

SEGUNDA PARTE

Ya nos es conocida la constitución citológica normal de la sangre y de los órganos y tejidos hematopoyéticos y sabemos interpretar el hemograma, el mielograma, el esplenograma, el adenograma y el hepatograma en sus aspectos normales y patológicos. Estamos, pues, en condiciones de abordar el estudio especial de las diversas hemopatías, lo que haremos en esta Segunda Parte.

Hemos insistido que las hemopatías son afecciones de la sangre y de los tejidos y órganos hematopoyéticos. Por tanto, cuando existe una alteración celular en el hemograma hay alteraciones primitivas o secundarias en los órganos y tejidos hematopoyéticos. Es por esto que, en los casos complejos, es necesario estudiar el hemograma y, además, el citograma de los distintos centros de la hematopoyesis.

Otro punto interesante es el que refiere a las estrechas vinculaciones que existen entre los distintos elementos celulares de la sangre en lo que se refiere a su origen, de donde la frecuencia de alteraciones combinadas, aunque de distinta intensidad, y la existencia de síndromes mixtos en que están alterados por igual varios tipos de elementos citológicos de la sangre.

Hechas estas precisiones, reuniremos las hemopatías teniendo en cuenta la **alteración más aparente (aunque no la única)**, en los siguientes grupos:

- I.—*Hemopatías con alteraciones predominantes en la serie roja.*
- II.—*Hemopatías con alteraciones predominantes en la serie granulocítica.*
- III.—*Hemopatías con alteraciones predominantes en la serie linfocítica.*
- IV.—*Hemopatías con alteraciones predominantes en la serie monocítica.*
- V.—*Hemopatías con alteraciones predominantes en la serie megacariocítica.* (Este grupo de hemopatías se manifiesta especialmente por trastornos hemorrágicos ; por eso conjuntamente lo estudiaremos con otro grupo de hemopatías hemorrágicas pero sin alteraciones de la serie megacariocítica.)
- VI.—*Hemopatías con alteraciones predominantes en el sistema retículo endotelial o retículo histiocitario.*

Por fin, dedicaremos un último capítulo destinado al estudio de las esplenomegalias crónicas.

CAPÍTULO 1

**HEMOPATÍAS CON ALTERACIONES
PREDOMINANTES EN LA SERIE ROJA**

Para poder comprender bien el conjunto de las hemopatías que presentan alteraciones predominantes en la serie roja, es necesario recordar los conceptos, ya estudiados en capítulos anteriores, sobre las características de la eritropoyesis en las edades embrionaria, fetal y adulta; conocer bien la constitución de los tejidos eritropoyéticos y saber interpretar el significado de las modificaciones cualitativas y cuantitativas que los glóbulos rojos y sus células originarias puedan presentar en el hemograma, mielograma, esplenograma, etc. Pero, además, es necesario conocer el mecanismo regulador de la fórmula roja normal y la fisiología de los glóbulos rojos.

1º) Mecanismo regulador fisiológico de la fórmula roja.

En condiciones normales, la fórmula roja se mantiene dentro de cifras numéricas y de diferenciación celular constantes, experimentando tan sólo desviaciones mínimas. Este equilibrio eritrocitario es mantenido por un mecanismo muy complejo y aun oscuro en muchos de sus aspectos, que regula la producción, maduración y pasaje de glóbulos rojos de la médula ósea a la sangre circulante. Por este mecanismo se compensa exactamente la destrucción normal fisiológica de los glóbulos rojos envejecidos. Cuando el equilibrio se rompe en forma permanente es que aparecen las hemopatías que vamos a estudiar.

¿Cuáles son los factores que normalmente intervienen en la regulación del equilibrio eritrocitario ?

En primer término, un factor necesario **es** la **integridad de la médula** ósea, es decir, del centro normal de la eritropoyesis. Pero, si bien la médula ósea es el órgano generador, es necesario tener en cuenta que de esa médula no pasan a la sangre más que los elementos que han alcanzado un grado definitivo de madurez.

¿Qué factores contribuyen a esa maduración globular permitiendo solamente el pasaje de las formas maduras? ¿Cuáles son los factores que condicionan ese filtro medular tan maravillosamente organizado, Si bien en este asunto hay puntos que aun son muy oscuros en su esencia íntima, hay algunos factores cuya acción nos es conocida.

El *bazo* parece tener una acción inhibitoria sobre la actividad formadora y expulsiva de las células rojas medulares (Hirschfeld y Klemperer), ya que después de la esplenectomía es frecuente notar fenómenos de hiperactividad medular excesiva, con pasaje de elementos celulares jóvenes a 'la circulación. Por otra parte, la hiperactividad esplénica puede traer como consecuencia una reducción de la actividad medular con hipoproducción de glóbulos rojos y de granulocitos. No se ha podido determinar la naturaleza de esta influencia inhibitoria ejercida por el bazo sobre el parénquima hematopoyético de la médula ósea. Por otra parte, numerosas publicaciones médicas parecen demostrar que existen, en la región **del: túber y** en el *tercer ventrículo, centros nerviosos reguladores de la eritropoyesis*. Se ha visto, en efecto, que los tumores de la hipófisis y las lesiones de la región del túber cinereum provocan, a menudo, poliglobulias. Además, la *hipófisis, y* en especial *su lóbulo anterior*, parecen también intervenir en la regulación de la eritropoyesis, ya que en ciertos adenomas del lóbulo anterior, especialmente en el adenoma a células basófilas de Cushing, se observa una poliglobulia que regresa con el tratamiento del tumor. También en varios casos de poliglobulia esencial de Vaquez se ha encontrado exceso de sustancia gonadotropa en la orina. No se sabe bien si el funcionamiento del lóbulo anterior de la hipófisis, regulador de la eritropoyesis, se realiza en forma sinérgica con el bazo; lo único cierto es que, experimentalmente, la esplenectomía se acompaña de importantes modificaciones citológicas del lóbulo anterior de la hipófisis. Se ve, pues, **que** los centros nerviosos vegetativos subtalámicos, el bazo y el lóbulo anterior de la hipófisis son factores que la *clínica* y la *experimentación* han hecho ver como posibles engranajes que intervienen en el complejo mecanismo regulador de la eritropoyesis.

También se ha demostrado la importancia de la secreción tiroidea, cuya carencia es capaz de dar origen a estados de anemia más o menos intensa, susceptibles de ser corregidos por la opoterapia tiroidea.

En estos últimos tiempos se ha tratado de buscar las **relaciones** existentes entre la anemia y los estados de carencia de vitaminas, habiéndose llegado a la conclusión de que el déficit de vitamina C es capaz de producir anemias que se corrigen con la administración de dicha vitamina. Se ha observado que las **vita-**

minas, especialmente las hidrosolubles, tienen un cierto grado de acción retículocitógena, lo que no debe llevarnos a la conclusión de que la anemia sea un síntoma común a todas las carencias de vitamina (Vivanco).

Pero para que el parénquima mieloide pueda actuar es necesario que, además de su integridad tisular y de la conjunción de los estímulos reguladores esplénicos, nerviosos e hipofisarios, disponga de los elementos nutritivos necesarios para la completa elaboración de las células hemoglobínicas. Un *aporte suficiente* de *hierro* y un metabolismo coordinado de este elemento, son condiciones necesarias para la regulación fisiológica de la eritropoyesis. La insuficiencia de hierro traerá como consecuencia una insuficiente formación de glóbulos rojos (anemias por carencia de hierro). Pero aun ese parénquima de la médula, disponiendo del material suficiente para la eritropoyesis necesita de la acción de factores no bien conocidos, quizás de origen hormonal, para mantener su eritropoyesis diferenciada o normoblástica. En el embrión, hasta la aparición del hígado, la génesis de los glóbulos rojos se realiza a partir del hemohistioblasto; no existen parénquimas eritropoyéticos con células funcionalmente diferenciadas. Cuando aparece el hígado, la eritropoyesis cambia de tipo y se localiza en ciertos tejidos especializados, quedando finalmente limitada a la médula ósea.

Estudios de Whipple y especialmente de Minot y Murphy, pusieron de manifiesto que los extractos de hígado tienen una acción antianémica importantísima y que actúan especialmente en la anemia perniciosa, en la que son capaces de hacer desaparecer la eritropoyesis embrionaria megaloblástica y de sustituirla por la eritropoyesis normoblástica. Posteriormente, Castle y sus colaboradores mostraron que si bien el jugo gástrico y el músculo de buey por sí mismos no contienen ningún principio antianémico, en cambio, haciendo actuar el uno sobre el otro, se obtienen principios de acción antianémica. De este último hecho se dedujo que de la interacción entre un *"factor extrínseco"*, provisto por la alimentación, y un *"factor intrínseco"*, segregado por las mucosas gástrica y duodenal, surgía una sustancia capaz de fiscalizar la maduración de los glóbulos rojos en la médula ósea. Esta sustancia se acumularía en el hígado y sería una sustancia de maduración, bajo cuya influencia la hematopoyesis embrionaria se transformaría en hematopoyesis definitiva. Como veremos más adelante, esta sustancia reguladora de la eritropoyesis falta en la anemia perniciosa y puede encontrarse en exceso en ciertas poliglobulias primitivas (enfermedad de Vaquez).

Por otra parte, los glóbulos rojos tienen una vida temporaria y continuamente se produce su destrucción que es compensada por

una elaboración perfectamente regulada. En conexión con esta destrucción globular surge el problema del recambio hemoglobínico.

La sangre es un tejido líquido organizado especialmente para la función de la hematosis. La hemoglobina es el elemento imprescindible para el transporte del oxígeno.

En general, se designa con el nombre de *hemólisis* al proceso de destrucción de los glóbulos rojos con pérdida total o parcial del pigmento hemoglobínico. Actualmente se puede concluir que el *sistema retículo endotelial y en especial el bazo*, representan el *instrumento orgánico más importante de la hemólisis normal o patológica*. En general, se cree que los elementos celulares del sistema retículo endotelial pueden actuar, sea provocando directamente la hemólisis (función hemocatónica), sea recogiendo los residuos celulares y pigmentarios cuando la destrucción globular se ha producido en la sangre circulante.

Para poder comprender el recambio de la hemoglobina liberada, es necesario recordar algunas nociones acerca de su constitución química. La hemoglobina resulta de la unión de la *globina*, que es una proteína rica en histidina, con el *hemocromógeno*, que es un radical pigmentario y cromático formado por cuatro anillos pirrólicos unidos por un Fe. bivalente. Es este pigmento el que, en condiciones fisiológicas, se une al oxígeno alveolar dando origen a la oxihemoglobina. En consecuencia, para la *Antesis de la hemoglobina* el organismo necesita disponer de aminoácidos tipo histidina, de grupos pirrólicos y de Fe. Estos elementos son en parte provistos por la alimentación, pero otros, especialmente el Fe., resultan sobre todo del metabolismo endógeno, pues el organismo es celoso en sus reservas de hierro. Actualmente, la mayoría de los biólogos admite que el pigmento hemoglobínico es un producto específico del glóbulo rojo que se elabora durante el período de maduración de esta célula.

Una vez que la hemólisis se ha producido y que la hemoglobina se ha liberado en el organismo, se produce su *excisión* en sus componentes : globina y hemocromógeno. El hemocromógeno pierde luego el Fe. quedando reducido a un radical pigmentario tetrapirrólico que, oxidado en el organismo, se transforma en *bilirrubina* cuya tasa, que oscila alrededor de 0mg.5 %, se conoce con el nombre de *bilirrubinemia fisiológica*. Esta bilirrubina, originada por la *oxidación* del hemocromógeno desprovisto de Fe., es posteriormente eliminado por la bilis a través del hígado.

La bilirrubina es elaborada por las células del sistema retículo endotelial, y muy especialmente por su sector hepático, constituido fundamentalmente por las células de Kupffer, donde se elaborarían las $\frac{4}{5}$ partes de la bilirrubina total, siendo elaborado

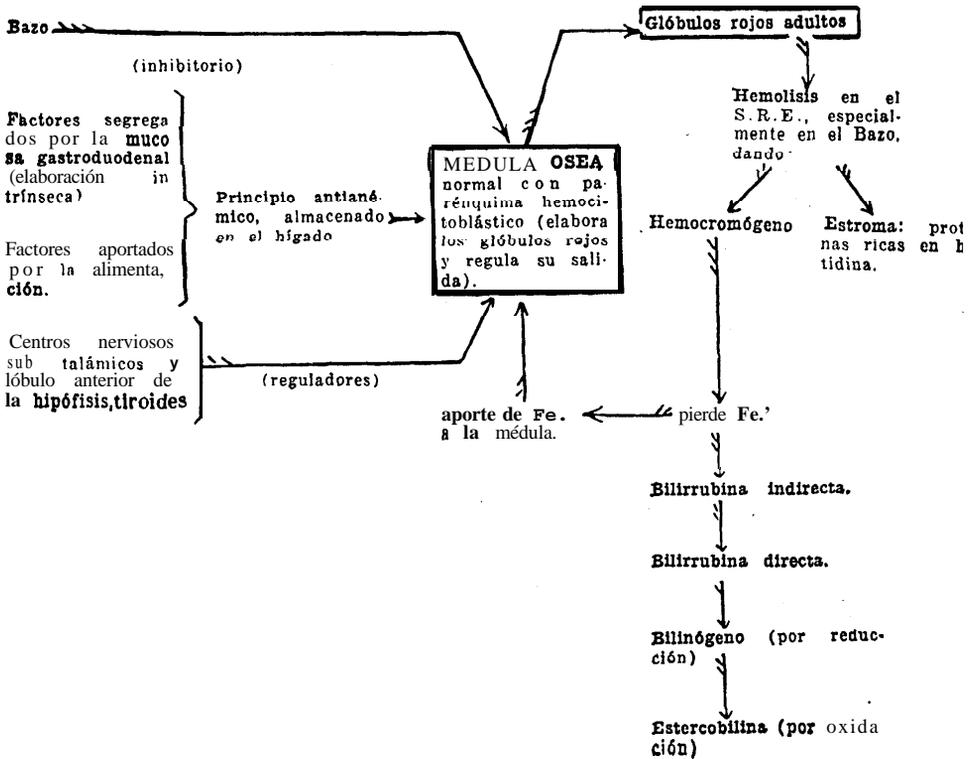
el $\frac{1}{5}$ restante en el sistema retículo endotelial **extrahepática**, especialmente en los sectores medular y esplénico. La 'bilirrubina circulante y la elaborada por la célula de Kupffer, es captada por la célula hepática, la cual sería capaz de concentrarla y excretarla. Al pasar a través de la célula hepática, la bilirrubina fisiológica, llamada también indirecta, se transformaría en bilirrubina directa. Ambas bilirrubinas difieren en su manera de comportarse frente al reactivo de Ehrlich, ya que la bilirrubina contenida normalmente en el suero no da directamente la reacción de Ehrlich frente al diazo reactivo, sino después de haber sido tratado el suero por el alcohol (de donde la designación de bilirrubina indirecta), mientras que la 'bilirrubina biliar y la de los sueros de sujetos con ictericia por obstrucción de las vías biliares da directamente la reacción de Ehrlich (por lo que se le denomina bilirrubina directa). Ambas bilirrubinas se comportan también en forma muy diferente con respecto a su eliminación renal, ya que la bilirrubina directa se elimina muy rápidamente por la orina en cuanto hace su aparición en el suero, mientras que la bilirrubina indirecta no se elimina o se elimina muy difícilmente por la vía renal. En nuestro medio, Varela Fuentes y sus colaboradores, han tratado ampliamente el problema de las bilirrubinemias, de acuerdo al concepto de la existencia de dos tipos diferentes de bilirrubina, la indirecta y la directa. Otros autores, por el contrario, sostienen que es posible que no existan dos bilirrubinas diferentes y tratan de explicar el distinto modo de reaccionar del suero icterico frente al reactivo de Ehrlich, por la presencia, en cantidades variables, de otras sustancias, especialmente del tipo de los fosfolípidos. Sin embargo, este importante problema no está aún definitivamente aclarado.

Cuando los fenómenos de hemólisis se acentúan en forma patológica, veremos aumentar la bilirrubinemia indirecta en el suero sanguíneo y al mismo tiempo el hígado hará una mayor eliminación de pigmento biliar con aumento de la secreción biliar (policolia), con cantidades de pigmento superiores a lo normal (pleiocromia). A pesar de esto, la orina no contendrá pigmentos biliares, es decir, no habrá bilirrubinuria. Trabajos modernos han demostrado que existe una bilirrubinuria fisiológica, pero tan escasa (menos de 1 miligramo en 24 horas) que, prácticamente, toda bilirrubinuria debe ser considerada como patológica.

La bilirrubina que pasa al duodeno experimenta en las partes terminales del intestino delgado y en el **colon**, bajo la influencia de la flora bacteriana, un proceso de reducción, dando origen al *bilinógeno*, el que, ulteriormente, es oxidado en contacto con el aire y la luz, formándose la *bilina* fecal o *estercobilina* (pigmento normal de las materias fecales).

En los casos en que sea necesario determinar si existe una acentuación de los fenómenos de hemólisis, habrá que hacer la dosificación de la bilirrubina indirecta en el suero sanguíneo y una dosificación del bilinógeno en las materias fecales. La cantidad normal de bilinógeno eliminado en 24 horas es de 120 miligramos, pudiendo alcanzar, en los casos, de hiperhemólisis, a cifras de 500 y 1.000 miligramos, o aun más, en el día.

En síntesis, podemos esquematizar el mecanismo normal regulador de la fórmula roja en la siguiente forma:



Tal es, en síntesis, el mecanismo regulador del equilibrio de la fórmula roja normal, muchos de cuyos detalles nos son desconocidos.

Las perturbaciones de la fórmula roja dependen, en general, de desequilibrios producidos en este mecanismo. Pero aun es prematuro y esquemático querer reducir los complejos trastornos de la hematopoyesis roja a una fórmula simplista que sólo deberemos tomar como orientación general.

2ª) Funciones del glóbulo rojo.

La sangre es, como dice Greppi, un tejido líquido organizado para la función específica de la hematosis. Los glóbulos rojos adultos son células que, en virtud de la adaptación funcional que poseen, se han transformado en verdaderos sacos de hemoglobina.

La *hemoglobina*, pigmento sanguíneo contenido en los glóbulos rojos, tiene una importancia fundamental como *vector de la cantidad de oxígeno necesaria para la respiración* desde el pulmón hasta los tejidos. Casi todo el oxígeno contenido en la sangre está bajo la forma de un compuesto químico que forma al unirse a la hemoglobina y que se conoce con el nombre de *oxihemoglobina*. Este compuesto tiene la notable propiedad de disociarse y desprender oxígeno cuando se pone en contacto con una atmósfera gaseosa en la que disminuya la tensión del oxígeno y se disocia completamente cuando dicha tensión es igual a cero. La sangre rica en oxihemoglobina tiene un color rojo brillante, rutilante; a medida que la sangre aumenta su contenido en hemoglobina reducida, su color se va haciendo rojo oscuro.

La superficie respiratoria de los pulmones se calcula que es de 90 m. cuadrados y la superficie de los glóbulos rojos alcanza a 2.240 m. cuadrados. La gran extensión de ambas superficies facilita enormemente los intercambios gaseosos y es el exponente de una de las tantas maravillosas adaptaciones funcionales que se observan en el organismo.

La *cantidad* media de hemoglobina contenida en 100 c.c. de sangre es de 15 g.

El aire atmosférico tiene, al nivel del mar, una presión equivalente a 760 mm. de mercurio. Como el aire atmosférico contiene 20,93 % de oxígeno, tenemos que la presión parcial de oxígeno

en dicho aire es de $\frac{20,93 \times 760}{100} = 160$ mm. de mercurio.

A nivel de los alvéolos la presión del oxígeno oscila alrededor de 100 mm. de mercurio. Cuando el aire alveolar, con esta presión de oxígeno, se pone en contacto con la sangre contenida en el sistema capilar del alvéolo, se producen los intercambios gaseosos: el oxígeno pasa hacia la sangre a través de la membrana alvéolo-capilar. Como el oxígeno es muy poco soluble en el plasma, casi todo se combina con la hemoglobina, de modo que la hemoglobina oxidada (oxihemoglobina), desempeña el papel de verdadero reservorio de oxígeno.

Si 100 c.c. de sangre, con un contenido normal de hemoglobina, y sin que existan trastornos circulatorios, atraviesa un pul-

món normal en cuyos alvéolos exista aire con oxígeno a la presión de 100 mm. de Hg., esos 100 C.C. fijan 18,5 volúmenes de oxígeno. Cuando 100 C.C. de sangre fijan 18,5 volúmenes de oxígeno la saturación de la hemoglobina por el oxígeno es de un 96 %. Esto quiere decir que la sangre arterial que contiene en condiciones normales 18,5 volúmenes de oxígeno por ciento, no tiene una saturación completa de la hemoglobina, sino sólo de un 96 %.

Es interesante señalar que aunque la presión del oxígeno en el aire alveolar aumente por encima de 100 mm. el porcentaje de saturación de la hemoglobina no se modifica o aumenta muy poco ; lo mismo si la presión del oxígeno alveolar baja hasta 85 mm.; pero si la presión alveolar del oxígeno desciende por debajo de esa cifra, ya la saturación de la hemoglobina, y por tanto, la carga de la sangre arterial en oxígeno, disminuye mucho. Por este motivo, cuando la tensión del oxígeno atmosférico desciende demasiado, como pasa en las grandes alturas, la saturación de la hemoglobina se hace menos completa y entonces el organismo, para adaptarse al nuevo régimen tensional, aumenta el número de glóbulos rojos circulantes y la cantidad de hemoglobina. Este hecho da una fácil explicación a la poliglobulia de adaptación que se observa en las personas que viven en las grandes alturas. Del mismo modo se produce una poliglobulia cuando, por lesiones destructivas del pulmón, el oxígeno no alcanza a nivel de los alvéolos la presión necesaria para que se efectúe una hematosis suficiente.

Una vez que la sangre arterial llega a los tejidos con su carga de oxígeno bajo la forma de oxihemoglobina, se encuentra con bajas tensiones de oxígeno y se disocia, cediendo parte de su oxígeno. En ese pasaje por los tejidos, la sangre no pierde todo su oxígeno porque la oxihemoglobina no se desatura completamente. La sangre arterial, que llevaba 18,5 volúmenes de oxígeno por ciento, con un porcentaje de saturación de 96 %, al pasar a través de los tejidos se transforma en sangre venosa que contiene aún de 12 a 13 volúmenes por ciento de oxígeno, con un porcentaje de saturación de la hemoglobina que oscila alrededor de un 65 %. De modo, pues, que la sangre arterial pierde, en su pasaje a través de los tejidos, solamente 5,5 a 6,5 volúmenes de oxígeno por ciento (de 18,5 que llevaba) y la sangre venosa que vuelve al corazón tiene saturado de oxígeno el 65 % de su hemoglobina. Esto quiere decir que en la sangre venosa existe una cantidad de hemoglobina reducida correspondiente a la pérdida de 5,5 a 6,5 volúmenes de oxígeno por ciento. Cuando esta cifra de hemoglobina reducida aumenta sus cifras absolutas, la sangre toma un aspecto negruzco que por interferencia luminosa a través de la piel le confiere a ésta y a las mucosas un color azulado que se conoce con el nombre de *cianosis*.

La cianosis es, por tanto, una coloración azulada de la piel y las mucosas, que depende esencialmente del aumento de la hemoglobina reducida en la sangre circulante.

Hemos visto, pues, la importancia fundamental que tiene la hemoglobina para el transporte del oxígeno y la oxigenación de los tejidos. Aparte de la afinidad particular que tiene este pigmento por el oxígeno, existen en el organismo algunas condiciones que facilitan su fijación. Estas condiciones dependen de las sales del plasma y del pH sanguíneo.

La sangre con su contenido en **sales** absorbe más oxígeno del aire alveolar que una solución de hemoglobina de la misma concentración, pero privada de sales. También, a nivel de los tejidos, la oxihemoglobina de la sangre arterial desprende más oxígeno que una solución de oxihemoglobina colocada en las mismas condiciones, pero desprovista de sales.

La influencia **del pH** también es importante, pues cuando tiende a desplazarse en el sentido de la acidez, la oxihemoglobina se disocia más fácilmente en virtud de que la oxihemoglobina se comporta como un ácido 67 veces más fuerte que la hemoglobina reducida. Es por esta razón que a nivel de los tejidos el CO_2 resultante de las combustiones tisulares, que tiende a aumentar la acidez sanguínea, facilita la disociación de la oxihemoglobina mientras que a nivel del pulmón la eliminación del CO_2 facilita la fijación del oxígeno por la hemoglobina reducida.

Hemos visto que la sangre, por intermedio del pigmento hemoglobínico de sus glóbulos rojos, está encargada del transporte del oxígeno del alvéolo a los tejidos ; y a su vez, la sangre asegura **el transporte** del CO_2 desde los tejidos al aire alveolar.

En condiciones normales el CO_2 tiene, a nivel del alvéolo, una tensión de 40 mm. de Hg. Cuando el CO_2 alveolar tiene esa presión normal (verdadera constante fisiológica), la sangre contiene 51 volúmenes por ciento de ácido **carbónico** total (es la llamada **reserva alcalina**; Van Slyke y Cullen).

Hay una diferencia entre el número de volúmenes por ciento de ácido carbónico total contenido en la sangre arterial (50 vol. %) y el contenido en la sangre venosa (54 vol. %).

Mientras que el oxígeno de la sangre está casi totalmente contenido en los glóbulos rojos en forma de oxihemoglobina, el CO_2 se encuentra casi todo combinado químicamente bajo forma de bicarbonatos, contenidos en el plasma y en los glóbulos. En condiciones normales los glóbulos contienen, en la unidad de volumen, $\frac{1}{4}$ menos de bicarbonato que el plasma. Es interesante recordar que la capacidad de la sangre, y especialmente de los glóbulos rojos, para absorber CO_2 es mucho mayor cuando la hemoglobina está reducida que cuando se encuentra en estado

de oxihemoglobina. En efecto: la oxihemoglobina, ácido 67 veces más fuerte que la hemoglobina, facilita el desprendimiento del CO_2 , mientras que la hemoglobina reducida favorece la absorción, del CO_2 . Este hecho nos explica fácilmente que, a nivel del pulmón, la formación de oxihemoglobina facilite el desprendimiento del CO_2 llevado por la sangre venosa mientras que en los tejidos, cuando la oxihemoglobina se reduce, se facilite la absorción del CO_2 tisular. Vemos, pues, como lo dice Liljestrand, que la hemoglobina de los glóbulos rojos es no sólo responsable del transporte del oxígeno sino también del anhídrido carbónico.

Pero es necesario además tener en cuenta que los glóbulos rojos, cuando están en contacto con el plasma, facilitan aún mucho más la absorción del CO_2 que cuando están simplemente en solución salina. En efecto, cuando la tensión del CO_2 aumenta, los aniones del plasma Cl , SO_4 , PO_4 pasan a los glóbulos rojos y dejan sus bases a disposición del CO_2 , con el que se combinan. Estos aniones que penetran en los glóbulos separan a su vez a la hemoglobina de los álcalis, dejándola libre para cumplir sus funciones.

Los hechos fisiológicos que hemos relatado acerca del transporte del oxígeno y del CO_2 permiten destacar que en el transporte del oxígeno intervienen casi exclusivamente los glóbulos rojos y su pigmento. Por tanto, siempre que exista una disminución considerable de estos elementos se originará una disminución del oxígeno, cuya consecuencia es la producción de un estado de **anoxemia** más o menos importante. En cambio, como en el transporte del CO_2 el papel preponderante le corresponde al plasma, no se producen modificaciones importantes en la reserva alcalina a pesar de las modificaciones globulares y hemoglobínicas.

La fisiología de los glóbulos rojos está, como hemos visto, estrechamente vinculada a la fisiología del plasma que los contiene.

Se sabe que la **masa** de **sangre** constituye, en condiciones fisiológicas, el $\frac{1}{13}$ del peso del cuerpo. Cuando la masa de sangre es normal, se dice que hay una normopletismemia; si la masa de sangre aumenta o disminuye, se dice que hay hiper o hipopletismemia, respectivamente.

A) Estudio patológico y clínico de las hemopatías caracterizadas por alteraciones predominantes en la serie roja.

Las hemopatías caracterizadas por alteraciones predominantes en la **serie** roja, se traducen por una disminución del número de glóbulos rojos y de la cantidad de hemoglobina o por un exceso de estos mismos elementos.

Distinguiremos, pues : las anemias y las poliglobulias.

LAS ANEMIAS

a) Definición y conceptos generales.

Las anemias son estados hemopáticos caracterizados por la disminución del número de glóbulos rojos. Si bien lo que permite el diagnóstico clínico de una anemia es la comprobación de la reducción del número de glóbulos rojos, en realidad, lo que la caracteriza desde el punto de vista fisiopatológico es la disminución de la cantidad de hemoglobina. Es importante, por tanto, correlacionar el número de glóbulos rojos con la cantidad de hemoglobina.

El valor **globular**, llamado también índice hemoglo'bínico, expresa la relación existente entre la cantidad de hemoglobina y el número de glóbulos rojos. Cuando el número de glóbulos rojos es normal (5 millones por mm^3 .) y la cantidad de hemoglobina es también normal (100 %), se dice que el valor globular es igual a la unidad.

Si en una anemia el valor globular se mantiene igual a la unidad, es señal de que ha existido una reducción proporcional de glóbulos rojos y de hemoglobina. Cuando el valor globular da cifras superiores a lo normal indica que el descenso de los glóbulos rojos ha sido superior al de la hemoglobina y que, por tanto, los glóbulos rojos que quedan contienen más hemoglobina que los glóbulos rojos normales (hipercromia) . El aumento del valor globular es característico de las **anemias llamadas hipercrómicas**, es decir, anemias con glóbulos rojos más cargados de hemoglobina. Cuando en una anemia el valor globular es inferior a la unidad quiere decir que la reducción de la hemoglobina ha sido proporcionalmente más intensa que la disminución del número de glóbulos rojos y que éstos contienen una carga hemoglobínica inferior a la de los hematíes normales. La disminución del valor globular es característica de las llamadas **anemias hipocrómicas o cloroanemias**.

b) Fisiopatología y sintomatología general de las anemias.

Las anemias en general, junto a los síntomas que dependen de las modificaciones de la serie roja, pueden presentar otros síntomas dependientes de la enfermedad causante de la anemia. Nos limitaremos aquí al estudio de las modificaciones fisiopatológicas y de los síntomas consecutivos a la disminución del número de glóbulos rojos y de su pigmento hemoglobínico, que son comunes a cualquier tipo de anemia, puesto que dependen directamente de una misma causa. Los síntomas especiales, que confieren indivi-

dualidad nosológica a las diferentes anemias, serán analizados más adelante al hacer el estudio individual de los síndromes anémicos en particular. Otro hecho que debemos tener en cuenta, antes de entrar en el estudio de la sintomatología general de las anemias, es el siguiente: para un mismo grado de anemia las perturbaciones fisiopatológicas dependen de la forma más o menos rápida en que se ha instalado el proceso y de las reacciones de adaptación que se han producido en el organismo. Por otra parte, cuando la pérdida de glóbulos rojos y de hemoglobina no es muy intensa, el organismo puede adaptarse en tal forma que no se producen alteraciones fisiopatológicas ni síntomas clínicos. Pero cuando la **reducción** globular es intensa aparecen las perturbaciones fisiopatológicas correspondientes.

Los glóbulos rojos, como ya hemos insistido, son los elementos más numerosos de la sangre y los que le confieren su color **rojo característico**. La coloración rojiza o rosada de los órganos y de los revestimientos cutáneo mucosos depende de la riqueza globular de la sangre y de su tasa hemoglobínica. Por otra parte, los glóbulos rojos son los principales responsables de la **viscosidad sanguínea**. Cuando los glóbulos rojos disminuyen, la sangre se vuelve menos viscosa y más flúida. Además, cuando la hemoglobina disminuye, la sangre se empobrece en el vehículo que transporta el oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos y la sangre anémica libera menos oxígeno por C.C. que una sangre normal. Cuando estos fenómenos se acentúan se produce la **anoxemia por anemia**.

En síntesis, las anemias pueden dar síntomas dependientes sobre todo de:

- 1º) La disminución de la coloración de la sangre.
- 2º) La disminución de la viscosidad sanguínea.
- 3º) La disminución de la capacidad de oxigenación.

1º) **Síntomas dependientes de la disminución de la coloración roja de la sangre.**—En relación con la disminución de la coloración roja de la sangre, aparecen como síntomas objetivos la **pálidez de la piel y de las mucosas** que es particularmente apreciable en los labios, encías, conjuntivas, mucosa bucolingual y en las zonas de piel fina con mucha vascularización subdérmica. El tinte pálido adopta algunos matices especiales, en relación con el tipo general de la anemia. Así, por ejemplo, en las anemias hiperocrómicas cuyo tipo más conocido es la anemia perniciosa, toma un tinte amarillento, pergamino viejo, como cáscara de limón. En las anemias hipocrómicas, y en la clorosis en especial, el tinte es vecino al del alabastro con algunos matices verdosos; la piel

y las mucosas aparecen más traslúcidas. En las anemias acompañadas de hiperhemólisis al tinte anémico se le viene a sumar un tinte subictérico o francamente ictérico.

Si bien la palidez cutáneomucosa es un síntoma habitual de las anemias, no hay, sin embargo, que creer que la intensidad de este síntoma guarda siempre proporción con la intensidad de la anemia. El único método seguro para determinar el grado de desglobulización es la numeración de los glóbulos rojos hecha con el cuenta glóbulos. En efecto, se sabe que hay sujetos notablemente pálidos que no son anémicos o que lo son muy discretamente, mientras que otros, aparentemente bien coloreados, tienen una sangre pobre en hematíes y en hemoglobina. Tales contradicciones se deben, según Ferrata, a la escasez o a la abundancia de capilares sanguíneos subcutáneos ; al espesor o a la escasa transparencia de la piel o a la mayor o menor detención de la sangre en los capilares por acciones vasomotoras. Influye también la pigmentación natural de la piel, variable de un sujeto a otro: los morenos se acompañan de palidez normal de las mucosas, mientras que los rubios de piel blanca tienen color rojo en sus labios y mejillas, etc.

29 Síntomas dependientes de la disminución de la viscosidad

sanguínea.-La disminución de la viscosidad sanguínea en el curso de las anemias da origen, con frecuencia, a la producción de ruidos de soplo en el interior del aparato cardiovascular: son los llamados *soplos anémicos*. Estos ruidos de soplo de origen anémico pueden llegar a ser muy intensos y simular lesiones valvulares. Son ruidos de *soplo anorgánico*, es decir, independientes de toda lesión orgánica del aparato cardiovascular ; son *intracardíacos*, es decir, se producen dentro mismo de las cavidades cardíacas y son *simples*, es decir, no se acompañan de trastornos funcionales en el cierre de los aparatos valvulares. Es la sangre, poco viscosa y muy flúida, que circulando en el interior de las cavidades cardíacas da origen a estos soplos, independientes de toda alteración orgánica y de toda perturbación funcional en el juego de los aparatos valvulares. Estos soplos anémicos *anorgánicos* producidos por hipoviscosidad sanguínea crean, a veces, problemas, interesantes en el diagnóstico y deben ser distinguidos de los soplos orgánicos acompañados de anemia y de los soplos funcionales por insuficiencia cardíaca, concomitante o consecutiva al síndrome anémico. La disminución de la viscosidad sanguínea nos explica también los ruidos de torno que se pueden auscultar en las venas yugulares del cuello, especialmente en las cloroanemias. La hipoviscosidad de la sangre de los anémicos facilita su circulación a través del sistema capilar.

3º) *Síntomas dependientes de la reducción de la hemoglobina y del oxígeno de la sangre arterial.*—Los anémicos se quejan con frecuencia de **disnea** que es poco evidente en el reposo, pero que se pone de manifiesto especialmente **en el esfuerzo, cuando** aumentan las demandas del oxígeno. El organismo trata de compensar la pobreza de oxígeno de su sangre arterial aumentando la ventilación pulmonar; el centro respiratorio se vuelve más sensible durante la anoxemia a las variaciones del equilibrio ácido básico. Otro mecanismo compensador lo constituye el **aumento del volumen minuto** (gasto circulatorio), que es proporcional a la intensidad de la anemia (Plesch). Dautrebande, estudiando las modificaciones del gasto circulatorio en las anemias, puso en evidencia que comienza a aumentar cuando la cantidad de hemoglobina se ha reducido al 50 % ; el volumen minuto se triplica cuando la hemoglobina se reduce a un 25 % y se cuadruplica cuando la reducción alcanza a un 20 %. Además del aumento del gasto circulatorio, la disminución de la capacidad oxigenada de la sangre es compensada por una **mayor utilización del oxígeno por parte de los tejidos**. ¿Cómo se explica que los tejidos puedan utilizar una mayor cantidad del oxígeno contenido a 'baja tensión en la sangre de los anémicos? Liljestrang y Sienström explican el hecho por la apertura de nuevos capilares que aumentan la superficie de difusión a nivel de los tejidos, como ha sido demostrado por Krogh en el músculo de un sujeto normal durante el trabajo. Esta dilatación arterial nos explica que la presión arterial se mantenga dentro de los límites normales a pesar del aumento del volumen minuto. La dilatación capilar, en ciertos tejidos, es probablemente acompañada de una constricción en otros territorios, especialmente en la piel, en la que se ha señalado una vasoconstricción en el curso de las anemias. Vemos, pues, que el corazón en las anemias está sometido a un trabajo complementario que al prolongarse puede originar un cierto grado de **hipertrofia cardíaca**. Este exceso de trabajo, unido a la anoxemia del miocardio puede, en ciertos casos, aparejar secundariamente una insuficiencia cardíaca con dilatación del corazón, ruido de galope, soplo de insuficiencia mitral funcional y aumento de la presión venosa. Hemos tenido oportunidad de observar tres casos de **insuficiencia cardíaca secundaria a anemias perniciosas** que mejoraron al mejorar la anemia. En ciertos casos excepcionales se producen manifestaciones paroxísticas de insuficiencia ventricular izquierda, como ser un **edema agudo del pulmón** (tal como lo hemos visto en un caso con Urioste), o cuadros dolorosos del tipo de la **angina de pecho**, que también hemos observado personalmente. Es probable que, en estos últimos casos, pequeñas lesiones de las coronarias favorezcan la eclosión del cuadro doloroso.

La anoxemia crónica propia del síndrome anémico puede dar origen a manifestaciones funcionales y secundariamente a lesiones de los principales sistemas viscerales. La intensidad y precocidad con que se presentan estas manifestaciones funcionales dependen, además del grado de anemia, de la sensibilidad especial de cada sujeto y de la mayor o menor integridad anatómica de sus órganos. Estos hechos nos explican que, para un mismo grado de anemia, algunos enfermos no presenten trastornos funcionales mientras que otros los presenten con mucha intensidad.

La *anoxemia del sistema nervioso* puede exteriorizarse por cefalalgias, pérdida de la memoria, irritabilidad del carácter, parias transitorias de los miembros, sensaciones parestésicas diversas, etc. En las formas graves se producen hemorragias de la duramadre y de la aracnoides y pequeñas hemorragias de la corteza y de la región subcortical. Además se encuentran alteraciones degenerativas diversas. En estas manifestaciones nerviosas funcionales y lesionales no incluimos los síndromes nerviosos particulares a ciertos tipos de anemia llamados síndromes neuroanémicos en virtud de que, siguiendo nuestro plan, nos hemos venido refiriendo exclusivamente a las manifestaciones nerviosas comunes a todas las anemias.

En los *órganos de los sentidos* pueden observarse manifestaciones variables. Se pueden encontrar *manifestaciones visuales*, con sensaciones luminosas, ambliopías y amaurosis transitorias, discromatopsias, etc. El examen del *fondo de ojo* revela una disminución del tono rojo normal del mismo, la papila se presenta pálida y los vasos resaltan poco sobre ella. Cuando la disminución de la hemoglobina es muy grande es posible observar los bordes papilares y el anillo pigmentario a través de la transparencia de los vasos. En ciertos casos, y más especialmente en la anemia perniciosa, pueden observarse hemorragias del fondo de ojo y aun han sido señalados el edema de la papila y el edema de la retina.

Como *manifestaciones auditivas* pueden observarse zumbidos, tintineos, hiperacusia y sensaciones vertiginosas. En general, el vértigo anémico aumenta en la posición vertical y disminuye en la posición acostada. Es sobre todo intenso cuando el enfermo recién se levanta por la mañana y está en ayunas.

Otros síntomas, de patogenia más compleja que pueden encontrarse en las anemias son: el *edema* de la cara y más especialmente, de los maléolos, que pueden llevar a errores de diagnóstico y un *estado de postración y adinamia* que no es constante. Es interesante señalar también, como elementos que frecuentemente integran el síndrome anémico, la *ausencia* del adelgazamiento y la existencia frecuente de brotes térmicos.

En los casos graves que conducen a la muerte, la autopsia permite comprobar las **alteraciones anatomopatológicas de las anemias**. La piel es pálida, succulenta y presenta a veces verdaderos edemas; no es raro observar pequeñas petequias. El tejido adiposo subcutáneo está bien conservado. Existe una decoloración universal de todos los órganos internos que presentan numerosas hemorragias.

A nivel del **aparato cardiovascular** es común encontrar hemorragias puntiformes en el pericardio, pero es raro encontrar derrame en el mismo. No falta casi nunca una degeneración grasosa manifiesta a nivel del miocardio: al corte el músculo cardíaco se presenta pálido, pero presentando estrías de coloración diversa que varían del blanco grisáceo al bruno rojo pálido y al rojo vivo, dando al conjunto un aspecto policromo que ha sido designado con el nombre de corazón atigrado. La degeneración grasosa interesa especialmente los músculos papilares del ventrículo izquierdo. En los vasos también se pueden encontrar procesos de degeneración grasosa y hemorragias,

En el **aparato respiratorio** no existen mayores alteraciones. En general se observan hemorragias puntiformes en la serosa pleural y a veces un ligero derrame. En el seno del parénquima pulmonar no es raro encontrar hemorragias y especialmente edema pulmonar.

El **hígado** y el **riñón** pueden presentar degeneración grasosa y pequeñas hemorragias.

En el **aparato digestivo** son constantes las equimosis de la mucosa. Las glándulas del estómago y del intestino presentan fácilmente degeneración grasosa. Más adelante insistiremos sobre ciertas alteraciones del tubo digestivo, tales como la glositis y la gastritis atrófica más especiales a ciertos tipos de anemia.

c) **Caracteres hematológicos generales de las anemias.**

Hemos visto que los síntomas de las anemias no son constantes ni específicos y es sólo el examen de la sangre el que nos permitirá juzgar en realidad cual es la intensidad y la orientación de un síndrome de anemia.

El estudio comparativo de la cantidad de glóbulos rojos y hemoglobina nos da ya nociones importantes. En la mayoría de las anemias el valor globular se mantiene en cifras vecinas a la unidad. El valor globular francamente aumentado por encima de la unidad orientará el diagnóstico hacia el grupo de las anemias de tipo pernicioso mientras que el valor globular con cifras muy inferiores a lo normal es característico de las clorosis.

Desde el punto de vista general, las anemias pueden ser **secundarias** a procesos patológicos bien definidos (cáncer, intoxicaciones, parasitosis, etc.), o bien ser *primitivas*, protopáticas, traduciendo la existencia de profundas alteraciones morfológicas y funcionales, de los órganos y tejidos hematopoyéticos. En general, según Ferrata, en el adulto se cumplen dos reglas hematológicas fundamentales y que dan una orientación general en el diagnóstico diferencial entre anemias secundarias y anemias primitivas esenciales :

1º) En la mayoría de las anemias secundarias o sintomáticas las modificaciones de la citología **hemática** se reducen a poca cosa : disminución de los glóbulos rojos y de la hemoglobina y pasaje a la circulación de glóbulos rojos no **completamente** maduros pero ya desprovistos de núcleo.

2º) La presencia en la circulación de una cantidad apenas discreta de normoblastos es un **índice** de anemia grave y con frecuencia exponente de una hemopatía esencial o primitiva.

En lo que se refiere a la presencia de elementos inmaduros de la serie roja en la sangre circulante, es necesario distinguir dos tipos de reacciones : la normoblástica, caracterizada por la presencia de elementos inmaduros de la serie roja, idénticos a los que existen en la médula ósea del adulto normal y la **megaloblástica**, caracterizada por la presencia de eritrocitos y eritroblastos voluminosos e hiperocrómicos, llamados megalocitos y megaloblastos que son similares, como ya hemos insistido, a los elementos de la serie roja del embrión. La reacción de tipo megaloblástico es característica del grupo de las anemias perniciosas.

El estudio hematológico de una anemia debe ser completado por la numeración y clasificación de los glóbulos blancos, el recuento de las plaquetas y de los reticulocitos, el estudio del quimismo gástrico, la investigación de sangre y parásitos en las materias fecales y el estudio radiológico del esqueleto. También es muy importante el estudio del metabolismo pigmentario, para lo cual se hará la dosificación de la bilirrubinemia y el estudio de las materias fecales y de la orina. Todo esto, unido a un examen clínico y radiológico completo, especialmente orientado hacia el tubo digestivo.

CLASIFICACIÓN GENERAL DE LAS ANEMIAS

Trataremos de clasificar las anemias de acuerdo a su fisiopatología, siguiendo en muchos aspectos las ideas de Castle y sus colaboradores. Para lograr este propósito debemos recordar las condiciones fundamentales en que se desarrolla la hematopoyesis normal.

El mantenimiento de la cantidad de glóbulos rojos dentro de las cifras normales es la traducción de un equilibrio dinámico existente entre la producción de glóbulos rojos en los órganos hematopoyéticos y la destrucción de esos mismos glóbulos rojos cuando han llegado al final de su ciclo vital. Por tanto, cuando la producción es capaz de equilibrar a la destrucción, las cifras globulares y la cantidad de hemoglobina oscilan dentro de los valores normales; pero cuando los órganos hematopoyéticos envían a la circulación periférica una cantidad insuficiente de hematíes o cuando la destrucción de éstos es mayor que lo normal, se produce una anemia. Hay, pues, dos grandes mecanismos en la producción de las anemias: la insuficiencia de producción por una parte y el exceso de destrucción por otra. Además del mecanismo de la destrucción de los glóbulos rojos dentro del sistema vascular, existe otra gran causa de pérdida sanguínea: la extravasación o hemorragia, por lo que, con fines de exposición, uniremos en un solo grupo las anemias por exceso de destrucción y las anemias por hemorragia, a las que denominaremos *anemias por pérdida excesiva de sangre*. Por otra parte, los órganos hematopoyéticos necesitan para su funcionamiento normal, materiales nutritivos, estímulos hormonales y nerviosos y un estado anatomofuncional perfecto. Es decir, que las condiciones necesarias para una hematopoyesis normal son las siguientes: la integridad anatómica del parénquima eritroblástico de la médula ósea; el equilibrio entre los estímulos hormonales y nerviosos de excitación y de inhibición de la funcionalidad del parénquima eritroblástico; el aporte, en cantidades suficientes, de los materiales plásticos necesarios para la integración del glóbulo rojo, tales como el hierro, cobre, proteínas, etc. ; la presencia de 'ciertas vitaminas, especialmente la vitamina C; el aporte del llamado principio antianémico que regula la eritropoyesis manteniéndola dentro de las características de normocítica y normocrómica, posible siempre que los otros elementos necesarios estén presentes en cantidades suficientes. Cuando se producen alteraciones en la médula ósea capaces de modificar el estado anatomofuncional del parénquima eritroblástico o cuando se producen estados de carencia, se originan anemias de distintos tipos, unidos entre sí por un carácter común: la *producción insuficiente de sangre*. Este gran grupo de las anemias por producción insuficiente de sangre, puede ser dividido, por razones didácticas y de orden terapéutico, en dos capítulos : el de las anemias por carencia y el de las anemias por alteraciones anatomofuncionales de la médula ósea; las primeras reaccionan, en general, en forma amplia y favorable a la terapéutica que corrige el trastorno carencial, las segundas son, por el contrario, de tratamiento más complejo y en general menos brillante.

Teniendo en cuenta las razones expuestas, estudiaremos las anemias de acuerdo con la siguiente clasificación :

I.-ANEMIAS POR PÉRDIDA EXCESIVA DE SANGRE

A) ANEMIAS POR HEMORRAGIA.

- 1º) **Hemorragias agudas.**
- 2º) **Hemorragias crónicas.**

B) ANEMIAS POR HEMOLISIS.

- 1º) **Ictericia hemolítica congénita.**
- 2º) **Ictericia hemolítica adquirida.**
- 3º) **Esplenomegalia hemolítica criptogenética adquirida.**
- 4º) **Hemoglobinuria paroxística.**
- 5º) **Anemia hemolítica aguda.**
- 6º) **Anemia a células falciformes.**
- 7º) **Anemias hemolíticas tóxicas e infecciosas.**

II.-ANEMIAS POR PRODUCCIÓN INSUFICIENTE DE SANGRE

A) ANEMIAS POR CARENCIA.

- 1º) **Carencia de hierro:** anemias hipocrómicas.
- 2º) **Carencia de principio antianémico:** anemias megaloblásticas.
- 3º) **Carencia de vitamina C.**
- 4º) **Carencia de secreción tiroidea.**

B) ANEMIAS POR ALTERACIÓN ANATÓMICA O FUNCIONAL DE LA MÉDULA ÓSEA.

- 1º) **Por aplasia o hipoplasia de la médula ósea.**
- 2º) **Por sustitución del parénquima eritroblástico.**
- 3º) **Por inhibición funcional de la médula ósea.**

I.-ANEMIAS POR PÉRDIDA EXCESIVA DE SANGRE

Como ya dijimos al hablar de la clasificación general de las anemias, este capítulo comprende las anemias por hemorragia y las anemias por hemólisis. En ellas el elemento hematológico fundamental está constituido por la integridad anatomofuncional de la médula ósea, la cual es capaz de responder vivamente a la

expoliación sanguínea, siempre que disponga de los elementos plásticos imprescindibles, especialmente hierro y otros elementos necesarios para realizar la síntesis de la hemoglobina. Como expresión de la capacidad reaccional de la médula ósea, se observa una reacción reticulocitaria y a veces normoblástica en la serie roja, leucocitosis en la serie blanca y aumento de las plaquetas en la serie megacariocítica. Cuando el mecanismo ha sido el de la hemólisis se agregan las correspondientes modificaciones del metabolismo pigmentario, especialmente aumento de la bilirrubinemia indirecta, pleiocromia, policolia, aumento del bilinógeno fecal y urobilinuria.

A) ANEMIAS POR HEMORRAGIA

En las anemias por hemorragia hay una pérdida de sangre total, es decir, que salen fuera de los vasos los elementos figurados y los componentes del plasma sanguíneo. Esta pérdida puede hacerse en forma aguda o crónica y la cantidad de sangre perdida puede ser escasa o muy importante. En los casos de hemorragia, la sangre puede perderse directamente hacia el exterior, derramarse dentro de las cavidades naturales o infiltrarse en los espacios intersticiales de los tejidos. En las anemias por hemorragia aguda, si la pérdida sanguínea es de cierta importancia, se producen síntomas generales más o menos graves que pueden ir desde la palidez, postración, sed intensa, taquicardia e hipotensión, hasta el síncope, el colapso y la muerte. En seguida de producida la hemorragia se origina una dilución de la sangre por pasaje de líquidos intersticiales al torrente circulatorio a los efectos de restablecer el volumen sanguíneo ; en estas circunstancias y por efecto de dicha dilución, hay una disminución proporcionada de los glóbulos rojos y de la hemoglobina; cuando en un examen realizado inmediatamente después de una hemorragia aguda nos encontremos con una anemia hipocrómica (Castle) , es indicio de que ya hubo anteriormente otras hemorragias. Poco después de producida la hemorragia, la médula ósea reacciona, traduciéndose en la sangre periférica por un aumento de los reticulocitos y restablecimiento progresivo de las cifras globulares, aumento de los leucocitos y de las plaquetas con disminución del tiempo de coagulación. Como los glóbulos rojos se regeneran más rápidamente que la hemoglobina, se constituye una anemia de tipo hipocrómico.

En las hemorragias crónicas repetidas se instala un tipo de anemia hipocrómica, debido principalmente a la expoliación de los elementos necesarios para la síntesis de la hemoglobina. La médula ósea es de tipo reaccional eritroblástico y mielóide. Cuando las hemorragias son repetidas y no se produce simultáneamen-

te un aporte exógeno suficiente de materiales hemoglobínogenos, la regeneración sanguínea se va haciendo con dificultad creciente, lo que no debe interpretarse como un agotamiento de la médula ósea sino simplemente como un estado de carencia, ya que basta suministrar hierro y otros elementos accesorios para que se restablezca la actividad medular, siempre que no haya otras causas agregadas, tóxicas, infecciosas, inhibitorias, etc. (Castle) .

En síntesis : el cuadro hematológico es la expresión de una hematopoyesis reaccional, posible porque la médula ósea es normal ; la anemia es hipocrómica, siendo la tasa de hemoglobina tanto más baja cuanto mayor haya sido la expoliación sanguínea y más escaso el aporte exógeno de los elementos necesarios para la síntesis de la hemoglobina.

B) ANEMIAS POR HEMOLISIS

Consideramos como hemolíticas a un conjunto de anemias en las cuales, la disminución de la cantidad de glóbulos rojos se debe principalmente a la hemólisis, aunque pueda haber otras causas coadyuvantes pero de menor importancia. En capítulos anteriores dijimos que los glóbulos rojos tienen sólo una vida temporaria y que son destruidos una vez cumplida su misión, por mecanismo aun no totalmente aclarado, pero en el que toma parte importante el sistema retículo endotelial y muy especialmente su sector esplénico. La destrucción de los glóbulos rojos y el recambio consiguiente de la hemoglobina liberada, llevan a la producción de un aumento en la bilirrubinemia indirecta la que, después de transformada en el hígado, se elimina por la bilis en forma de bilirrubina directa. Si hay un exceso a eliminar se segrega por el riñón en forma de urobilina. Cuando por estímulos patológicos se produce una exageración anormal de los procesos de hemólisis, se observa esplenomegalia, anemia como consecuencia de la superhemólisis, ictericia por aumento de la bilirrubina indirecta en el plasma sanguíneo, pleiocromia y policolia biliar, con exceso del bilinógeno fecal, como traducción de la hiperbilirrubinemia, y urobilinuria como expresión de la eliminación renal. En síntesis, las anemias provocadas por la exageración de los procesos de hemólisis son anemias con ictericia pigmentaria y esplenomegalia. Entran dentro de este grupo las ictericias hemolíticas, la anemia hemolítica aguda tipo Lederer, etc. Frente a la exageración de los procesos de hemólisis, la médula ósea reacciona para compensar la anemia. La respuesta medular es buena, al menos durante cierto tiempo, ya que dispone del material necesario para la síntesis de la hemoglobina, porque en las anemias por hemólisis, al contrario de lo que sucede en las anemias por hemorragia, los elementos hemoglobi-

nógenos no se pierden totalmente, sino que pueden ser tomados por los órganos hematopoyéticos y utilizados en la formación de nuevos hematíes. Por eso es que, en general, cuando la hiperactividad esplénica es exclusivamente hemolítica, vemos producirse una anemia con signos intensos de hiperactividad medular. En la mayoría de los casos se trata de una anemia con valor globular vecino a la unidad, con aumento de los reticulocitos (30-40 %), anisocitosis, policromatofilia, algunos eritrocitos con cuerpos de Jolly y algunos normoblastos. Pero ya dijimos que se acepta que el bazo tiene funciones inhibitorias sobre la médula ósea y, en ciertos casos cuando la hiperesplenía no es exclusivamente hemolítica sino global, pueden observarse signos de agotamiento funcional de la médula ósea. Estos síndromes de anemia con ictericia pigmentaria y esplenomegalia, traducción de procesos de hiperhemolisis patológica, pueden presentarse como procesos aislados, constituyendo entonces toda la enfermedad, o bien ser episodios más o menos aparentes de cuadros mucho más amplios, por ejemplo, en las anemias perniciosas con hiperhemolisis, etc. En aquellos, casos en que la hemólisis constituye todo el cuadro mórbido, el papel desempeñado por el bazo en su génesis es indudable. Sin duda alguna las funciones de hemólisis no están limitadas al bazo, sino que se extienden a todo el sistema retículo endotelial, pero, dentro de este sistema, al bazo corresponde un lugar de preferencia. La prueba más evidente esta en que estos procesos mejoran por la esplenectomía. Se han hecho intervenir, como luego veremos, alteraciones morfológicas de los glóbulos rojos con disminución de la resistencia globular, que facilitarían la hemólisis, pero aun es un problema que espera la solución definitiva.

Tipos clínicos.—Analizaremos los siguientes tipos clínicos :

- 1º) Ictericia hemolítica congénita, tipo Minkowski-Chauffard.
- 2º) Ictericia hemolítica adquirida, tipo Widal-Abrami.
- 3º) Esplenomegalia hemolítica criptogenética adquirida.
- 4º) Anemia hemolítica aguda, tipo Lederer.
- 5º) Hemoglobinuria paroxística.
- 6º) Anemias a células falciformes.
- 7º) Anemias hemolíticas tóxicas e infecciosas.

1º) *Ictericia hemolítica congénita, tipo Minkowski-Chauffard.*

La ictericia hemolítica descrita por estos autores es una enfermedad constitucional y familiar. Aun son desconocidos los factores que desencadenan la distrofia hereditaria, no estando comprobado el papel de la tuberculosis y de la sífilis. Cuando nos en-

contramos frente a un caso de ictericia hemolítica esporádico hay que investigar en la familia sobre la existencia de estigmas familiares poco aparentes que muy a menudo se encuentran y que permiten incluir esos casos, aparentemente esporádicos, dentro de la forma familiar. La enfermedad se transmite por vía hereditaria directa, como un carácter dominante de uno de los progenitores, interesando a cerca de la mitad de los descendientes y parece tener una cierta preferencia por el sexo femenino. Los enfermos que realizan el cuadro de la ictericia congénita familiar presentan una serie de anomalías de carácter degenerativo. Las más frecuentes son: cráneo en torre, paladar ojival, deformaciones del bulbo ocular y del pabellón de la oreja y más raramente infantilismo y cardiopatías congénitas, polidactilia, úlceras crónicas de las piernas, etc. En general, la enfermedad tiene un curso crónico muy prolongado y al principio predomina un tinte icterico, coexistiendo con un cierto grado de anemia. La **ictericia y la anemia** son, pues, dos síntomas clínicos cardinales. En general, en las formas crónicas a curso lento e iniciación precoz predomina el tinte icterico sobre el anémico, mientras que, en las formas tardías con hemólisis grave predomina la anemia. La ictericia es exclusivamente pigmentaria, con pleiocromia biliar y aeoluria. Otro síntoma constante pero de importancia variable **es** la *esplenomegalia*. Según Gänsszlen, en un 30 % de los casos el bazo no sería palpable porque su hipertrofia se hace hacia arriba y hacia atrás. Raramente se ven formas atípicas sin esplenomegalia. Hay formas, en cambio, con esplenomegalia considerable sin que tenga el tamaño de ésta una relación estricta con la gravedad de la afección. Frecuentemente se observan **crisis dolorosas esplénicas** acompañadas de dolores o tensiones en el hipocondrio izquierdo que coinciden con un aumento de la esplenomegalia, de la ictericia y de la anemia. Estos trastornos son debidos a una brusca congestión del bazo con distensión dolorosa de su cápsula o a procesos de periesplenitis.

Síntomas vesiculares.- Los síntomas vesiculares son muy frecuentes y pueden ser el punto de partida de numerosos errores de diagnóstico. La bilis eliminada tiene una cantidad -excesiva de pigmento biliar, es espesa (barro biliar), pudiendo dar origen a manifestaciones dolorosas de origen vesicular. En ciertos casos se producen precipitaciones calcúlosas en la vesícula, formadas por 'bilirrubinato de calcio (cálculos pigmentarios) que se presentan como cálculos facetados visibles a los rayos X. Pemberton, en la estadística de ictericias congénitas familiares de la clínica de Mayo, encuentra que un 68,6 % de los enfermos presenta lesiones vesiculares con crisis dolorosas, con o sin cálculos. Hay un número considerable de ictericias hemolíticas, operadas de su litiasis pig-

mentaria sin que el diagnóstico etiológico fuera hecho que, meses o años después, son esplenectomizadas. El hígado está casi siempre aumentado de volumen, pero su superficie es lisa y el borde anterior redondeado. Es sensible, sobre todo en los episodios agudos.

El *cuadro hematológico* da elementos muy característicos. La cifra de glóbulos rojos oscila, en general, alrededor de los 3.500.000 experimentando grandes oscilaciones. El valor globular es vecino a la unidad, pero con tendencia a ser superior, aunque a veces se ven cifras por debajo de ésta. Los glóbulos blancos y las plaquetas no presentan modificaciones especiales. A menudo hay leucocitosis.

La médula ósea muestra, habitualmente, una reacción eritropoyética intensa para compensar las consecuencias de la hemólisis. Como expresión de esta regeneración, se observa anisocitosis, policromatofilia, normoblastosis y, sobre todo, una gran cantidad de hematíes con sustancia gránulofilamentosa. En general, se trata de una anemia hemolítica hiperplásica o regenerativa, aunque en las formas prolongadas pueden observarse signos de agotamiento medular.

Pero las dos alteraciones de los glóbulos rojos más especiales a la ictericia hemolítica congénita y familiar son la *microcitosis* y la *fragilidad de los glóbulos rojos*. Constituyen dos elementos tan importantes que se consideran como los estigmas constitucionales característicos. La *microcitosis* consiste en el predominio de glóbulos rojos pequeños, con diámetro alrededor de 4 a 5 micras. Naegeli y Adler sostienen que la microcitosis es un fenómeno aparente, ya que se trataría de glóbulos rojos de volumen mayor que un hematíe normal, pero de diámetro más pequeño. En realidad, estos glóbulos de diámetro menor pero de volumen mayor que un hematíe normal, tendrían más hemoglobina que este último (*microcitemia hiperocrómica*). La *disminución de la resistencia globular* es el signo hematológico más importante. La resistencia globular se mide poniendo los glóbulos rojos frente a soluciones salinas hipotónicas de concentración decreciente, anotando la concentración en que se inicia la hemólisis y aquella en que es total. En la ictericia hemolítica primitiva encontramos que la hemólisis comienza mucho más precozmente que en la sangre normal. En general, los glóbulos rojos normales comienzan a hemolizarse en soluciones de cloruro de sodio de 4,6 a 4,8 por litro. Los primeros glóbulos que se hemolizan son los que ofrecen una resistencia menor. En la ictericia hemolítica primitiva la hemólisis mínima comienza ya en soluciones de concentración de 6 a 7 g. de cloruro de sodio por litro. Los últimos glóbulos rojos que se hemolizan son los que ofrecen una resistencia máxima. Existen algunos gló-

bulos rojos en la ictericia hemolítica que ofrecen una mayor resistencia que los glóbulos rojos normales. Estos hechos hacen que en la ictericia hemolítica la curva de la hemólisis que separa los hematíes de resistencia máxima de los de resistencia mínima sea más extendida que la normal. Widal y sus colaboradores han demostrado que muchas veces la disminución de la resistencia globular no es muy evidente cuando los estudios se hacen en la sangre total y que en cambio se pone fácilmente en evidencia realizando las pruebas con los hematíes separados del plasma y colocados en solución fisiológica. Esto acontece sobre todo en la ictericia hemolítica adquirida. Los valores de la resistencia globular no constituyen, para un mismo sujeto, valores constantes, sino que experimentan variaciones en los distintos períodos de la enfermedad. A pesar de su importancia diagnóstica, la fragilidad globular no es un síntoma absoluto y constante, puesto que, en los casos raros de ictericia hemolítica familiar, puede faltar y no es tampoco un síntoma específico ya que puede vérselo en infecciones e intoxicaciones con síntomas de ictericia hemolítica.

La *autoaglutinación de los hematíes* no es un síntoma frecuente ni tampoco característico, puesto que puede encontrarse en numerosos estados de alteración de la crisis sanguínea.

No existen hemolisinas en el suero sanguíneo.

2º) *Ictericia hemolítica adquirida tipo Widal-Abrami.*

La ictericia hemolítica adquirida descrita por Widal y Abrami comprende un grupo complejo de casos de ictericias hemolíticas con anemia y esplenomegalia, que aparecen en forma brusca en el adulto sin ninguna noción de herencia ni de antecedentes familiares. Dejaremos de lado aquellas ictericias hemolíticas que son la consecuencia directa de una intoxicación o infección definida y en las que existe una verdadera hepatoesplenitis, para referirnos a las formas de ictericia hemolítica puras que se presentan como primitivas sin una causa evidente. En estos casos, si se estudia bien a fondo la familia de estos enfermos, se encuentran muy frecuentemente los estigmas familiares constitucionales que han pasado desapercibidos a un examen superficial. En realidad, estos casos de ictericias hemolíticas adquiridas primitivas, serían casos de ictericias hemolíticas congénitas familiares que han pasado desapercibidas y que se manifiestan bruscamente en la edad adulta como un brote agudo (Gänsszlen, Dawson, etc.). Es, pues, muy importante en todo enfermo con una ictericia hemolítica adquirida, buscar la existencia de las taras constitucionales esqueléticas, craneanas, faciales, oculares, etc., que nos indicarán el carácter congénito del proceso.

3º) **La esplenomegalia hemolítica criptogenética adquirida tipo Banti.**

Se trata de un síndrome de anemia e ictericia hemolítica con esplenomegalia que aparece sin causa **etiológica** evidente y que se diferenciaría de la ictericia hemolítica primitiva, por la existencia de glóbulos rojos normales, que no presentan fragilidad globular mismo en la prueba de los hematíes desplasmatizados. Además, faltan por completo los antecedentes familiares y los estigmas constitucionales.

Evolución de las ictericias hemolíticas primitivas.—La mayor parte de las ictericias hemolíticas primitivas adoptan un curso crónico. Esta evolución crónica se ve interrumpida frecuentemente por **episodios o crisis hemolíticas**, que se caracterizan por una acentuación brusca de la anemia, de la ictericia y de la esplenomegalia, la que se hace sensible, aumentando la **bilirrubinemia** indirecta, la urobilinuria y el bilinógeno fecal. Estos episodios hemolíticos pueden producirse espontáneamente o 'bien aparecer bajo influencias diversas (traumatismos psíquicos, emociones, fatigas físicas, frío, enfermedades intercurrentes, etc.). En ciertos casos, cuando la crisis hemolítica es muy violenta pueden aparecer en la sangre y en la orina trazas de hemoglobina. A veces, las crisis hemolíticas han sido desencadenadas por la transfusión sanguínea. La evolución en general es crónica, prolongada y, en ese sentido, el carácter de la enfermedad es benigno. Sin embargo, la ictericia hemolítica constitucional no tiene tendencia a la curación espontánea.

Como **complicaciones** pueden sobrevenir : la **litiasis vesicular pigmentaria**, con todos los trastornos inherentes a la misma (crisis vesiculares dolorosas, colecistohepatitis, etc.). Ya hemos insistido sobre estos hechos. Otra complicación que puede encontrarse es la **diátesis úrica**. La cantidad excesiva de ácido úrico y de uratos proviene de la exageración del recambio celular del bazo cuyas células están en estado de hiperplasia y de hiperactividad metabólica.

Anatomía patológica.—El **bazo** pesa, en general, de 500 a 800 g. ; su color es rojo oscuro y frecuentemente presenta algunas adherencias con los órganos vecinos. El estudio **histopatológico** revela, como, alteraciones predominantes, una inmensa cantidad de glóbulos rojos alterados en su forma y en su afinidad cromática, ocupando la intimidad del parénquima esplénico, al mismo tiempo que un estado hiperplásico de los elementos **histiocitarios** del sistema retículo endotelial que fagocitan glóbulos rojos

(células globulíferas) y pigmento hemoglobínico (células pigmentíferas). Los folículos de Malpighi aparecen escasos y pequeños pero sin alteraciones especiales. En síntesis, la congestión de la pulpa esplénica y la hiperplasia histiocitaria son los dos elementos más característicos del bazo hemolítico.

El *hígado* no presenta alteraciones fundamentales. En ciertos casos se ven restos de pigmento sanguíneo ocupando las células centrolobulillares y aun las células de Kupffer.

La *médula ósea* adquiere un aspecto rojo más o menos difuso. Microscópicamente se ve una reacción eritroblástica intensa (revelable al mielograma), que traduce la reacción regenerativa contra la hemólisis patológica.

En el riñón se encuentra, frecuentemente, una infiltración siderósica de las células del epitelio de los tubos contorneados.

Diagnóstico .-La **ictericia congénita familiar es** de diagnóstico fácil por el conjunto de síntomas clínicos y hematológicos, por los estigmas constitucionales y por la coexistencia de otros enfermos en la familia.

La **ictericia hemolítica primitiva**, que se presenta en forma aparentemente aislada en el adulto, es fácil de etiquetar dentro de las ictericias hemolíticas por sus caracteres clínicos y hematológicos. Siempre se hará un cuidadoso examen de la parentela buscando los estigmas hematológicos (microcitosis, fragilidad globular, etc.) que muchas veces existen en estado latente.

Las **ictericias hemolíticas secundarias o sintomáticas** aparecen, en general, ligadas en forma clara a una enfermedad infecciosa aguda o subaguda o a una intoxicación exógena. Sus estigmas hematológicos no son bien precisos: la fragilidad globular, si existe, es poco manifiesta y la microcitosis poco aparente. La esplenomegalia es sólo moderada. Además, a la bilirrubinemia indirecta se asocia una bilirrubinemia directa que nos indica la intervención de un factor hepático que no existe en la ictericia hemolítica pura. En general, las ictericias hemolíticas sintomáticas son mixtas pues son a la vez hemolíticas y hepatotóxicas, lo que indica que se trata de un verdadero proceso de hepatoesplenitis con hemólisis exagerada. En este tipo entran las ictericias hemolíticas que pueden observarse en el curso de la sífilis, de la tuberculosis y del paludismo.

La **esplenomegalia hemolítica criptogenética adquirida, tipo Banti** se diferenciará fácilmente de las esplenomegalias primitivas (enfermedad de Banti, enfermedad de Frugoni, etc.) por la existencia de síntomas de hemólisis exagerada (bilirrubinemia indirecta, aumento del bilinógeno fecal, subictericia, etc.). En efecto, las esplenomegalias primitivas no presentan esta hemólisis exagerada sino una anemia anhemolítica e hipoplástica y re-

percuten fácilmente sobre el hígado y el círculo venoso esplenohepático.

Patogenia.—Una noción patogénica fundamental es que el bazo. representa el centro activo del proceso de hiperhemólisis que constituye la base de la enfermedad. En realidad, como lo dice Greppi, el bazo es el centro máximo pero no el único ya que intervienen también otros elementos! histiocitarios del sistema retículoendotelial. Los estudios anatomopatológicos así como los resultados de la esplenectomía ponen bien de manifiesto la importancia de la hiperhemólisis esplénica en la génesis de la enfermedad. Parece que el bazo no actúa por la secreción de hemolisinas sino que son las células de su retículo que, con un dinamismo celular exagerado, hemolisan los glóbulos rojos. Este proceso de hemólisis traería, con el tiempo, alteraciones de la hematopoyesis medular que se traducirían por la microcitosis, la fragilidad de los hematíes y su estado gránulo-filamentoso. La esplenectomía suprimiría rápidamente la anemia y la ictericia, resultantes directas de la hiperhemólisis, pero dejaría persistir las alteraciones de los glóbulos rojos que dependen sólo indirectamente del proceso hemolítico. Algunos autores, como Naegeli y Gänsszlen, han sostenido que la anomalía constitucional del glóbulo rojo es la base de la patogenia de la ictericia hemolítica. Esta anomalía se transmitiría hereditariamente. El bazo, frente a estos hematíes anormales, exageraría sus funciones de hemólisis más allá de los límites normales convirtiendo una anomalía orgánica en enfermedad. La esplenectomía curaría la enfermedad pero dejaría persistir la anomalía constitucional (microcitosis, fragilidad globular, etc.). De cualquier modo, un hecho cierto queda y es que la experiencia clínica ha demostrado, fuera de toda duda, que la fragilidad globular no es necesaria ni suficiente para desencadenar la hemólisis morbosa y que, para que los glóbulos rojos frágiles puedan ser destruidos, es necesaria la intervención de los tejidos que participan de los procesos de hemólisis.

Tratamiento.—De las nociones que hemos expuesto al hablar de la patogenia, surge como corolario que el único medio directo y radical contra la hemólisis morbosa primitiva es la *esplenectomía*. Practicada ésta, desaparece el proceso de hiperhemólisis y curan la anemia y la ictericia. En general, la mortalidad de la intervención es inferior al 3 %. Como muchas veces la ictericia hemolítica primitiva constituye una enfermedad a curso muy lento y relativamente bien tolerada sólo *constituirán una indicación quirúrgica aquellos casos ~~acompañados~~ acompañados de anemia intensa, con exacerbaciones fáciles y signos de agotamiento medular, o los casos acompañados de dolores y tumefacción del bazo o los que

se acompañan de complicaciones de las vías biliares referibles al estado pleiocrómico de la bilis.

Los **resultados clínicos** de la esplenectomía son muy evidentes. La ictericia es el síntoma que mejora más rápidamente y su desaparición puede ser completa a partir del segundo día. Las crisis vesiculares también ceden rápidamente y, en general, no reaparecen. Excepcionalmente no acontece así y hay que intervenir secundariamente sobre las vías biliares. El estado general también mejora mucho. Se observa un crecimiento rápido compensando el retardo anterior. En las jóvenes se produce el desarrollo genital con aparición de las reglas. El estado intelectual mejora mucho, desapareciendo la apatía intelectual y la astenia.

Entre las **modificaciones hematológicas** el hecho más notable registrado en todas las observaciones es la mejoría rápida de la anemia, que es tanto más evidente cuanto mayor sea ésta. Aún se han señalado, casos de poliglobulias consecutivas a la esplenectomía. Si antes de la intervención existía policromatofilia y poiquilocitosis, se borran muy pronto después de ésta. La microcitosis, en cambio, sólo se mejora muy lentamente y lo mismo la resistencia globular. La persistencia de estas taras después de la esplenectomía es un índice preciso de la persistencia de una constitución sanguínea anormal pero transformada en mucho menos peligrosa después de la intervención,

La bilirrubinemia desciende y la colesterinemia asciende después de la esplenectomía.

Los resultados lejanos son también muy buenos. Algunas recidivas o algunos resultados imperfectos son explicables por la suplencia de otros sectores del sistema retículo endotelial, especialmente del hígado. En general, la esplenectomía no predispone a las infecciones agudas o crónicas.

Fuera de la esplenectomía no se ha logrado obtener una acción antihemolítica concreta recurriendo a los medios físicos o químicos. Las inyecciones de **colesterina, hígado, metales coloidales**, etc., no dan resultados importantes. Lo mismo pasa con la **röntgenterapia**.

La **transfusión sanguínea** no sólo no da resultados importantes sino que hasta cierto punto está contraindicada puesto que puede desencadenar crisis de hemólisis con agravación de la enfermedad. Se dará sólo a pequeñas dosis y en forma muy prudente en aquellos casos en que predominen los síntomas de agotamiento medular sobre la hemólisis.

Otras variedades de anemia por hiperhemolisis.—Al lado de las ictericias hemolíticas **primitivas** o secundarias a infecciones e intoxicaciones, es necesario estudiar someramente ciertos síndro-

mes de anemia e ictericia que aparecen asociados a otras enfermedades de la sangre. Se sabe que la **anemia perniciosa primitiva** se acompaña siempre de un cierto grado de hemólisis (subictericia, hiperbilirrubinemia, etc.). Este cuadro de hemólisis morbosa puede exagerarse en forma desmedida, acompañándose de un cuadro de anemia con ictericia y esplenomegalia manifiesta. Esta forma se diferenciará siempre fácilmente de la ictericia hemolítica primitiva porque la anemia es hipercrómica a reacción megaloblástica. Este tipo de esplenomegalia hemolítica asociada a la anemia perniciosa corresponde al cuadro clásico de la anemia esplénica tipo Strümpell-Bignami.

Otra variedad especial es la **anemia hemolítica con hemoglobinuria y hemosiderinuria, tipo Marchiafava-Michelli**. Se trata de procesos de hiperhemólisis crónica, en general adquiridos, con predominio de la anemia sobre la ictericia, sin esplenomegalia o con esplenomegalia muy discreta, cuya característica especial es la eliminación de pigmento ferruginoso a través del riñón. La hemosiderinuria es continua, experimentando agravaciones con el empeoramiento de la enfermedad. Es interesante notar que el estudio histopatológico nos muestra que el hígado y el bazo contienen una escasa cantidad de pigmento férrico mientras que los riñones presentan una siderosis intensa. Se comprenderá que, no radicando el proceso fisiopatológico predominantemente en el bazo, la esplenectomía no esté indicada.

4º) **Hemoglobinuria paroxística.**

Esta afección entra dentro del grupo de las anemias por hemólisis ; los glóbulos rojos son hemolizados dentro del sistema vascular, liberándose la hemoglobina en el plasma sanguíneo y pasando luego a la orina donde puede ser investigada al estado de hemoglobina o de metahemoglobina, comprobándose al mismo tiempo la ausencia de glóbulos rojos intactos, con lo que se elimina la posibilidad de que dicha hemoglobina se hubiera liberado en la orina, a partir de los glóbulos rojos de una simple hematuria. Como consecuencia de la destrucción de glóbulos rojos se produce una anemia cuya intensidad está en relación con la intensidad del trastorno. Frente a esta expoliación sanguínea la médula ósea reacciona vivamente, como sucede en todos aquellos casos en que hay una pérdida de sangre y la médula ósea conserva su capacidad funcional regenerativa. La causa del fenómeno de la hemólisis estaría en sustancias contenidas en el plasma de estos enfermos, capaces de atacar a sus propios glóbulos en circunstancias especiales, como ser, por ejemplo, la exposición al frío. Clínicamente se manifiesta por escalofríos, elevación de la temperatura, vómitos y a veces fenómenos de tipo urticariano.

5º) **Anemia hemolítica aguda, tipo Lederer.**

Corresponde al grupo de las anemias con hemólisis y eritroblastosis, de causa aún desconocida, de comienzo agudo, con elevación térmica, chuchos de frío y síntomas gastrointestinales instalándose rápidamente un cuadro hematológico de anemia con signos periféricos de regeneración eritroblástica y una médula ósea **reaccional**. Como expresión de los fenómenos de hemólisis hay un aumento de la bilirrubinemia en el plasma sanguíneo, pudiendo manifestarse clínicamente por tinte **ictérico**. Puede observarse una hepatoespleno-megalia. El cuadro hematológico está constituido por anemia con signos de regeneración, leucocitosis, resistencia globular en general conservada, aunque a veces puede estar aumentada. El mielograma es de tipo hiperplástico regenerativo. La evolución es con frecuencia grave, especialmente si la terapéutica, a base de transfusiones y hepatoterapia no consigue dominar el cuadro en sus primeras etapas. La curación es posible en ciertos casos.

6º) **Anemia a células falciformes.**

Es un tipo de anemia descrita por Herrick en 1910, que tiene la particularidad de observarse especialmente en la raza negra y debe su nombre al aspecto de los glóbulos rojos, que se presentan en forma de hoz sobre todo si se observa la sangre en preparaciones frescas, entre lámina y laminilla, y privadas de oxígeno, para lo cual se parafinan los bordes del cubreobjeto. Las relaciones existentes entre la deformación falciforme y la carencia de oxígeno queda demostrada por la recuperación de la forma normal de los hematíes cuando se les expone nuevamente a una atmósfera oxigenada. La causa de esta afección es desconocida pero es evidente la importancia del factor racial. Clínicamente los enfermos hacen una historia de decadencia física progresiva. El comienzo puede ser agudo y febril, con ictericia y a veces esplenomegalia. Desde el punto de vista hematológico se observa una anemia de intensidad variable y originada principalmente por los fenómenos de hemólisis; la anemia va acompañada de signos de regeneración tales como la reacción reticulocitaria y **normoblástica**; en la serie leucocitaria se observa leucocitosis con **polinucleosis**. Como ya dijimos, los glóbulos rojos presentan el aspecto falciforme característico y que da el nombre a la enfermedad. La resistencia globular en general es normal pero puede estar algo disminuída. Como en todas las anemias con participación hemolítica hay un aumento de la bilirrubinemia sanguínea con urobi-

linuria. La evolución es crónica con exacerbaciones en el curso de las cuales se producen crisis abdominales caracterizadas por dolores especialmente localizados en el hemiventre superior.

7^o) *Anemias hemolíticas de causa tóxica o infecciosa.*

Existe una serie de agentes tóxicos e infecciosos capaces de dar origen a cuadros de anemia más o menos intensos por el mecanismo de la hemólisis, pero lesionando al mismo tiempo la médula ósea, a la que pueden deprimir en sus funciones eritropoyéticas o aun llevarla a la aplasia anatómica o a la inhibición funcional. Por tanto, en estos casos el mecanismo de la anemia es complejo, interviniendo por una parte la hemólisis y por otra un trastorno en la funcionalidad medular. Los agentes tóxicos que más comúnmente intervienen en la génesis de este tipo de anemias son el benzol, el plomo, la fenilhidrazina, la acetanilida, etc., y entre los agentes infecciosos se cuentan el estreptococo hemolítico, los plasmodios de la malaria, etc.

II.-ANEMIAS POR PRODUCCIÓN INSUFICIENTE DE SANGRE

A) ANEMIAS POR CARENCIA

Cuando enumeramos las condiciones normales para el mantenimiento de una eritropoyesis normal dijimos que era imprescindible que la médula ósea fuera anatómica y funcionalmente normal, pero que esto no bastaba, sino que era además necesario el aporte de ciertos elementos, tales como el hierro, el principio antianémico, ciertas vitaminas y la secreción tiroidea. Cuando estos factores están en déficit la hematopoyesis se hace mal y se producen estados de anemia, caracterizados por una insuficiencia de producción medular y por una respuesta favorable cuando se corrige el estado de carencia. Por lo tanto, las anemias que estudiaremos en este grupo son anemias producidas por un déficit funcional de la médula ósea; se originan por carencia de determinados elementos imprescindibles y reaccionan favorablemente cuando se corrige el estado de carencia lográndose, en general, resultados brillantes con una terapéutica bien orientada.

Estudiaremos sucesivamente: las anemias por carencia de hierro o anemias hipocrómicas; las anemias por carencia del principio antianémico o anemias macrocíticas hiperocrómicas; las anemias por carencia de vitamina C y, finalmente, las anemias por carencia de secreción tiroidea.

1º) *Anemias por carencia de hierro: anemias hipocrómicas.*

Conceptos generales .-Este grupo de anemias, que comprende varios tipos clínicos, se caracteriza porque el número de glóbulos rojos está proporcionalmente menos descendido que la cantidad de hemoglobina, de modo que el valor globular está por debajo de la unidad. Se les denomina anemias ferriprivas. No existe en ellas reacción megaloblástica y predominan, en general, los glóbulos rojos pequeños, es decir, la microcitosis. Para comprender en su esencia fisiopatológica **este** grupo de anemias, es necesario recordar algunos conceptos **sobre el** metabolismo **normal del hierro**. El hierro se encuentra en el organismo bajo tres formas,. En primer lugar en forma de hemoglobina, pigmento sanguíneo incorporado a los eritrocitos maduros circulantes y a las células jóvenes de la serie roja presentes en la médula ósea; en segundo término 'bajo la forma de hierro celular constituyendo parte de los importantes sistemas enzimáticos que participan en la respiración celular y, por fin, como hierro de reserva almacenado en el sistema retículo-endotelial y, muy especialmente, en el sector hepatoesplénico.

En lo referente al hierro que entra en la constitución de la hemoglobina, **recordemos** que en el sujeto normal basta la ingestión de 1 a 30 mg. diarios para mantener el equilibrio y, como la destrucción diaria de la hemoglobina sobrepasa a esta cifra, hay que pensar que una gran parte del hierro resultante de la desintegración de la hemoglobina es utilizada nuevamente por el organismo para volver a formar hemoglobina : existe, pues, un **ciclo interno del Fe**. Parece que el hierro es absorbido exclusivamente como hierro inorgánico y especialmente al estado de sales ferrosas. Los compuestos orgánicos deben ser desintegrados en el tubo digestivo y transformados en sales ferrosas para poder ser absorbidos. El hierro puede mantenerse en forma de sales ferrosas solamente en el estómago y en las porciones altas del intestino, donde hay reacción ácida, mientras que en las zonas intestinales, donde el contenido se vuelve alcalino, las sales ferrosas son transformadas en sales férricas complejas, en fosfatos insolubles o en combinaciones insolubles con las proteínas, con lo que se hace imposible su absorción. La absorción se hace en el duodeno y en la primera porción del yeyuno. En la sangre aparece en un porcentaje mínimo (0,1 a 0,2 mg. % de plasma puro). Parece que el hígado es el principal órgano de reserva de hierro, siguiéndole luego el bazo. La eliminación del exceso de hierro se realiza especialmente por el intestino grueso y sólo una mínima parte por la bilis y la orina.

Hay aún numerosos puntos no bien aclarados en el metabolismo del hierro; numerosos eslabones entre la absorción y la desasimilación son aún desconocidos.

En estudios experimentales, Heath y Wipple sostienen que casi todo el hierro administrado por vía paraentérica es utilizado en la formación de hemoglobina, a razón de 10 mg. de Fe por 3 g. de hemoglobina. Cuando se da el hierro por vía bucal, se puede calcular la cantidad de hierro absorbido por la cantidad de hemoglobina formada. A estas ideas se oponen los estudios sobre la retención y utilización del Fe administrado por vía oral realizados por Fowler y Barer que demuestran que dando hierro y citrato de amonio por vía oral a pacientes con anemia hipocrómica se comprueba que el **32,6 %** del hierro administrado es retenido por el organismo y que sólo el **1,96 %** de la cantidad retenida es utilizada en la formación de hemoglobina. Se llega, pues, a una conclusión contraria a las ideas de Whipple, es decir, que no hay correlación entre el hierro retenido y el aumento de la hemoglobina.

Kelloy, Mettier y Purviance han encontrado que en el perro, después de la gastrectomía, la capacidad para producir hemoglobina está muy disminuída. En la rata pasa lo mismo y frecuentemente se produce una severa anemia microcítica e hipocrómica. Se han señalado estos tipos de anemia después de gastrectomías amplias en el hombre. Todos estos hechos muestran la importancia del funcionamiento normal del estómago en la absorción del Fe.

En estos últimos tiempos, se ha destacado la importancia **del cobre y de la clorofila como coadyuvantes del hierro en la elaboración de la hemoglobina**. Hart, en la rata, y Elden, en perros, demostraron experimentalmente que el cobre favorecía la regeneración de la hemoglobina. Waddelt mostró que la anemia de las ratas alimentadas con leche es refractaria a las sales de hierro, curando en cambio con la ingestión simultánea de hierro y de cobre. El cobre solo, sin embargo, no es tan eficaz en el tratamiento de las anemias hipocrómicas del hombre. Algunos autores piensan que el refuerzo de la acción antianémica de los preparados del hierro por la adición de huevos se deba al cobre que lleva este producto alimenticio. Recientes estudios experimentales y clínicos han venido nuevamente a comprobar que, en el tratamiento de las anemias graves hipocrómicas, la adición de caseinato de Cu, al hierro acelera mucho la curación.

Otro coadyuvante del hierro en la formación de la hemoglobina parece ser la **clorofila, pigmento** contenido en los vegetales verdes. Tanto la hemoglobina como la clorofila, en sus desdoblamientos y reducciones sucesivas, llevan a un mismo compuesto: el hemopirrol. Por lo tanto, la clorofila es portadora de materiales

útiles para la elaboración de la hemoglobina, Además, la clorofila contiene magnesio, que es un metal dotado de propiedades antianémicas. La clorofila es sólo útil en las anemias hipocrómicas por carencia de hierro. Este hecho nos hace ver la importancia de las legumbres verdes en la alimentación de estos anémicos.

¿Por qué mecanismos puede trastornarse el metabolismo del hierro y conducir a la génesis de anemias hipocrómicas? El balance negativo de hierro puede, en primer término, establecerse por pérdidas excesivas y no suficientemente compensadas, como sucede en las hemorragias crónicas a repetición que constituyen una expoliación incesante de este metal. En segundo término, por trastornos en la absorción. Ya hemos insistido sobre la importancia que tiene la acidez normal del medio gastroduodenal en la absorción del hierro. Se comprenderá que la supresión funcional de este elemento, como acontece en la aquilia o anaclorhidria gástrica, o la supresión orgánica del estómago (gastrectomía) pueda traer aparejados trastornos en la absorción del hierro originándose anemias hipocrómicas. Por otra parte, un aporte suficiente de hierro es necesario para obtener un balance normal. El régimen lácteo exclusivo, muy pobre en hierro, prolongado excesivamente, puede dar origen, en el niño, a anemias hipocrómicas. Por fin, en ciertos casos el hierro es absorbido pero no es utilizado por el organismo en la formación de la hemoglobina, en virtud de un trastorno interno cuya naturaleza nos es desconocida. En síntesis, el metabolismo del hierro puede estar perturbado por : **pérdidas excesivas de hierro, absorción insuficiente de hierro, aporte insuficiente de hierro, asimilación insuficiente del hierro absorbido.**

En general, estos factores por sí solos no conducen a la génesis de anemias graves. Es necesaria la cooperación de varios de ellos para que la anemia se produzca.

Caracteres hematológicos y clínicos generales de las anemias hipocrómicas.—Como ya hemos insistido, la cifra globular está en general poco descendida. En cambio la cantidad de hemoglobina disminuye en una proporción mayor, de lo que resulta que el valor globular esté muy por debajo de la unidad. En la sangre periférica predomina frecuentemente la microcitosis con anisocitosis y rarísimos glóbulos rojos con retículo gránulofilamentoso. La pobreza en hemoglobina explica que estos enfermos, a pesar de tener cifras globulares relativamente altas, experimenten molestias importantes tales como disnea, mareos, agotamiento, etc. Además, como la viscosidad sanguínea está disminuída, son frecuentes los síntomas vinculados a la hipoviscosidad sanguínea tales como los soplos anorgánicos intracardíacos y los soplos venosos

de las venas del cuello. Por otra parte, el color de la piel y de las mucosas es transparente, con reflejos verdosos.

En síntesis; anemia con gran descenso del valor globular, con microcitosis, con desproporción entre los síntomas de anemia muy marcados y la cifra globular poco descendida y con soplos cardío-arterio-venosos, son los caracteres fundamentales de las anemias con alteraciones predominantes en el metabolismo del hierro.

Tipos clínicos.—Dentro del grupo de las anemias hipocrómicas, conviene distinguir varios tipos clínicos bien caracterizados.

- 1º) La clorosis.
- 2º) La cloroanemia aquílica esencial.
- 3º) Las cloroanemias sintomáticas.

1º) *La clorosis.*—Se estudia con la denominación de clorosis un tipo de anemia hipocrómica especial, que aparece en el sexo femenino, especialmente en el período de la pubertad. Esta clorosis esencial verdadera hay que diferenciarla de las falsas clorosis, que son anemias hipocrómicas o cloroanemias sintomáticas de causas definidas.

En el cuadro clínico, además de los caracteres generales de las anemias hipocrómicas encontramos, como elementos más particulares a este tipo clínico, los trastornos digestivos y los trastornos genitales.

Las *molestias digestivas simulan*, en su iniciación, una dispepsia hiperesténica banal. Las jóvenes enfermas experimentan una sensación de quemadura, un gusto agrio, siendo su fórmula química habitual la hiperclorhidria. El apetito es muy caprichoso. La dispepsia de las cloróticas sólo cede al tratamiento racional a base de hierro, alimentación rica en carne, en legumbres verdes y en frutas crudas. La constipación es lo habitual.

El bazo se palpa en el 10 % de los casos.

En las etapas de mejoría del cuadro hematológico se produce un gran aumento en la cantidad de plaquetas, observándose a veces trombosis en los vasos del cerebro o de los miembros, complicación ésta que algunos relacionan con dicho aumento de plaquetas.

Las *molestias genitales* son constantes. Hay, en general, amenorrea, oligomenorrea y dismenorrea, coincidiendo a menudo con un cierto grado de infantilismo genital.

Hoy día, con el conocimiento más profundo de la higiene, la clorosis es una afección que tiende a desaparecer.

En la patogenia de la clorosis numerosas hipótesis se han hecho intervenir. Se ha considerado, sucesivamente, como una

degeneración orgánica por herencia tuberculosa o sifilítica, como una afección general comprendida entre las distrofias de la pubertad ; como una afección de origen **endócrino** (ovárico, tiroideo, etcétera).

A los trastornos en la secreción interna del ovario se les concede particular importancia en la génesis de la clorosis. Von **Noorden** piensa que la clorosis es la consecuencia de la insuficiencia ovárica, admitiendo que el ovario en condiciones normales pone en circulación sustancias **hormónicas** que estimulan la actividad de los órganos hematopoyéticos y la regeneración de la sangre. La carencia de estas sustancias produciría la clorosis. Pero la clorosis se diferencia bien de las anemias por insuficiencia medular y, además, reacciona electivamente al hierro. Por otra parte, la hipoplasia congénita del ovario y la castración artificial no producen la clorosis. Arcangeli y Villemín han hecho **intervenir**, en la génesis de la clorosis, una intoxicación provocada por lipoides hemolíticos formados en el cuerpo lúteo y eliminados insuficientemente con la **menstruación**. Si esto fuera cierto, todas las amenorreas se acompañarían de clorosis y bastaría la histerectomía para producir esta enfermedad, lo que no es exacto. Pendé ha hecho intervenir en la producción de la clorosis un desequilibrio hormonal entre las células intersticiales del ovario y las células foliculares. Expone su teoría en la siguiente forma: durante el período de maduración puberal del ovario se produce una neoformación de células intersticiales con hipersecreción hormonal ; este exceso de hormonas segregado por las células intersticiales se utiliza, no sólo para el desarrollo de los caracteres sexuales pu'berales, sino también es utilizado por los folículos **ováricos** para la maduración de los óvulos que dichos folículos contienen. Si por cualquier causa los folículos no utilizan las hormonas intersticiales o estas hormonas son producidas en exceso, resulta el cuadro del hiperhormonismo ovárico intersticial, cuyos síntomas son idénticos a los de la clorosis.

La clorosis verdadera constitucional sería, pues, un síndrome que no obedecería a un hipoovarismo total (von **Noorden**) ni a un hiperovarismo luteínico (Arcangeli) sino a un desequilibrio funcional ovárico, caracterizado por fenómenos de hipoovarismo folicular con hiperovarismo intersticial. El hiperovarismo intersticial explica, en ciertas cloróticas, síntomas de hipersexualismo con pubertad precoz. Nos explica también las relaciones tan frecuentes de la tuberculosis con la clorosis, pues se sabe que las toxinas tuberculosas estimulan a las células intersticiales ováricas e inhiben la maduración folicular. En el hombre puede pasar lo mismo y un hiperfuncionamiento de las células intersticiales del testículo coincidiendo con una hipofunción de las células germi-

nativas, explica ciertos casos de *clorosis masculina*. El hiperovario intersticial, combinado al hipohormonismo folicular que se observa al instalarse la menopausia nos explica ciertos casos de ***clorosis tardía de la edad crítica***.

Existen casos de clorosis frusta en los que dominan los síntomas de un síndrome frusto de Basedow y que han sido estudiados con el nombre de ***clorosis tiroideas***. Según Pende y D'Alessandro existirían algunas hormonas ováricas de origen intersticial y algunos lipoides tiroideos que actuarían como sustancias desasimiladoras de la hemoglobina, mientras que el bazo tendría una acción opuesta, favoreciendo la síntesis de la hemoglobina (Asher), lo que explicaría el desarrollo de la clorosis en los animales jóvenes después de la esplenectomía.

El hierro, administrado con fines terapéuticos, mejora la clorosis estimulando la secreción lipóide suprarrenal e inhibiendo las secreciones excesivas del ovario y del tiroides.

2º) *Cloroanemia aquílica*.—Con el nombre de cloroanemia aquílica se estudia un tipo especial de anemia hipocrómica que aparece unida a una aquilia gástrica o, por lo menos, a una hipoclorhidria intensa; que adopta una marcha progresiva; que aparece independientemente de toda etiología definida y que obedece a la terapéutica por el hierro. Se le designa también, teniendo en cuenta algunos de sus caracteres, con los nombres de “anemia hipocrómica **idiopática**”, “anemia microcítica”, “anemia hipocrómica **gastrógena**”, etc.

Tiene los síntomas clínicos y hematológicos generales de las anemias hipocrómicas. Se encuentra en ambos sexos (parece que un poco más frecuentemente en la mujer) y a cualquier edad.

Los **trastornos digestivos** presentan algunos aspectos especiales. En general existe una aquilia gástrica total o, por lo menos, una aclorhidria o una hipoclorhidria muy marcadas. La mucosa gástrica está atrofiada, presentando al gastroscopio un aspecto de atrofia homogénea, sin las placas anacaradas que caracterizan a la atrofia de la mucosa gástrica de la anemia hiperocrómica de Biermer. En relación con la aquilia gástrica los enfermos se quejan, en general, de síntomas de dispepsia hiposténica, caracterizada por pesadez post-prandial precoz, anorexia, digestiones difíciles, etc. Esta dispepsia hiposténica se opone a la dispepsia hiperesténica de la clorosis esencial. La mucosa lingual presenta alteraciones inflamatorias, aparece exangüe, irritable, con tendencia a la atrofia; acusando el enfermo sensaciones de ardor o quemadura. Frecuentemente, estas alteraciones de la mucosa lingual se extienden a las mucosas buco-faríngea y laríngea, dando origen a disfagia y ronquera. Estas lesiones de la mucosa buco-faríngeo-

laríngea que se encuentran en las anemias hipocrómicas aquílicas, constituyen, para algunos autores, estados precancerosos, puesto que pueden dar con alguna frecuencia origen a neoplasmas. La asociación de disfagia, anemia hipocrómica y aclorhidria constituye el *síndrome de Plummer-Vinson*. Los tegumentos son frágiles, especialmente a nivel de las extremidades de los dedos, apareciendo con facilidad excoriados y dolorosos así como también las comisuras labiales. Las uñas son secas y quebradizas, excavándose en la parte media en forma de cuchara. Sólo excepcionalmente, el bazo está aumentado de volumen y esta *esplenomegalia*, cuando, existe, regresa con la administración de hierro. Con frecuencia se observan trastornos genitales (amenorrea, oligomenorrea, abortos, etc.). Los síntomas neurológicos que pueden existir nunca alcanzan la magnitud que se observa en la anemia perniciosa de Biermer. En ciertos casos se producen brotes téricos.

En el *estudio hematológico* se encuentran los caracteres generales de las anemias, sobre los que ya hemos insistido. Anemia, con descenso marcado de la hemoglobina, es decir, hipocrómica, con valor globular muy descendido. Predominan los glóbulos rojos pequeños (microcitosis), discreta anisocitosis, algunos eritroblastos y pocos hematíes gránulofilamentosos. En la fórmula blanca hay, en general, leucopenia con linfocitosis relativa pero, en casos raros, se puede ver una discreta leucocitosis con polinucleosis. El número de plaquetas es normal, lo mismo que la resistencia globular y no hay ningún indicio que nos demuestre la existencia de un proceso de hemólisis exagerada.

El *mielograma* nos muestra, en muchos casos, una intensa reacción eritroblástica que nos permite separar este tipo de anemia de la anemia aplástica. No existen megalo'blastos.

La evolución es a la larga maligna, por la continuidad del proceso. En esta evolución progresiva y lenta se observan algunas atenuaciones y períodos de descanso.

El *diagnóstico* se establecerá por los caracteres positivos. Sus síntomas hematológicos la diferencian esencialmente de la enfermedad de Biermer con la que guarda alguna semejanza clínica, por la glositis, la aquilia, etc. Será fácilmente diferenciada de la clorosis, cada vez más rara. Es necesario, frente a una cloroanemia descartar todas las anemias hipocrómicas microcíticas secundarias a hemorragias repetidas (hemorroides, ulcus gastroduodenal, etc.), infecciones, intoxicaciones, neoplasmas, etc. que pueden mejorar suprimiendo la causa. Los resultados del hemograma y, en casos de duda, del mielograma, diferencian bien esta anemia de la anemia aplástica.

Patogenia.-La cloroanemia aquílica, si bien es diferente de la anemia perniciosa, guarda con ésta estrechas relaciones. En efecto, Naegeli, Gram, etc., han visto la transformación de una modalidad de anemia en la otra. Por otra parte, se han señalado casos, en una misma familia, de coexistencia de cloroanemias aquílicas con anemias perniciosas. Después de las gastrectomías, si bien en general aparecen anemias hipocrómicas, pueden observarse anemias perniciosas. Lo mismo pasa en los síndromes anémicos que pueden observarse en el embarazo, 'cáncer de estómago, etcétera. Pero, si existen relaciones indudables, estas semejanzas no **condicen** identidad fisiopatológica, ya que la administración del principio antianémico (hígado, mucosa de estómago, etc.) tan eficaz en las anemias hipercrómicas perniciosas, es ineficaz en la cloroanemia aquílica primitiva. En este último tipo de anemia la terapéutica eficaz, en realidad, la constituye la administración de hierro. Este hecho lleva, a la mayoría de los autores, a admitir que la cloroanemia aquílica aparece vinculada a un trastorno en el metabolismo del hierro. Hemos visto la importancia que tiene la acidez del contenido gastroduodenal en la absorción del hierro; también hemos visto que clínica y experimentalmente se ha observado la producción de anemias hipocrómicas después de gastrectomías, pero es muy difícil deducir de estos hechos que todo el proceso radique en una carencia de hierro por falta de absorción de este metal, consecutiva a la aclorhidria. Por otra parte, existen numerosos casos de aquilia que no dan anemias hipocrómicas y otros que se acompañan de anemias hipercrómicas. Además, la anemia hipocrómica consecutiva a la gastrectomía, dista mucho de ser constante. Ya hemos mencionado estudios de Fowler y **Barer**; estos autores, administrando citrato de amonio asociado al hierro, observaron que el hierro se absorbía en forma independiente de la acidez del jugo gástrico y que no existe una relación estricta entre la cantidad de hierro absorbido y la cantidad de hemoglobina formada, ya que del hierro administrado se puede llegar a absorber el **32,6 %** y sólo el **1,96 %** de esta cantidad es utilizado en la formación de hemoglobina. Vemos, pues, que además del trastorno en la absorción del hierro, debe existir un trastorno más o menos manifiesto en la utilización del hierro absorbido. Hemos insistido, al hablar de la clorosis, que el hierro absorbido estimula a ciertas hormonas de origen suprarrenal que favorecen la síntesis de la hemoglobina inhibiendo a otras de origen ovárico y tiroideo que favorecen su **destrucción**. Toda causa que facilite las pérdidas de hierro agrava las cloroanemias y, en ese sentido, actúan las hemorragias, la menstruación, etc., cuya supresión puede mejorar el cuadro hemático. En la misma forma actúa el embarazo.

Es interesante recordar que el jugo gástrico de los enfermos con anemia hipocrómica y aclorhidria contiene factor intrínseco (Castle) .

3º) *Cloroanemias sintomáticas*.—Toda causa que provoque una exfoliación prolongada de hierro es capaz de conducir a la génesis de una anemia hipocrómica sintomática. Actúan por ese mecanismo las **hemorragias**, no las grandes sino, más bien, las pequeñas hemorragias persistentes y repetidas, que muchas veces son ocultas y es necesario buscar. Dentro de este grupo tenemos las anemias hipocrómicas que acompañan a veces a las úlceras gastroduodenales, a las hemorroides que sangran, a las colitis ulcerosas a las metropatías hemorrágicas, a los cánceres de las superficies mucosas (tubo digestivo, sistema pielorenal, etc.). Por un mecanismo similar actúa el embarazo. Hemos ya mencionado que en el *curso del embarazo* pueden presentarse síndromes anémicos y hemos ya estudiado un tipo muy excepcional que es la anemia perniciosa por carencia de principio antianémico que cede a la hepatoterapia. Pero, en general, en el curso del embarazo se observan anemias hipocrómicas que obedecen en forma predominante a trastornos en el metabolismo del hierro. El feto antes de nacer almacena hierro en su hígado, extrayéndolo del organismo materno, al que empobrece en este metal. Actúa a la manera de una hemorragia interna persistente. Si la cantidad de hierro ingerida por la madre es escasa y si existen perturbaciones en la absorción (aquilia o aclorhidria preexistente o secundaria al embarazo), o si el organismo materno tiene una predisposición constitucional que dificulte la asimilación del hierro (familias de anémicos), se producirá la anemia hipocrómica por carencia de hierro.

En conexión con la anemia hipocrómica del embarazo, esta la cloroanemia **o anemia hipocrómica del lactante**, alimentado en forma prolongada exclusivamente a pecho. La leche materna, como se sabe, es muy pobre en hierro y tanto más cuanto más agotadas están las reservas maternas. El niño consume la reserva de hierro de su hígado y luego aparece el cuadro de anemia hipocrómica. Basta dar una alimentación rica en hierro o asociar éste al régimen lácteo para que desaparezca la anemia.

Es necesario considerar también el grupo de **anemias hipocrómicas consecutivas a infecciones e intoxicaciones**. A veces la tifoidea, la endocarditis lenta o bien infecciones focales más o menos latentes (sinusitis crónicas, amigdalitis, colecistitis, prostatitis, etc.) pueden dar origen a este tipo de anemia. Es necesario, pues, frente a una anemia hipocrómica, descartar la existencia de un estado infeccioso productor de la misma. La tuberculosis

y la sífilis pueden dar también origen a estos tipos de anemia. Las **intoxicaciones** pueden ser la causa de síndromes cloroanémicos. Una intoxicación que los produce con frecuencia es la insuficiencia renal, especialmente en el tipo bríhtico pálido, hipertendido y azoémico. Cuando la anemia hipocrómica es muy marcada da origen al llamado clorobrightismo de Dieulafoy. Se han señalado también anemias hipocrómicas en un conjunto variado de enfermedades: enfermedad de Addison, de Recklinghausen, de Paget, etcétera.

Las cloroanemias sintomáticas pueden mejorar y desaparecer suprimiendo la causa original.

Como medicación sintomática habrá que agregar las medidas higiénicas generales y la administración de hierro.

Tratamiento general de las anemias hipocrómicas

Los diversos tipos clínicos de anemia hipocrómica requieren, además de las medidas terapéuticas un poco especiales a cada uno de ellos, una terapéutica básica, de fondo, que es la **administración de hierro**. Este hierro, para que tenga una actividad máxima, es necesario que sea administrado en ciertas condiciones de composición química y además asociado a otros medicamentos. Por fin, existe todo un conjunto de medicamentos accesorios que en ciertos casos sirven de complemento a las terapéuticas anteriores.

Distinguiremos, pues :

Terapéutica fisiopatológica fundamental: administración de hierro.

Terapéutica coadyuvante o complementaria: el cobre y la clorofila.

Terapéutica accesoria.

Terapéutica fisiopatológica fundamental: administración de hierro.-El hierro puede administrarse bajo dos formas: soluble e insoluble. Entre las **formas insolubles**, las más utilizadas son el **protoxalato de Fe.** a la dosis de 0g.10 o 0g.40 por día; el **lactato de Fe.** y el **subcarbonato de hierro** a las mismas dosis. En general, en las anemias hipocrómicas hay que dar dosis más intensas que estas dosis clásicas. Una forma muy útil de administrarlo es dar **óxido de Fe. finamente pulverizado y reducido**, a la dosis de 0g.50 por vez, llegando a dar en el día de 3 a 6 gramos. Esta forma es muy eficaz pero puede dar eructaciones desagradables. También se utilizan las **pildoras Blaud**, que contienen sulfato ferroso, carbonato de potasio y goma arábica. Cada una pesa 0g.40. Las

píldoras de Vallet contienen sulfato ferroso, goma arábica y carbonato de sodio, dosificadas cada una a 0g.20 y se dan de 2 a 10 por día.

Entre las *formas solubles*, las más usadas son el *protocloruro* y el *protoyoduro de hierro*, a las dosis de 0g.10 a 0g.40 por día, en píldoras o en jarabe. El tartrato férrico potásico puede darse a dosis más considerables, hasta 2 g. por día. El hierro puede darse en inyecciones subcutáneas en forma de *cacodilato de Fe.* o de *citrato de Fe. amoniacal*, a la dosis de 0g.20 a 0g.30 por día. El inconveniente de estas inyecciones es que son dolorosas. Existen numerosos preparados comerciales en forma de jarabe que contienen hierro orgánico, bajo la forma de peptonato de Fe., hemoglobina, etc. Como el Fe. se absorbe en el duodeno y primeras porciones del yeyuno, en forma de hierro ionizado, parece que los preparados más activos son los de hierro reducido o de sales ferrosas. Las sales de hierro son activas pero su administración a dosis altas puede presentar varias dificultades que hay que subsanar. En primer lugar el hierro es más fácilmente absorbido y produce menos trastornos digestivos cuando se le da en forma concomitante con el *ácido clorhídrico*, especialmente cuando hay aquilia gástrica. Con la medicación ácida, el hierro se transforma en una sal soluble mucho más absorbible. Denigès, aconseja proceder en la siguiente forma para administrar el ácido clorhídrico : se hace una solución al centésimo de ácido clorhídrico oficial, se toman de 30 a 40 C.C. de esta solución y se mezclan con 100 C.C. de leche hervida fría y esta mezcla es tomada en dos veces en las dos principales comidas del día. En esta forma, se administran cada vez 3 a 4 gotas de la solución oficial de ácido clorhídrico. Otro inconveniente del tratamiento ferruginoso es que provoca constipación, de ahí que el hierro se prescriba asociado al ruibarbo. Por fin, parece que el hierro puede producir exacerbaciones en focos tuberculosos por lo que su empleo debe ser cuidadoso en los tuberculosos latentes. Además, conviene agregar en el tratamiento de las anemias hipocrómicas una alimentación rica en hierro: hígado, carne, lentejas, arvejas, espinacas, huevos, etc.

Terapéutica complementaria o coadyuvante.-La *clorofila* y el *cobre* constituyen dos medicamentos coadyuvantes en el tratamiento de las anemias hipocrómicas. En la parte referente a la *clorofila* aun no se han logrado preparaciones especiales, concretándose a la administración de legumbres verdes en abundancia. El *cobre* puede administrarse en la forma de sulfato de cobre o de caseinato de cobre asociados al hierro, a la dosis de 3 a 6 miligramos por día. En inyecciones, por vía intramuscular o intravenosa, se puede utilizar el morruato cúprico coloidal.

Terapéutica accesoria.—La hepatoterapia, los preparados gástricos, las vitaminas, el aire, la luz, el sol, etc., constituyen una terapéutica accesoria que puede resultar de alguna eficacia en su calidad de terapéutica asociada a la medicación férrica fundamental.

2º) **Anemias por carencia' del principio antianémico.**

Para poder comprender la fisiopatología de las anemias debidas a la carencia del principio, antianémico, es necesario hacer algunas consideraciones previas sobre la eritropoyesis normal, los factores que la condicionan, sus desviaciones patológicas cuando se produce la carencia del principio antianémico y precisar algunos conceptos fundamentales acerca del principio antianémico, su formación y su efecto sobre la hematopoyesis.

En condiciones normales, no existen megaloblastos en la médula ósea y los glóbulos rojos se forman a partir de los eritroblastos. En ciertos estados patológicos, como, por ejemplo, en la anemia perniciosa, en la médula ósea se encuentran eritroblastos y megaloblastos, siendo la presencia de estos últimos un hecho fundamental. Por lo tanto, en la anemia perniciosa coexisten dos tipos de eritropoyesis : la eritroblástica y la megaloblástica. Ninguna terapéutica conseguía modificar este tipo de eritropoyesis megaloblástica hasta que en 1926 Minot y Murphy hicieron un descubrimiento trascendental : la administración de hígado producía la desaparición de la eritropoyesis megaloblástica, siendo sustituida por la eritropoyesis eritroblástica. De esta observación surgió la idea de que la transformación megaloblástica se debía a la carencia de un principio que estaba contenido en el hígado.

En 1929, Castle y sus colaboradores, observaron que si se da jugo gástrico normal por vía oral a un enfermo de anemia perniciosa, su efecto es nulo; también observaron que si se administraba carne de buey tampoco se producía mejoría alguna; en cambio, si se hacía incubar "in vitro" una mezcla de jugo gástrico normal y carne de buey, la ingestión de la misma producía un efecto francamente favorable, semejante al obtenido por la ingestión de hígado fresco. Esto parecía indicar que de la interacción de un factor alimenticio con la secreción gástrica normal surgía un nuevo principio que luego era almacenado en el hígado.

El mismo efecto antipernicioso se lograba por la ingestión de hígado fresco o del producto de interacción del factor alimenticio con el factor gástrico. Se dió entonces un nombre a cada uno de estos elementos de acción biológica tan importante: se llamó **factor extrínseco** al contenido en la alimentación, **factor intrínseco** al contenido en la secreción gástrica normal y **principio an-**

tianémico a la resultante de la interacción de los dos factores citados, el cual sería absorbido por el intestino y almacenado en el hígado para ser luego distribuido por éste de acuerdo a las necesidades de la hematopoyesis. Esta hipótesis ha sido confirmada por numerosas experiencias que han permitido llegar a las conclusiones que indicaremos a continuación.

1º) El *factor extrínseco* es aportado por la alimentación, habiéndose demostrado que está presente en la carne de vaca, huevos, semilla de trigo y autolizado de levadura de cerveza; es un elemento que se encuentra en las mismas fuentes que contienen las vitaminas del complejo B₂, pero se sabe que no es ninguna de las vitaminas del grupo B conocidas y aisladas hasta el presente; es termoestable y su composición química es desconocida.

2º) El *factor intrínseco* : es segregado por la mucosa del estómago, especialmente por la región del fondo; no se ha podido identificar con ninguno de los componentes del jugo gástrico normal, habiéndose demostrado que no es el ácido clorhídrico, la *pepina* ni la lipasa; es termolábil y está ausente en la secreción gástrica de los enfermos de anemia perniciosa.

3º) El *principio antianémico*: resulta de la interacción del factor extrínseco con el factor intrínseco, es absorbido por el intestino y almacenado por el hígado. No se ha podido aislar al estado de pureza y por tanto su identificación es imposible por las técnicas del análisis químico; se investiga su presencia y se mide su actividad por medio de pruebas biológicas; estas pruebas biológicas consisten en apreciar su efecto antipernicioso. Es, por tanto, **necesario** disponer de un enfermo con anemia perniciosa, hacerle un examen completo de sangre y luego administrarle los preparados en los que deseamos investigar si existe el principio antianémico : cuando dichos preparados contienen principio antianémico el enfermo mejora, aumentan los glóbulos rojos, se produce un pasaje de numerosos reticulocitos a la sangre periférica, los megaloblastos disminuyen y finalmente desaparecen ; cuando no está presente el principio antianémico el enfermo no experimenta ninguna mejoría y el estado sanguíneo permanece invariable. No ha sido posible utilizar animales de laboratorio en esta prueba biológica porque en éstos no existe la anemia perniciosa espontánea y no se ha logrado tampoco provocarla experimentalmente. Es muy importante recordar que la carencia del principio antianémico se traduce por una alteración profunda de la eritropoyesis la cual, en vez de hacerse a partir del eritroblasto, se hace siguiendo la serie megaloblástica. Cuando se corrige la carencia

por la administración del principio antianémico la eritropoyesis se hace nuevamente a partir de los eritroblastos. Si se administra principio antianémico a un sujeto normal no se observa ningún efecto.

De estas consideraciones surge otro concepto fundamental : el principio antianémico no es un excitante de la eritropoyesis, sino un factor nutritivo imprescindible para que ésta se haga siguiendo la serie del eritroblasto. Dijimos que el principio **antianémico** se almacena en el hígado; los extractos alcohólicos de este órgano lo contienen en gran cantidad y se usan para el tratamiento de la anemia perniciosa. Se han logrado extractos de gran poder antipernicioso, pero se ha observado que cuando el grado de purificación sobrepasa ciertos límites el efecto antipernicioso va disminuyendo. De estas observaciones ha surgido el concepto de que el principio antianémico no es "una" sustancia, sino que se trataría de "varias" sustancias asociadas, capaces de reforzarse mutuamente en su acción. Habría un factor primario y factores accesorios entre los cuales se ha logrado identificar a la tirosina, el triptófano, la guanosina, un péptido y la uropterina.

Cuando! nos encontramos, *frente a un síndrome de carencia de principio antianémico* debemos resolver el problema patogénico del trastorno, es decir, debemos averiguar si el déficit se debe a una falta de aporte alimenticio de factor extrínseco o a la ausencia de factor intrínseco; e investigar si hay trastornos en la absorción intestinal o alteraciones graves del hígado.

1º) *Investigación del factor extrínseco en una dieta alimenticia*: como no se conoce la composición química de este factor es necesario recurrir al "test" biológico, para lo cual se hace actuar una secreción gástrica normal sobre los alimentos motivo de estudio; si la mezcla carece de efecto antipernicioso, se deduce que la alimentación no contiene factor extrínseco en cantidad suficiente.

2º) *Investigación del factor intrínseco en la secreción gástrica*: por las mismas razones que en el caso anterior es necesario recurrir a una experiencia similar en la cual se estudiará el efecto antipernicioso de una mezcla de la secreción gástrica en estudio con sustancias ricas en factor extrínseco; si la mezcla carece de efecto antipernicioso se deduce que la secreción gástrica no contiene factor intrínseco en cantidad suficiente.

3º) *Investigación de la absorción intestinal*: se dice que hay incapacidad para absorber el principio antianémico cuando la administración de este principio por vía oral es ineficaz; la contraprueba se obtiene introduciendo el principio antianémico por vía

parenteral, es decir, eludiendo la vía intestinal y observando entonces una respuesta franca a la medicación.

Hay un capítulo en estudio y es el que se refiere a la producción, de síndromes de carencia de principio antianémico por alteraciones del hígado, el cual sería incapaz de almacenar y quizás de terminar la elaboración del principio antianémico. También habría casos en los cuales se desarrollaría una anemia macrocítica hiperocrómica debida a una incapacidad de la médula ósea para utilizar el principio antianémico.

Después de haber adquirido estas nociones generales sobre la formación del principio antipernicioso y sus posibles desviaciones patológicas, estamos en condiciones de abordar el estudio de los principales tipos de anemias megaloblásticas originadas por una carencia de dichos elementos. Estudiaremos en primer término la anemia perniciosa, que se produce por falta de la secreción del factor intrínseco del estómago. Respecto a las anemias por carencia de factor extrínseco, solamente recordaremos que, en general, son cuadros policarenciales, que se ven con más frecuencia en los climas cálidos y que van acompañados de estados digestivos que favorecen la producción de estos tipos de anemia. Los síndromes megaloblásticos por falta de absorción intestinal, en general se acompañan de trastornos importantes en el tránsito intestinal y quizás de alteraciones funcionales de la mucosa intestinal en lo que al metabolismo del principio antianémico se refiere. Experiencias de Formijne indican que es posible que el principio antianémico recién se constituya cuando el producto de interacción de los factores extrínseco e intrínseco atraviesa la mucosa intestinal.

Anemia perniciosa de Addison-Biermer

Definición. - La anemia perniciosa es un tipo de anemia megaloblástica hiperocrómica, con leucopenia y plaquetopenia, acompañada en general de síntomas digestivos y neurológicos, cuya etiología es desconocida, pero en cuyo mecanismo fisiopatológico interviene principalmente una carencia de principio antianémico, debida a falta de factor intrínseco.

Fué reconocida clínicamente por Addison en 1849 y veinte años más tarde, Biermer profundizó su estudio y la llamó perniciosa en virtud de su evolución que, en aquella época, era inexorablemente fatal. Actualmente se la denomina enfermedad de Biermer o de Addison-Biermer y algunos autores modernos consideran que debe suprimirse el nombre de perniciosa, puesto que su pronóstico se ha modificado por la eficacia de la hepatoterapia,

Frecuencia.—Es una enfermedad del adulto, rara antes de los 30 años, excepcional en el niño, frecuente entre los 40 y los 55 años y en el viejo.

Estudio clínico.—El comienzo es en general solapado, manifestándose por síntomas tales como decaimiento físico, astenia progresiva, palidez, malestar gástrico, trastornos intestinales, sensación dolorosa en la boca y en la lengua y fenómenos parestésicos en las extremidades.

Al examen clínico encontramos tres grandes grupos de síntomas : síntomas hematológicos, síntomas digestivas y síntomas neurológicos.

Síntomas hematológicos.—Están integrados por los elementos comunes del cuadro clínico de las anemias, que ya hemos estudiado, y algunos síntomas especiales que pueden orientar nuestro diagnóstico hacia la anemia perniciosa. Entre los síntomas comunes del síndrome anémico general, merece destacarse que la palidez de la piel y mucosas es de un tinte especial, que varía del marfil viejo al amarillo limón. La anemia puede ser muy intensa, en las vecindades del millón de glóbulos rojos por mm³. a pesar de lo cual muchas veces los enfermos la toleran relativamente bien, pudiendo ir a la consulta por sus propios medios, lo que no sucede, a igualdad de cifras globulares, con otros tipos de anemia. El examen hematológico nos revela, como luego veremos, una anemia megaloblástica hiperocrómica, con leucopenia y plaquetopenia. Hay aumento de la bilirrubina indirecta en la sangre, lo que explica el color amarillo intenso que puede presentar el suero de estos enfermos, así como el tinte icterico de la piel y las mucosas, el aumento del 'bilinógeno fecal y de la urobilina en la orina. Hay un tipo especial caracterizado por la intensidad de la hemólisis y la esplenomegalia, a veces dolorosa, que ha sido descrito con la denominación de anemia perniciosa esplenomegálica y que corresponde a las llamadas esplenomegalias hemolíticas perniciosiformes o anemia esplénica del tipo Striimpell-Bignami. Tam'bién destacamos al hacer el estudio clínico general de los síndromes anémicos, que las hemorragias retinianas, las petequias y la conservación del panículo adiposo, si bien eran signos que podían verse en cualquier tipo de anemia, eran más frecuentes en la anemia perniciosa.

El *cuadro hematológico* es característico, estando constituido por una anemia megaloblástica hiperocrómica, con leucopenia, plaquetopenia y disminución de los reticulocitos, salvo en los períodos de remisión. En la serie *roja* se observa una marcada anisocitosis con poiquilocitosis, policromatofilia, granulaciones basófilas, cuerpos de Jolly y anillos de Cabot, megalocitos y megaloblastos. En la serie *blanca* hay leucopenia con linfocitosis relativa, pudiéndose



Fig. 22.

El promegaloblasto. Es la célula más joven de la serie megaloblástica. Posee un citoplasma basófilo y un núcleo provisto de numerosos nucleólos. (Mielograma por punción esternal.)

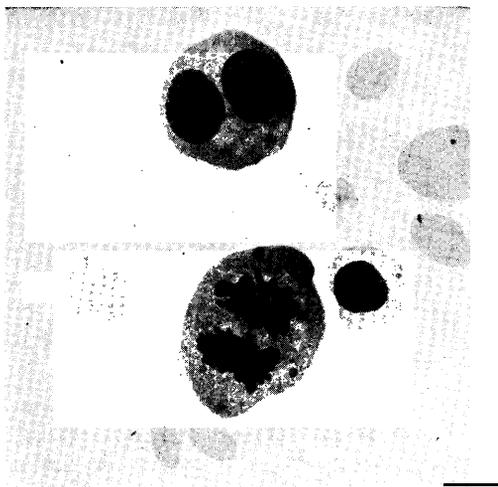


Fig. 23.

El promegaloblasto da origen a los demás elementos de la serie megaloblástica. Se observa un megaloblasto basófilo en mitosis, un megaloblasto policromatófilo con dos núcleos, un ortocromático con núcleo picnótico y finalmente megalocitos y glóbulos rojos. (Mielograma por punción esternal.)

observar monocitos con irregularidades en el núcleo y a veces reacción mielocitaria. Las **plaquetas** están disminuidas.

El **mielograma** presenta una intensa reacción megaloblástica, observándose megaloblastos en todos los grados de maduración. Esta riqueza en megaloblastos facilita el diagnóstico de aquellos casos en los que la sangre periférica es pobre en megaloblastos típicos; basta entonces hacer una simple punción esternal para

Fig. 24.

La sangre periférica en la anemia perniciosa. Se observa un megalo-
blasto policromatófilo.



Fig. 25.

Megaloblasto basófilo en
mitosis. (Punción esternal.)



aclarar el diagnóstico. Coexistiendo con la eritropoyesis megaloblástica se observa la eritropoyesis normoblástica del adulto normal y los elementos jóvenes de la serie granulosa, siendo frecuente el hallazgo de mielocitos y metamielocitos de gran tamaño,

El hepatograma y el esplenograma presentan la típica reacción megaloblástica observándose además una reacción mieloide de intensidad variable.

En sin-tesis: el elemento característico, el megaloblasto, se observa en la sangre circulante y en mayor cantidad en todos los órganos hematopoyéticos, donde puede ser fácilmente encontrado por medio de la punción diagnóstica.

Síntomas digestivos.-Uno de los más importantes y frecuentes es la llamada glositis dolorosa de Hunter, que se caracteriza en un primer período agudo, por tumefacción y enrojecimiento de la mucosa lingual en la que se pueden formar vesículas y flictenas y en un segundo período o estado definitivo por un alisamiento de la superficie lingual debido a la pérdida de los relieves papilares por atrofia de la mucosa. La glositis se presenta en un 78 % de los casos y experimenta remisiones con el tratamiento. Se han señalado alteraciones de la mucosa bucal, nasal y esofágica. Las alteraciones linguales son más frecuentes en la punta y en los



Fig. 26.

Megaloblasto ortocromático en mitosis. (Punción esternal.)

bordes desde donde se extienden al resto de la mucosa. Este tipo de glositis atrófica no es patognomónico de la anemia perniciosa, pudiendo verse en el sprue, la pelagra, el carcinoma gástrico, la diarrea crónica y la cloroanemia aquífica.

La anemia perniciosa, desde su comienzo, se acompaña de molestias gástricas. El apetito se hace escaso o nulo y pueden sobrevenir diarrea y vómitos, pudiendo los trastornos dispépticos preceder en un largo tiempo a los primeros síntomas hematológicos de la enfermedad.

La aclorhidria es un signo precoz y constante siendo total y completa, ya que ni aun la inyección de histamina es capaz de provocar la secreción de ácido clorhídrico.

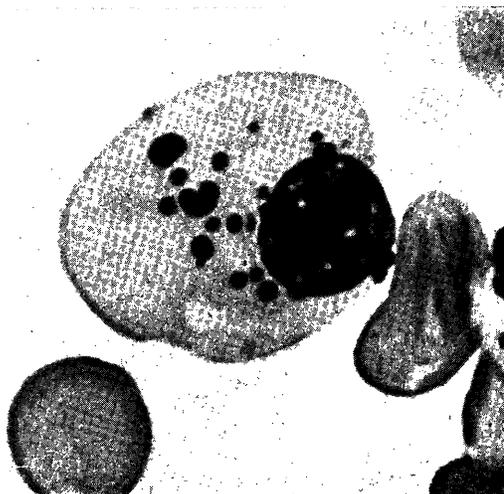
Fig. 27.

Megaloblasto en mitosis.
(Punción esternal.)



Fig. 28.

Megaloblasto ortocromático
con numerosos restos nucleares.
(Punción esternal.)



En los casos avanzados se comprueba histológicamente la existencia de una gastritis atrófica. La gastroscopia ha permitido observar, en los casos habituales, una gastritis difusa, con placas nacaradas, diferente de las gastritis atróficas de las cloroanemias. Cuando la anemia mejora con la hepatoterapia la mucosa tiende a recobrar su aspecto normal. En algunos casos se ha señalado la existencia de un verdadero cáncer gástrico coexistiendo con una anemia perniciosa.

Síntomas neurológicos.-Los síntomas neurológicos son muy importantes y, asociándose al síndrome anémico, dan origen a los *síndromes neuroanémicos*. Con respecto a la fecha de aparición de los síntomas neurológicos en relación con la anemia, varias eventualidades son posibles: o bien la anemia precede a los síntomas nerviosos que vienen a complicarla y a agravarla o bien la anemia ha retrocedido por el tratamiento y aparecen recién entonces los síntomas neurológicos. En fin, las molestias nerviosas pueden preceder al *síndrome* anémico.

En general, los síntomas neurológicos traducen una lesión medular (síndromes médulo-anémicos), pero puede tratarse también de síntomas encefálicos o *polineuríticos*, de los que hemos publicado dos observaciones. Entre los síndromes médulo-anémicos, el más conocido es el que resulta de una esclerosis combinada de las fibras largas de los cordones posteriores con las vías *piramida-*



Fig. 29.

Megaloblasto de gran tamaño con una masa nuclear principal y dos accesorias. (Punción esternal.)

les y las vías cerebelosas. La alteración de las vías piramidales se traduce clínicamente por un estado *parético* con signo de *Babinski*. La alteración de los cordones posteriores y de las vías cerebelosas da trastornos en la coordinación de los movimientos con una mezcla de *ataxia tabética* y de incoordinación cerebelosa. El estado de los reflejos es variable ya que las lesiones piramidales tienden a exaltarlos y las lesiones de los cordones posteriores a abolirlos.

Las molestias sensitivas consisten en disestesias, dolores, *aboli-*
ción de la sensibilidad vibratoria. Las molestias de la sensibilidad superficial son muy discretas. Si las lesiones predominan en las vías de la sensibilidad profunda y en las vías cerebelosas,

Fig. 30.
Megaloblasto ortocromático típico.
(Punción esternal.)

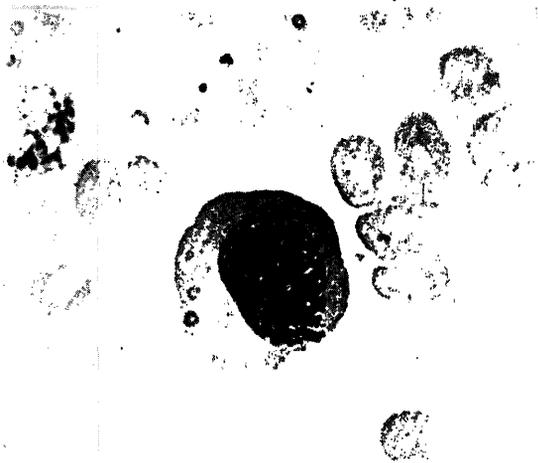
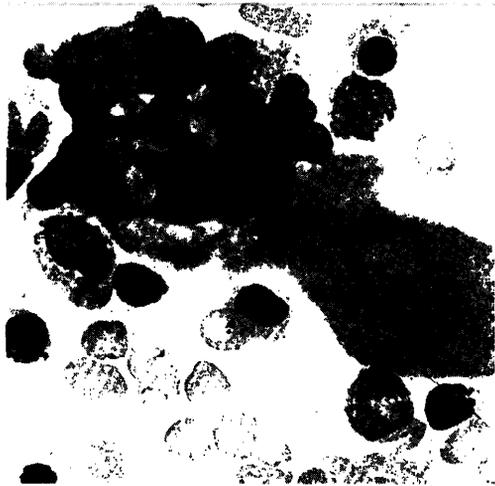


Fig. 31.
Megacariocito gigante observado
en el curso del tratamiento de
un caso de anemia perniciosa.
(Punción esternal.)



el 'enfermo tendrá preferentemente una marcha ataxocerebelosa, arreflexia tendinosa, dolores y trastornos de la sensibilidad profunda. Este conjunto constituye el síndrome de Lichtheim. Si **priman** los trastornos de las vías piramidales tendremos la forma paralítica o síndrome de Risien-Russel, Batten y Collier. También pueden observarse síndromes psicoanémicos que se manifiestan por cuadros de excitación o de depresión. Es interesante recordar

que por lo menos el 25 % de los casos se manifiesta por síntomas neurológicos, especialmente en los viejos (Castle) .

Mayer, Burton y Sturgis, consideran que los síntomas neurológicos se deben a la carencia de un factor desconocido y no necesario para la hematopoyesis y consideran que siendo la aclorhidria constante en la anemia perniciosa, es posible que de esta circunstancia resulte una disminución en la absorción de ciertas vitaminas. Consideran que no puede excluirse la posibilidad de que la falta de ácido clorhídrico haga que la riboflavina y el ácido pantoténico sean menos absorbidos y que los trastornos neurológicos de los enfermos con anemia perniciosa resulten de una avitaminosis prolongada durante un largo período.

Evolución.-La evolución de la anemia perniciosa ha cambiado fundamentalmente con el advenimiento de la hepatoterapia:

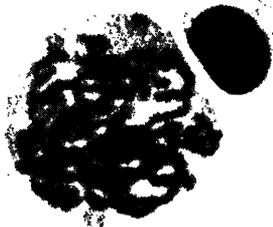


Fig. 32.

Megaloblasto en mitosis observado en el hígado. (Anemia perniciosa. Punción hepática.)

antes de ésta, la evolución era inexorablemente fatal en un plazo de dos a tres años y por ese carácter se le llamaba perniciosa; desde que se utiliza la hepatoterapia los enfermos pueden vivir largos años, y Castle ha propuesto la supresión del calificativo de perniciosa. Abandonada a sí mismo, la enfermedad sufre una serie de oscilaciones, el cuadro clínico se integra con todos sus elementos clásicos y los enfermos fallecen, como ya dijimos, en un plazo que oscila de los dos a los tres años. En cambio, cuando se trata por la hepatoterapia intensiva intramuscular, mejoran todos los síntomas y el enfermo puede hacer una vida completamente normal, pero si se suprime esta terapéutica la recaída es inevitable y sólo se sale de ella con la reanudación de la hepato-

terapia; en las recaídas sucesivas la enfermedad se va agravando progresivamente, siendo cada vez más difícil lograr la mejoría del enfermo. Esto es lo que sucede en aquellos enfermos que no llegan a comprender que el tratamiento debe ser rigurosamente seguido durante toda la vida.

Formas chicas.-Existen numerosas formas clínicas que pueden clasificarse según su curso evolutivo (agudas, subagudas y crónicas) o según los síntomas predominantes (forma esplenomegálica, síndromes neuroanémicos, forma gastrointestinal, etc.).

Diagnóstico.— El problema diagnóstico se reduce a la comprobación de los síntomas positivos que definen a la enfermedad. Anemia hipercrómica con reacción megaloblástica sanguínea y mielo-hepato-esplénica, sin causa etiológica evidente, acompañada con frecuencia de glositis, aquilia gástrica y trastornos neuroanémicos. Se caracteriza por la respuesta favorable a la hepato-terapia.

Patogenia.-La anemia perniciosa se produce por carencia del factor intrínseco segregado por la mucosa del estómago. Al faltar el factor intrínseco no es posible la formación del principio antianémico y por la carencia del principio antianémico se produce una eritropoyesis megaloblástica, un bloqueo de los reticulocitos en la médula ósea y el cuadro hematológico que ya hemos estudiado. Mucho se ha discutido acerca de cual es la región del estómago cuya mucosa segrega el principio antianémico. De las numerosas experiencias realizadas, especialmente en el cerdo, se había llegado a la conclusión de que las regiones pilórica y duodenal eran las más ricas en factor intrínseco. Experiencias recientes de Fox y Castle han demostrado que en el estómago humano las cosas suceden de distinto modo y que son las regiones del cardias y del fondo las que segregan la mayor parte del factor intrínseco, en tanto que es muy escaso en la región pilórica e indosificable en la duodenal. Estos hechos nos dan la explicación del por qué de la rareza de la anemia perniciosa en los enfermos con cáncer gástrico de pequeña curva y región pilórica que son parcialmente gastrectomizados. En cambio, se han observado anemias de tipo pernicioso en casos de gastrectomías totales cuando los enfermos han sobrevivido el tiempo necesario para que la afección pueda manifestarse. Estos nuevos hechos también nos enseñan que no siempre es posible superponer los hechos observados en el animal de experimentación con los que corresponden a la fisiopatología humana.

La demostración de que el cuadro clínico de la anemia perniciosa responde en gran parte a una carencia del principio antianémico (por falta del factor intrínseco), se logra fácilmente administrando dicho principio, obtenido a partir de un extracto hepá-

tico o de la incubación del factor extrínseco con el intrínseco procedente de una secreción gástrica normal. Parece, sin embargo, que de la interacción "in vitro" del factor intrínseco sobre el extrínseco no se obtiene el principio antianémico totalmente constituido, sino que es posible que su integración recién se realice en el organismo, posiblemente en la pared intestinal (Formijne) .

La causa que provoca el trastorno de la secreción gástrica y la consiguiente carencia de factor intrínseco, no se conoce. Se sabe que se acompaña de trastornos en la mucosa del fondo y de la región del cardias y se cree que hay una predisposición hereditaria, habiendo familias de aquílicos, sanos algunos, otros con cloroanemia aquílica o con anemia perniciosa, habiéndose observado casos de transformación de una cloroanemia aquílica en anemia perniciosa.

Tratamiento .-La base fundamental del tratamiento de la anemia perniciosa consiste en la administración de principio antianémico, lo que es realizable mediante la hepatoterapia, la opoterapia gástrica y una alimentación adecuada, a la que se puede agregar en determinadas circunstancias, vitamina C, B₁ y complejo B₂, hierro y ácido clorhídrico como elementos coadyuvantes.

La hepato terapia.—Es la medicación de elección y la única capaz de lograr resultados ampliamente favorables. En sus comienzos, la hepatoterapia se hacía con hígado fresco de ternera, por boca, a la dosis de 200 a 250 g. diarios, pero tenía el inconveniente de su mala tolerancia por los enfermos aquílicos. El hígado cocido es mucho más tolerado pero menos eficaz. Se han hecho extractos secos, polvo de hígado, para tomar con la sopa; también se han preparado extractos glicerizados que se conservan y se absorben más fácilmente que los extractos totales secos, aunque su eficacia parece ser menor. Sin embargo, actualmente sólo se utilizan los extractos hepáticos inyectables, purificados y concentrados. La llamada fracción G. de Cohn, obtenida por medio del fraccionamiento alcohólico de la fracción D., constituye la base para la preparación de numerosos extractos hepáticos inyectables por vía intramuscular. Castle (1942), considera que la vía intramuscular es de elección para la administración de los extractos hepáticos concentrados. Las dosis iniciales serán elevadas y variables con el producto comercial utilizado, siendo el control hematológico la mejor guía para la conducción del tratamiento. Este debe ser continuado hasta llevar las cifras globulares y hemoglobínicas a la vecindad de las cifras normales, debiendo luego continuarse durante toda la vida un tratamiento de mantenimiento inyectándose, según aconseja Castle, 1 c.c. de un extracto hepático que contenga 15 unidades por c.c., cada dos semanas o cada cuatro semanas. Los efectos de la hepatoterapia son mara-

villosos : rápidamente la hematopoyesis megaloblástica es sustituida por una hematopoyesis eritroblástica, con aumento de los reticulocitos circulantes (crisis reticulocitaria) y ascenso de las cifras de glóbulos rojos y hemoglobina. Los megaloblastos no sólo desaparecen de la sangre periférica sino que lo mismo sucede en la médula ósea de la que, a veces en horas, desaparecen los megaloblastos. El estado general mejora, asistiéndose a veces a verdaderas resurrecciones. La mejoría es tan completa que muchas veces es difícil convencer a los enfermos que es necesario un examen periódico y la continuación con un tratamiento de mantenimiento que deberá ser cumplido durante toda la vida. Es interesante recordar que con frecuencia se indica un tratamiento con extracto hepático en enfermos que presentan clínicamente una anemia, sin haber hecho previamente un diagnóstico exacto. Cuando después de varias inyecciones se solicita un examen hematológico, éste suele verse dificultado por la acción del extracto hepático sobre la hematopoyesis megaloblástica: en la sangre periférica y aun en la médula ósea han desaparecido los megaloblastos, lo que priva al hematólogo de un precioso elemento citológico de diagnóstico. Por tanto, como norma general, no debe iniciarse el tratamiento de una anemia sin haberse hecho previamente un diagnóstico completo de la misma.

El mecanismo según el cual la hematopoyesis megaloblástica se transforma en eritroblástica, es aún motivo de discusiones; para unos ambas hematopoyesis son dos cosas completamente distintas, siendo la megaloblástica el resultado de un retroceso a un tipo de hematopoyesis embrionaria análoga a la del período embrionario prehepático, de origen hemohistioblástico directo ; en cambio, otros investigadores creen que la hematopoyesis megaloblástica **de Za anemia perniciosa** es simplemente el resultado de una detención de la maduración de los eritroblastos (Davidson) por carencia del principio antianémico y que basta iniciar la hepatoterapia para que la médula ósea se transforme rápidamente, a veces en el plazo de diez horas, en una médula normoblástica, sin que se observe un aumento correspondiente en las mitosis, es decir, que sería posible la transformación directa de los megaloblastos en eritroblastos por la acción del principio antianémico.

Ya hemos indicado los efectos de la hepatoterapia sobre el cuadro hematológico y sobre el estado general del enfermo; recordaremos ahora que la aquilia no se modifica, porque la alteración gástrica es permanente e irreversible. En lo que se refiere a los síntomas **neuroológicos**, lo mejor es evitar que se produzcan o se agraven, haciendo una hepatoterapia precoz e intensiva, porque son tanto más rebeldes a la terapéutica cuanto más larga haya sido su evolución.

La **organoterapia gástrica** ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la anemia perniciosa (Sturgis e Isaacs), habiéndose demostrado que en el estómago del cerdo están presentes ambos factores, extrínseco e intrínseco, que se hacen activos después de la muerte del animal (Wilkinson). Se ha utilizado el polvo obtenido por desecación a la dosis de 30 g. diarios como tratamiento curativo y de 10 g. diarios como cura de mantenimiento. También se ha logrado la preparación de productos **gastrohepáticos** combinados, que permiten obtener simultáneamente los efectos antianémicos de los preparados hepáticos y de los preparados de estómago.

La **vitamina C** ocupa un lugar en la terapéutica de la anemia perniciosa, considerando algunos autores que su carencia suele influir en la producción de recaídas, especialmente en primavera (Dyke).

Los **preparados de hierro** pueden ser necesarios en determinadas circunstancias y el **ácido clorhídrico** ser un eficaz coadyuvante en los casos con marcados trastornos gástricos. La **vitamina B₁**, el **complejo B₂** y una alimentación rica en factor extrínseco, complementan la terapéutica.

Como **síntesis**, debemos recordar que el tratamiento de la anemia perniciosa se hará fundamentalmente a base de una intensa hepatoterapia por vía intramuscular, con extractos hepáticos concentrados, cuyos valores en unidades oscilen entre 10 y 15 unidades; que se hará una terapéutica inicial a grandes dosis hasta lograr la normalización de las cifras globulares y hemoglobínicas, continuándose luego durante toda la vida del paciente con una terapéutica de mantenimiento a la dosis de 15 unidades cada dos semanas o mensuales, según los casos.

Además de esta terapéutica fundamental e imprescindible, se podrá hacer opoterapia gástrica, vitaminoterapia B₁, complejo B₂ y vitamina C, además de una dieta alimenticia rica en factor extrínseco, debiéndose, en ciertos casos, recurrir a los preparados a base de hierro y al ácido clorhídrico..

Antes de terminar el capítulo de la anemia perniciosa recordaremos que existen otras anemias con glóbulos rojos de mayor tamaño que lo normal e hipercrómicos, que no deben ser confundidos con los megalocitos. Esos glóbulos rojos de mayor tamaño que lo normal e hipercrómicos se llaman macrocitos hipercrómicos y no son de origen megaloblástico. En estas anemias macrocíticas hipercrómicas el mielograma muestra la ausencia de megaloblastos y la eritropoyesis es de tipo normoblástico y por tanto insensible a la hepatoterapia. Las circunstancias de aparición de

este tipo de anemias macrocíticas son múltiples, habiéndose observado en casos de carcinoma, osteoesclerosis, cirrosis del hígado, metaplasia mieloide del bazo, anemias mielotísicas, intoxicaciones, etc.

B) ANEMIAS POR ALTERACIÓN ANATOMOFUNCIONAL DE LA MÉDULA ÓSEA

Este grupo está integrado por un conjunto de cuadros clínicos muy variados, unidos entre sí por un carácter común: la producción insuficiente de glóbulos rojos por incapacidad anatómica o funcional de la médula ósea, en ausencia de toda carencia de principios fundamentales para la eritropoyesis. Se pueden distinguir tres grandes grupos, de acuerdo a su modo de producción:

1º) *Anemias por aplasia o hipoplasia de la médula ósea.*

Se trata en general de insuficiencias medulares de causa tóxica, infecciosa actínica o desconocida. Van acompañadas casi siempre de leucopenia y anemia, porque la alteración alcanza, en general, a las tres series mieloides, por lo que serán tratadas con más detalle en el capítulo de síndromes agranulocitarios. El término final de estos cuadros de insuficiencia medular suele ser la atrofia mieloide, con anemia, leucopenia, plaquetopenia y síndrome hemorrágico del tipo purpúrico. Cuando existe una causa etiológica evidente (tóxica, infecciosa, rayos X), es posible, eliminando el agente causal y tratando intensamente la anemia y el síndrome agranulocitario, obtener la curación; en cambio, cuando la etiología permanece oculta, es frecuente ver fracasar todas las terapéuticas.

29 *Anemias por sustitución del parénquima eritroblástico.*

En estos casos la médula ósea es invadida por elementos celulares no eritropoyéticos. La anemia se presenta casi siempre como un elemento más dentro de un cuadro clínico bien definido: leucemias, mielomas, metástasis neoplásicas, linfogranuloma maligno, retículo endoteliosis, etc., pero en ciertos casos la causa puede permanecer más o menos, oculta, siendo necesario, para llegar al diagnóstico, recurrir a la biopsia de la médula ósea y a la radiografía del esqueleto. La primera es fundamental para descubrir los casos de transformación fibrosa de la médula ósea (mielofibrosis) y la segunda para diagnosticar la transformación ósea de la misma (osteopetrosis).

La **mielofibrosis** fué descrita por Hueck en 1879, habiendo sido posteriormente objeto de numerosos trabajos. El parénquima mieloide es sustituido por un tejido fibroso, que se produciría por

el mecanismo de una hiperplasia del mesénquima multipotencial, estimulado por una causa aun desconocida. Los enfermos se presentan con el cuadro clínico de una anemia rebelde a todo tratamiento, con leucopenia, trombopenia, y presencia de elementos mieloides inmaduros en la sangre periférica; a veces, en lugar de leucopenia hay leucocitosis simulando una leucemia mieloide crónica. Se acompaña de **hepato-espleno-megalia** y a veces adenopatías, con focos extramedulares de hematopoyesis en dichos órganos. El diagnóstico positivo se hace por el examen histológico de la médula ósea y la comprobación del tejido escleroso que termina por llenar la cavidad medular. El pronóstico es desfavorable; la evolución puede ser rápidamente mortal (casos agudos) o prolongarse durante años (casos crónicos). Como se ignora la etiología el tratamiento, es, por el momento, puramente sintomático, siendo las transfusiones de sangre la mejor indicación.

La *osteopetrosis* o enfermedad de Albers-Schönberg, o enfermedad marmórea de la médula ósea, consiste en una transformación ósea de la cavidad medular por invasión trabecular, que termina por llenarla totalmente; pueden quedar espacios libres de hueso que luego son ocupados por tejido fibroso. Como en la **mielofibrosis**, la causa es desconocida. Clínicamente se presenta también como una anemia rebelde, con leucopenia, trombopenia y a veces discreta mieleemia; puede haber dolores óseos y fracturas espontáneas. El diagnóstico se hace por la radiografía, que muestra una opacificación general del esqueleto y por la biopsia. La punción esternal, en general, es imposible por la extrema dureza ósea. La evolución es progresiva y fatal. La terapéutica sintomática.

Ambas afecciones son raras, especialmente la osteopetrosis, pero hemos creído interesante referirnos brevemente a ellas para tenerlas presente frente a los casos de anemias rebeldes a toda terapéutica, en las cuales siempre haremos un estudio radiológico del esqueleto, una **punción** esternal y una biopsia medular. También es interesante hacer notar **que** no se trata de un proceso **limitado** estrictamente a la médula ósea, sino que hay participación del bazo, hígado y a veces ganglios, en los cuales se producen fenómenos de fibrosis y se desarrollan focos de mielopoyesis **extramedular**, en los cuales se observan eritroblastos, elementos de la serie mieloide y megacariocitos, es decir, todas las células de la mielopoyesis medular.

3º) *Anemias por inhibición funcional de la médula ósea de origen esplénico.*

Se cree que el bazo tiene una acción inhibitoria, quizás por intermedio de mecanismos hormonales aun desconocidos, sobre la

mielopoyesis. Esta hipótesis se basa en la frecuencia de la anemia en numerosas afecciones acompañadas de esplenomegalia y en los efectos que sobre la hematopoyesis produce la esplenectomía (leucocitosis, trombocitosis, aumento de la resistencia globular, disminución del índice hemolítico). La acción inhibitoria del bazo podría ser global o selectiva (púrpura trombocitopénico). Sin embargo, es éste un problema muy complejo y aun en estudio.

TRATAMIENTO GENERAL DE LOS SÍNDROMES ANÉMICOS

Expuestos los principales tipos fisiopatológicos de los síndromes anémicos y el tratamiento que corresponde a cada uno de ellos, nos queda ahora por estudiar algunas medicaciones **antianémicas** muy útiles, pero de acción no exclusiva! para determinado tipo, que pueden utilizarse asociadas a la medicación especial de cada grupo.

Estudiaremos aquí :

- 1º) La transfusión sanguínea.
- 2º) La medicación arsenical.
- 3º) La opoterapia medular y la sueroterapia.

1º) **La transfusión sanguínea.**

a) Definición. -La transfusión sanguínea, que consiste en administrar por vía intravenosa sangre de un sujeto a otro, es conocida desde la más remota antigüedad. Puede ser utilizada con el "fin de sustitución", cuando un individuo ha perdido por hemorragia grandes cantidades de sangre: es la transfusión propiamente dicha. En otros casos se emplea la sangre debido a sus propiedades biológicas, que le confieren acciones especiales (hemostáticas, hormonales, antiinfecciosas, estimulantes de la hematopoyesis, etc.). En este último caso, más que un fin de sustitución de sangre perdida, se busca obtener un efecto terapéutico por la sangre inyectada, por lo cual Tzanck prefiere darle a este tipo de transfusión medicamentosa la designación de "hemoterapia".

b) Indicaciones de la transfusión sanguínea. -La indicación fundamental de la transfusión sanguínea la constituyen las pérdidas sanguíneas, es decir, las **anemias por hemorragia**. En estos casos, la transfusión puede ser utilizada como **medicación** hemostática, para lo cual bastará hacer pequeñas transfusiones (100 a 200 C.C.), o con fines de sustitución, en las grandes hemorragias, llamadas cataclísmicas, donde se recurrirá a las grandes transfusiones (800 C.C. a 1 lt.) repetidas.

En las **grandes hemorragias** que se producen 'bruscamente por rotura de un vaso importante y donde la pérdida sanguínea es rápida, la transfusión resulta una medicación de incalculable valor hecha a altas dosis y repetidas. En efecto, las pérdidas sanguíneas que se producen bruscamente y que amenazan sangrar al sujeto en blanco, ponen en juego mecanismos reguladores de defensa que permiten dar tiempo al empleo de la transfusión. Crile había notado que en las personas que morían de una gran hemorragia aguda la autopsia mostraba que sus vísceras (hígado, bazo, pulmones, etc.) estaban paradójicamente sobrecargados de sangre y que lo mismo pasaba en los animales a los que se les seccionaba la carótida. Estos animales mueren por síncope cuando sólo han perdido el 50 % de su masa sanguínea. El síncope, que si no se trata es mortal, es un mecanismo de defensa, pues, enlenteciendo la vida en presencia de una gran hemorragia, evita que el sujeto se sangre a blanco; por otra parte, existen en el organismo vísceras (hígado, bazo, pulmones, etc.) que son verdaderos reservorios de sangre, dada la capacidad de sus lagos sanguíneos y el mecanismo nervioso regulador de sus vasos eferentes; el cierre de estos vasos impide al organismo perder toda su sangre cuando sobreviene la lesión de un gran vaso sanguíneo. El síncope y el almacenamiento de sangre en las vísceras profundas dan tiempo a intervenir por la transfusión para salvar la vida al sujeto y dar, en los casos indicados, tiempo para realizar una intervención quirúrgica de homeostasis directa, cuyos resultados, sin la concurrencia de la transfusión operatoria serían nulos. Si en un animal, al cual se le hace una sección arterial, se evita el síncope por medio de inyecciones intravenosas de suero (fisiológico, glucosado, etc.) se observa que el animal tarda un poco más en morir y la autopsia nos pone de manifiesto que sus vísceras están totalmente exangües; el suero ha anulado la intervención de los mecanismos de defensa (tendencia sincopal y almacenamiento en los órganos reservorios) y ha permitido que el animal se sangre en blanco y muera irremediamente. Estos hechos nos indican que jamás, frente a una hemorragia importante por rotura vascular, se deben utilizar en clínica los sueros intravenosos para combatir la hipotensión y la tendencia sincopal, sin antes haber asegurado la homeostasis completa del vaso que sangra. Estos sueros, en cambio, son muy útiles después de realizada la homeostasis. Las transfusiones tienen la ventaja de ser hemostáticas y al mismo tiempo 'combatir el síncope. En casos graves (rotura de embarazo ectópico o rotura de una arteria gastroduodenal por un úlcus terebrante, etc.) la transfusión por ella sola insuficiente, permitirá, en cambio, la realización de una intervención quirúrgica curadora.

En la muerte por hemorragia, por síncope, etc., interviene mucho el factor nervioso. Hay sujetos que con pequeñas pérdidas sanguíneas hacen manifestaciones lipotímicas y sincopales, con hipotensión, etc., mientras que otros toleran grandes pérdidas sanguíneas sin modificaciones importantes. Experimentalmente Govaerts demostró la importancia del factor nervioso: se hace a un perro una sangría de 200 C.C. y es bien soportada; si se le extrae la misma cantidad traumatizando además su sistema nervioso, muere.

En las **anemias por hemorragias crónicas repetidas** (anemia de los hemorroidarios, ulcerosos gastroduodenales, hematórricos, etcétera), las transfusiones dan excelentes resultados, puesto que realizan una acción hemostática al mismo tiempo que estimulan la médula ósea ya parcialmente agotada por las pérdidas repetidas.

En las **anemias por trastornos en el metabolismo del hierro** (anemias hipocrómicas, etc.), las transfusiones pequeñas repetidas dan excelentes resultados como coadyuvantes de la medicación férrica.

En las **anemias por carencia de principio antianémico** (anemias perniciosas hiperocrómicas), los resultados son casi nulos. Estas anemias curan con el hígado y los preparados gástricos. En ciertas formas a marcha aguda febril y en ciertas anemias perniciosas verdaderas megaloblásticas, sintomáticas de un cáncer gástrico, embarazo, etc. (casos excepcionales), la transfusión puede dar excelentes resultados.

En las **anemias por hiperhemolisis**, si predominan los fenómenos de actividad eritrolítica, la transfusión no estará indicada, pues puede despertar crisis de desglobulización. En cambio, se indicará en aquellos casos en que predominen los signos de agotamiento medular consecutivo a las destrucciones globulares repetidas.

En las **anemias aplásticas**, por atrofia medular progresiva, la transfusión permite prolongar la vida actuando como sustitutiva de la carencia productora de sangre.

En las **anemias que acompañan a los estados hemorrápicos**, la transfusión puede dar muy buenos resultados, especialmente en la hemofilia, en la que se harán transfusiones mensuales de 200 a 300 C.C. de sangre.

En las anemias que acompañan a las leucemias, **linfosarcomas**, **linfogranulomas**, etc., los resultados son escasos o nulos.

c) Accidentes.-Definida la transfusión y precisadas sus indicaciones, es conveniente estudiar los accidentes que puede dar. Estos accidentes son de dos tipos: unos **precoces**, traduciendo la

incompatibilidad de las sangres que se mezclan, **y** otros **tardios**, que dependen de la susceptibilidad especial del organismo que recibe la transfusión. Los **accidentes precoces** que traducen la incompatibilidad sanguínea consisten en crisis nitritoides (crisis de vasodilatación súbita con hipotensión y colapso), que curan con la adrenalina; en crisis anafilácticas con disnea y colapso, estados sincopales, chuchos de frío, etc. Estos accidentes que aparecen en el curso de la transfusión, obligan a la suspensión de la misma. Se evitan usando sangres compatibles. Los **accidentes tardios** traducen la sensibilidad especial de un órgano o tejido y es así que pueden verse accidentes renales, anuria o hemoglobinuria; accidentes hepáticos, edema agudo del pulmón, urticaria, etc. Estos accidentes de intolerancia son raros.

d) La investigación de la compatibilidad sanguínea.-Para poder realizar la transfusión sin accidentes, es necesario buscar la compatibilidad sanguínea de la sangre del dador con la sangre del receptor. Lo importante es que los glóbulos rojos del dador no sean aglutinados por el suero del receptor, ya que no tiene mayor importancia que el suero del dador aglutine los glóbulos rojos del receptor.

La determinación de la compatibilidad puede realizarse por medio de dos técnicas : una consiste en la determinación del grupo sanguíneo mediante el test de suero y otra consiste en la prueba directa.

En la **determinación de los grupos sanguíneos**, hay que partir de las siguientes bases: en condiciones normales los sueros humanos se comportan frente a los glóbulos rojos de la especie humana como pudiendo tener dos aglutininas distintas, que llamaremos A y B.

Hay sueros que no tienen ninguna de estas dos aglutininas y el sujeto pertenece al grupo 1, pudiendo recibir cualquier sangre sin temor a accidentes, puesto que su suero carece de aglutininas. Son los **receptores universales**. Por el contrario, los glóbulos rojos de los sujetos del grupo 1 son fácilmente aglutinables, de modo que sólo pueden ser inyectados a otro tipo 1, que no tiene aglutininas.

Hay sueros con las dos aglutininas A y B : pertenecen al grupo IV; sus glóbulos rojos son resistentes a las dos aglutininas A y B y pueden transfundirse a cualquier persona; son los **dadores universales**. En cambio, su suero aglutina fácilmente los glóbulos rojos de todos los demás grupos.

Los sueros del grupo II son aquellos que poseen únicamente la aglutinina A ; pueden recibir sangres del grupo II y del grupo IV y no de los grupos III y 1.

Los sueros del grupo III poseen la aglutinina B y pueden recibir sangre de los grupos III y IV y no de los grupos II y I.

En síntesis :

Grupo I (suero sin aglutininas: receptor universal)	{	Puede recibir sangre de todos los grupos. Sólo puede dar al grupo I.
Grupo II (suero con aglutinina A)	{	Puede dar a los grupos I y II. Puede recibir de los grupos II y IV.
Grupo III (suero con aglutinina B)	{	Puede dar a los grupos I y III. Puede recibir de los grupos III y IV.
Grupo IV (suero con aglutinina A y B) : dador universal	{	Puede recibir sólo del grupo IV. Puede dar a todos los grupos.

Para hacer la clasificación de los tipos es necesario tener muestras bien seleccionadas **y activas** de sueros de los grupos II y III. Poniendo los glóbulos rojos en contacto con estos dos sueros, si no se produce aglutinación, el sujeto es un dador universal; si la aglutinación se produce con los dos sueros es, en cambio, receptor universal; si la aglutinación se produce con el suero del grupo III el sujeto pertenece al grupo II y si se produce con el grupo II, pertenece al grupo III.

Actualmente se consideran, además, los subgrupos A_1 , A_1B , A_2 y A_2B , de los que no nos ocuparemos, así como también los tipos M, N y el factor Rh, que será tratado en el capítulo de hemopatías infantiles.

e) Técnica de Za transfusión.-Es preferible usar agujas relativamente gruesas, especialmente cuando se utiliza la sangre pura. Muchas veces el edema, la adiposidad o el colapso venoso muy marcado hacen difícil la punción venosa del receptor. En estos casos, Tzanck recomienda, para facilitar la búsqueda de una vena utilizable, una pequeña maniobra que consiste en ligar el brazo y, con un aguja bien fina, inyectar suero fisiológico en una vena, mismo pequeña, para poner turgentes las venas del pliegue del codo. Cuando aun así es imposible encontrar buenas venas y la situación apremia, se recurrirá a la incisión de la piel con descubierta de la vena por medio de la sonda acanalada. Si aun así continúa infructuosa la búsqueda de venas utilizables en el pliegue del codo, algunos autores han preconizado recurrir a las venas del miembro inferior, haciendo la descubierta de la vena safena

interna (incisión por delante del maléolo interno) o de la safena externa, en la parte posterior y externa de la pierna. Se objeta a la inyección en los miembros inferiores que, dada la gran capacidad venosa a ese nivel, la sangre inyectada no actúa rápida y enérgicamente sobre el colapso cardiovascular central. Se ha recurrido también a la transfusión en la vena yugular externa. En casos desesperados se han salvado enfermos por la "transfusión intracardiaca" (Tzanck, Achard), haciendo la punción en la región de la punta. Para hacer la transfusión se puede utilizar la sangre estabilizada, la sangre pura o la sangre conservada.

La **transfusión con sangre estabilizada** es de fácil técnica, puesto que la sangre no se coagula por estar mezclada con un estabilizador. Se puede utilizar **Za solución de citrato de sodio al 10 %**, fresco, a razón de 0g.5 de citrato por cada 100 C.C. de sangre. No conviene pasar de los 4 g. de citrato. Para hacer la mezcla no es conveniente ni necesario agitar dada la gran difusibilidad del citrato. Se pueden también emplear como estabilizadores el neosalvarsán a las dosis de 0g.10 a 0g.15 por cada 100 C.C. de sangre, etc. El inconveniente de estas sustancias estabilizadoras es que, inyectadas a grandes dosis, pueden desencadenar accidentes, por lo que sólo se les puede utilizar en las pequeñas transfusiones. Algunos autores creen que la sangre estabilizada se altera en sus propiedades biológicas, lo que no es compartido por otros (Weil). La transfusión con sangre estabilizada es de técnica muy sencilla. Basta disponer de una **buena jeringa** de 250 a 300 C.C. de capacidad, que se lava con el líquido estabilizador reteniendo una pequeña cantidad de éste; se extrae la sangre del dador, se aspira una pequeña cantidad de líquido estabilizador y **se inyecta lentamente** al receptor. Otra manera de estabilizar la sangre consiste en mezclarla con suero glucosado isotónico a razón de $\frac{1}{3}$ de sangre y $\frac{2}{3}$ de suero glucosado.

La **transfusión de sangre pura** tiene la ventaja de que la sangre es inyectada tal cual es, sin la más mínima alteración de sus propiedades biológicas. La transfusión debe hacerse en un tiempo breve, de 2 a 3 minutos. Existen numerosos aparatos (Tzanck, Jubé, Dogliotti, etc.) para realizarla y todos consisten esencialmente en un tubo en Y, una de cuyas ramas va al receptor, la otra viene del dador y la tercera está en comunicación con una jeringa de pistón; una llave comunica alternativamente la jeringa con el dador y con el receptor, permitiendo aspirar la sangre del primero e inyectarla al segundo. Para evitar la coagulación, también se puede utilizar la parafina y la vaselina. Existen tubos construidos de materiales especiales de acción anticoagulante.

Al iniciar la transfusión se debe ir lentamente empleando dos minutos para los primeros 50 C.C. Si se quiere hacer una

transfusión muy grande, de un litro o más, es necesario cambiar de dador, ya que no se deben sacar de una vez más de 500 c.c. a una persona (Tzanck), aunque Introzzi ha llegado hasta 800 c.c.

La transfusión sanguínea puede también hacerse con *sangre conservada extraída del vivo* (Balachowski y Guinbourg) o del *cadáver* (Judine). Como la sangre es un excelente-medio de cultivo para los microbios, debe ser extraída con una asepsia muy rigurosa y se debe vigilar la ausencia de contaminación, por cultivos repetidos. Para conservar la sangre extraída del vivo se emplea la siguiente solución :

Citrato tribásico de Na. (5 1/2 H ₂ O) . . .	5g.2
NaCl	7g.
KCl	0g.2
MgSO ₄	0g.04
Agua destilada	1 litro

Esta solución se mezclará con un litro de sangre.

La conservación de la sangre de cadáver, que se extrae de los muertos por accidentes antes de transcurridas las 6 horas, se hace mezclándola con una solución de citrato de sodio al 4 %, empleando a razón de 3 g. de citrato por cada 500 c.c. de sangre. Se pone en la heladera a dos grados sobre cero. En el momento de su utilización se entibiará a 40 grados. Conviene emplear la sangre que tenga un tiempo de conservación inferior a diez días, aunque Judine ha empleado con éxito sangre hasta de 26 días de conservación. La sangre de cadáver conservada mantiene sus propiedades aglutinantes y es posible en ella hacer la determinación del grupo sanguíneo y la reacción de Wassermann.

2º) *La medicación arsenical.*

El arsénico administrado en los síndromes anémicos, actúa en dos fases : en una primera fase provoca fenómenos. de destrucción de los elementos figurados de la médula ósea y en una segunda fase sobreviene la renovación de los elementos destruidos, apareciendo una hiperactividad mieloide que lleva a los elementos celulares de origen medular a cifras superiores a las iniciales. El arsénico es, pues, en el curso de las anemias, un arma de doble filo, provocando o mejorando la desglobulización según las dosis empleadas. La acción favorable obtenida por las dosis terapéuticas sería siempre consecutiva a una acción destructiva.

El arsénico es activo por vía oral y por vía subcutánea. Por *vía oral* se puede emplear el *ácido arsenioso* a la dosis de 1 a 5 miligramos, y mismo se puede llegar hasta 0g.01. El ácido arse-

nioso entra en la constitución del Licor de *Boudin*, que contiene 1 miligramo de ácido arsenioso por cada XX gotas. Se puede dar progresivamente desde 20 a 100 gotas, aumentando paulatinamente.

El **arsenito de potasio** entra en la constitución del licor **de Fowler**, que contiene 0g.01 de ácido arsenioso por cada 23 gotas. Se da a la dosis de 10 a 20 gotas por día durante varios días, a dosis progresivamente crecientes y después decrecientes.

Otra forma de administración **es el arseniato de sodio**, bajo la forma de licor **de Pearson**, que contiene 1 miligramo de arseniato de sodio por cada 12 gotas, dando una dosis **habitual** de 60 gotas por día.

Por *vía subcutánea* se puede dar el arseniato de potasio, el cacodilato de sodio (0g.50 por día durante 20 días) o el **metilar-sinato** de sodio (0g.10 a 0g.15 por día).

El arsénico tiene una acción estimulante de la producción de glóbulos rojos, completándose con el hierro que produce hemoglobina (Aubertin) .

3º) **La opoterapia medular y Za sueroterapia.**

La **opoterapia medular** sería, desde el punto de vista teórico, el excitante funcional electivo de la médula ósea. Prácticamente, sus resultados son muy poco alentadores. Se emplea la médula ósea roja en hiperactividad, extraída de animales jóvenes. Se ha utilizado la **médula fresca de ternera** (parte yuxtaepifisaria) triturada y tomada en rebanadas de pan con azúcar, a la dosis de 50 a 100 g. (Aubertin) o 75 a 50 g. (Fabian) , por día. Las dosis fuertes dan, frecuentemente, intolerancia grande. Se pueden emplear **jaleas de médula**, hechas con gelatina y glicerina, que son de gusto más agradable y digestión más fácil. Menos activo es el **polvo de médula**, en paquetes o comprimidos de 0g20 cada uno. Hay **extractos inyectables** que contienen en cada centímetro cúbico el equivalente de 0g.10 de extracto o 0g30 de médula fresca:

La sueroterapia.—Se ha utilizado el suero antidiftérico, que no da grandes resultados. Courmont y André usaron también, en el tratamiento de las anemias, el **suero hemolítico antihumano a dosis débiles** que provocaría, en una primera fase, una caída ligera de los hematíes, seguida de una fuerte actividad reparadora. No da, sin embargo, mayores resultados clínicos (Aubertin) .

Carnot ha empleado los **sueros hemopoyéticos**, que son sueros de animales jóvenes extraídos en el período de regeneración posthemorrágico. Estos sueros parecen contener una sustancia que estimula la hematopoyesis y que desaparece a 55 grados. En las anemias, el suero hemopoyético de caballo puede ser emplea-

do por vía intravenosa, subcutánea, gástrica o rectal. Los resultados obtenidos en las anemias medianas son, según Aubertin, a menudo notables y rápidos, especialmente en las anemias posthemorrágicas e infecciosas ; en cambio, estos resultados son poco netos en las anemias crónicas y nulos en las anemias perniciosas.

B) Hemopatías caracterizadas por un exceso. numérico de glóbulos rojos.

POLIGLOBULIAS

Cuando en un examen de la sangre periférica nos encontremos con un exceso numérico de glóbulos rojos, antes de concluir que existe un aumento real de la cifra de dichos elementos debemos descartar las causas capaces de producir un aumento aparente de los hematíes. En primer término, el espesamiento de la sangre consecutivo a deshidrataciones bruscas (diarreas profusas, sudores copiosos, poliuria, punciones de ascitis, etc.), puede dar un aumento de la cifra globular por milímetro cúbico de sangre sin que exista en el organismo examinado una cifra de glóbulos rojos superior a la del organismo normal. También el examen de la sangre periférica puede dar excesos aparentes del número de glóbulos rojos cuando existen trastornos en la distribución de dichos elementos que, por cualquier causa, afluyen a la sangre periférica. Antes de concluir, pues, frente a un exceso numérico de las cifras de glóbulos rojos, revelado por un examen hematológico, que estamos frente a una poliglobulia o a una policitemia, es decir, frente a un aumento verdadero, real, absoluto de la masa sanguínea, de la cifra de glóbulos rojos y de la cantidad de hemoglobina, es necesario hacer numeraciones en diversos territorios del organismo y servirse tanto de la sangre arterial como de la sangre venosa.

El aumento efectivo y real de los glóbulos rojos se designa con múltiples términos : hiperglobulia, poliglobulia, policitemia, etcétera. Algunos autores prefieren las designaciones de eritrocitosis y de eritemia por similitud con las, denominaciones de leucocitosis y de leucemia. En las poliglobulias, junto al aumento de los eritrocitos aumenta la hemoglobina, pero este aumento puede, en ciertas circunstancias, no seguir un paralelismo estricto por lo que el valor globular puede dar cifras por encima o por debajo de la unidad.

Además del aumento de los glóbulos rojos y de la hemoglobina hay un aumento de la masa total de sangre, es decir, que existe una plétora verdadera.

Las poliglobulias pueden ser secundarias a procesos patológicos definidos (son las eritrocitosis de algunos autores) o bien ser primitivas, permanentes, traduciendo alteraciones protopáticas de los tejidos eritropoyéticos (son las eritremias de ciertos autores). Nosotros, desde el punto de vista didáctico, seguiremos la división de poliglobulias secundarias y poliglobulias primitivas puesto que, si bien el término de eritrocitosis convendría muy bien a todas las poliglobulias secundarias, el término de eritremia englobaría un conjunto de procesos muy diferentes entre sí, como luego veremos.

Hay ciertas leyes hematológicas que permiten orientar el diagnóstico entre poliglobulia secundaria y poliglobulia primitiva.

Las poliglobulias secundarias (eritrocitosis) se caracterizan esencialmente por un aumento de la cantidad de glóbulos rojos maduros con pasaje a la circulación de muy escasos elementos jóvenes ya casi completamente maduros (eritrocitos con cuerpo de Jolly, glóbulos rojos con sustancia gránulofilamentosa), mientras que en las poliglobulias primitivas el carácter fundamental radica en la incapacidad más o menos acentuada de los tejidos eritropoyéticos para retener en su seno los glóbulos rojos inmaduros, que pasan a la circulación en cantidad considerable. Cuanto más agudo y serio es el proceso, más jóvenes son los elementos puestos en circulación (hemocitoblastos, proeritroblastos, eritroblastos, etcétera).

Establecidos estos conceptos, encararemos el estudio de los síndromes poliglobúlicos, distinguiendo dos grandes grupos :

- 1º) Síndromes poliglobúlicos secundarios o sintomáticos.
- 2º) Síndromes poliglobúlicos primitivos o esenciales.

1º) *Poliglobulias secundarias o sintomáticas.*

Se denominan poliglobulias secundarias aquellas que son sintomáticas de un proceso patológico definido. Por similitud con la leucocitosis, algunos autores designan a estas poliglobulias con el nombre de eritrocitosis. La poliglobulia secundaria puede aparecer como un proceso compensador del trastorno patológico que la origina o como la expresión de una hiperplasia irritativa sin desempeñar un papel compensador bien definido.

Las *poliglobulias secundarias compensadoras* pueden observarse en las grandes alturas, en las neumopatías crónicas o en las afecciones congénitas del corazón derecho.

Las poliglobulias que se observan en los habitantes de las grandes alturas, y que se denominan también eritrocitosis de altitud, se deben esencialmente a la disminución de la tensión del oxígeno del aire inspirado, lo que trae como consecuencia una dismi-

nución de la tensión de oxígeno en el aire alveolar y una saturación menos completa de la hemoglobina reducida. Esta incompleta saturación de la hemoglobina reducida es compensada a su vez por un aumento del número de glóbulos rojos, que se realiza a expensas de una hiperactividad de la función eritrocítica de la médula ósea.

La *poliglobulia compensadora* de las neumopatías crónicas destructivas, que se observa en la fase pulmonar de los cardíacos negros de Ayerza, se debe a la hipoventilación pulmonar con caída de la tensión del oxígeno en el aire alveolar, debida a la existencia de lesiones destructivas broncopulmonares. Se produce en estas circunstancias una poliglobulia compensadora secundaria.

La poliglobulia compensadora que acompaña a las cardiopatías congénitas, se ve especialmente en la estrechez de la arteria pulmonar, con o sin comunicación interventricular. La dificultad que experimenta la sangre para ponerse en contacto con el aire alveolar es compensada por un aumento del número de glóbulos rojos. Los glóbulos rojos tienen, en general, un diámetro superior al normal.

Entre las *poliglobulias secundarias irritativas* se encuentran ciertas poliglobulias que pueden observarse en el curso de las intoxicaciones por el fósforo, por el óxido de carbono o por el arsénico. También Carnot y Aubertin han puesto de manifiesto la existencia de eritrocitosis provocadas por la opoterapia medular y la opoterapia hemática (inyección de suero de animal recientemente sangrado). Ciertos productos medicamentosos, como las sales de oro, la histamina, etc., pueden, también, dar síndromes poliglobúlicos. Además se han señalado poliglobulias en algunas enfermedades del bazo, especialmente en la tuberculosis del bazo y en la equinococosis esplénica.

Es interesante recordar que el feto, alojado en el claustro uterino, es poliglobúlico, y que sufre una disminución de sus cifras globulares cuando se traslada al medio exterior; esta disminución de las cifras globulares por pasaje de un ambiente anoxémico a un ambiente más rico en oxígeno, va acompañado de un aumento de la bilirrubina indirecta, que traduce el mecanismo hemolítico, pudiendo presentar un tinte icterico, fenómeno este último que se conoce con el nombre de *ictericia fisiológica del recién nacido*, la que, dicho sea de paso, es de naturaleza benigna.

2º) *Poliglobulias primitivas o esenciales.*

Se llaman poliglobulias primitivas aquellas que aparecen en forma aparentemente espontánea, como alteración protopática de

los tejidos eritropoyéticos, que producen glóbulos rojos en exceso y dejan pasar a la circulación formas inmaduras.

Muchos autores estudian estos síndromes poliglobúlicos primitivos oesenciales bajo la denominación de eritremia, término que necesita ser bien precisado, puesto que distintas escuelas lo han utilizado para designar entidades nosológicas muy diferentes.

En 1892 el profesor Vaquez describió un tipo de poliglobulia primitiva que actualmente lleva su nombre (enfermedad de Vaquez). En 1902-1904 Türk destacó la analogía entre esta enfermedad y la leucemia y, por similitud con los términos de leucocitosis y leucemia, propuso llamar eritrocitosis a las poliglobulias secundarias y eritremia a la poliglobulia primitiva o enfermedad de Vaquez. Esta corriente ha sido seguida por toda la escuela francesa que denomina eritremia a la enfermedad de Vaquez (Weil, Aubertin). La escuela alemana, con Pappenheim y la escuela italiana, con Di Guglielmo, no aceptan esta designación y han demostrado que la enfermedad de Vaquez no es en la serie roja un proceso equivalente a la leucemia en la serie blanca y que, por tanto, no le corresponde la designación de eritremia. Aparte de su curso muy lento, distinto del de los procesos leucémicos, desde el punto de vista patogénico consiste en una hiperplasia simple del tejido mieloide no existiendo, como en la leucemia, una difusión del proceso fuera de los órganos hematopoyéticos; no hay focos mieloides extramedulares de origen hemohistioblástico y el bazo de la enfermedad de Vaquez es un bazo congestivo pero sin hiperplasia eritropoyética. Es, pues, algo esencialmente distinto del proceso leucémico ya que consiste simplemente en un proceso de hiperactividad de las funciones medulares rojas normales. Por otra parte, existen otros procesos de la serie roja, diferentes de la enfermedad de Vaquez; que son verdaderos equivalentes de las leucemias ya que se trata de procesos de hiperplasia eritroblástica de grandes proporciones que desbordan la médula invadiendo el hígado, el bazo, etc. Si la alteración está limitada exclusivamente a la serie roja, tendremos las eritremias puras (mielosis eritrémica); si la alteración afecta, además, a los otros elementos medulares estaremos en presencia de los síndromes eritrémicos asociados con alteraciones leucémicas (mielosis eritroleucémicas).

Por tanto, es necesario distinguir:

- a) La poliglobulia esencial o enfermedad de Vaquez.
- b) La mielosis eritrémica.
- c) La mielosis eritroleucémica.
- d) La enfermedad eritroblástica de Weil.

a) *La poliglobulia esencial o enfermedad de Vaquez.*

Según la definición de Di Guglielmo, la enfermedad de Vaquez es una enfermedad crónica caracterizada por **esplenomegalia**, policitemia y eritrosis, que depende de una mielosis total hiperplástica simple prevalentemente eritrocitaria.

Fué descrita en 1892 por Vaquez y denominada luego en 1904 por Tiirk con el nombre de eritremia, designación que se ha considerado impropia por no ser un equivalente de la leucemia. Blumenthal, que observó en ciertos casos una participación **mieloide** granulocítica, la bautizó con el nombre de policitemia mielógena.

Etiología.—En muchos casos descritos como enfermedad de Vaquez se encontraron lesiones del 'bazo, provocadas por la tuberculosis, el paludismo, etc., pero estos casos deben separarse de la enfermedad de Vaquez y ser clasificados en el grupo de las poliglobulias secundarias reaccionales. En efecto, **Za enfermedad de Vaquez es una afección primitiva, criptogenética, sin causa etiológica conocida.** Pittaluga hace intervenir factores endocrinos, constitucionales y hereditarios que intervendrían en lo que él llama génesis de las hemodistrofias, dentro de las, que estaría incluida la enfermedad de Vaquez.

Es interesante señalar la relativa frecuencia con que esta afección se observa coexistiendo con síndromes de la región infundíbulo-hipofisaria, con alteraciones hipotalámicas y con trastornos de la hipófisis. Se la ha visto coincidir con el adenoma **basófilo** de Cushing, con la **corea** de Huntington, con la atrofia de **Charcot-Marie**, con la enfermedad de Addison, etc.

Fisiopatología.—En la enfermedad de Vaquez la poliglobulia y el aumento de la cantidad de hemoglobina traen como consecuencia un aumento de la viscosidad sanguínea que dificulta la circulación capilar por aumento del rozamiento capilar sanguíneo. Al mismo tiempo, la sangre adquiere un tono rojo subido, confiriendo a los órganos y tejidos un aspecto rubicundo. Pero, además del aumento de los glóbulos rojos y de la cantidad de hemoglobina, existe un aumento real de la masa sanguínea circulante, es decir, existe una hipervolemia o plétora verdadera. Este aumento de la masa sanguínea puede doblar o triplicar las cifras normales. En este aumento de la masa sanguínea no intervienen en forma proporcional el plasma y los glóbulos. En condiciones normales, 100 partes de sangre contienen 50 a 57 partes de plasma y 43 a 50 partes de elementos figurados. En la enfermedad de Vaquez, en cambio, las cifras correspondientes a los elementos celulares se elevan al 80 %.

En síntesis, en la enfermedad de Vaquez encontramos una sangre hiperviscosa e hipercoloreada, cuyo volumen total se ha

duplicado o triplicado a expensas, sobre todo, de un aumento de los elementos celulares. Por otra parte, los estudios de Bergmann, Plesch, Grollman, etc., han demostrado que en la enfermedad de Vaquez el volumen minuto o gasto cardíaco no está modificado, especialmente en las primeras fases. El gasto cardíaco normal está generalmente acompañado de un metabolismo basal normal, lo que quiere decir que la cantidad de oxígeno que cada unidad de sangre acarrea a los tejidos es también normal. En la enfermedad de Vaquez, la capacidad oxigenada de la sangre esta aumentada y sin embargo la utilización del oxígeno en los tejidos está disminuida bajando, aproximadamente, a $\frac{2}{3}$ de lo normal. Esto quiere decir que en la enfermedad de Vaquez existen trastornos de la difusibilidad del oxígeno desde la sangre a los tejidos. En las formas habituales, la presión arterial no está modificada siempre que no coexista con alguna complicación especial capaz de hacerla aumentar. ¿Cómo se explican la ausencia de modificaciones importantes en el gasto cardíaco y en la presión arterial? Por la existencia de un mecanismo en virtud del cual se produce una dilatación de los vasos arteriolo-capilares, que aumentan su capacidad y hacen disminuir la fuerza de la corriente sanguínea, compensando los efectos que el aumento de la viscosidad y de la masa sanguínea pudieran tener sobre el funcionamiento cardíaco. Pero en las etapas finales, cuando la enfermedad avanza, se nota que disminuye el gasto circulatorio, que la circulación periférica se hace con dificultad, que la difusión del oxígeno de los alvéolos a la sangre está muy perturbada y que la saturación de la hemoglobina en el pulmón es menos completa. Como consecuencia se produce un aumento de la hemoglobina reducida y aparece la cianosis, con su color azulado característico.

En síntesis, los hechos más importantes de la fisiopatología de la enfermedad de Vaquez son:

- Hiperviscosidad sanguínea.
- Tono rojo subido de la sangre.
- Aumento de la masa total de sangre.
- Vasodilatación arteriolo-capilar.
- Volumen minuto o gasto circulatorio normal.
- Presión arterial normal.

Es tudio clínico.—Muchos de los síntomas clínicos son la consecuencia directa de los hechos fisiopatológicos arriba señalados.

La dilatación de los capilares de la piel y de las mucosas, llenos de sangre poliglobúlica con exceso de hemoglobina, les confiere un color púrpura dando origen a un síntoma que se conoce con el nombre de *eritrosis*. El rostro aparece encendido, rojo, iluminado. El grado de la policitemia, la mayor o menor trans-

parencia de la piel, la riqueza de su irrigación, las oscilaciones vasomotoras, etc., hacen variar la intensidad de la eritrosis. La eritrosis predomina a nivel de las conjuntivas, en los labios, mucosa buco-faríngea, bordes de la lengua, piel de la frente y nariz, pómulos, manos y pies. Más adelante, cuando los trastornos circulatorios aumentan y la función respiratoria se hace menos completa, aparece la cianosis con su tinte azulado característico. A veces, la dilatación de los capilares de la piel determina la formación de redes visibles y, en ciertos casos, dichos capilares pueden romperse y dar origen a sufusiones hemorrágicas más o menos extendidas. El fenómeno de la dilatación y atascamiento sanguíneo de los vasos puede, también, ponerse de manifiesto en el examen del fondo de ojo.

Otro síntoma fundamental, que con la eritrosis y la poliglobulia forman la tríada característica de la enfermedad, es la *esplenomegalia*. Es casi constante; precede en muchos casos a la eritrosis y sólo falta excepcionalmente. El tamaño del bazo es muy variable, pudiendo apenas rebasar el reborde costal o llegar hasta la cresta ilíaca. A veces se ven sobrevenir crisis congestivas bruscas con tumefacción dolorosa del órgano. El examen histopatológico nos muestra que el aumento de volumen se debe sobre todo a la gran repleción sanguínea de los vasos esplénicos y de los senos venosos fuertemente dilatados. Si bien en la mayoría de los casos se encuentran focos mieloides, éstos son sumamente discretos e incapaces de repercutir sobre el estado sanguíneo periférico o de ser la causa del tumor esplénico. Hay, además, un cierto grado de esclerosis del tejido conectivo intersticial.

En el *aparato digestivo* pueden observarse trastornos dispépticos, constipación y, con cierta frecuencia, úlceras gástricas o duodenales (hemorragias, melenas) e infartos intestinales por trombosis arterial. El *hígado* está frecuentemente agrandado, congestivo, experimentando variaciones periódicas por empujes sucesivos.

En el *aparato cardiovascular* no se observan, en general, trastornos manifiestos. El corazón se muestra normal en su forma y en su funcionamiento. La presión arterial es habitualmente normal. En casos raros se ha señalado la existencia de una hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda, sin esplenomegalia y se les ha querido individualizar como un tipo especial de la enfermedad de Vaquez bajo la denominación de *poliglobulia hipertónica de Geisböck*. Actualmente, la mayoría de los autores piensa que la presencia de la hipertensión arterial no es un hecho suficiente para crear un tipo especial que, en general, se explica por la existencia de un proceso de nefritis en un individuo afecto de la enfermedad de Vaquez. En los vasos periféricos y viscerales

pueden observarse, en casos graves, roturas vasculares con sufusiones sanguíneas en las conjuntivas y mucosas, epístaxis, hemorragias gingivales, hemorragias gastrointestinales, cerebrales, etcétera. También se han visto trombosis vasculares y procesos gangrenosos consecutivos a las mismas. Todos los órganos pueden presentar signos de atascamiento sanguíneo y trastornos funcionales variados.

Se han descrito una serie de *síndromes neurológicos* bastante curiosos a los que se puede dar el nombre de *síndromes neuropoli-globúlicos* (Roger). Los síntomas nerviosos consisten, en general, en algias variables (cefalalgias, algias torácicas, dolores en los miembros, etc.). A veces se ven crisis dolorosas predominando en las extremidades inferiores en las que el dolor se exagera con el reposo y se calma con la estación de pie o con la marcha. Se acompañan de molestias vasomotoras y estados congestivos de los tegumentos que están lisos y brillantes, es decir, de un verdadero síndrome de eritromelalgia. También pueden verse síndromes de claudicación intermitente dolorosa de los miembros inferiores. Muchos de los dolores osteócopos de los miembros obedecen a fenómenos congestivos de la médula ósea. La *astenia* física y psíquica es también un síntoma capital. Al lado de estos síntomas neurológicos frecuentes, se observan, mucho más raramente, complicaciones nerviosas que pueden interesar las funciones cerebrales o sensoriales. Entre las primeras se han señalado hemiplejías, hemiparesias, monoplejías, crisis de epilepsia, síndromes coreicos, parkinsonianos, etc. Estos trastornos obedecen a lesiones focales sea por hemorragia, sea por reblandecimiento consecutivo a una trombosis o mismo, en ausencia de lesiones vasculares, por la hiperviscosidad sanguínea y la plétora venosa que dificultan la circulación. También se han señalado casos de hemorragia meníngea. Como molestias psíquicas pueden observarse la amnesia, que puede ser completa realizando el curso de la confusión amnésica de Korsakoff, la depresión *melancólica*, psicosis alucinatorias, etc. Se ha visto también un síndrome de *narcolepsia* y catalepsia revelando a una enfermedad de Vaquez. Entre las complicaciones sensoriales cabe destacar los vértigos, la diplopía, el escotoma centelleante, etc. Se han señalado casos de hemorragia retiniana y de papilitis edematosa que llevan a la atrofia secundaria y que, con la cefalea, pueden dar un cuadro que simula un tumor cerebral.

Signos hematológicos.-Se estudian en el hemograma, en el mielograma y en el esplenograma.

En el *hemograma* encontramos las siguientes modificaciones : en la serie roja hay una poliglobulia que puede variar entre 6 y 15 millones por mm³. Es una poliglobulia real, duradera y *progre-*

siva. Otro hecho interesante, que ya señaló Vaquez al describir la enfermedad, es que los glóbulos rojos tienen un diámetro igual al normal, lo que diferencia esta poliglobulia de las poliglobulias sintomáticas compensadoras, en las que, en general, la poliglobulia va unida a la hiper o macroglobulia, es decir, a hematíes más voluminosos que los normales. En ciertos casos se puede observar anisocitosis con microcitosis y poiquilocitosis. Mucho más importante es la presencia, en la sangre circulante, de glóbulos rojos **inmaduros** pero ya con un grado de maduración avanzado (glóbulos rojos con cuerpo de Jolly, con núcleo picnótico, eritroblastos ortocromáticos, etc.). La presencia de células muy jóvenes (hemocitoblastos, proeritroblastos, etc.) es más característica de las eritremias y de las eritroleucemias, como luego veremos. Junto con los glóbulos rojos **aumenta la cantidad de hemoglobina** que puede llegar a cifras de 150 y mismo de 240 %. Como no siempre el aumento de la hemoglobina y de los glóbulos rojos es proporcional, el **valor globular** puede ser igual, mayor o menor que la unidad.

En la **serie Zeucocitaria** se observa una **leucocitos&** que oscila alrededor de los 20.000 leucocitos por mm^3 , pero que puede llegar hasta 90.000. Esta leucocitosis es casi constante, duradera, en general progresiva y se hace a expensas de un aumento de los polinucleares neutrófilos, eosinófilos y basófilos, es decir, a expensas de elementos mieloides. Los monocitos en cambio, no están modificados y los linfocitos están disminuidos. Hay casos en que el número de leucocitos es normal o mismo está disminuido. En cuanto a las modificaciones cualitativas de la serie blanca es frecuente encontrar como expresión de esa hiperplasia total del tejido mielóide que constituye el substractum histopatológico de la enfermedad de Vaquez un cierto grado de **mielocitemia**, constituida por la presencia de **mielocitos y metamielocitos** en circulación. La exageración marcada de esta mielocitemia da origen a un tipo especial de la enfermedad de Vaquez, llamado policitemia mielógena o enfermedad de Blumenthal. La presencia de células más inmaduras (hemocitoblastos, promielocitos, mieloblastos, etc.) ya nos habla en favor de un proceso leucémico y debe alejarnos de la enfermedad de Vaquez para hacernos, entrar en el cuadro de las eritroleucemias.

Las plaquetas están, en general, aumentadas lo que nos explica la facilidad con que coagula la sangre y la frecuencia de las trombosis vasculares.

Mielograma.-El mielograma permite explorar clínicamente lo que está pasando en la médula ósea. La médula ósea aparece roja mismo en la diáfisis de los huesos largos; esta transformación es más o menos difusa según la gravedad de la afección. El

examen microscópico permite comprobar la disminución y aun la desaparición de las vesículas grasosas, la ingurgitación vásculo-sanguínea y nos muestra los signos evidentes de la hiperactividad mieloide total, aunque a predominio eritroblástico. Estos hechos se traducen en forma evidente en el mielograma por un aumento de los elementos de la serie roja. En ciertos casos el proceso de reacción mieloide no es difuso y nuestra punción puede caer en una zona normal; el mielograma obtenido en estas circunstancias no revela ninguna alteración especial.

Esplenograma .-El esplenograma muestra en general, la ausencia de reacción eritroblástica. Ya hemos insistido, al hablar de la esplenomegalia, que ésta se debe más a la repleción sanguínea que a la existencia de modificaciones celulares. El resultado negativo del esplenograma es muy importante para establecer el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Vaquez, las eritroleucemias y las eritroblastosis, que pueden dar cuadros clínicos similares pero cuya característica esencial consiste en la comprobación de una intensa reacción eritroblástica en el jugo esplénico.

Varietades clínicas.—En estos últimos tiempos se han señalado distintas variedades de la enfermedad de Vaquez. La poliglobulia primitiva solitaria se ha estudiado con el nombre de **enfermedad de Arnstein**. La poliglobulia primitiva sin esplenomegalia y con hipertensión arterial se llama **enfermedad de Geisböck**; cuando a la enfermedad de Geisböck se le añade la esplenomegalia se la denomina enfermedad de *del Castello*. La mayoría de los autores modernos creen que la existencia de la hipertensión arterial no es suficiente para caracterizar un tipo clínico especial ya que se trataría solamente de la enfermedad de Vaquez complicada de nefritis hipertensiva. Ya hemos señalado la aparición de una reacción mieloide intensa que caracteriza a la poliglobulia primitiva mielógena o enfermedad de Blumenthal, tipo clínico de pasaje con las eritroleucemias. La enfermedad de Vaquez puede aún asociarse a una hemoglobinuria paroxística o a un síndrome de ictericia hemolítica, dando la forma **tipo Mosse**. Por otra parte, cabe señalar que existen formas congénitas, formas precoces y formas frustas de la enfermedad de Vaquez.

Evolución.-La enfermedad de Vaquez tiene, en general, un curso muy lento pero progresivo. En su evolución alternan con frecuencia períodos de mejoría con períodos de agravación. Entre las complicaciones graves que pueden sobrevenir encontramos las trombosis vasculares y las hemorragias, especialmente cerebrales y gastro-intestinales. Con frecuencia se producen complicaciones intercurrentes.

Desde el punto de vista hematológico, pueden observarse en el curso de la evolución, fenómenos de hiperactividad leucopoyé-

tica y megacariocítica, con producción de focos mieloides extramedulares, esclerosis de los órganos hematopoyéticos y distintos grados de anemia.

Patogenia.—¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico que condiciona la poliglobulia primitiva? Algunos pensaron que podía deberse a la supresión de la función eritrolítica del bazo pero hoy ya no se acepta esta hipótesis y se sabe que el substratum histopatogénico de la enfermedad de Vaquez consiste en una hiperplasia simple y total del tejido mieloide (mielosis total hiperplásica simple) la que, como ya dijimos, se diferencia en su esencia de los procesos de tipo leucémico por tener una marcha lenta y porque la hiperplasia no se extiende más allá de los órganos eritropoyéticos normales.

Pero, ¿cuál es la causa desencadenante de esa hiperplasia simple del tejido mieloide a predominio eritropoyético? Si bien esta causa permanece aún indeterminada existen algunos hechos fisiopatológicos que conviene conocer, puesto que de ellos derivan algunas sanciones terapéuticas que se han utilizado para combatir esta enfermedad.

En primer término recordaremos que, al hablar de la regulación fisiológica de la serie roja, hicimos notar la importancia que la hipófisis y los centros diencefálicos tienen en este mecanismo. Con respecto a la *hipófisis* cabe recordar que en el adenoma basófilo del lóbulo anterior, descrito por Cushing, la poliglobulia forma parte del síndrome. Por otra parte, recientemente Israel y Mendell han puesto de manifiesto que en la enfermedad de Vaquez se elimina por la orina un exceso de sustancia gonadotropa. Estos hechos podrían hablar a favor de una hiperfunción del lóbulo anterior de la hipófisis en la génesis de ciertos casos de poliglobulia primitiva. Nosotros hemos realizado esta investigación en un caso personal con resultado negativo.

En la parte referente al *diencefalo* conviene recordar la frecuencia con que la poliglobulia esencial se asocia a síndromes anatomofuncionales de esta región.

También nos hemos ya referido a la importancia que tiene en la eritropoyesis el *factor intrínseco* de *Castle*, segregado por la mucosa gástrica. Barath y Fülöp han señalado que, en enfermos de poliglobulia esencial, el jugo gástrico es más, rico que normalmente en ese factor intrínseco que, como se sabe, actúa en cooperación con factores extrínsecos de origen alimenticio. En favor de esta *hipótesis gastrogénica* de la enfermedad de Vaquez, señalan el hecho de que han obtenido remisiones en casos de anemias perniciosas administrando por vía rectal carne de buey digerida por el jugo gástrico de enfermos de poliglobulia primitiva. Lo mismo Herzog ha obtenido remisiones en la cifra globular por

medio de una dieta pobre en proteínas animales y Morris por medio de lavajes de estómago. Sin embargo estos métodos han fracasado en manos de Mogensen lo que nos indica que, muy posiblemente, el mecanismo fisiopatológico **íntimo** de la enfermedad de Vaquez sea variable según los casos.

Tratamiento .- El desconocimiento de la etiología de la enfermedad de Vaquez no ha permitido aún lograr el hallazgo de una terapéutica curativa de la enfermedad.

Las terapéuticas que actualmente se usan o son sintomáticas, buscando corregir los síntomas de la enfermedad, o son fisiopatológicas, buscando corregir el mecanismo fisiopatológico que genera la enfermedad.

Las terapéuticas sintomáticas más utilizadas son :

- La röntgenterapia.
- La medicación eritrolítica.
- Las sangrías.

La *röntgenterapia* ha dado resultados variables según los autores. Según Wetterer la diversidad de los resultados radica en que la mayor parte de los autores, pensando que la afección fuera primitiva del bazo, han irradiado principalmente este órgano. Hoy se sabe, como hemos insistido al hablar de la patogenia, que el aumento de volumen del bazo es secundario a una afección primitiva de la médula ósea y se ha hecho la irradiación del sistema óseo, obteniéndose resultados relativamente favorables.

Algunos autores como Bucky han obtenido buenos resultados irradiando la piel con rayos muy blandos, lo que hace pensar que exista una relación entre el sistema nervioso autónomo de la piel y los órganos sanguíneos. Muchos radioterapeutas actuales hacen la radioterapia combinada de la médula ósea y del bazo, suministrando media dosis eritema cada dos días. Es necesario seguir los efectos de la radioterapia por exámenes repetidos de sangre y la aparición de una leucopenia acentuada debe obligar a la supresión del tratamiento. Las **mejorías** obtenidas son transitorias. .

La **irradiación limitada** a la médula ósea (epífisis de los huesos largos, esternón, vértebras, etc.) ha dado también resultados felices, pero transitorios, ya que quedan zonas sin irradiar que son asieto de **reacciones** compensadoras.

La *teleröntgenterapia total*, usada por Sgalitzer (de Viena) y Marchall (de Francia), busca de solucionar los inconvenientes de los métodos radioterápicos anteriores. Este método permite atacar, con dosis muy débiles, al conjunto del sistema eritropoyético responsable de la superproducción globular. Aparece, pues, como el tratamiento más racional de la enfermedad de Vaquez oponiéndose a la proliferación difusa de los eritroblastos en la médula

ósea. Esta teleröntgenterapia total del organismo exige una aplicación más cuidadosa y vigilada que la röntgenterapia local ya que su acción se prolonga hasta varias semanas después. En general, debe hacerse una serie de 20 aplicaciones de teleröntgenterapia total a las dosis, progresivas de 5 r a 15 r. Es necesario hacer una fiscalización incesante de los efectos del método por exámenes hematológicos sucesivos. El peligro fundamental consiste en la deglobulización tardía y progresiva que debe ser buscada por el examen hematológico y, en caso de producirse, tratada por la transfusión sanguínea. Es prudente detener la aplicación cuando las cifras globulares descienden muy rápidamente o si han descendido hasta los 6.000.000.

Recientemente Decourt indica, en la iniciación del tratamiento, hacer curas de ataque con fuertes dosis repetidas, dando 20 r cada dos días sobre la totalidad del cuerpo del sujeto. Aconseja suspender este tratamiento cuando la cifra de los leucocitos llega a 2.000 por mm^3 , pues considera a esta cifra como un límite extremo más allá del cual habría que temer la sideración o mismo la destrucción de los órganos, hematopoyéticos.

Actualmente se considera que los rayos X no sólo actúan como agente de lisis o de necrosis celular sino que también son un factor que acelera la maduración celular, llevando las células más rápidamente a su muerte natural.

La teleröntgenterapia total parece ser actualmente un método de elección en el tratamiento de la <enfermedad de Vaquez.

La medicación eritrolítica.-Entre los medicamentos destructores de los glóbulos rojos debemos citar especialmente la fenilhidracina.

La fenilhidracina da, según Vaquez y Mouquin, resultados superiores a la radioterapia de las epífisis. Es una base muy tóxica y químicamente es un derivado fenolado de la hidracina. Eppinger y Kloss fueron los primeros en utilizarla en el tratamiento de la enfermedad de Vaquez. Bajo su influencia la cifra de glóbulos rojos desciende más o menos rápidamente, según la sensibilidad del enfermo, apareciendo en la sangre periférica signos de regeneración sanguínea (hematíes jóvenes). La hemoglobina disminuye pero en menor proporción. La viscosidad sanguínea también disminuye aunque no en forma proporcional a la deglobulización. Cuando el medicamento alcanza su dosis útil, antes de que empiecen a disminuir los, glóbulos rojos, se produce una reacción leucocitaria a veces muy intensa, cuya patogenia es discutida, y que puede servirnos como guía en el tratamiento. Cuando la dosis útil del medicamento ha sido alcanzada y el número de glóbulos rojos comienza a disminuir, el enfermo experimenta una fatiga más o menos marcada y sus conjuntivas toman

un tinte subictérico ; esta sensación de fatiga desaparece más tarde, una vez suspendido el tratamiento. La eritrosis y la esplenomegalia también retroceden. Como incidentes en el curso de la cura pueden aparecer trastornos digestivos (inapetencia, a veces vómitos y diarreas), ictericia franca, síntoma más impresionante que grave, hepatomegalia y anemia. También, aunque mucho más raramente, se han señalado flebitis graves y trombosis vasculares con gangrena consecutiva. En general, todos estos incidentes o accidentes son evitables siguiendo una técnica rigurosa.

El tratamiento tiene una doble finalidad; al principio será un tratamiento de ataque que llevará la cifra globular a sus valores normales y luego será un tratamiento de mantenimiento que conservará los resultados obtenidos. Como la reacción de los enfermos frente al medicamento es variable es necesario, en el tratamiento de ataque, guiarse por medio de exámenes hematológicos repetidos. En general, se emplea el clorhidrato de fenilhidracina ; algunos autores prefieren la acetil-fenilhidracina que es menos tóxica pero también menos activa. Según la técnica de Vaquez y Mouquin, se comenzará el tratamiento por la dosis de 0g.05 a 0g.10 de clorhidrato de fenilhidracina. Esta dosis se da una vez por día durante cuatro días. Al cabo de este plazo de tiempo se hace un examen de sangre y si no se ha producido ninguna alteración se sube la dosis y se hace una nueva cura de cuatro días repitiendo el examen de sangre. En esta forma se continúa aumentando la dosis en 0g.05 cada cuatro días sin pasar nunca la cifra diaria los 0g.25. Al llegar a la dosis total de 3 g., aunque no se hayan obtenido los efectos buscados, la medicación debe suspenderse por un tiempo para evitar los efectos bruscos de su acumulación. En general debe cesarse el tratamiento cuando el número de glóbulos rojos ha descendido a 5 millones por mm^3 . puesto que sería peligroso avanzar más ya que el medicamento una vez administrado prosigue su acción durante una a tres semanas. Como dosis de mantenimiento se dará cada semana una dosis máxima de 0g.10 a 0g.20 de clorhidrato de fenilhidracina la que podrá ser dada en uno, dos o tres días.

En cuanto a la forma de actuar de la fenilhidracina es aún ignorada. Sólo se sabe que es el grupo fenil y no el grupo hidracina el que actúa y que la hemólisis no resulta de una disminución de la resistencia globular.

Por la acción tóxica del producto, su uso estará contraindicado en enfermos con taras viscerales cardíacas, hepáticas o renales.

Las inyecciones de *torium X* constituyen otra forma de tratamiento de la enfermedad de Vaquez, habiendo sido recientemente recomendadas por Weil y Ménétrier. Según los autores. este método sería superior a la teleröntgenterapia y de empleo más

fácil, sin necesidad de instalaciones especiales. Para realizar el tratamiento se comenzará por tantear la sensibilidad del sujeto con una inyección semanal de 100 microg.

En los sujetos toriosensibles bastan unas 6 inyecciones de 100 microg. cada una para que el cuadro clínico mejore. En los casos más resistentes y durables, se empezará por una inyección semanal de 150 microg. y luego se irá subiendo haciendo exámenes hematológicos semanales hasta un máximo de 200 microg. por vez. En la serie no se deben pasar los 1.500 microg. Después de cada serie se harán seis semanas de reposo en el curso de las cuales muchas veces la poliglobulia continúa descendiendo. Si en el curso del tratamiento aparecen una leucopenia o una disminución de las plaquetas hay que considerarlas como síntomas de intoxicación orgánica e interrumpir momentáneamente el tratamiento. Si aparecen ictericia, y sobre todo hemorragias, es necesario hacer la interrupción inmediata. Al cabo de dos meses de reposo el t'orio ha sido eliminado con seguridad del organismo y se puede hacer una nueva cura pero sin nunca pasar la dosis de 200 microg. por inyección.

Las **sangrías** periódicas de 300 a 400 g. por vez pueden ser útiles, especialmente para combatir las cefaleas, los vértigos, la disnea y los fenómenos congestivos. Están a veces dificultadas en su realización por la gran viscosidad sanguínea y la rapidez con que se coagula la sangre.

La **medicación fisiopatológica** que trata, no ya de anular la poliglobulia sino de prevenir el mecanismo que condiciona su desarrollo, tiene bases científicas muy interesantes aunque sus resultados prácticos son aún muy inseguros.

La opoterapia esplénica ha sido aconsejada partiendo de la base que el bazo es la fuente de una hormona inhibitoria de la eritropoyesis. Se han dado alrededor de 250 g. de órgano fresco o preparados equivalentes a esta cantidad. Los resultados prácticos de esta terapéutica son aún poco alentadores.

La **opoterapia hepática**, según Marschall, puede causar un descenso de la cifra globular. Según este autor, el hígado produce una hormona que inhibe la hematopoyesis. Este hecho es muy discutible y los resultados clínicos no lo confirman.

Ciertos **regímenes especiales**, muy pobres en proteínas animales, mejorarían la cifra globular y el cuadro clínico del enfermo. En efecto, se ha supuesto que en la poliglobulia existiría un exceso del principio antianémico, formado por un factor de origen gástrico y un factor extrínseco de origen alimenticio; este último es el que se trataría de disminuir. Herzog somete a estos enfermos a dietas conteniendo solamente 0g.70 de proteínas animales por día, obteniendo en la primera semana una mejoría clínica y

entre la segunda y novena semanas una caída de la cifra globular. Después de uno o dos meses se puede empezar a dar leche, pescado y queso. Este tratamiento ha fracasado sin embargo, en las observaciones hechas por Mogensen.

También se ha aconsejado, con los mismos fines fisiopatológicos, recurrir a los **lavados repetidos de estómago** (Morris), pero los resultados han sido dudosos.

En los casos en que la poliglobulia coexiste con un síndrome de hiperfunción hipofisaria (adenoma basófilo de Cushing) o en aquellos en que se encuentre un exceso de sustancias gonadotropas en la orina, se podrá recurrir a la **radioterapia de la región hipofisaria**.

b) La *mielosis eritrémica*.

Si bien la mielosis eritrémica, en lugar de dar un aumento del número de glóbulos rojos en la sangre circulante, origina una anemia y es entre las anemias donde debería ser estudiada, la estudiaremos junto a la enfermedad de Vaquez por la confusión a que ha dado origen la designación de eritremia y por la relativa similitud del proceso histopatológico.

Ya hemos dicho que Di Guglielmo demostró que la enfermedad de Vaquez no es en la serie roja lo que la leucemia es en la serie blanca puesto que, aparte de su curso clínico muy lento y distinto del de las leucemias, desde el punto de vista patogénico el proceso consiste en una hiperplasia simple total del tejido mieloides a predominio eritropoyético no existiendo, como en las leucemias, focos mieloides fuera de la médula ósea. Di Guglielmo, una vez que hubo diferenciado la enfermedad de Vaquez de las leucemias, describió la **eritremia o mielosis eritrémica**, entendiendo por tal un proceso que sería en la serie roja el verdadero equivalente de la leucemia en la serie blanca. Se trata de una hiperplasia eritroblástica de grandes proporciones que invade el bazo, el hígado, etc. y que se acompaña de un cierto grado de hipoplasia del tejido granulocitopoyético y de una activa proliferación de los elementos del sistema retículo endotelial.

El **cuadro clínico** se caracteriza por anemia y esplenohepatomegalia; su marcha es aguda, en general, febril y, a pesar de que existen casos de curso crónico que duran de dos a tres años, en general la muerte sobreviene en un plazo corto que oscila entre tres y seis meses.

El **cuadro hematológico** se caracteriza por una anemia acentuada con valor globular bajo y abundantes eritroblastos en **circulación**, cuyo porcentaje puede oscilar entre el 15 y el 98 %. En general hay leucopenia, plaquetopenia y, a veces, presencia de células macrofágicas de origen retículo-endotelial.

En el **mielograma** (obtenido por punción esternal) se observa una hiperplasia sistemática del tejido eritropoyético, acompañada de intensa anaplasia, es decir, de falta de diferenciación de los elementos rojos inmaduros. Los elementos más abundantes son los eritroblastos más jóvenes. La serie blanca está en general, en hipoplasia. Una variedad especial de la mielosis eritrémica es la forma hipoplástica en la que se encuentran zonas de aplasia o de hipoplasia en la médula ósea.

El **esplenograma** presenta como hecho dominante una reacción eritroblástica con escasez de elementos de la serie blanca (linfocitos y polinucleares) .

La reacción eritroblástica puede faltar, en ciertos casos, en la sangre circulante existiendo en cambio una intensa reacción eritroblástica en los órganos hematopoyéticos. Este tipo ha sido denominado por Fontana **mielosis aneritrémica**.

En ciertos casos en que falta la eritremia en la sangre circulante se observa una enorme esplenomegalia, que constituye un inmenso foco de tejido eritroblástico, mientras que la médula ósea es normal. En estos casos, donde la reacción eritroblástica no existe ni en la sangre ni en la médula ósea, es la punción esplénica el único medio de diagnóstico posible. Estos se estudian bajo la denominación de **mielosis primitiva aneritrémica esplenomegálica**. Su curso es, en general, crónico y la esplenectomía puede dar buenos resultados.

La **patogenia** de la eritremia, lo mismo que la de la leucemia, es aún desconocida. Es más frecuente en el niño que en el adulto.

c) La eritroleucemia 0 mielosis eritroleucémica.

La eritroleucemia 0 mielosis eritroleucémica en su forma completa fué individualizada en 1917 por Di Guglielmo, que la definió como un proceso caracterizado por una hiperplasia de todo el tejido mieloide en su triple actividad eritro, granulocito y megacariocitopoyética. Esta hiperplasia está a su vez acompañada de intensa anaplasia, es decir, de incompleta diferenciación de los elementos jóvenes.

Clínicamente la forma completa de la eritroleucemia se caracteriza por la asociación de los síntomas de la eritremia y de la leucemia mieloide. Hay eritrosis, esplenomegalia, **hepatomegalia**, adenopatías discretas, dolores eritromelálgicos, dolores óseos, vértigos, manifestaciones cutáneas, priapismo, trastornos dispépticos, etcétera.

Hay formas de marcha aguda, subaguda y crónica. En las formas agudas puede observarse fiebre, hemorragias, angina ulcerosa, etcétera.

El **cuadro hemático** de la forma completa de la eritroleucemia se caracteriza por un aumento de la cantidad de glóbulos rojos maduros con presencia, además, de células inmaduras e indiferenciadas, de la serie roja (glóbulos rojos con retículo gránulo-filamentoso, con cuerpos de Jolly, con núcleos picnóticos, etc. y proeritroblastos y hemocitoblastos).

En la **serie blanca** hay aumento de la cantidad de leucocitos y presencia de formas inmaduras e indiferenciadas (mielocitos, promielocitos, mieloblastos y hemocitoblastos). Además, se pueden encontrar células de Rieder, células de Türk y hemohistio-blastos con sus derivados granulocitarios.

También hay un aumento de la cantidad de plaquetas y pueden encontrarse en la sangre periférica megacariocitos en función plaquetogénica.

En *el mielograma* se observa una hiperplasia primitiva global (afectando a las series roja, blanca y megacariocítica) acompañado de intensa anaplasia, es decir, de falta de diferenciación de los elementos inmaduros los que, por esta razón, son muy abundantes.

En el **esplenograma** se comprueba una reacción eritroblástica y mioide, siendo la primera la más importante.

En cuanto al **diagnóstico**, la eritroleucemia en su forma completa se diferencia de la enfermedad de Vaquez en que, en la primera, encontramos en la sangre circulante elementos muy inmaduros de la serie granulosa, tales como hemocitoblastos, mieloblastos y promielocitos, que traducen la existencia de un verdadero proceso leucémico. Además, el esplenograma es normal en la enfermedad de Vaquez y presenta grandes alteraciones en la eritroleucemia.

La **evolución** puede ser aguda, subaguda o crónica.

El **pronóstico** es siempre fatal.

La **terapéutica** más eficaz es la röntgenterapia.

Al lado de estas formas completas de la eritroleucemia que se acompañan de poliglobulia, existen formas incompletas que se acompañan de anemia en lugar de poliglobulia. Estas **eritroleucemias incompletas con anemia** corresponden a los casos estudiados por los autores franceses con los nombres de esplenomegalia crónica con anemia y mielemia (Weil y Clerc) o anemia esplénica mioide del adulto (Vaquez y Aubertin). En general, se trata de enfermos que sin causa etiológica evidente empiezan a hacer un cuadro de anemia profunda y progresiva, con descenso del valor globular. La característica fundamental está constituida por la comprobación, en la sangre circulante, de una gran cantidad de elementos inmaduros de la serie roja, que alcanzan del 20 al 50 %, y en los que predominan los eritroblastos ortocromá-

ticos, coexistiendo con eritroblastos basófilos y proeritro'blastos en menor cantidad.

En la serie blanca se encuentra, en general, una leucocitosis de 12 a 20 mil leucocitos por mm^3 , con presencia de mielocitos del 1 al 10 %. Es, pues, una anemia esplenomegálica con eritremia y mielocitemia, siendo la primera mucho más intensa que la segunda. Debemos recordar que la anemia esplénica mieloide puede presentarse, en ciertos casos, secundariamente a lesiones graves de la médula ósea (carcinomatosis medular secundaria, osteosclerosis, fibrosis difusa de la médula, linfomatosis difusa o nodular).

Una forma especial de esta mielosis eritroleucémica incompleta con anemia y que se desarrolla en la infancia es la *anemia infantil pseudoleucémica de von Jaksch y Luxet*. Se observa en general en el primer año de la vida. Es una anemia con esplenomegalia y eritremia (presencia de células rojas inmaduras), con leucocitosis y mieleemia (células inmaduras de la serie granulocítica).

d) La enfermedad eritroblástica de Weil.

La enfermedad eritroblástica, individualizada por Weil, es una enfermedad que en ciertos de sus aspectos puede confundirse con la enfermedad de Vaquez o con las eritroleucemias y que, sin embargo, es diferenciable de estas afecciones. En la enfermedad eritroblástica los procesos mórbidos estarían localizados en el sector hepatoesplénico en tanto que la médula ósea permanecería normal o mismo hipoplástica. Estos procesos hepatoesplénicos estarían caracterizados por una intensa reacción eritroblástica acompañada de una reacción menos intensa mieloide y megacariocitaria. La integridad relativa de la médula ósea permite diferenciarla de las eritroleucemias.

En *el hemograma* podemos encontrar poliglobulia, y son precisamente estas *formas con poliglobulia de la enfermedad eritroblástica*, las que plantean un diagnóstico diferencial con la enfermedad de Vaquez.

El *bazo* está aumentado de volumen y cuando la esplenomegalia ocupa un lugar preponderante en el cuadro clínico da origen a la forma clínica denominada *esplenomegalia eritro blástica*.

En *el hemograma* encontramos una gran cantidad de eritroblastos circulantes.

En los casos en que hay poliglobulia (aumento de la cantidad de glóbulos rojos) con eritremia (presencia de glóbulos rojos inmaduros) y esplenomegalia, en los que el mielograma no presenta mayores alteraciones, la diferenciación con la enfermedad de Vaquez se hará por el estudio del esplenograma. El esplenograma, como hemos dicho, no presenta mayores alteraciones en la enfer-

medad de Vaquez mientras que en la enfermedad eritroblástica presenta una intensa reacción eritroblástica (gran cantidad de eritroblastos) y frecuentemente una reacción mieloide y **mega-Cariocitaria**.

Pero no siempre la enfermedad eritroblástica, o su forma especial, la esplenomegalia eritroblástica, se acompaña de **poliglobulia**. En ciertos casos hay una anemia. Se trata entonces de anemias, con esplenomegalia con gran reacción eritroblástica y mieloide, en el hemograma y en el **esplenograma**, acompañándose de un mielograma normal, lo que las diferencia de las **eritroleucemias** incompletas, con anemia.

En otros casos, aún, no existen modificaciones en la sangre periférica quedando la enfermedad oculta en el bazo, presentándose entonces como una esplenomegalia primitiva. En estos casos las punciones acopladas del bazo y de la médula ósea aclaran el diagnóstico. Estas formas ocultas, sin traducción en la sangre periférica, diagnosticables solamente por la punción, se denominan **criptoeritroblastosis**. Una forma especial, caracterizada por un aumento considerable del volumen del bazo, es la **criptoeritroblastosis esplenomegálica**.

En lo que se refiere a la **naturaleza de la enfermedad eritroblástica** y de sus modalidades clínicas, Weil y sus colaboradores la consideran como una afección de carácter inflamatorio, limitada especialmente al sector hepatoesplénico y la separan netamente de las hiperplasias primitivas sistematizadas (**leucemias, eritremias, etc.**) .

Con respecto a las infecciones que pueden intervenir, ha llamado la atención la frecuencia con que están en juego la sífilis y la tuberculosis.

En cuanto al **tratamiento**, hay que recurrir a la radioterapia esplénica en las formas poliglobúlicas y en las formas anémicas se combinarán las radiaciones con la hepatoterapia.

En las formas esplenomegálicas, Duvoir, Pollet y Weil han obtenido éxitos con la esplenectomía. Antes de indicar esta intervención es necesario, según Weil, establecer un diagnóstico preciso de la esplenomegalia por intermedio de la punción esplénica y además asegurarse, por medio de la punción de la médula ósea esternal, que ésta es normal y que no está invadida por el proceso eritroblástico. Una ligera alteración del hígado puede no ser causa de fracaso de la esplenectomía. Además, un hecho que puede justificar la intervención es el fracaso de la radioterapia que no tiene, en estos casos, la actividad que se observa en las **leucemias**. Es necesario recordar que la esplenectomía es sólo practicable al principio, cuando el volumen del bazo no es excesivo y está aún libre de adherencias.