plaquetas en la médula ósea.

Harvey Jordan en 1918, así como Foá y Salvioli, también pensaban que los eritrocitos se originaban de los megacariocitos y la teoría de Schilling, Engel, Preisich y Heim, establecía que las plaquetas se originaban de la destrucción del núcleo de los eritroblastos. La descripción de la aplasia pura de la serie roja hecha por Kaznelson en 1922 derribó esta teoría al demostrar que en algunos enfermos con anemia y ausencia de eritroblastos en la médula ósea, el número de plaquetas y de leucocitos era normal en la sangre y había megacariocitos normales en la médula ósea. El trabajo también demostró el origen de los eritrocitos a partir de los eritroblastos de la médula ósea. Tocantis, Baserga

y Duke, entre otros, estimaron la vida media de las plaquetas entre 4 y 5 días.

Al cumplirse el Centenario de la doctrina de la coagulación sanguínea, el mexicano Raúl Izaguirre Ávila había publicado, con anterioridad, un interesante artículo en *Archivos de Cardiología de México*.⁷⁵ En el cual luego de lo antes transcripto, revisaba la historia del conocimiento de la coagulación sanguínea en condiciones fisiológicas y patológicas, que se transcribe parcialmente.



Armand J. Quick

El conocimiento sobre la coagulación de la sangre se ha incrementado notablemente en el último siglo y ha permitido comprender numerosos fenómenos fisiopatogénicos en diversas enfermedades, incluyendo algunas que representan problemas de salud, como la enfermedad arterial coronaria. El desarrollo de los enormes conocimientos que sobre esta función se han alcanzado, se inició hace 100 años, cuando, entre 1904 y 1906. Paul Morawitz publicó varios estudios en los que resumió el saber que existía sobre la coagulación de la sangre hasta ese momento. En el más extenso, aparecido en 1905, Morawitz integró una nueva teoría sobre la coagulación. El propósito de este trabajo es recordar cómo se logró elaborar un esquema fisiológico sobre este fenómeno que, después de varias modificaciones, aún continúa vigente. Dividiremos las etapas del saber sobre la coagulación de la sangre en los siguientes períodos: de la época antigua hasta el descubrimiento de la fibrina, y, de acuerdo a Quick, los períodos: *preclásico* (del descubrimiento de la fibrina hasta 1905), *clásico* (1905 – 1934), y el de la *protrombina* (1934 – 1943). Agregamos la *edad de oro* de la coagulación, que se extiende desde el descubrimiento del quinto factor

⁷⁵ IZAGUIRRE ÁVILA, Raúl: Centenario de la doctrina de la coagulación sanguínea. *Archivos de Cardiología de México*, Vol. 75, Supl. 3/Julio-Septiembre 2005; S3, 118 – 129.

hasta la descripción de los factores anticoagulantes y el *período actual*, iniciado a partir del concepto celular de la coagulación.

De la época antigua al siglo XVIII

Desde la época más antigua, la coagulación de la sangre estimuló la curiosidad para penetrar en el misterio de su origen. Este notable fenómeno atrajo la atención de numerosos filósofos, médicos y naturalistas, que desde el inicio de la investigación científica propusieron explicaciones para el prodigio por medio del cual, la sangre líquida, ante nuestros ojos, cambia a un estado sólido en breves instantes. Sus ideas pueden ser resumidas en cuatro teorías: la del enfriamiento, la del contacto con el aire, la detención del movimiento de la sangre y la pérdida de la *fuerza vital*.

Teoría del enfriamiento y del contacto con el aire

Los antiguos filósofos y médicos griegos pensaron que la coagulación de la sangre se producía a través de la solidificación por enfriamiento. Galeno sostiene que la sangre que se aleja del corazón pierde paulatinamente el *calor innato* y, al enfriarse, se vuelve espesa y se coagula, como la transformación del agua en hielo. Piensa que al salir de una herida y al contacto con el aire, la sangre se enfría, deteniendo la hemorragia por el *horror al vacío*. Este concepto prácticamente no sufrió cambios durante más de quince siglos. William Harvey, en su obra *Motu Cordis*, publicada en 1628, aún sostenía el concepto aristotélico sobre el *calor innato* emanado del corazón. Está de acuerdo con Galeno en que la sangre lejos del corazón se enfría y se espesa para coagularse a partir de una *mucosidad fibrosa* presente en ella. El descubrimiento de la circulación sanguínea permite afirmar que la sangre tiene que volver al corazón para dos fines: licuarse mediante el calor del corazón y preñarse del *espíritu vital* venido de la respiración. Así, la sangre presta su beneficio gracias a que se mantiene líquida por el calor corporal. En el cadáver, los coágulos contienen sustancias en descomposición y putrefacción debidas al frío de la muerte. Además de Harvey, la teoría del enfriamiento era defendida en Inglaterra por varios clínicos, entre ellos Thomas Sydenham (1624 – 1689), quien menciona: “...los coágulos se forman en la superficie de la sangre, porque allí se enfría más rápido. Se derivan de la parte fibrosa de la sangre y de los corpúsculos rojos”. En el siglo XVIII, Friederich Hoffmann (1660 – 1742) en Alemania, aún sostenía la teoría del enfriamiento y pensaba que el coágulo se deriva de una gelatina presente en la sangre líquida. También relacionó los procesos inflamatorios con la coagulación y el *espesamiento discrásico* como causa de estasis y bloqueo parcial de los vasos sanguíneos. Afirmó que la gangrena y la necrosis son resultado de un bloqueo vascular completo.

La teoría del enfriamiento fue rebatida en la segunda mitad del siglo XVI-II por el inglés William Hewson (1739 – 1774), quien observó cómo ocurre la coagulación bajo condiciones variables de temperatura. Demostró que la

sangre recién extraída de los vasos coagula a mayor velocidad y que ésta no se coagula por el enfriamiento, sino por el calor. También observó que se puede mantener incoagulable al agregarle ciertas sales, como el sulfato de sodio. En contra de la teoría de Galeno, encontró que el frío retrasa o impide la coagulación y que ésta podía ocurrir sin la presencia de los glóbulos rojos, concluyendo que es una propiedad exclusiva del plasma.

Teoría de la detención del flujo sanguíneo

La difusión de la teoría circulatoria a partir de 1628 introduce un concepto de dinamismo en el líquido hemático. Los fisiólogos de la época atribuyen al movimiento circulatorio varias propiedades que mantienen líquida la sangre; así, la formación de un coágulo se interpreta como el cese de este movimiento vital. El problema de la precipitación de la sangre para formar un coágulo fue abordado en el siglo XVII por Marcelo Malpighi (1628- 1694), quien, estudiando cuidadosamente los coágulos cadavéricos de las cavidades cardíacas, logró eliminar las *partículas rojas* mediante varios lavados, lo que le permitió descubrir la fibrina. En la obra *De Polypo Cordis*, publicada en 1666, menciona: “...Hay en la sangre una materia más abundante para formar la costra... tras repetidos lavados... todo el coágulo se vuelve pálido. Si os complace la vista de una cosa bella, examinad esta sangre al microscopio. Veréis un tejido fibroso y una red de hilos. Creo que esta retícula blanca de la sangre es la fuerza de todo el coágulo, prestando mayor firmeza a su estructura... La blanca estructura de la sangre se halla constituida por una apretada red de finas mallas, con lo que la costra que se forma es muy compacta”. Malpighi piensa que la red de fibras que está compuesta por la aglutinación de filamentos más pequeños que viajan en el torrente sanguíneo en forma diminuta, separadas entre sí gracias a la mezcla originada por la fuerza impelente del corazón. Menciona: “La consistencia de la sangre se debe a las blancas partículas fibrosas y a las partículas rojizas incorporadas en sus licores. Tales sustancias tienden a precipitarse y a solidificarse. La naturaleza emplea gran ingeniosidad para lograr una mezcla fluida de ellas y conservar su independencia; las confina a espacios pequeños que hacen que no se aglomeren entre sí ni se precipiten, a pesar del contacto con elementos inmediatos diferentes. La fluidez de la sangre se debe al movimiento incesante producido por el corazón, que de esta manera da independencia a cada material integrado y mezcla las partículas en una agitación similar a la de los licores fermentados. Cuando cesa el movimiento, la sangre posee la consistencia del barro. Los quesos y requesones muestran un estado análogo cuando su sustancia está cuajada”. Malpighi también se refiere a un *suero coagulable* que se espesa en algunas enfermedades para producir la costra de sangre sobre los coágulos. Compara esta viscosidad a la que posee la *sustancia albuminoide* del huevo. Seguramente se refiere a dos de las proteínas más abundantes en la sangre: el fibrinógeno y la albúmina, que serán descritas en forma completa varios siglos después. El pensamiento malpighiano acerca del fenómeno fisiológico por el que la sangre se mantiene líquida y se previene la coagulación resulta sorprendente en la actualidad, teniendo en cuenta que en el siglo XVII no se habían descrito las propiedades antitrombóticas del endotelio ni los sistemas

de proteínas anticoagulantes del plasma. Malpighi pensaba que al cesar el movimiento de la sangre, ocurría separación y agregación de sus partes, con lo que se producía la coagulación. Este razonamiento fue sostenido varios años después por Hermann Boerhave (1668 – 1738) y su alumno Gerhard van Switen (1600 – 1772) en la Universidad de Leiden.

Teoría de la pérdida de la *fuera vital*

Harvey pensaba que la sangre contiene una *fuera vital* que la mantiene líquida y que al extraerla de los vasos, esa fuerza se evapora. Thomas Willis (1621 – 1675), quien estudiaba medicina en Oxford durante la época en que Harvey dio cursos allí para demostrar experimentalmente la doctrina de la circulación de la sangre, pensaba que ésta se forma en el interior de las venas por una *fermentatio* natural y que la coagulación es similar a la formación del cuajo láctico. Encontró que el suero contiene una sustancia similar al *ovi albumen* (la albúmina del huevo). Otros exponentes del vitalismo, como Jan Baptista van Helmont (1579- 1644), y Franz de la Boë (Silvio) (1614 – 1672) suponían que la sangre perdía su *fuera vital* debido a la formación de ácido. En el mismo siglo XVII aún se discutía si la coagulación de la sangre sólo ocurría con la muerte o si también podría desarrollarse en el interior de los vasos durante la vida para cumplir alguna función. Fue hasta 1731 en que el francés Jean Louis Petit (1674 – 1750) describió los coágulos en las arterias lesionadas de individuos vivos; concluyó que participan en la detención de la hemorragia y que no son sólo la consecuencia del enfriamiento corporal que sigue a la muerte. Aún por entonces, John Hunter (1728 – 1793), otro de los exponentes del vitalismo en Inglaterra, suponía que la sangre estaba *animada* y que la retracción del coágulo era la acción final de su *animación*, relacionando este fenómeno con el *rigor mortis* de los músculos cadavéricos. A finales del siglo XVIII, Hewson atribuía la coagulación a la *linfa coagulable* de la sangre, que seguramente era el fibrinógeno, descubierto casi un siglo después en la Universidad de Upsala por Olaf Harmmarsten (1841 – 1912).

Período preclásico

Al iniciarse el siglo XIX se conocía bien la existencia de la fibrina y se consolidaba la idea de Hewson de que la coagulación es una propiedad del plasma. Para 1832 Johannes Müller (1801 – 1858), en Alemania, ataca la teoría de la *fuera vital*, afirmando que la sangre no está animada, debido a que sus células carecen de movimiento propio. Descarta a los glóbulos sanguíneos como la fuente de la fibrina y reafirma que ésta se encuentra disuelta en el plasma. Pero aún no se explicaba cómo es que aparece la fibrina. Se creía que la disuelta en el plasma tenía una tendencia natural a precipitarse, especialmente al detenerse el movimiento de la sangre. La demostración en contra la hizo el escocés Alexander Buchanan (1798-1882) quien, en 1836, comunicó que el líquido mucinoso de los hidroceles no coagula en forma espontánea, sino que lo hace sólo al agregarle tejidos y suero. Así aparece el concepto de

que la coagulación podría ser un fenómeno en el que participan varias sustancias, algunas de ellas procedentes de los tejidos. Cada vez se intuye con mayor convicción la existencia de un precursor de la fibrina en el plasma y en otros líquidos, como la linfa, que no se ha logrado demostrar. Rudolph Virchow, el destacado patólogo alemán, piensa que el oxígeno tiene efecto sobre la coagulación y en 1856 destaca la importancia de estudiar los exudados, que podrían proporcionar datos para explicar el fenómeno; también afirma que la fibrina no existe en los fluidos en un estado líquido, sino que debe haber un precursor de características completamente diferentes, para el que propone el término *fibrinógeno*, aún sin demostrarlo.

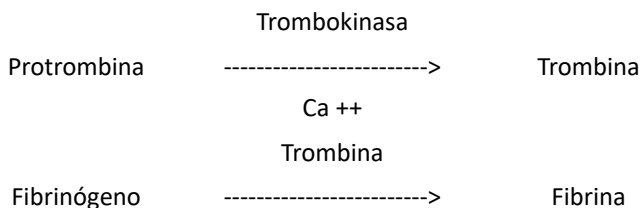
Cada vez se piensa con mayor certeza que la coagulación puede ser un fenómeno enzimático en el que intervienen tanto sustancias de la sangre como de los tejidos. En 1861 Alexander Schmidt (1831 – 1894), nacido en Estonia, también observa que el líquido del pericardio, del peritoneo y de los hidroceles, coagula al agregarle suero sanguíneo, y concluye que el proceso requiere de dos sustancias: una *sustancia proplástica* o antecesora de fibrina y una *sustancia fibrinoplástica* que promueva la conversión. En los siguientes años, Schmidt mezcló el suero y los coágulos con grandes volúmenes de alcohol y logró aislar una sustancia que podía coagular completamente soluciones de plasma a un pH neutro y a 37 grados de temperatura. Después de la reacción, el suero remanente aún contenía actividad procoagulante. Esto le convenció de la naturaleza enzimática de la reacción y llamó a la sustancia procoagulante *fermento de la fibrina* y posteriormente *trombina*. Al mezclar la sangre entera con alcohol, no ocurría lo mismo, por lo que concluyó que dicho *fermento* no existe en la sangre como tal, sino en forma de un precursor. Pensó que se encontraba en los leucocitos, ya que éstos están presentes en los líquidos que coagulan y no así los eritrocitos. Pensaba que la *trombina* es liberada desde los gránulos de los leucocitos durante el proceso de la coagulación de la sangre. Más tarde Cornelius Pekelhearing (1848 – 1922) llamó *protrombina* a ese precursor. Entre 1877 y 1879, Olav Hammerstein (1841 – 1932), de la Universidad de Upsala, observó que la velocidad de la coagulación y la cantidad de fibrina generada varían con la concentración de calcio, como ocurre en la leche. Clasificó al calcio como una *sustancia fibrinoplástica*. Por vez primera logró aislar fibrinógeno del plasma en una forma muy pura, precipitándolo después de saturar el plasma con cloruro de sodio y, por ser insoluble en agua, lo clasificó como globulina. En 1890, el francés Maurice Arthus (1862 – 1945) también descubrió que el calcio es necesario para la coagulación de la sangre, de manera similar a lo que ocurre en la leche, en la que el calcio es necesario para la conversión del caseinógeno en caseína. Hammerstein observó en 1899 que el fibrinógeno puro no coagula al agregarle calcio, sino sólo cuando éste se mezcla con la trombina. Así se concluyó que el calcio sólo es necesario para la aparición de trombina y no para la generación de fibrina.

Período clásico

A principios del siglo XX aún prevalecía un gran desconcierto sobre la coagulación de la sangre. Se habían descrito varios hechos en forma aislada, como la capacidad de los tejidos de acelerar la coagulación, observada por Buchanan, la presencia de un *fermento procoagulante* tanto en los coágulos como en el suero, descrita por Schmidt y la necesidad del calcio para que ocurriera. Estos conocimientos fueron revisados extensamente por Paul Morawitz, quien logró integrar una teoría unitaria que ha resultado clásica a partir de su difusión en 1905.

Paul Morawitz había nacido en San Petersburgo, Rusia, el 3 de abril de 1879 y había estudiado en Jena, Leipzig y Múnich. Su formación al lado de Von Krehl le enseñó el método de Diógenes basado en una búsqueda constante de la verdad a través de un riguroso método para examinar y re-examinar los problemas y una deliberada actitud de incertidumbre ante los hechos. Trabajó en diversos centros clínicos en las ciudades de Göttingen, Tübingen, Heidelberg, Freiburg y Würzburg. En Leipzig fue jefe de la clínica universitaria. Max Wintrobe le conoció personalmente durante una estancia en Alemania a principios de la década de 1930 y lo describe como un hombre de personalidad refinada, genuino, entusiasta y modesto. Era un organizador y administrador excepcional y su departamento funcionaba con una colaboración eficaz y una puntualidad militar. Publicó numerosos trabajos en el área de la Medicina Interna, pero su principal interés se enfocó a la sangre. Publicó un breve tratado de hematología que fue traducido al español en 1929. Morawitz murió el 1 de julio de 1936.

Entre 1903 y 1906 Morawitz publicó una serie de trabajos sobre la coagulación de la sangre, que fueron resultado de la cuidadosa revisión de los conocimientos existentes hasta entonces, en especial el trabajo de Fuld y Spiro de 1904. En la nueva teoría, Morawitz reunió los cuatro factores descubiertos hasta esa época: fibrinógeno, protrombina, calcio y factor de los tejidos. La nueva teoría, dada a conocer en 1905 en una extensa monografía de más de 100 páginas y 490 citas bibliográficas, fue la base del enorme desarrollo que experimentó el conocimiento sobre la fisiología de la coagulación durante el siglo XX. Morawitz propuso que la coagulación de la sangre ocurre en dos etapas. La primera era la conversión de protrombina a trombina mediante la acción del factor tisular en presencia de calcio y la segunda mediante la conversión de fibrinógeno a fibrina gracias a la acción de la trombina:



Introdujo el término *tromboquinasa* para designar la sustancia activa de los jugos tisulares y prefería el término *trombógeno* (en lugar del término *protrombina*) para designar al precursor de la trombina. Consolidó el concepto enzimático de la coagulación, al comparar esta función con la generación de tripsina a partir del tripsinógeno mediante la acción de la enterokinasa. En el capítulo 4 de la monografía, Morawitz resumen la doctrina de la coagulación con las siguientes palabras: “En el plasma de la sangre circulante existen fibrinógeno, sales de calcio y probablemente también trombógeno. Una vez que la sangre sale de los vasos, los elementos formes, especialmente las plaquetas cuando se irritan por el contacto con cuerpos externos, liberan trombokinasa dentro del plasma. La trombokinasa, a su vez, forma trombina, junto con trombógeno y sales de calcio”.

Sorprendentemente, la nueva teoría no produjo cuerdo entre los investigadores, sino que originó una variedad de teorías. El belga Pierre Nolf (1873 – 1953) postuló en 1908 que la coagulación del plasma se debe a tres sustancias, el *fibrinógeno* y el *trombógeno*, originadas en el hígado y la *trombozima*, originada en el endotelio, las plaquetas, los ganglios linfáticos y los leucocitos. Mencionó que sólo existen adyuvantes para coagular y propuso reunirlos todos bajo la designación de *sustancias tromboplásticas* a las que también llamaba *agentes coagulantes de tercer orden* (extractos tisulares con alcohol, algunos extractos salinos y agentes químicos). Jules Bordet (1870 – 1961), mejor conocido por el descubrimiento del agente causal de la tos ferina (*Bordetella pertussis*), sostenía que el factor tisular provenía de las células, motivo por el que le llamó *citozima*. Estos conceptos permanecieron vigentes durante varios años. Maurice Arthus los menciona en su libro de fisiología de 1912, así como Roger Douris en su guía sobre análisis de sangre, donde aparecen las técnicas de la época para estudiar la coagulación en el laboratorio clínico. William Henry Howell (1860 – 1945), mejor conocido por haber descrito las inclusiones de los eritrocitos (cuerpos de Howell-Jolly), también mostró un gran interés por la coagulación. En la segunda edición de su tratado de fisiología, publicado en 1908 menciona la teoría de Morawitz prácticamente sin modificaciones. En los siguientes años estudió el factor tisular, al que dio el nombre de *tromboplastina*, término que se ha empleado hasta la actualidad. Al estudiar las propiedades procoagulantes de la tromboplastina, su alumno Jan Mac Lean descubrió en 1916 un principio anticoagulante, al que el propio Howell llamó *heparina*. Este hecho hizo que Howell modificara el concepto sobre la coagulación y en su tratado de fisiología de 1919 sostenía que la heparina era una *anti-protrombina* que viaja en el plasma unida a la protrombina para impedir la coagulación y que la tromboplastina separa esta unión, liberando a la protrombina para que mediante la acción del calcio se convierta a trombina. La heparina disociada, a su vez, se unía al exceso de tromboplastina para limitar el proceso de coagulación. La teoría de Howell terminó por imponerse a través de numerosos escritos y libros para mantenerse por largos años. Las técnicas de laboratorio para estudiar la coagulación de la sangre se apoyaban en su teoría. De cuerdo a Jaques, el papel dominante de Howell en el ámbito científico de Norteamérica hizo imponer y mantener su teoría por muchos años e impidió que los siguientes descubrimientos fueran aceptados

con facilidad. Eso influyó para que los editores de numerosas revistas no aceptaran la divulgación de nuevos conocimientos, como la aparición de la prueba de protrombina de Armando Quick, la preparación y la naturaleza de la protrombina y el descubrimiento de la globulina antihemofílica.

Período de la protrombina

Desde los primeros estudios sobre el papel de las grasas en la dieta, se hizo evidente que uno de sus compuestos era esencial en la fisiología de la coagulación. A fines de la década de 1920, Henrik Dam, trabajando en la Universidad de Copenhague, diseñó experimentos para demostrar el papel del colesterol en la dieta. Descubrió que en los pollos alimentados sin grasas se desarrollaba una enfermedad hemorrágica, que se corregía administrando un extracto lipídico de alfalfa. Sus estudios le llevaron, a principios de la década de 1930, a aislar y caracterizar el compuesto activo, la filoquinona, que se conoció como la *vitamina de la coagulación*. Debido a que el término en danés se escribe con k, se le denominó *vitamina K*. A ambos investigadores se les concedió el Premio Nobel en 1941 por el descubrimiento de esta vitamina liposoluble. El descubrimiento de la vitamina K significó un avance en el conocimiento sobre la bioquímica de la coagulación y su empleo en clínica originó resultados espectaculares en la enfermedad hemorrágica del recién nacido y en la hemorragia colémica. Desde 1912 Whipple había demostrado una ausencia de protrombina en casos de melena e ictericia neonatal. Por otra parte, en 1924 Frank Schofield observó una enfermedad hemorrágica en el ganado que se alimentaba del trébol dulce en descomposición. Las autopsias de los animales revelaron hemorragia profusa en las vísceras. Lee M. Roderick encontró disminución en la protrombina en la sangre de los animales y en 1939 H. Campbell y Karl P. Link identificaron la sustancia responsable, llamada *bis-hidroxicumarina*. Poco tiempo después se introdujo otro compuesto menos tóxico y más eficaz, que se registró con el nombre del dueño de la patente como *warfarina*, término acuñado de las iniciales del lugar donde se obtuvo: Winsconsin Alumni Research Foundation (WARF), seguido del sufijo tomado del principio original, la cumarina.

A mediados de la década de 1930, Armand Quick (1894 – 1978) desarrolló un método de laboratorio para reproducir la teoría de la coagulación de Morawitz. En esa prueba añadía extractos de tejido al plasma en presencia de calcio para convertir la protrombina a trombina y ésta a su vez transformar el fibrinógeno en fibrina. Debido a que el trabajo de Quick tenía como fundamento la teoría de Morawitz y no coincidía con la teoría de Howell, fue rechazado ocho veces de las revistas más influyentes, antes de ser publicado en 1936. Como sólo se conocían cuatro factores, se pensaba que el proceso se iniciaba al activar la protrombina, lo que explica el nombre con el que aún se conoce esta prueba de coagulación (Tiempo de Protrombina o TP). La nueva prueba permitió entender la función de la vitamina K y las enfermedades hemorrágicas en que ésta disminuye, así como vigilar el tratamiento con los

anticoagulantes orales recién descubiertos. Hasta la actualidad, el TP es la prueba de coagulación que se realiza con más frecuencia.

Edad de oro de la coagulación

El propio Quick observó algunas discrepancias en los resultados del TP: encontró que si la prueba se hacía varias horas después de la extracción de sangre, el tiempo de coagulación se prolongaba, y si se practicaba inmediatamente a la extracción de sangre, el tiempo de coagulación era más breve. Corroboró que en el primer caso, el tiempo de coagulación se abreviaba al agregar el plasma de pacientes tratados con cumarínicos. En 1948 postuló la existencia de dos factores más; un quinto factor que acelera la coagulación y que se destruye durante el almacenamiento, por lo que le llamó *acelerina* o *factor lábil* y de un sexto o *factor estable*. A la postre, resultaron ser variantes de la misma sustancia, así que este último se eliminó de la lista de factores de la coagulación. Casi en forma simultánea, Paul Owren (1905 – 1990), en Noruega, también descubrió el quinto factor.

Al año siguiente (1949) André de Vries propuso la existencia de un factor que mejora la conversión de protrombina en el suero, que fue descrito en forma independiente el mismo año por Benjamín Alexander (1909 – 1978) y el mismo Owren en 1950. Este último llamó *convertina* al nuevo factor y *proconvertina* a su precursor, al que correspondió el número séptimo entre los factores que causan la coagulación del plasma. Arthur Patek encontró en 1936 que al agregar plasma normal al plasma de un enfermo con hemofilia se corrige el tiempo de coagulación y sugirió que la fracción cruda del plasma normal contiene un principio al que se llamó *factor antihemofílico*. Fue descubierto antes que la *acelerina* y la *convertina*, por lo que realmente le correspondía ser el quinto. En 1947 en Buenos Aires, Alfredo Pavlovsky (1907 – 1984) comunicó que el tiempo de coagulación de la sangre de un hemofílico se abreviaba al agregar sangre de otro hemofílico y que la transfusión de plasma de ciertos enfermos con hemofilia también abreviaba el tiempo de coagulación de otro hemofílico, con lo que se postuló la existencia de dos tipos de esta enfermedad. Así, en 1952 Paul Aggeler (1911 – 1969) e Irving Shulman en Inglaterra postularon la existencia de otro factor, al que llamaron *componente tromboplastínico del plasma*, y que para algunos fue la largamente postulada y buscada *tromboplastina del plasma*, que suponían era análoga en función a la tromboplastina de los tejidos. Realmente, el concepto de *tromboplastina plasmática* se amplió al descubrir la interacción de los fosfolípidos de las plaquetas, el calcio y los factores VIII y IX de la coagulación como un proceso que genera trombina. La imposibilidad de generar esta tromboplastina del plasma se identificó como causa de la hemofilia. El mismo año, Rosemary Biggs (1912 – 2001), Stuart Douglas y Robert MacFarlane (1907 – 1987) comunicaron haber encontrado siete enfermos con una anomalía hemorrágica diferente a la hemofilia clásica, a la que llamaron *Enfermedad de Christmas* por el nombre de uno de los niños que la padecía (Stephen Christmas). A este nuevo factor descubierto se le llamó también *factor de Christmas* y posteriormente le corres-

pondió el número IX. En 1955 François Duckert (1922 – 1998) encontró una alteración de la coagulación en una mujer llamada Audrey Prower y describió un principio al que identificó como un *factor del suero* que se encuentra disminuido en enfermos que ingieren anticoagulantes orales y en los que sufren hepatitis. Al año siguiente (1956) y de manera independiente, Telfer comunicó la primera deficiencia familiar de este factor y un año después (1957) Cecil Hougie encontró una alteración similar en un enfermo llamado Rufus Stuart. Más adelante al nuevo factor de Stuart-Prower le correspondió el número X. Robert Rosenthal descubrió una tercera clase de hemofilia en 1953 que, a diferencia de las previamente descritas, afectaba a dos mujeres y un varón de una familia. Atribuyó la enfermedad a la falta de un factor al que llamó *antecedente tromboplastínico del plasma*. A la enfermedad la llamó Hemofilia C. Varios años después, a este factor se le asignó el número XI. En 1955 Oscar Ratnoff comunicó un defecto en la coagulación de un ferrocarrilero llamado John Hageman y su estudio le llevó a descubrir un nuevo factor al que dio el nombre del propio enfermo (factor de Hageman). Cinco años después se le asignó el número XII. Entre 1944 y 1948 Robbins y Laki describieron el *factor estabilizador de la fibrina*, que en 1963 pasó a ser el número XIII.

Para mediados de la década de 1950 se habían descrito tantos factores con nombres y propiedades diferentes, que existía una gran confusión sobre los compuestos que participaban en la coagulación. La *trombokinas* de Morawitz había resultado ser la suma de numerosas fracciones diferentes. Varios investigadores habían descubierto el mismo factor y habían propuesto términos diferentes, así que se hizo necesario establecer una nomenclatura que dejara claro cuantas sustancias existían. La idea vino de Irving Wright (1901 – 1997), profesor de Medicina Interna en Cornell University, quien hizo la propuesta en 1954 durante una conferencia internacional de trombosis. El mismo año se estableció el *Comité Internacional para Nomenclatura de los Factores de Coagulación* bajo la presidencia del propio Wright y contó con 23 miembros, entre los que sobresalen los nombres de Kenneth Brickhous, Robert MacFarlane, Paul Owren, Alfredo Pavlovsky, Armand Quick, Oscar Ratnoff, Walter Seegers, Jean Pierre Soulier y Marc Verstraete. La primera reunión ocurrió en Oxford en 1955 y después de 3 años de deliberaciones, se designaron los factores I a IX que fueron aprobados en la reunión de Roma en 1958, cuya ciudad sede probablemente influyó para emplear números romanos. Éstos dieron mayor objetividad a la terminología, independientemente de los diversos idiomas y del reclamo sobre la prioridad de los descubrimientos por los autores. Los factores X a XIII fueron agregados entre 1959 y 1963.

En cuanto al mecanismo fisiológico por el que operan los factores de la coagulación, Fischer, desde 1935, describió el proceso como una reacción en cadena que podría perpetuarse de manera infinita. Desde un punto de vista teleológico, este mecanismo cumple la función de asegurar la suficiente generación de fibrina para consolidar el coágulo. Milstone explicó en 1949 que durante la lesión vascular, la sangre se pone en contacto con los jugos tisulares, que producen la primera aparición de un coágulo para sellar la herida.

Esta primera capa aísla a la sangre del estímulo tisular y si cesara el proceso por falta de estímulo, el coágulo inicial podría ser insuficiente para contener la hemorragia. Una reacción en cadena perpetuada después de que se pierde el contacto con el factor tisular, permite continuar la reacción hasta generar la suficiente cantidad de fibrina y consolidar el coágulo hasta hacerlo muy firme mediante la retracción. Este concepto continúa siendo fundamental en la moderna concepción de la coagulación. A mediados del siglo XX los estudios sobre esta función se encontraban en una etapa de efervescente desarrollo. Se habían introducido nuevos términos, a menudo en forma prematura, sin esperar la comprobación de los *nuevos factores*. No estaban totalmente claro qué tan diferentes eran éstos de los *antiguos factores* y se tenía la esperanza de que el reino de la confusión pronto terminaría, apoyándose en los conceptos en que la mayoría de los investigadores estaban de acuerdo y abandonando las viejas ideas discordantes. En 1964 dos grupos de investigadores concibieron, casi en forma simultánea, una serie de reacciones enzimáticas secuenciales, en las que el producto de una serie activa a la siguiente, y la compararon a una reacción *en cascada*, término que aún se emplea en un amplio sector de la comunidad científica. El concepto sobre una *cascada de la coagulación* se debe a Oscar Ratnoff en colaboración con Davie en los Estados Unidos, y a MacFarlane en Inglaterra. El modelo establecía que la coagulación se inicia de dos maneras. Una por la activación del factor de contacto (XII), a lo que se denominó *vía intrínseca*, y otra a través el factor VII y el factor tisular, a lo que se denominó *vía extrínseca*. Ambas vías conducen a la activación del factor X hasta generar fibrina, a lo que se llamó vía común. En el terreno de la clínica, pronto se explicaron numerosas enfermedades hemorrágicas al descubrir deficiencias de los factores de coagulación, tanto hereditarias como adquiridas. Con la identificación de la coagulación intravascular diseminada se dio mayor importancia fisiológica y patogénica a la vía intrínseca. Por otra parte, desde 1937 había surgido el concepto de *trombofilia* en oposición al cada vez más amplio concepto de *hemofilias*. Así, a mediados del siglo XX se vivió una verdadera edad de oro en el conocimiento sobre la coagulación, cuando se dilucidó prácticamente en forma completa su mecanismo. Inmediatamente se descubrieron varios sistemas de regulación de la hemostasia: los diferentes tipos de antitrombinas, siendo la más importante la III, el sistema fibrinolítico, el sistema de las proteínas C (*autoprotrombina II anticoagulante*), S y trombomodulina. También se descubrieron las innumerables interrelaciones de la coagulación con otros sistemas de defensa orgánica, como los de la inflamación, complemento y de la regulación del tono y crecimiento vascular.

Época actual

En la década de 1980 se cuestionó el modelo de la coagulación basado en las vías extrínseca, intrínseca y común. No era suficiente para explicar la hemorragia grave que ocurre en los hemofílicos y la vía intrínseca perdió importancia. Se corroboró que el principal mecanismo que inicia la coagulación es el complejo del factor tisular unido a fosfolípidos y al factor VII activado

(convertina), y que todas las reacciones que siguen ocurren en la superficie celular para generar trombina. A este mecanismo se le ha denominado *vía del factor tisular* o *vía primaria* y a la activación por contacto se le ha denominado *vía accesoria*. Se han conocido los sistemas de cooperación celular con la coagulación y los mecanismos de reparación tisular; se han descifrado las secuencias aminoacídicas de las moléculas involucradas, así como los genes que codifican su síntesis y regulación. En su sentido más amplio, el concepto actual sobre la coagulación no difiere notablemente de la doctrina de Morawitz. La idea unitaria de una *trombokinasa* estuvo basada en la capacidad que tienen los extractos crudos de tejido para coagular la sangre. El constante reto frente al misterio de la aparición de la fibrina para solidificar la sangre, originó arduos estudios durante el siglo XX. Éstos han llevado a colocar en la ecuación básica de Morawitz, en el lugar donde la trombokinasa convierte protrombina a trombina, al conjunto de factores que hoy conocemos. La *trombokinasa* ha resultado ser más que el solitario factor tisular, postulado desde mediados del siglo XIX. Al fraccionarla, la *trombokinasa* resultó ser el conjunto de la tromboplastina tisular de Howell, la *tromboplastina plasmática* de los años 50, las vías *intrínseca*, *extrínseca* y *común*, en boga desde la mitad del siglo XX, y los actuales complejos enzimáticos denominados *diez-asa*, *protrombinasa* y factor tisular unido al factor VII a (convertina), incluyendo a los fosfolípidos de los tejidos, de las plaquetas y del endotelio. Incluso la fase de contacto tan valorada entre 1960 y 1980, está presente en la *trombokinasa*, pues ya Morawitz describía la acción que tiene el contacto de la sangre con otras sustancias ajenas a ella. La moderna visión de la coagulación da énfasis al papel de las células como fuente de factor tisular y de fosfolípidos de superficie para integrar los complejos enzimáticos. Siendo el componente primordial de los tejidos, las células ya estaban incluidas también en la *trombokinasa*.

Entre los hitos de este siglo de la coagulación se encuentran las numerosas técnicas de laboratorio que exploran casi la totalidad del sistema y permiten hacer diagnósticos de alta precisión. Los resultados inmediatos sobre la terapéutica hemostática, anticoagulante, antiplaquetaria y fibrinolítica han sido evidentes. Con el perfeccionamiento de las transfusiones de sangre se logró separar sus fracciones y preparar concentrados de factores específicos a partir del plasma. Una aportación mayor ha sido la producción de algunos de ellos mediante la biotecnología (factores VIIIr, IXr y VIIr). También se han producido concentrados de proteínas anticoagulantes, como la *antitrombina-III*, la *proteína C activada* y el *inhibidor de la vía del factor tisular*, que sean empleados no sólo en las enfermedades trombóticas, sino también en sepsis grave. La genética ha permitido descubrir la transmisión de enfermedades hemorrágicas y trombóticas y numerosos polimorfismos genéticos asociados a ellas. Con la integración de la doctrina de la coagulación hace 100 años se abrió un panorama inconmensurable en la fisiología, en la patogenia y en la terapéutica médicas, que se ha extendido al campo no sólo de las enfermedades hemorrágicas, sino también de las trombóticas, en problemas de salud pública tan importantes y variados que van desde la aterosclerosis y su más grave complicación, el infarto agudo del miocardio, hasta la pérdida gestacio-

nal recurrente y los estados de pre-eclampsia. Prácticamente no hay patología ni procedimiento médico o quirúrgico, que no tenga alguna relación con la fisiología y patología de la coagulación, porque la sangre y sus propiedades, normales o alteradas, están presentes en el cotidiano ejercicio de la medicina.

EPÍLOGO

Este pequeño libro, elaborado en base a los relatos de Carlos W. Ghigino, cuando hace muchos años que se retiró de la intensa actividad que lo caracterizó, con los importantes aportes que hizo, permite rescatar varias historias. Los aportes de Ghigino al final de su vida, con sus anécdotas, recuerdos y documentos, así como la recuperación de la figura de Diamante Bennati, y un panorama de la historia de la coagulación y las coagulopatías, con referencias nacionales e internacionales.

Que complementa lo que han aportado otros autores, al desarrollo de la historia de la hematología y de la hemoterapia nacionales, consignando elementos que fueron precursores y que hasta ahora permanecían en una zona de oscuridad.

Poniendo el foco en las tareas realizadas por Diamante Bennati, en su laboratorio del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina, y en el Laboratorio del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, puede seguirse el camino recorrido para mejorar el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de muchas coagulopatías, con el aporte y publicación de los primeros casos nacionales, para que no sean olvidados.

La historia del surgimiento de las especialidades de Hematología y Medicina Transfusional, en sus denominaciones actuales, y los avances registrados a nivel de todo el país, no estaría completa sin la incorporación de los trabajos que silenciosamente han realizado los personajes que por aquí desfilan, incluyendo la presencia y enseñanzas de varios destacadísimos investigadores internacionales, europeos y americanos, que visitaron el país e interactuaron con nuestros investigadores locales.

Gracias al gesto realizado al final de su vida por Carlos W. Ghigino, se ha podido rescatar algunas imágenes y datos de la presencia de esas figuras tan relevantes. Así como conocer de mejor forma lo que fue su trabajo de investigación, de docencia y asistencia, como parte de una actividad realizada desde

el Laboratorio, rincón de la práctica médica que con cierta frecuencia pasa desapercibida, siendo de tanta relevancia para el diagnóstico, el tratamiento, el seguimiento de la evolución, así como el ensayo de nuevas técnicas. Hoy es posible que los avances tecnológicos hayan simplificado o sustituido muchas de ellas, por procesos automatizados; pero por esa misma razón, conviene tener presente cómo se dio ese progreso en los últimos dos siglos. Y especialmente cómo y quiénes fueron los que impulsaron los cambios en Uruguay.

Queda así establecida la trayectoria de un médico uruguayo ejemplar, que desde sus inicios como estudiante de medicina y a través de la influencia decisiva del Prof. Dr. Diamante Bennati, se volcó a la investigación de las coagulopatías, tarea a la que consagró su vida. Llevó su conocimiento a los más diversos foros internacionales, realizó numerosas y calificadas publicaciones, y brindó generosamente su conocimiento, su tiempo y su energía, para beneficio de miles de pacientes. Colaboró con las más diversas instituciones y disciplinas clínicas, en la mayoría de los hospitales de Montevideo y en muchas instituciones públicas y privadas del Interior, en su mayoría actuando honorariamente, en una vocación de trabajo altruista que enaltece a toda la Medicina nacional. Un ejemplo notable de un médico sanducero que contribuyó a fundar una especialidad que no tenía antecedentes en el país, por lo que debe ser eternamente recordado y reconocido por sus importantes servicios prestados.

Tal vez la tarea silenciosa realizada en los laboratorios, no ha permitido que los focos de atención de la luz pública, hubieran alcanzado a quienes dentro de ellos contribuyeron a que hoy nos encontremos un poco más adelante, con mejores resultados en el diagnóstico y tratamiento de estas afecciones.

Resulta inevitable hacer referencia a una frase que con cierta frecuencia destacaba Fernando Herrera Ramos (1902 – 1991), con estos antecedentes:

No es infrecuente encontrar atribuida a Isaac Newton la célebre frase: «Si he llegado a ver más lejos que otros es porque me subí a hombros de gigantes», como agradecimiento y reconocimiento de lo que aprendió de otros. La frase aparece en una carta dirigida a Robert Hooke fechada en 1676.

La frase no es original de Newton, y se puede rastrear atrás en el tiempo hasta Juan de Salisbury (s. XII), quien en su Metalogicon (1159) citando a Bernardo de Chartres escribió: «Somos como enanos sentados sobre los hombros de gigantes para ver más cosas que ellos y ver más lejos, no porque nuestra visión sea más aguda o nuestra estatura mayor, sino porque podemos elevarnos más alto gracias a su estatura de gigantes».

ÍNDICE ONOMÁSTICO

A			
ABULCASIS o ALBUCASIS (Abu'l Qasim Khalaf ibn Abbas al-Zahrawi)	108, 109, 111, 113	ASTALDI, Giovanni	44
ACOSTA FERREIRA, Walter	26	AVELLANAL MIGLIARO, Roberto	14
ACOSTA SALDAIN, Lucas Ángel	106	B	
ADDIS, Thomas	109	BACQ, Zenon M.	95, 97, 98
ADDISON, William	118	BARBIERI, Guillermo	75
AGGELER, Paul	128	BARCIA, Pedro	94, 95
AGUILAR, Ismael	76	BARSANTINI, Juan Carlos	95
AGUILAR, Laura	11	BASERGA, Angelo	27, 120
AGUILAR, "Tacho"	11	BEATRICE, Princesa (UK)	114
ALBUCASIS (Alsa Haraví) (Abu'l Qasim Khalaf ibn Abbas al-Zahrawi)	108, 109, 111, 113	BELLVER, Juan	85
ALEXANDER, Benjamin	128	BELTRÁN GERVAIS, Julio César	16, 18, 31, 32, 74
ALGARRACÍN GHIGGINO, Paz	12	BELVEDERE, Vicente	78
ALGARRACÍN GHIGGINO, Thiago	12	BENEDICTO, Alejandro	113
ALGARRACÍN GHIGGINO, Zoe	12	BENNATI, José	83
ALICE, Princesa (UK)	114	BENNATI SCORZONI, Diamante	9, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, 23, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 38, 39, 45, 51, 74, 83, 84, 85, 86, 87, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 111, 133, 134
AMORÍN, Carlos H.	22	BENNATI MOUCHET, Colette	29, 102
ANAVITARTE FARIÑA, Eduardo	35	BERNARD, Claude	85, 87, 88, 96
ARAGON, Enfermedad de	31	BEST, Charles Herbert	98
ARNOLD, Friederich	118	BIGGS, Rosemary	15, 18, 27, 31, 97, 115, 129
ARTHUS, Maurice	110, 124, 126		

BIZZOZERO, Giulio	118, 119	CASTILLO-GONZÁLEZ, Dunia	112
BOERHAVE, Hermann	123	CASTRIOTA, Samuel	79
BOFFA, Marie Claire	116	CASTIGLIONI HERRERA, Víctor	26
BOCCARDO SANTI, Juan José	21	CASTRO, F. de	98
BÓDEGA, Enrique	27	CAT MONSEGUR, Juan Miguel	52
BOLTON-MAGSS, P.	115	CAZABÁN PEROSSIO, Luis A.	38
BORDET, Jules	107, 126	CHARTRES, Bernardo de	134
BOTTERO GRANARA, Virgilio	23, 33, 105	CHRISTMAS, Stephen	30, 31, 55, 67, 115, 129
BOURGUIGNON, George	86, 91, 94	CONDON, P. I.	44
BOUTON MARTÍNEZ, Jorge	16, 26, 61, 62	CONTURSI, Pascual	79
BOZZOLO GORLI, Alejandro E.	21, 30	CORIO, Ernesto	42
BREMEN	119	COTELO, Roberto	33
BRICKHOUS, Kenneth	129	COTELO, Primavera	33
BRILLAT-SAVARIN, Jean Anthelme	102, 103	COTES, Mary P.	97
BROOKS, Chandler Mc Cuskey	98	CROTTOGINI DARRÉ, Juan José	44
BRUNO RAMOS, Delia Ester	11, 12	D	
BRUNO, Francisco	12	DA ROCHA, Vida	18
BRUNO, Juan	11, 12	DACIE, J. V.	115
BUCHANAN, Alexander	109, 124, 125	DAM, Henrik	127
BURJEL MICHETTI, Jorge	34	DAVIE	130
BURJEL MICHETTI, Luis Fernando	34	DE BELLIS, Roberto	21, 27, 30, 35, 61, 106
C		De la BOË, Franz (Silvio)	123
CALDEYRO BARCIA, Roberto	16, 28, 95, 96	DE NICOLA, Pietro	27, 59
CAMPALANS, Luis A.	42	De VRIES, André	128
CAMPBELL, H.	127	DECARO, Jorge	51, 73, 74, 108
CAMPIONE, Adela	45	DELFINO, Heriberto	14, 18, 22, 30, 38, 39, 44
CANALE de PRINA, Gladys	43	DELL'OCA de FERNÁNDEZ CHAPPELLA, María Angélica	29
CANZANI, Raúl	17	DELMAS, L.	97
CÁRDENAS, Eugenio	75	DEMPSEY	119
CARDOSO, Lil	23	DENIS, Prosper Sylvain	109
CARLEVARO BOTTERO, Pablo Virgilio	23, 95, 105	DIGHIERO ARRARTE, Guillermo	25, 33
CARRIÈRE	108	DISCÉPOLO, Enrique Santos	82
CASARETTO, César Adolfo	35	DOLZ, Omar	35
CASPERSSON, Torbjörn	98	DOMINICI	119
CASSINONI RODRÍGUEZ, Mario Alcides	93, 95	DOUGLAS, A. Stuart	115, 119
		DOURIS, Roger	126

DUCKERT, François	129	GARAYALDE ZUBIZARRETA de MASSERA,	
DUKE	120	Carmen	16
		GARAYALDE ZUBIZARRETA de	
E		BONECARRERE,	
EBERTH, Karl	119	Ema	16
ELENA PERCOVICH,		GARAYALDE ZUBIZARRETA de ZAVALA	
Ricardo José Pedro	26	MUNIZ,	
ENGEL	119, 120	María Julia	16
ESCARNÓN, Washington	14, 17, 23, 32, 105	GARCÍA AUSTT NEGRI,	
ESTABLE FALOBELLA,		Elio	16, 95
María	32	GARCÍA CAPURRO,	
ESTABLE PARODI,		Federico	30
José Jesús	15	GARCÍA JIMÉNEZ,	
ESTÉVEZ, Luis Alberto	35	Francisco	78
ESTOL, Julio César	74	GARCÍA OTERO,	
ESTOL ANCEL, Diego	74	Julio César	15, 39, 59
ETCHEVERRÍA PRIETO,		GARCÍA RIZZO,	
Pedro M.	38	Margarita	14, 16, 18, 27, 33, 39, 43, 46
ETORENA ONETTI, Omar	23	GARDEL, Carlos	80
EYZAGUIRRE, C.	97	GAUTRELET, Jean	86, 90
		GAYET, René	86, 90
F		GERSTLE de PASQUET,	
FALCO, María	12	Edith	42
FATTORUSO FERRARA,		GHIGGINO AGUILAR,	
Armando	21, 30	Carlos Alberto	12
FELDMAN FISCHMAN,		GHIGGINO BRUNO,	
Sima	30	Carlos Walter	9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 61, 62, 74, 94, 100, 111, 133
FERNÁNDEZ CHAPELLA,		GHIGGINO, Juan Bautista	11
Alberto Manuel	29	GHIGGINO MÉROLA,	
FERNÁNDEZ GONZÁLEZ,		Eleonoro	11, 12
Adrián	42	GHIGGINO PEREIRA,	
FERNÁNDEZ MARANA,		Carlos Marcello	12
Gonzalo José	14	GHIGGINO PEREIRA,	
FERRARI MARTÍNEZ,		María Cristina	12
Manlio	21, 49	GIANGRANDE, P.	115
FISCHER	130	GIANNETTO BLANQUE,	
FOÁ	119, 120	Juan Carlos	22, 29
FRANCHI PADÉ, Héctor	93		
FUGAZOT,			
Santiago Roberto	77		
FULD	125		
G			
GALENO de PÉRGAMO,			
Claudio	117, 121, 122		
GAMALIEL,			
Rabbi Simon bem	109, 113		
GAMGEE, Arthur	109		

GIANNETTO LOUQUET de GIANNETTO BLANQUE, Guillermina Yolanda	22	HOWELL, William Henry	40, 109, 119, 126, 127, 128, 131
GLAUSSIIUS OLIVERA, José A.	30	HEUGUEROT OLVEIRA, Carlos	42
GOMENSORO CABEZUDO, José Bernardino	33	HUNTER, John	123
GONZÁLEZ, J.	45		I
GONZÁLEZ LEPRAT, Juan Antonio	61	INGRAM, G. I.	115
GOSSIO de SCHETTINI, Elvira	16, 18, 27, 33	INVERNIZZI, Dinor W.	31, 74
GRANDIDIER	108	IZAGUIRRE ÁVILA, Raúl	116, 120
GRANIT, Ragnar	98		J
GROLERO de CAT, Marisa	52	JAQUES	127
GUGLIELMONE PRUZZO, Oscar	27	JORDAN, Harvey	120
GUILLERMO, Cecilia	33	JOST, Alfred	98
GULLIVER, George	117	JUDAH, Rabbi	113
GUTIÉRREZ BLANCO, Horacio	14, 85, 93, 102, 106		K
GUZMÁN, Leonardo	103	KAULLA, Kurt N. von	25, 43
		KAZNELSON	120
		KREHL, von	125
			L
H		LACCASAGNE, Alexandre	98
HAGEMAN, John	31, 51, 55, 129	LAKI	129
HAM, Estela	45	LANNOY, N.	115
HAM - WASSERMAN	115	LANTERNA, Washington	51
HARMMARSTEN, Olaf u Olav	110	LAPICQUE, Louis Eduard	86, 87, 91, 94
HARVEY, William	121, 123	LARGHERO YBARZ, Pedro	38, 73, 74, 92, 93
HASSE, Alexandra de (Rusia)	114	LEAVELL, Byrd S.	109
HAYEM, Georges	110, 118, 119	LEEWENHOECK, Antonio van	117
HEIM	120	LEGG	108
HELMONT, Jan Baptista van	123	LELOIR, Luis Federico	43
HERMANS, C.	115	LEMOS, Felipe	51, 73, 74, 108
HERRERA GUFANTI, Celia	18	LEOPOLDO, Príncipe (UK)	114
HERRERA RAMOS, Fernando	134	LEPERA, Alfredo	80
HETZEL, Pedro	29, 102	LEVI, Giuseppe	98
HEWSON, William	117, 122, 123	LIJTENSTEIN, Jacobo	35
HEYMANS, Comeille	95, 97, 98	LINK, Karl P.	127
HOFFMANN, Friederich	121	LIPSCHÜTZ FRIEDMANN, Alejandro	98
HOOKE, Robert	134	LORENZO, M. E.	42
HOUGIE, Cecil	129	LORENZO OTERO, Jorge E.	52
HOUSSAY, Bernardo Alberto	43, 94, 95, 96, 98	LUCO, A.	97
		LUCO VALENZUELA, Joaquín	98

M			
MAC BROOKS, C.	97	MUXÍ FRECCERO,	
MAC FARLANE, Robert G.	115, 129, 130	Fernando	61
MAC LEAN, Jan	126		
MAGGIOLO, Ángel C.	84, 93, 94, 100, 102	N	
MAGRI, Martín	73, 74, 108	NAN, Raúl	35
MAGRI, Ricardo	74	NASSE	109
MAIMÓNIDES, Moisés	109, 113	NAVARRINE, Alfredo	77
MAJÓ, "Pepino"	35	NAVARRO BENÍTEZ,	
MALPIGHI, Marcelo	117, 122, 123	Alfredo Mónico	84, 92
MANNUCCI, P.M.	115	NESE RAVAZZANI,	
MANZIONE,		Martha	23, 27, 35
Homero Nicolás	81	NEWTON, Isaac	134
MAÑÉ GARZÓN,		NOLF, Pierre	107, 126
Fernando	15, 83, 84, 86, 87,	NOVOA GREGORIO,	
	96, 100, 101	José Ernesto	26, 29, 33
MARTÍNEZ, Elsa	33	NOWINSKI, Aron	26
MARTÍNEZ PRADO,		NUCHOWICH BRODACH,	
Gilberto	29	Manuel	30
MASSERA, José Luis	16	NÚÑEZ MARTÍNEZ,	
MAZZEI BERTI,		Ezequiel	30, 49
Jesús Enrique	92		
MAZZELLA ELENA,		O	
Héctor	15, 16, 28, 83, 84,	OCHOA, Severo	98
	86, 87, 92, 95, 96,	OLIVEIRA, Escipión	34
	100, 101	OLIWENSZTEJN de RÍOS BRUNO,	
MAZZUCO, A.	93	Aída	22
MEDINA de BONILLA, G.	43	OTERO BOSQUE,	
MÉNDEZ GUIPPONE,		Ana María	21, 26, 27, 28, 115,
Enrique	23	116	
MÉROLA, María	11	OTTO, John C.	108, 109
MERSKEY, C.	115	OWREN, Paul	128, 129
MIGLIARO, Eduardo	16, 95		
MIGLIARO, José Pedro	15	P	
MIGNOT, Mauricio	76	PAGÉS, C.	110
MILSTONE	130	PALERMO, Cristina	36
MONDUERI TORRADEFLO,		PARÉ, Ambrosio	117
Javier	33	PARKES, Sir Alan Sterling	98
MORAWITZ, Paul	29, 37, 40, 64, 107,	PARODI SAMONATI,	
	110, 115, 120, 125,	Hernán	27
	126, 127, 128, 129,	PASEYRO, Pedro	14, 15, 21, 23, 27,
	131		30, 32, 61, 106, 107,
MORELLI MACKINNON,			111
Alberto	21, 33, 42	PASI, J. K.	115
MOUCHET de BENNATI,		PATTETA QUEIROLO,	
Simone	29, 102	Miguel Ángel	22
MÜLLER, Johannes	123	PAVLOV, Iván Petróvich	91, 92, 93
MUSÉ, Ignacio Miguel	27	PAVLOVSKY, Alfredo	23, 28, 115, 128,
			129

PAVLOVSKY, Miguel	23, 25
PAVLOVSKY, Santiago	28
PEDREIRA BERLANGIERI, Walter	49
PEKELHEARING, Cornelius	124
PEREIRA SODERGUIT, Doris Nelly "Rubita"	12, 34, 35
PÉREZ, Manuel	99
PÉREZ FONTANA, Velarde	93
PERI SOSA, Lorenzo	29, 30
PERUGINI	119
PETIT, Jean Louis	123
PETRUCCELLI ROMERO, Dante	14
PIAGGIO, Manuel "Pico"	35
PIAGGIO de FAGETTI, Monina	18
PIAGGIO BLANCO, Raúl A.	14, 15, 32, 106, 107, 111
PITNEY, W. R.	115
PLÁ VERDE, Juan Carlos	93
POLTO BOZZO, Jaime José	16, 21, 30, 43
PONCE de LEÓN, Raquel	45
PORTOS, Milton	61, 62
PREISICH	120
PURRIEL ORCOYEN, Pablo	12, 16, 61
PROWER, Audrey	55, 129
PRUNELL HERBOSO, Schaudinn A.	29
Q	
QUICK, Armand J.	15, 19, 25, 31, 38, 120, 121, 127, 128, 129
QUINTELA CASSAGNE, Manuel	93
QUINTEROS ISLAS, Nila Ester	52
R	
RAMOS, Elena Lauda	11, 12
RAMOS, Mary	21, 29
RANVIER, Louis Antoine	118
RATNOFF, Oscar	129, 130
REGULES, Pedro	93

REUSSI, Carlos	46
REYNOLDS, Samuel Robert Means	98
RHEINGOLD	119
RICALDONI SAROLDI, Américo	84, 85, 87, 102
RISSO, "El lindo"	30
ROBBINS	129
RODERICK, Lee M.	127
RODRÍGUEZ, Bernardino	93
RODRÍGUEZ de DELRIEU, Manuela	99
ROMANOV, Alexis Nikolayevich (zar)	114
ROMANOV, Alexis (zarevich)	114
ROMANOV, Anastasia (princesa)	114
ROMANOV, Nicolás II (zar Rusia)	114
ROSENTHAL, Robert	31, 129
ROSTAND, Jean Edmond Cyrus	96
RUBINSTEIN, Jean Pierre	50
S	
SAHLI, Hermann	109
SALISBURY, Juan de	134
SALVIOLI	119, 120
SANDERS, Julio César	82
SANGUINETTI, Carlos M.	61
SANUY, Juan	85
SCHILLING	120
SCHMIDT, Alexander	110, 115, 124, 125
SCHMIDT, C. F.	98
SCHÖNLEIN, Johann Lukas	109
SCHOFIELD, Frank	127
SCHULTZE, Max	118
SCORZONI de BENNATI, Adela	83
SEEGERS, Walter H.	15, 17, 27, 40, 97, 129
SEGUNDO de ARTEAGA, José Pedro	95
SELYE, Hans Hugo Bruno	98
SEMPOL, David	26, 30
SICA DELL'ISOLA Miguel Ángel	30
SOLDATI	119

SOULIER, Jean Pierre	129	VIGNOLO PUGLIA,	
SPIRO	125	Washington	14, 16, 28, 47, 83, 85, 86, 92, 93, 94, 96, 97, 99, 100, 101, 103
STAGNO, Carlos	13, 34, 35	VILANOVA, Ruth	16, 17, 27
STEFFANO de PERDOMO,		VILARDEBÓ MATULICHE,	
Blanca	51	Teodoro Miguel	96
STORTI	119	VIRCHOW, Rudolph	62, 124
STUART, Rufus	55, 129	VISCA VISCA, Pedro	93
SURRACO, Norris	16, 94	VOLONTERIO, Mario	93
SURRACO SÓÑORA,		VULPIAN, Edme Felix Alfred	118
Germán	49		
SZNAJDER ZAK, Jaime	13, 14, 29, 35	W	
SWAMMERDAM, Jan	117	WASSLOW	119
SWITEN, Gerhard van	123	WERLHOF, Paul Gottlieb	117
SYDENHAM, Thomas	121	WHIPPLE	127
		WILLEBRAND,	
T		Erik Adolf von	21, 112
TALAMÁS, Mario	35	WILLIS, Thomas	123
TALICE, Rodolfo V.	14, 16, 21, 94, 102	WILSON CASTRO,	
TARALLO, Nobel H.	44, 106	Eduardo	84, 95
TAVELLA, Norberto	16	WINTROBE, Maxwell M.	15, 20, 22, 44, 54, 108, 109, 125
TELFER	129	WISLOCKI	119
TEMESIO SPORTUZZO,		WOZNIAK, Angélica	95
Nelly	22, 29	WRIGHT, A. E.	109
TENZER, S. M.	42	WRIGHT, James Homer	119
TESTA, A.	45	WRIGHT, Irving	129
TESTA, Graciela	36		
TESTA, L. J.	45	Z	
THORUP Jr. Oscar A.	109	ZAVALA MUNIZ, Justino	16
TOCANTIS	120	ZERBINO, Víctor	93
TOLEDO, Shirley	42	ZERBINO SCHMIDT,	
TORRES CALVETE,		Víctor Renato	17
Jorge E.	31, 32, 45	ZIMMERMANN, Gustav	118
TROILO, Aníbal Carmelo	81	ZUBIAURRE, Leandro	95
TURNES, Antonio L.	61, 93, 105		
U			
URIOSTE, José Pedro	106, 107		
URQUIZA y ÁLZAGA RAMÓN-GARCÍA y			
MONZÓN,			
Juan José de	12		
V			
VASSALE	119		
VEDANI, César Felipe	82		
VENTURINO, Walter	38		
VERSTRAETE, Marc	129		
VICTORIA, Reina (UK)	114		

FE DE ERRATA ADVERTIDA

Correo electrónico recibido por el Dr. Antonio L. Turnes el 7 de abril de 2022.

Estimado Antonio,

he leído el libro que tú has editado en relación a la autobiografía del Dr. Carlos W. Ghigginio.

En la página 26 se hace referencia a que mi ingreso al Hospital Policial “(Aquí cuenta una anécdota de su concurso para Jefe de Hematología en el Hospital Policial, donde entró Novoa, con quien mantuvo una continua buena relación hasta el presente). Se habían anotado como veinte interesados y Novoa no se presentó, porque no se había enterado. Y cuando fue a tomar posesión del cargo, le enviaron a Ghigginio a hacer todos los ejercicios que hacían los militares y policías, 100 metros llanos, y todo. Pero luego de hacerlo todo, porque era joven, cuando fue a tomar posesión del cargo, le dijeron “*sabe que del ESMACO mandaron una orden que lo va a ocupar el Dr. Novoa*”. Lo cual no impidió que mantuviera a lo largo de su vida una excelente relación con este colega, a quien le obsequió uno de los libros más valiosos que él tenía”.

Realizo la siguiente aclaración: existe una equivocación por parte del querido colega, ya que yo asumo el cargo en el Hospital Policial, como médico general en la fecha 15 de marzo de 1987. Ya hacía 2 años que estaba instalada la democracia en nuestro país y por consiguiente el ESMACO ya había cesado su gestión. Por mi especialidad como Hematólogo, me designan al Laboratorio de Hematología de dicha institución. Posteriormente me hice cargo de la Hematología Clínica (meses después), porque no había hematólogo en el Hospital.

Asumí el cargo en plena democracia, bajo la presidencia del Dr. Julio María Sanguinetti, creo que la afirmación recogida del Dr. Carlos Ghigginio, es producto de una confusión propia de un hombre nacido el 11 de junio de 1928, quien padece una enfermedad neurodegenerativa y cuyos recuerdos no son precisos y ocasionalmente confusos en algunas fechas y eventos que me implican (como tú has podido reconocer en conversaciones telefónicas mantenidas en los últimos días).

Te pido que, en honor a la verdad, publiques una fe de erratas sobre el episodio mencionado y se aclare una situación que, además de no ser cierta, afecta mi calidad ética y moral.

A la espera de una respuesta a mi solicitud, te saluda con la cordialidad de siempre.

Ernesto

Dr. José Ernesto Novoa Gregorio

Desde los estudios de Paul Morawitz en 1905 grandes cambios se acercaron en el conocimiento de la coagulación de la sangre y las patologías a ella vinculadas. La historia del surgimiento de las especialidades de Hematología y Medicina Transfusional, en sus denominaciones actuales, y los avances registrados a nivel de todo el Uruguay, no estaría completa sin la incorporación de los trabajos que silenciosamente han realizado los personajes que por aquí desfilan, incluyendo la presencia y enseñanzas de varios destacadísimos investigadores internacionales, europeos y americanos, que visitaron el país e interactuaron con nuestros investigadores locales. Gracias al aporte del Dr. Carlos W. Ghiggino, se han podido rescatar algunas imágenes y datos de la presencia de esas figuras tan relevantes. Así como conocer de mejor forma lo que fue su trabajo de investigación, de docencia y asistencia, como parte de una actividad realizada desde el Laboratorio, rincón de la práctica médica que con cierta frecuencia pasa desapercibida, siendo de tanta relevancia para el diagnóstico, el tratamiento, el seguimiento de la evolución, así como para el ensayo de nuevas técnicas. Especialmente ayuda a identificar quiénes, cómo y dónde se impulsaron esos cambios en Uruguay. A través de los recuerdos y documentos aportados por este médico sanducero de larga trayectoria en todo el país, pudieron precisarse algunos hechos poco conocidos de los orígenes del estudio y tratamiento de estas afecciones en nuestra tierra.



Paul Morawitz (1879 – 1936)

ISBN: 978-9915-9393-6-0



EG

Ediciones Granada