



HISTORIA Y MEDICINA

Evolución del conocimiento sobre la sangre y su movimiento. Parte II. El saber sobre su composición. Iatroquímica de la sangre

Raúl Izaguirre-Ávila,* Alfredo de Micheli*

* Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

***Evolution of the knowledge
on the blood and its movement.***

Part Two.

The knowledge about its composition.

Iatrocchemistry of the blood

ABSTRACT

To know the composition of blood and the benefits rendered by its components to life has been a question that for centuries stimulated the curiosity of researchers. Each of the human knowledge eras has provided its own explanation and gradually contributed with a series of discoveries, which by accumulating, have allowed to explain the physiological processes of this fluid, considered like vital since the most remote times. From being one more of the four humors that constitute living matter, according to ancient medicine, blood became, during seventeenth century, a mixture of fluids and diverse particles moved incessantly by the action of the heart. Once the iatromechanical aspect of blood circulation was known, the researchers approached the problem of its composition, using the new scientific tools (observation, experimentation and measurement), such as the microscope, quantification instruments, stains and chemical reagents, that appeared during the Baroque Period and later. During seventeenth century erythrocytes were discovered as well as the metallic nature of blood when iron particles were detected in it. In the eighteenth century, leukocytes were discovered and, almost a century later, platelets were added. One of the great mysteries to solve, the coagulation of the blood, began to be deciphered in the seventeenth century, when fibrin was observed in the structure of the clots. Thrombin and tissue factor was discov-

RESUMEN

Conocer de que está hecha la sangre y cuáles son los beneficios que sus componentes prestan a la vida fue una interrogante que estimuló por siglos la curiosidad de los investigadores. Cada una de las épocas del saber humano dio su propia explicación y aportó paulatinamente una serie de descubrimientos que, al acumularse, han permitido entender los procesos fisiológicos de este líquido, considerado como vital desde los tiempos más remotos. De ser uno más de los cuatro humores básicos que conforman la materia viva, de acuerdo con la medicina antigua, la sangre se transformó, a partir del siglo XVII, en una mezcla de fluidos y partículas diversas, movidas incesantemente por la acción del corazón. Una vez conocido el aspecto iatromecánico de la circulación sanguínea, los investigadores abordaron el problema de la composición de la sangre, empleando las nuevas herramientas científicas de observación, experimentación y medición aparecidas a partir del Barroco, como el microscopio, los aparatos de cuantificación, los colorantes y los reactivos químicos. Durante el siglo XVII se descubrieron los eritrocitos y el carácter metálico de la sangre al detectar en ella partículas de hierro. En el siglo XVIII se agregaron los leucocitos, y casi un siglo después, las plaquetas. Uno de los grandes misterios por resolver, la coagulación de la sangre, empezó a ser descifrado a partir del siglo XVII, con el descubrimiento de la fibrina en la estructura de los coágulos, y de las plaquetas, la trombina y el factor tisular durante el siglo XIX. Al iniciarse el siglo XX se conocía el origen y la morfología de las células de la sangre, así como la variación que sufren durante algunas enfermedades y se habían desarrollado las bases del laboratorio clínico, de la clínica hematológica y de algunos pro-

ered during nineteenth century. At the beginnings of the twentieth century, the morphology and origin of blood cells became known, as well as their variations during some diseases. The bases for the clinical laboratory, the hematology clinic and some therapeutic procedures, such as blood transfusion, developed. Separation of plasma components, cellular identification techniques, inheritance laws, and the talent to construct instruments for ever increasing precise analyses gave rise to the numerous specialties in science that has studied the blood: Hematology, Immunology, Clinical Biochemistry, Clinical Pathology, Hemostasis and Thrombosis, Transfusional Medicine, Hematogenetics, Chemotherapy and many others.

Key words. Red blood cells. White blood cells. Platelets. Plasma. Coagulation. Hemostasis.

INTRODUCCIÓN

Desde la más remota antigüedad, la sangre ha sido considerada como la esencia de la vida y ha fascinado a la humanidad. El hecho de que al perderse cesa la vida, estimuló durante siglos la curiosidad por saber cómo se origina, de qué está hecha y cómo se mueve. Aquí se revisan los conceptos sobre la composición de la sangre a partir de la medicina antigua, cuando se consideraba uno de los cuatro humores básicos que conforman la materia viva y cómo se supo que es una mezcla de líquidos y partículas de naturaleza y funciones diversas y complejas. Se describe el descubrimiento de los eritrocitos, leucocitos, plaquetas, sustancias de la coagulación y otros componentes de la parte líquida y los conceptos sobre la utilidad que cada una de sus partes presta para el mantenimiento de las funciones vitales.

ÉPOCA ANTIGUA

Para los filósofos presocráticos, las *enantiosis* o propiedades contrapuestas (*caliente-frío, húmedo-seco*) integran los cuatro *elementos* de los que está formada toda la materia: *aire* (*cálido y húmedo*), *fuego* (*cálido y seco*), *tierra* (*fría y seca*) y *agua* (*fría y húmeda*). Para explicar la composición de la materia viva, Galeno¹ toma de Aristóteles y de Hipócrates el concepto de *humor*, que expresa plenamente el orden biológico y separa el mundo viviente del mundo inorgánico. La *sangre* es uno de los cuatro *humores* de los que se componen los seres vivos y es caliente y húmeda, porque en ella predomina el *elemento aire*. Los demás humores, *bilis amarilla* (caliente y seca como el *fuego*), *bilis negra* (fría y seca como la *tierra*) y *pituita o flema* (fría y húmeda como el *agua*) también se encuentran en la sangre en menor cantidad. La observación simple de la sangre

cedimientos terapéuticos como la transfusión de sangre. La separación de los componentes del plasma, las técnicas de identificación celular, el descubrimiento de las leyes de la herencia y el ingenio para construir instrumentos de análisis cada vez más precisos, dieron origen a numerosas especialidades en las ciencias que han estudiado a la sangre, como la Hematología, Inmunología, Bioquímica Clínica, Patología Clínica, Hemostasiología, Medicina Transfusional, Hematogenética, Quimioterapéutica y otras más.

Palabras clave. Eritrocitos. Leucocitos. Plaquetas. Plasma. Coagulación. Hemostasis. Transfusión.

extraída y dejada en reposo permite ver los cuatro elementos en ella contenidos: el coágulo es abundante en bilis negra y sangre, en tanto la pituita y la bilis amarilla, al ser más tenues y ligeras, se observan en la parte líquida sobre el coágulo. Para la fisiología galénica, la sangre se forma continuamente en el hígado a partir de los alimentos ingeridos, después de haber sufrido una primera elaboración en los intestinos. A través de la vena porta, los alimentos en forma de quilo van al hígado. Aquí, mediante una segunda elaboración, el quilo se transforma en *sangre nutricia* y continúa siendo transformada por los demás órganos, que la purifican y preparan a cumplir sus funciones nutricias. El bazo retira los residuos terrosos y el riñón retira los residuos acuosos. Una vez preparada, la sangre venosa discurre por las venas a la periferia, donde termina su recorrido al transformarse directamente en parénquima. La sangre venosa, que desde el hígado pasa al corazón, ingresa por el ventrículo derecho e inmediatamente pasa al izquierdo, a través de comunicaciones interventriculares, para mezclarse con el aire que ingresa por la traquea hasta este punto, donde ocurre la *neumatosis*. Desde el ventrículo izquierdo, una vez transformada en *sangre vital*, corre a través de las arterias llevando el calor innato. En la periferia se enfriá y se coagula para transformarse en cada uno de los tejidos a los que llegó, con lo que termina su recorrido. Este concepto sobre la composición y movimiento de la sangre permaneció prácticamente sin cambios por más de diecisiete siglos.

Con la obra de William Harvey cambia el concepto, no sólo sobre el movimiento de la sangre, sino también sobre su composición. *De Motu Cordis*,² además de ser el primer tratado sobre la circulación sistémica, es también el primer tratado sobre la composición y funciones del líquido hemático. La función del corazón existe sólo para un fin: enviar la

sangre a los tejidos para llevar el *pneuma*, tanto nutritivo como vital. Así, se requiere de la mecánica para que pueda cumplirse el vitalismo. La función del corazón sólo se entiende a través del servicio que presta a la sangre para impulsarla. La sangre líquida es quien lleva la vida, pero el corazón es necesario para moverla. En el capítulo VII del *De Motu Cordis*, Harvey explica la razón de la circulación sanguínea:

“El movimiento de la sangre nutre, da calor y vigoriza todas las partes, al llevarles sangre más caliente, más perfecta, más vaporosa y espirituosa y aún diría yo, más alimentativa. En las partes (órganos) sucede lo contrario: la sangre se enfriá, se espesa, y por decirlo así, tiene que volver al principio, o sea el corazón, al cual regresa como a la fuente u hogar del cuerpo, para recuperarse. Allí, por el calor natural, potente cuanto impetuoso tesoro de vida, vuelve a licuarse y a preñarse de espíritus (que es como si dijésemos de un bálsamo), para volver a ser distribuida.”

En estas palabras queda implícito que la sangre debe mantenerse líquida para cumplir su función, que esta fluidez se debe al *calor innato* originado en el corazón, que debe volver a este punto para transformarse nuevamente en *vital*, gracias a la *neumatosis*, y que en la periferia tiene una tendencia natural a coagularse. El corazón adquiere relevancia porque se considera el sitio en que ocurre la mezcla de la sangre con el aire. Fue el descubrimiento de la circulación pulmonar lo que ubicó realmente a esta función en los pulmones, con lo que el corazón pasa a ser sólo el órgano que impulsa la sangre. El líquido hemático sigue considerándose indispensable para la vida, al grado de identificarlo como la sede y el conductor del alma, problema que atrajo la atención de numerosos filósofos, científicos y médicos del Renacimiento, como Miguel Servet. El interés por descubrir cómo ocurre este prodigo motivó no sólo investigar cómo la sangre se mueve, sino saber de qué está hecha y qué servicios prestan sus componentes al resto del organismo.

DESCUBRIMIENTO DE LOS ERITROCITOS

Una vez que Marcello Malpighi (1628-1694) (Figura 1) encontró la comunicación microscópica entre los vasos arteriales y venosos a través de los capilares, quedó claro que la sangre no se regeneraba constantemente a partir del hígado como pensaba Galeno diecisésis siglos antes, sino que el contenido del sistema vascular se mantenía constante en volumen gracias al movimiento del corazón. Ya conocido



Figura 1. Marcello Malpighi (1628-1694).

el aspecto iatromecánico de la circulación, el interés se orientó a descifrar la composición del líquido hemático y durante los años que siguieron a la invención del microscopio, varios observadores encontraron partículas diminutas en la sangre. El propio Malpighi abordó su análisis lavando algunos coágulos encontrados en el corazón. En el líquido rojo que obtiene, observa una miríada de átomos rojos. Sin duda, es una de las primeras descripciones de los eritrocitos. En una carta a Giovanni Alfonso Borelli (1608-1679) escrita en 1661 y publicada en 1687, Malpighi menciona: “... por sangre, yo no entiendo el agregado de los cuatro humores comunes: las dos bilis, sangre y flema, sino todo lo que fluye continuamente a través de las venas y arterias, que consiste de un infinito número de partículas. Todas parecen estar comprendidas en dos partes, la parte blanquecina, llamada suero, y la parte roja”.³ Malpighi también observó los eritrocitos en los vasos del erizo, valiéndose de excelentes microscopios construidos por el astrónomo y óptico Eustachio Divini.⁴ En Holanda, tanto Antonio van Leeuwenhoek (1632-1723) como Jan Swammerdam (1637-1680), describieron partículas al estudiar gotas de sangre y las llamaron *glóbulos rubiscientes*, aunque este último dudó que realmente estuvieran en el interior de los vasos. Leeuwenhoek⁵ dio a conocer sus observaciones sobre las partículas de la sangre en 1674 en la publicación de la Real Sociedad de Londres *Transacciones Filosóficas*. En Suiza, Albrecht von Haller (1708-1777) describió su forma lenticular, y Lázaro Spallanzani (1729-1799), en Italia, diferenció a los verte-

brados de los invertebrados por la presencia de los glóbulos rojos. El propio von Haller observó otros glóbulos más grandes, incoloros, que pudieron haber sido los leucocitos.⁶ El estudio de los átomos rojos llevó a Domenico Gusmano Maria Galeazzi (1686-1775) al descubrimiento del hierro en la sangre, al demostrar la abundancia de partículas metálicas extraídas por un imán desde las cenizas de sangre. La ubicación del hierro en los eritrocitos y no en el suero o en los coágulos lavados se debe a Vincenzo Menghini (1704-1759). Así, dentro de la escuela de Malpighi establecida en Bolonia, la sangre deja de ser un humor para convertirse en una mezcla de suero, fibrina y partículas rojas que contienen hierro.⁷

DESCUBRIMIENTO DE LOS LEUCOCITOS

En el siglo XVIII varios autores mencionaron partículas diferentes a los glóbulos rojos, que pudieron haber sido leucocitos. En 1749 Jean Baptiste Senac (1693-1770), nacido en Lombez, Francia, mencionó los corpúsculos pálidos en su *Tratado de la Estructura del Corazón, de su Acción y de sus Enfermedades*,⁸ pero no dio interpretación a sus observaciones. En Inglaterra, William Hewson (1739-1774) también encontró los *vasos lácteos* linfáticos descritos por Aselli. Los observó en pájaros, reptiles y peces y mencionó que no contenían glóbulos rojos, sino *corpúsculos pálidos*.⁹ Seguramente eran leucocitos. Como en la sangre éstos eran menos numerosos que los glóbulos rojos, se olvidaron prácticamente durante más de un siglo.

Los microscopios del siglo XVIII y principios del siglo XIX tenían el problema de la aberración cromática, que distorsionaba la imagen e impedía observar partículas más pequeñas. A partir de 1820 se resolvieron los obstáculos que impedían tener el máximo provecho del microscopio compuesto. Cuellar menciona que los ingleses habían obtenido la técnica de elaborar lentes objetivos acromáticos y que guardaron celosamente el secreto durante muchos años.¹⁰ En 1830, Joseph Jackson Lister, padre del que sería el gran cirujano que desarrolló la antisepsia, logró reducir la distorsión esférica y la orla de color que rodeaba a las imágenes. También en Francia, Alemania e Italia se fabricaron numerosos microscopios compuestos de tipo acromático. El resultado fue una explosión en la investigación microscópica entre 1830 y 1848, con lo que se desarrolló y confirmó el conocimiento sobre la estructura del organismo animal.¹¹

Durante la primera mitad del siglo XIX aparecieron en París dos obras dedicadas a las células de la sangre: *Ensayos de Hematología Patológica*, de Ga-



Figura 2. Gabriel Andral (1797-1876).

briel Andral (1797-1876) (Figura 2), en 1843;¹² y el *Curso de Microscopia*, de Alfred Doné (1801-1878), en 1844.¹³ La obra de Andral es la primera monografía escrita sobre hematología y en ella se pone especial atención a los procedimientos microscópicos y al contenido de glóbulos en la sangre. A mediados del siglo XIX, William Addison (1802-1881),¹⁴ médico de la Duquesa de Kent, así como otros observadores, encontraron *células incoloras o blancas* también en el pus y se pensaba que venían desde la sangre. Un hecho que acrecentó el interés por estas células fue la descripción de la leucemia, hecha en forma casi simultánea por D. Craigie y John Bennett (1812-1875), en Edimburgo; y Rudolf Virchow (1821-1902), en Berlín. Cada uno de ellos describió un caso de autopsia, que reunían sorprendentes similitudes. Ambos investigadores reportaron esplenomegalia y cambios en el color y consistencia de la sangre. Bennett pensó que se trataba de pus en la sangre, condición conocida en esa época como *piohemia*. Su publicación apareció en octubre de 1847 y precedió a la de Virchow por seis semanas. Sin embargo, Virchow dio otra interpretación a los mismos cambios. Recordó que la sangre normal contenía los mismos *corpúsculos pálidos* observados en el pus de individuos con infección, y eran iguales a los encontrados en la sangre de su paciente. La única diferencia era que la proporción de *corpúsculos pigmentados* (eritrocitos) y *corpúsculos pálidos* (leucocitos) estaba invertida en este caso, en el que no encontró infección. Por ello, rehusó llamarle *piohemia* y le llamó simplemente *sangre blanca*. Dos años después, el término se acuñó con etimología griega y surgió como *leucemia*.

Virchow publicó una serie de reportes en 1847, 1849, 1853 y 1864, donde comunicaba la relación entre los corpúsculos blancos y la nueva enfermedad; en algunos casos encontró una asociación con el crecimiento de los ganglios linfáticos, por lo que propuso dos tipos de patología: la *leucemia esplénica* y la *leucemia linfática*.¹⁵⁻¹⁸

DESCUBRIMIENTO DE LAS PLAQUETAS

Además de describir los glóbulos rojos, Leeuwenhoek también mencionó otras partículas más pequeñas, de 1/6 del tamaño de los eritrocitos, que se adherían una a la otra, pero no les prestó mayor atención ni les asignó algún nombre. Pudieron haber sido plaquetas o contaminación con bacterias o partículas de polvo. George Gulliver (1804-1882), médico inglés 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 se 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”, 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 inco-

loros 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.

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).¹⁹ 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 PROBLEMA DEL ORIGEN DE LA SANGRE

Galen sostenía que la sangre se formaba continuamente a partir de los alimentos ingeridos, que sufrían una primera elaboración en los intestinos y pasaban al hígado por la vena porta. Aquí ocurría la transformación de los alimentos en una masa sanguínea, que al licuarse se transformaba en sangre y era enviada al resto del organismo por el sistema venoso. Esta sangre contenía el *pneuma nutritio* y terminaba su recorrido en cada una de las partes de la periferia, sin regresar al corazón. Al descubrir los vasos quílicos, y dentro de un pensamiento galenista, Gaspar Aselli (1579-1626) sostenía que todo el sistema de vasos linfáticos conducía el quilo al hígado para la hemogénesis. Sin embargo, Harvey cuantificó el volumen del ventrículo izquierdo del corazón y calculó que la cantidad de sangre que pasa a la arteria aorta es de 12 litros cada media hora, con lo que no podía sostenerse la teoría de Galeno del origen de la sangre a partir de los alimentos, ya que no se ingiere esta cantidad de alimentos para mantener la continua formación de sangre en tal volumen. Algunos iatrocíquímicos, como Franz de la Boë, mejor conocido como Silvio (1614-1672), aún pensaban, dentro de la corriente galenista, que el hígado era el

sitio en que se originaba la sangre. Silvio sostenía que el coágulo espeso inicial del hígado se fluidificaba gracias a la bilis y que el quilo se transformaba en sangre gracias a un fermento del bazo y que las glándulas suprarrenales producen un fermento anti-coagulante.

Cuando Jean Pecquet (1622-1673) disecó el conducto torácico en un perro y observó que todos los vasos linfáticos del mesenterio no se dirigían al hígado, sino a un receptáculo (*cisterna de Pecquet* o *receptaculum chyli*) donde se inicia el *ductus thoracicus*, se comprendió que el quilo era conducido por esta vía hasta antes de la desembocadura de las venas en el corazón, rodeando al hígado. El holandés Jan van Horne (1621-1670), encontró el conducto torácico en un humano y, al igual que el danés Thomas Bartolin (1616-1680) situó la generación de la sangre en el corazón. Así, el hígado perdió importancia como órgano convertidor de alimentos en sangre.

Para Thomas Willis (1621-1675), médico inglés célebre por la descripción del polígono arterial en la base del cráneo, la sangre se forma en el interior de las venas gracias a una fermentación natural de las sustancias nutritivas. Como Thomas Bartholin (1616-1680) y Olaus Rudbeck (1630-1702), está de acuerdo en que el hígado no participa en el proceso de hemogénesis. A fines del siglo XVIII, el inglés John Hunter afirmaba, dentro del movimiento fisiológico del vitalismo, que en el momento en que el alimento se convierte en sangre, ésta llega a ser *materia vitae* viviente. Durante los siguientes dos siglos no se modificó notablemente esta teoría, hasta que en 1868 Ernest Neumann (1823-1918), nacido en Königsberg, Prusia Oriental, publicó un comunicado donde sugería que la sangre tenía su origen en la médula ósea y que éste era un proceso continuo.²⁰ Además, reconoció a la leucemia como una enfermedad de la médula, por lo que la llamó *Leucemia mielógena*. Julio Bizzozero hizo el mismo descubrimiento en forma independiente, que dio a conocer el mismo año de 1868 en la publicación *Sobre la función hematopoyética de la médula de los huesos*.²¹

MÉTODOS PARA CONTAR LAS CÉLULAS DE LA SANGRE

Los intentos por cuantificar las células sanguíneas fueron hechos por vez primera por Karl Vierordt (1818-1884), quien ocupó diversas cátedras en Alemania. En 1852 publicó un método para contarlas, con el que obtuvo cuentas de eritrocitos prácticamente idénticas a las actuales.²² Herman Welcker

(1822-1897) mejoró el método y describió variaciones en la cantidad de células sanguíneas en diversas enfermedades.²³ En los siguientes años se hicieron numerosas aportaciones, entre ellas las de George Hayem^{24,25} y Eduard Potain (1825-1901), en Francia; y de Sir William Gowers (1845-1915), en Inglaterra.^{26,27} En 1882, Richard Thoma (1847-1923) introdujo pipetas para diluir la sangre y facilitar la cuenta de células y usó ácido acético al 0.5% para destruir los eritrocitos y contar solamente los leucocitos. Wilhelm Türk (1871-1915), de Viena, construyó una cámara para contar células y describió las células irritativas.

EL SURGIMIENTO DE LA MORFOLOGÍA DE LAS CÉLULAS HEMÁTICAS

Una vez que se comprendió que los elementos de la sangre son células en generación y concentración constantes, los investigadores se dedicaron a la observación detallada de sus características individuales, para lo que se probaron diversas maneras de obtenerlas y distinguirlas de las demás, con el propósito de clasificarlas. Dicho de otra manera, una vez conquistada la anatomía macroscópica y la microscópica exterior, se abordó el estudio del detalle, penetrando cada vez más en ese mundo *micrológico* e infinito, como lo habían llamado Malpighi y Galileo dos siglos atrás.

La obra de Paul Ehrlich (1854-1915) da inicio al estudio morfológico de las células hemáticas mediante la tinción. Clasificó las anilinas como basófilas y acidófilas. Los radicales ácidos como la fucsina, safranina y el cafe Bismarck se combinaban con los iones hidroxilo en el interior de las células, y los colorantes básicos como la eosina, benzalina y negrosina se combinaban con los iones hidrógeno. Ehrlich encontró que las sales neutras como el ácido pícrico y la rosanilina tenían afinidad por la mayoría de los gránulos de los leucocitos. En 1880 introdujo los términos *acidófilo*, *neutrófilo* y *basófilo*; ulteriormente, el término *eosinófilo* sustituyó al término *acidófilo*. De acuerdo con las características del núcleo, dividió a las células hemáticas en linfocitos, mononucleares grandes (linfocitos grandes), mononucleares grandes de núcleo dentado (con muesca), llamados *monocitos* algún tiempo después, y células con núcleo polimorfo con gránulos neutrofilicos, acidófilicos o basófilicos.²⁸ En 1891 publicó un método para fijar los extendidos de sangre sobre el vidrio y la manera de teñirlos, que fue decisivo para descubrir todo un mundo de detalles en el interior de las células hemáticas. Ehrlich también describió las cé-

lulas granulares de los tejidos, a las que llamó *mastocitos* (células llenas) y desarrolló el concepto del origen dual de las células hemáticas a partir del tejido mieloide y del tejido linfoide. En 1898 publicó un libro sobre anemias, que era un resumen de sus estudios acerca de la morfología normal y patológica de las células sanguíneas, y de la interpretación de la leucopenia y leucocitosis. Las aportaciones de Ehrlich impulsaron el desarrollo de la clínica hematológica apoyada en el diagnóstico morfológico y se pudieron plantear tratamientos dirigidos a las células enfermas. Ilya Metchnikoff (1845-1916), de origen ruso, describió la función fagocítica de los leucocitos y compartió el Premio Nobel con Ehrlich en 1908.^{29,30} En relación con los linfocitos, se deben destacar las descripciones de Walther Flemming (1843-1905), de Praga,³¹ y, sobre todo, de Louis Antoine Ranvier (1835-1922), de París, quien en el año de 1875 publicó un tratado de técnicas de histología, donde menciona la estructura de los ganglios y de los vasos linfáticos, así como la morfología y las propiedades de los linfocitos.³² Con base en los conceptos de fagocitosis de Metchnikoff y de los ganglios linfáticos de Ranvier, Ludwig Aschoff (1866-1942), quien describió los nódulos característicos de la fiebre reumática, concibió un sistema celular distribuido en el cuerpo para remover partículas de la sangre, al que llamó *sistema reticuloendotelial*.³³

En poco tiempo los descubrimientos de Ehrlich llamaron la atención y pronto aparecieron variaciones sobre su idea y se desarrollaron las tinciones pánópticas para observar las células hemáticas con mayor detalle. Dimitri Leonidowitsch Romanovsky (1861-1921), profesor en San Petersburgo, dio a conocer su método en 1891, seguido por los colorantes de Richard May (1863-1936), de Munich, en 1902 (colorante de May-Grünwald); Gustav Giemsa (1867-1948), de Hamburgo, en 1905; y, finalmente, el método del patólogo James Homer Wright (1869-1938), de Boston, en 1906.³⁴ Durante más de un siglo, estos dos últimos métodos son los que se han empleado con mayor frecuencia.

LA COAGULACIÓN DE LA SANGRE

La coagulación de la sangre estimuló por siglos la curiosidad de los investigadores y había sido uno de los grandes misterios por resolver. El pensamiento acerca de este fenómeno puede ser resumido en cuatro grandes teorías: la del enfriamiento, el contacto con el aire, la detención del movimiento de la sangre y la pérdida de la *fuerza vital*. Hipócrates y Aristóteles explicaron el proceso de coagulación de la san-

gre a través de la solidificación por enfriamiento. Galeno tomó esas teorías y sostenía que la sangre, al alejarse del corazón, pierde paulatinamente el *calor innato*. Este enfriamiento hace que se espese y se coagule, de manera similar a la transformación del agua en hielo. Cuando la sangre sale de los vasos por una herida, el contacto con el aire la enfriá y la coagula. La hemorragia se detiene por el *horror al vacío*. El propio Harvey, en una corriente de pensamiento aristotélico y galenista, menciona que la sangre se enfriá y se coagula en las partes periféricas y que tiene que regresar al corazón para *licuarse por medio del calor innato*.

En 1592, el médico suizo Gaspard Bauhin (1560-1624), en su obra *Theatrum Anatomicum* menciona los *polypi cordi*, que eran coágulos formados en las cavidades cardiacas después de la muerte. Se pensaba que formaban parte de la estructura anatómica del corazón. William Harvey creía que una *mucosidad fibrosa* contenida en la sangre daba origen a los coágulos y que en el cadáver, éstos contenían partes en descomposición y putrefacción debidas a la muerte y que tales sustancias no existían en la sangre viva. Sostenía que la sangre contenía una *fuerza vital* que la mantenía líquida y que al extraerla de los vasos, esta fuerza se evaporaba. Fue hasta 1666 en que Malpighi publicó un estudio más amplio sobre los coágulos de las cavidades cardiacas en la obra *De Polypo Cordis*,³² aparecida como un apéndice del libro *De Viscerum structura exercitatio anatomica*. En ella menciona que los coágulos proceden de la sangre; al lavarlos, observa la fibrina, a la que describe como una red de fibras compuestas por la aglutinación de filamentos más pequeños, tal como sucede con la cristalización de las sales. Ubica en estas *fibras grisáceas* la *fuerza del coágulo* y piensa que las pequeñas fibras viajan en el torrente sanguíneo en forma diminuta, separadas entre si gracias a la mezcla originada por la fuerza impelente del corazón. También en el siglo XVII, Friederich Hoffmann (1660-1742), originario de Halle, propuso la teoría del enfriamiento y pensó que el coágulo se derivaba de una gelatina. A finales de 1760, J. M. Butt aún creía que la sangre era como una solución supersaturada de fibrina que se cristaliza al enfriarse y que al seccionar una vena, la sangre logra coagularse sólo hasta que se enfriá.

Durante el siglo XVIII, William Hewson estudió cuidadosamente la coagulación del líquido hemático, investigando cómo ocurre bajo condiciones variables de temperatura. Demostró que al agregarle ciertas sales, como el sulfato de sodio, se podía mantener incoagulable. Observó que la sangre recién extraída de

los vasos coagula a mayor velocidad y fue el primero en demostrar que la sangre no se coagula por el enfriamiento, sino por el calor. En contra de la teoría de Galeno, encontró que la baja temperatura retrasa o impide la coagulación. Descubrió que ésta podía ocurrir sin la presencia de los glóbulos rojos, por lo que afirmó que es una propiedad exclusiva del plasma y que éste precipita con el calor. Atribuyó esta propiedad a la *linfa coagulable* de la sangre, que seguramente era el fibrinógeno, descrito casi un siglo después en la Universidad de Upsala por Olaf Harmarsten (1841- 1912).

Otra explicación física a la coagulación era la detención del flujo natural de la sangre, con lo que ocurría separación y agregación de sus partes, razonamiento sostenido por Hermann Boerhave (1668-1738) y Gerhard van Swieten (1700-1772), en Leiden. Albert von Haller sostenía, en 1776, que el calor mantiene líquida a la sangre y que una vez detenido su movimiento predominaba la atracción entre las células sanguíneas para solidificarla. A esta teoría se opuso John Hunter (1728 – 1793), quien observó que la sangre puede permanecer estancada en los vasos por algún tiempo sin coagularse, fenómeno que también observó Hewson. Desde el siglo XVII, varios exponentes del vitalismo, como Jan Baptista Van Helmont (1579-1644), y Franz de la Boë (Silvio) (1614-1672) pensaban que la sangre perdía su *fuerza vital* debido a la formación de ácido. En el siglo XVIII, el mismo John Hunter, uno de los primeros exponentes del vitalismo en Inglaterra, pensaba que la sangre estaba *animada* y que la coagulación era uno de los últimos actos vitales de la sangre moribunda. Sostenía que la retracción del coágulo era la acción final de la animación sanguínea y relacionó la coagulación con el *rigor mortis* de los músculos cadávericos. A principios del siglo XVIII aún se discutía si la coagulación de la sangre sólo ocurría después de la muerte o si la sangre podía solidificarse durante la vida. Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) aceptaba que si esto ocurría, era un fenómeno bastante raro y rechazó que la oclusión de los vasos sanguíneos fueran la causa de apoplejía. Fue hasta 1731, en que el francés Jean Louis Petit (1674-1750) describió los coágulos en las arterias lesionadas de individuos vivos y concluyó que éstos no son solamente la consecuencia del enfriamiento corporal que sigue a la muerte, sino que participan en la detención de la hemorragia.³⁶ Casi un siglo después, Johannes Müller (1801-1858), de la Universidad de Bonn, afirmó, en 1832, que la sangre no está animada, ya que sus células carecen de movimiento propio. Confirmó que los glóbulos sanguíneos no son la

fuente de la fibrina, sino que ésta se encuentra disuelta en el plasma.

Es hasta 1836 en que el escocés Alexander Buchanan (1798-1882) observa que el líquido mucinoso de los hidroceles se coagula al agregarle leucocitos y suero, con lo que aparece el concepto de que los tejidos son capaces de coagular también a la sangre. En 1861 Alexander Schmid (1831-1894), de Estonia, encontró una sustancia extraída de los coágulos que al agregarla a la sangre generaba fibrina para coagularla; la llamó *fermento de la fibrina* y posteriormente *trombina*. Concluyó que esta sustancia existe en la sangre en forma de un precursor, al que Cornelius Pekelharing (1848-1922), de Utrecht, llamó *protrombina*. En 1877, Olav Hammerstein (1841-1932), de la Universidad de Upsala, logró aislar fibrinógeno del plasma en una forma muy pura, y en 1890, el francés Maurice Arthus (1862-1945), estudiando la coagulación de la leche, descubrió que el calcio es necesario para la conversión del caseinógeno en caseína y para la coagulación de la sangre, con lo que entre 1903 y 1905 el ruso Paul Morawitz (1879-1936) pudo integrar una teoría de la coagulación, en la que reunía cuatro factores: fibrinógeno, protrombina, calcio y factor tisular. Esta teoría resultó clásica y fue la base del enorme desarrollo que experimentó el conocimiento del tema durante el siglo XX. Pronto surgieron variaciones mínimas en los conceptos, como las propuestas por la escuela francesa. En Bélgica, 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 a la *trombozima*, originada en el endotelio. Jules Bordet (1870-1961), mejor conocido por el descubrimiento del agente causal de la tosferina, sostenía que el factor tisular provenía de las células, motivo por el que le llamó *citozima*. William Henry Howell (1860-1945), profesor de fisiología en la Universidad John Hopkins, también se interesó por el factor tisular, al que dio el nombre de *tromboplastina*. A principios de la década de 1930, Armand Quick (1894-1978) desarrolló un método de laboratorio para reproducir la teoría de la coagulación de Morawitz y determinar la conversión de la protrombina, añadiendo extractos de tejidos al plasma en presencia de calcio para transformar el fibrinógeno en fibrina (tiempo de protrombina). El propio Quick postuló, en 1948, la existencia de un quinto factor que acelera la coagulación (*acelerina*). Al año siguiente (1949) André De Vries propuso la existencia de un factor que acelera la conversión de protrombina en el suero, que fue descrito en forma independiente el mismo año por Benjamín Alexander (1909-

1978) y por Paul Owren (1905-1990), en 1950. Este último llamó *proconvertina* al nuevo factor y *convertina* a su producto, al que correspondió el número VII entre los factores que causan la coagulación del plasma. En 1936, Arthur Patek encontró 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* (factor VIII). En 1947, en Buenos Aires, Alfredo Pavlovsky (1907-1984) comunicó que el tiempo de coagulación de la sangre de un hemofílico se acortaba al agregar sangre de otro hemofílico y que la transfusión de plasma de ciertos enfermos con hemofilia acortaba el tiempo de coagulación de otros hemofílicos, con lo que se postuló la existencia de dos tipos de esta enfermedad. En 1952 Paul Aggeler (1911-1969) e Irving Shulman, en Inglaterra, postularon la existencia de otro factor, al que llamaron *componente tromboplastínico del plasma*. El mismo año, Rosemary Biggs (1912-2001), Stuart Douglas³⁷ 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 padecían. A este nuevo factor descubierto se le llamó también *factor de Christmas* y le correspondió el número IX.³⁸ En 1955, el suizo 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. Al nuevo factor de Stuart-Prower le correspondió el número X, para diferenciarlo de los recientemente descubiertos IX y VIII. Robert Rosenthal descubrió una tercera clase de hemofilia en 1953, que afectaba a dos mujeres y un varón de una familia. Atribuyó la enfermedad a la falta de un *antecedente tromboplastínico del plasma* y la llamó hemofilia C. Al nuevo factor descrito correspondió el número XI. En 1954, Oscar Ratnoff descubrió un defecto en la coagulación de un ferrocarrilero llamado John Hageman y su estudio le llevó a descubrir un nuevo factor al que se asignó el número XII (factor de Hageman o factor de contacto). Entre 1944 y 1948 Robbins y Laki describieron el factor estabilizador de la fibrina (XIII), con lo que a mediados del siglo XX se había

dilucidado prácticamente en forma completa el mecanismo de la coagulación de la sangre.

COMPONENTES ANTITROMBÓTICOS DE LA SANGRE

El emperador chino Huang Ti mencionó que “cuando el pulso se coagula, la sangre cesa de circular benéficamente; cuando la sangre se coagula en los pies, causa dolores y calosfrío”, lo que parecería ser una de las descripciones más antiguas sobre la trombosis.³⁹ Quick menciona que probablemente haya sido Galeno quien introdujo el término *trombosis*,⁴⁰ aunque fue hasta 1731 en que Petit mencionó la existencia de coágulos intravasculares. Medio siglo después, John Hunter pensó que la trombosis se debía a inflamación de la pared de los vasos y en la primera mitad del siglo XIX Cruveilhier agregó que la congestión de los tejidos y la estasis capilar eran causa de trombosis. A mediados del siglo XIX Rudolph Virchow introdujo la idea de las alteraciones en la composición de la sangre como una causa más de trombosis, concepto precoz en una época en que no se conocían las sustancias que inhiben la coagulación. Así quedó establecida la clásica tríada de causas de trombosis: estasis, lesión vascular y alteraciones en la composición de la sangre.

La presencia de sustancias anticoagulantes en la sangre fue intuida por Alexander Schmidt, quien al tiempo de descubrir la trombina (ver arriba) observó cierta actividad antagónica a ella; encontró que al inyectar peptona en la circulación de los perros, la sangre se vuelve incoagulable y pensó que podría contener inhibidores de la coagulación procedentes de los tejidos. Durante los primeros lustros del siglo XX, varios investigadores sostuvieron que la sangre se coagula al remover de ella algún principio anticoagulante. Pierre Nolf lo llamó *antitrombosina* y pensó que se unía a la *trombosina*, como él llamó al *factor tisular*, para inhibir su acción procoagulante. El descubrimiento de un factor anticoagulante en los extractos de hígado, realizado por Jay McLean, en 1916,^{41,42} permitió a su maestro Henry Howell esbozar un mecanismo de coagulación que mantenía un equilibrio con esta sustancia anticoagulante. Howell llamó *heparina* a la nueva sustancia y le atribuyó una función antiprotrombina.⁴³ Pensó que la *protrombina* se mantiene inactiva en el plasma porque viaja unida a la *heparina* y que la coagulación ocurre cuando el *factor tisular* se combina con esta *antiprotrombina* (heparina) para liberar a la *protrombina*, que, al unirse al calcio, se activa a *trombina*.

En la práctica clínica, el término *trombofilia esencial* se empleó por primera vez en 1937 por Nygaard y Brown⁴⁴ para designar a una entidad nosológica caracterizada por trombosis arterial o venosa en varias regiones corporales con tendencia a la recurrencia, no asociada a otra enfermedad o factores predisponentes y sin lesiones en los vasos sanguíneos. Propusieron que se debía a hipercoagulabilidad del plasma. En 1949, Molten, *et al.* describieron varios casos de trombosis en los que encontraron hiperagregabilidad plaquetaria, y entre 1940 y 1970 se describió la actividad de diversas *antitrombinas*. Los primeros casos de trombosis asociados a deficiencia de antitrombina III fueron comunicados por Egenberg, en 1965.⁴⁵ Por otra parte, Walter Seegers (1910-1996), estudiando las proteínas de la coagulación dependientes de vitamina K, encontró un principio anticoagulante que interfiere con los factores V y VIII, al que llamó *auto-protrombina IIA*,⁴⁶ redescubierto en 1976 por Stenflo, quien lo llamó *proteína C* de la coagulación.⁴⁷ Su cofactor, la *proteína S* (Seattle) fue descrita al año siguiente por Discipio, con lo que se integraron varios sistemas fisiológicos que regulan la hemostasia. Así se logró saber que existen defectos bioquímicos en la sangre que originan una tendencia anormal a la trombosis, confirmando lo postulado por Virchow desde mediados del siglo XIX y apoyando el concepto de *trombofilia* introducido por Nygaard en 1937 en lo que conocemos actualmente como *trombofilia hereditaria*.⁴⁸ La *resistencia a la proteína C activada*, descrita por Björn Dahlback, en 1993,⁴⁹ abrió el camino para encontrar la primera causa genética de trombosis, la *mutación Leiden*, identificada al año siguiente por Bertina.⁵⁰ Al terminar el siglo XX se habían encontrado diversas sustancias en la sangre que permitieron descifrar algunas de las incógnitas sobre los procesos de hemostasia, hemorragia y trombosis.

LA PARTE LÍQUIDA DE LA SANGRE

Malpighi, en la obra *De Polypo Cordis* (Figura 3) mencionada anteriormente, habla del *suero coagulable* y cómo se vuelve espeso en algunas enfermedades para producir la costra de sangre sobre los coágulos. Compara esta viscosidad a la de la *sustancia albuminóide* del huevo. Seguramente se refiere a dos de las proteínas más abundantes en la sangre: el fibrinógeno y la albúmina, descritas en forma completa varios siglos después. La descripción de la composición de la sangre que hace Malpighi en esta obra es una de las más precoces y ha sido poco conocida. Menciona que en la sangre existen sales diluidas y materia de *levadura especial*, así como una gran cantidad de suero

que se transforma en una sustancia olorosa mediante el calor para dejar un humor acuoso y salado. Atribuye la consistencia de la sangre a las blancas *partículas fibrosas* (fibrinógeno?) y a las *partículas rojas* (eritrocitos?) incorporadas en sus *licores*. Comenta que tales sustancias tienden a la precipitación y solidificación y que gracias al *ingenio de la Naturaleza* se mantienen en una mezcla fluida conservando su independencia y confinándose a espacios pequeños que hacen que no se aglomeren entre sí ni se precipiten, a pesar del contacto con elementos inmediatos diferentes. Atribuye la fluidez de la sangre 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. Sorprende su pensamiento acerca del fenómeno fisiológico por el que se mantiene la fluidez de la sangre y se previene la coagulación, en una época en que no se habían descrito las propiedades antitrombóticas del endotelio ni los sistemas de proteínas anticoagulantes del plasma o la estasis como factor de trombosis. Malpighi está de acuerdo con Tomaso Cornelio (1614-1684) al percibir un *fugacísimo vapor* en la sangre que se desprende de ella cuando aún está caliente y que tiene un sabor acre y

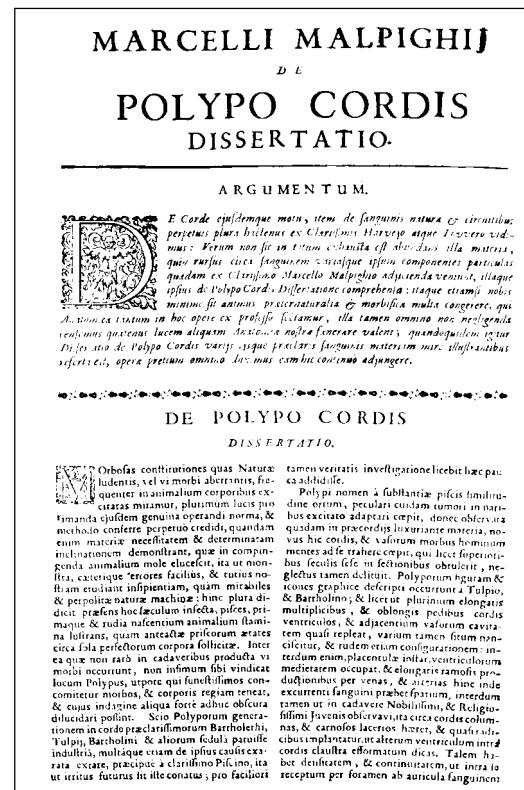


Figura 3. Portada de la obra *De polipo cordis* de Marcello Malpighi, publicada en 1666.

salado que displace a la lengua y al paladar. A ese vapor atribuye la vida y el vigor del cuerpo y cree que procede del aire exterior. También habla de la *linfa* como uno de los líquidos que discurren en la sangre. Así, en la descripción de Malpighi están los principales elementos constitutivos del líquido hemático: *partículas de fibrina, suero coagulable* (¿fibrinógeno?), *sustancias viscosas y albuminoides* (¿plaquetas?, ¿proteínas?), *partículas rojas* (eritrocitos), *levadura* (¿enzimas?), *sales, vapor vigorizante* (¿oxígeno?), *linfa, suero y sabor salado* (¿cloruro de sodio?).

Thomas Willis piensa que la conversión de sangre venosa en arterial es un proceso de fermentación que ocurre en el corazón y que las sustancias de desecho de la sangre son eliminadas por la linfa, por la bilis negra a través del bazo, y por la bilis amarilla a través del hígado. Estudia la coagulación de la sangre y es uno de los primeros, tanto en observar que es un proceso similar a la conversión de la leche en cuajo, como en describir que en el suero sanguíneo existe una sustancia blanquecina similar a la observada en los huevos de aves (*ovi albumen*). Por su parte, el francés François Quesnay (1694-1774), quien fue médico de Luis XV, también describió la composición química de la sangre, en la que incluye agua, *sustancias albuminosas coagulables* por el calor, *sustancias grasas* que se solidifican por el frío y emiten *acrimonias rancias, gelatinas* que se disgregan con el calor y *sustancias biliosas saponáceas*. Como economista, comparó el fluir del dinero en la sociedad con el de la sangre en el organismo, de manera similar a las analogías establecidas por Harvey entre la Naturaleza como un macrocosmos regido por el sol, con la sociedad como un mesocosmos regulado por el rey y el cuerpo humano como un microcosmos regido por el corazón.

A fines del siglo XVIII y durante la primera mitad del XIX el estudio de la composición de la sangre se basaba en observar tanto la separación de sus partes después de la coagulación, como su reacción a medios físicos (calor o frío), o químicos agregando sustancias diversas, como ácidos o álcalis. Al mezclar la sangre con ácidos, se formaban miríadas de microesferas de aspecto graso a los que se les llamó pequeños glóbulos o *globulinas*, para diferenciarlas de los ya descritos glóbulos rojos. Seguramente se trataba de grasas y algunas proteínas del plasma, precipitados por efecto del ácido. Durante el siglo XIX se diferenciaron en el plasma varios componentes, que se designaron de acuerdo con la forma o al color que tomaban y se hablaba de *globulinas* y de *sustancias albumíneas* (blanquecinas). Las pequeñas partículas de la san-

gre con apariencia de pequeños glóbulos se confundían entre sí, ya fueran glóbulos de grasa, plaquetas o bacterias. Gabriel Andral, en su obra de 1843,¹³ se ocupa de las propiedades físicas y químicas de la sangre, del proceso de coagulación y del contenido de fibrina y albúmina. Relaciona las variaciones en el contenido de sangre con enfermedades como la pléthora, la anemia, las hemorragias, las flegmasias y las hidropesías. Richard Bright (1789-1858), creador de la moderna nefrología, descubrió en la orina de enfermos con hidropesía una sustancia albuminoide, parecida a la que existe en el plasma. Claude Bernard (1813-1878) introdujo el concepto de *medio interno* para designar el ambiente íntimo en el que las células y tejidos, bañados por los líquidos que proceden de la sangre, mantienen las condiciones necesarias para cumplir sus funciones. A fines del siglo XIX, Ehrlich descubrió en el plasma la presencia de sustancias capaces de aglutinar a otras, a las que llamó *aglutininas*, y a las que son aglutinadas por ellas, las llamó *aglutinógenos*, que a la postre resultaron ser las inmunoglobulinas y los antígenos; en 1905 observó que, en condiciones normales, la sangre contiene sustancias capaces de causar hemólisis, fenómeno que había observado Jules Bordet, en 1895, después de inyectar eritrocitos en animales de diferente especie. Así se empezó a hablar de *hemolisinas*. Los primeros *aglutinógenos* en los eritrocitos fueron encontrados en 1900 por el austriaco Karl Landsteiner (1868-1943),¹³ lo que dio inicio al descubrimiento de numerosos antígenos en las células de la sangre, incluyendo los grupos sanguíneos, que explicaron la incompatibilidad sanguínea observada durante las primeras transfusiones en los siglos anteriores.

Así, desde los albores del siglo XX se conoció el significado clínico de la variación de las células de la sangre; a mediados del siglo XX se habían descubierto centenares de sustancias diversas en el plasma, entre sales, carbohidratos, lípidos y proteínas, involucradas en las más diversas funciones, a lo que contribuyó de manera notable el programa de fraccionamiento del plasma que Edwin J. Cohen desarrolló en Harvard en la década de 1940.⁵² El estudio de la composición de la sangre y de otros líquidos como la orina, dieron nacimiento al laboratorio clínico y a algunas de las modernas especialidades médicas con orientación iatroquímica, como la Hematología, Infectología, Inmunología, Patología Clínica y otras, a diferencia de las especialidades con orientación iatrofísica, como la Cardiología, Neumología y Angiología.

AGRADECIMIENTOS

Al Biólogo Mario Fuentes y al personal de la Biblioteca del Instituto Nacional de Cardiología, por las facilidades para localizar y consultar material bibliográfico antiguo.

REFERENCIAS

1. García-Ballester L. Galeno. Madrid: Ediciones Guadarrama; 1972, p. 124-31.
2. Harvey W. *De Motu Cordis et sanguinis in animalibus*. Frankfort del Main. W. Fitzer; 1628.
3. Bessis M, Delpech G. Discovery of the red blood cell with notes on priorities and credits of discoveries, past, present and future. *Blood Cells* 1981; 7: 447-80.
4. de Micheli A. Contribuciones italianas a la integración y difusión de la doctrina circulatoria. En: Kumate J (ed.). Italia en la Medicina. México: El Colegio Nacional; 1997, p. 337-56.
5. Wintrobe M. Milestones on the path of progress. Anton van Leeuwenhoek. En: Blood, pure and eloquent. New York: McGraw-Hill; 1980, p. 7-11.
6. Laín-Entralgo P, Albarracín A, Gracia D. Fisiología de la Ilustración. En: Laín-Entralgo P (ed.). Historia Universal de la Medicina. Barcelona: Salvat Editores; 1973, (5): p. 54.
7. Belloni L. El microscopio y la anatomía. En: Laín Entralgo P (ed.). Historia Universal de la Medicina. Barcelona: Salvat; 1973, (4): p. 219-29.
8. Senac JB. *Traité de la structure du Coeur, de ses action, et de ses maladies*. Paris: Briasson; 1749.
9. Wintrobe M. Milestones on the path of progress. William Hewson. En: Blood, pure and eloquent. New York: McGraw-Hill; 1980, p. 11-14.
10. Cuellar RM. Los saberes morfológicos durante el romanticismo. La histología y citología. En: Laín-Entralgo P (ed.). Historia Universal de la Medicina. Barcelona: Salvat; 1973, (5): p. 205-19.
11. Terrada ML, López JM. La citología y la histología durante el positivismo. En: Laín-Entralgo P (ed.). Historia Universal de la Medicina. Barcelona: Salvat; 1973, (6): p. 36-46.
12. Andral G. *Essai d'Hématologie pathologique*. Paris: Fortin, Masson et Cie Lib; 1843.
13. Donné A. *Cours de Microscopie complémentaire*. Paris: Bailliére; 1844.
14. Addison W. On the colourless corpuscles and on the molecules and cytoplasmic in the blood. *Lond Med Gaz* 1841-1842; ii: 144-8.
15. Wintrobe M. Early Beginnings. En: Hematology, the blossoming of a science. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985, p. 15-17.
16. Forkner C. Leukemia and allied disorders. New York: The Macmillan Company; 1938.
17. Seufert W, Seufert WD. The recognition of leukemia as a systemic disease. *J Hist Med* 1982; 37: 34-50.
18. Gunz FW. Leukemia in the past. En: Gunz FW, Henderson ES (ed.). Leukemia. New York: Grune & Stratton; 1983, p. 3-11.
19. Izaguirre R. Evolución del conocimiento sobre las plaquetas. *Arch Inst Cardiol Mex* 1997; 67: 511-20.
20. Mendhi T. Bone Marrow: the seedbed of blood. En: Wintrobe M. (ed.). Blood, pure and eloquent. New York: McGraw-Hill; 1980, p. 57-78.
21. Bizzozero G. Sulla funzione ematopoietica del midollo delle ossa. *Zentralbl Med Wissensch* 1868; 6: 885.
22. Major RH. Karl Vierordt. *Ann Med Hist* 1938; 10: 463-73.
23. Wintrobe M. Introduction of quantification. In: Hematology, the blossoming of a science. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985, p. 51-3.
24. Verso ML. The evolution of blood-counting techniques. *Med Hist* 1938; 8: 149-58.
25. Bard L. *Precis des examens de laboratoire*. Paris: Masson & Cie éditeurs; 1908, p. 505-20.
26. Weil E, Bloch M. Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos. En: Bezancon F, Labbé M, Bernard L, et al. *Tratado de Patología Médica*. Barcelona: Editorial Publ; 1934, p. 16-29.
27. Verso ML. Some nineteenth century pioneers of hematology. *Med Hist* 1971; 15: 55-67.
28. Weaver A. The development of the knowledge of the leukocyte. *Bull NY Acad Med* 1954; 988-92.
29. Hirsch J, Hirsch BI. Metchnikoff's life and scientific contributions in historical perspective. In: *Phagocytosis, past, present and future*. NY Acad Press; 1982, p. 1-12.
30. Jokl E. Paul Ehrlich-man and scientist. *Bull NY Acad Med* 1954; 30: 968-75.
31. Temkin O. The era of Paul Ehrlich. *Bull N Acad Med* 1954; 30: 958-67.
32. Ford WL. The lymphocyte. Its transformation from a frustrating enigma to a model of cellular function. The histological observations of Ranvier and Flemming. In: Blood, pure and eloquent. New York: McGraw-Hill; 1980, p. 461-4.
33. Aschoff L. Das reticulo. Entotheliale system. *Ergeb Inn Med Kinderheilk* 1924; 26: 1-8.
34. Krafts KP. The Ehrlich-Chenzy-Plehn-Malachowski-Romanowsky-Nocht-Jenner-May-Grünwald-Leishman-Reuter-Wright-Giemsa-Lillie-Roe-Wilcox Stain. *Clinics in laboratory medicine* 1993; 13(4): 759-71.
35. Malpighi M. De viscerum structura exercitatio anatomica. Accedit dissertatio eiusdem de Polypo Cordis. Bolonia: Iacobo Monti; 1666.
36. Forge E. Histoire de la Chirurgie. In: Lavastine L. (ed.). *Histoire Générale de la Médecine, de la Pharmacie, de l'art dentaire et de l'art vétérinaire*. París: Albin Michel Editeurs; 1936, (2): p. 351.
37. Douglas S. Historical Review. Coagulation history Oxford 1951-53. *Br Med J* 1999; 107: 22-32.
38. Izaguirre R. Historia de la hemofilia. En: Martínez, C. (ed.). Hemofilia. México: Editorial Prado; 2001, p. 1-17.
39. Anning ST. The historical aspects of venous thrombosis. *Med History* 1957; 1: 487.
40. Quick A. Hemorrhagic diseases and thrombosis. Philadelphia: Lea & Febiger; 1966, p. 353-77.
41. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916; 41: 250.
42. McLean J. The discovery of heparin. *Circulation* 1959; 19: 75-8.
43. Fye W. Heparin: the contributions of William Henry Howell. *Circulation* 1984; 69: 1198-203.
44. Nygaard K, Brown G. Essential thrombophilia. Report of five cases. *Arch Int Med* 1937; 59: 82-106.
45. Egenberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516-30.
46. Ulutin ON, Seegers WH. Autoprothrombin II and autoprothrombin II anticoagulant. *Thromb Diath Haemorrh* 1962; 7(S): 256-63.
47. Stenflo J. A new vitamin K-dependent protein. Purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem* 1976; 251: 355-63.
48. Izaguirre R, Girolami A, Dahlback B, et al. Trombofilia. *Rev Invest Clin* 1997; 49(S1): 49-55.
49. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by

- poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 1004-8.
50. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
51. Izaguirre R, de Micheli A. En torno a la historia de las transfusiones sanguíneas. *Rev Invest Clin* 2002; 54: 552-8.
52. Cohn EJ. The separation of blood into fractions of therapeutic value. *Ann Intern Med* 1947; 26: 341-52.

Reimpresos:

Dr. Raúl Izaguirre-Ávila

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
Calle Juan Badiano 1. Col. Sección XVI
14080, México, D.F.
Tel.: 5573-2911
Telecopiadora: 5573-0994

Recibido el 31 de agosto de 2004.

Aceptado el 22 de noviembre de 2004.