



## COMPENDIO DE HEMATOLOGIA

(Continuación. Ver núms. 1, 2, 3 y 4, año XVI)

Sería muy deseable hacer un estudio comparado de las alteraciones de la sangre circulante y de las que presentan los órganos hemopoiéticos. Según hemos indicado en condiciones normales el sistema mieloide, cuna de los hematíes, hállase limitado a las epífisis de los huesos largos y al diploe de los cortos y planos, pero en condiciones patológicas, cuando la regeneración es muy viva, tiene lugar una transformación de parte de la médula amarilla inactiva de las diáfisis en médula roja activa. También en el bazo y más raramente en el hígado y en los ganglios pueden formarse islotes eritropoiéticos cuando se trata de anemias graves naturales o experimentales (Pellacani y Foa, Heineke, etc.), que unas veces tienen el carácter de formaciones complementarias, para añadir su función a la de la médula ósea y compensar así más fácilmente la pérdida de hematíes, y en otros casos tienen el carácter de vicariantes para suplir la función medular alterada por la existencia de lesiones en el propio parénquima mieloide (carcinomas múltiples de la médula ósea, osteoesclerosis).

Compréndese la imposibilidad de estudiar en el individuo vivo estas formaciones eritropoiéticas viscerales, pues la punción esplénica, fácil de realizar cuando existe aumento del volumen del bazo, sería arriesgada cuando el tamaño del órgano se conserva normal.

Más fácil es estudiar la intensidad de la eritropoiesis practicando punciones del esternón y de las diáfisis de los huesos (tibia), pues ello permite averiguar cuáles son los casos de anemia en que se llega a producir una reactivación de la función eritropoiética en la médula ósea inactiva amarilla de las diáfisis. Desgraciadamente no se ha prestado a este estudio la atención que

en realidad merece, si bien debemos recordar que en estos últimos tiempos Escudero ha realizado algunas investigaciones en este sentido.

De los datos obtenidos tanto por la punción medular como por la autopsia de sujetos fallecidos a consecuencia de diferentes hemopatías surge un problema y es que en algunos procesos patológicos la sangre no muestra signo alguno de regeneración mientras que la médula ósea se presenta roja en las diáfisis. Esto quiere decir que no podemos considerar sinónimos los términos de anemia arregenerativa y de anemia aplástica. Anemias aplásticas son aquellas en que no existen o son escasísimos los islotes eritropoéticos, mientras que el término arregenerativa sólo expresa que no se hallan en la circulación elementos inmaduros neoformados. En consecuencia puede afirmarse que todas las anemias aplásticas son arregenerativas, pero no puede concluirse que toda anemia arregenerativa sea aplástica, pues debido a causas que hoy desconocemos es posible que los hematíes neoformados no lleguen a pasar a la circulación.

Examinado el primer factor que hay que tener en cuenta en todas las anemias, es decir la forma cómo se realiza la eritropoiesis, reflejada, hasta cierto punto, en la sangre circulante por la presencia o ausencia de los signos de regeneración, vamos a ocuparnos del segundo factor o sea de la manera de apreciar el grado que alcanza la destrucción hemática intraorgánica.

Podemos darnos cuenta de si la hemolisis se halla o no exagerada mediante el estudio de algunas propiedades de los hematíes y sobre todo realizando determinaciones cuantitativas de los productos que se forman por la desintegración de la hemoglobina (pigmento biliar y sus derivados urobilina y estercobilina).

Por lo que se refiere a los datos que pueden recogerse por el estudio de la sangre circulante cabe decir que todos los signos que indican hiperregeneración cuando se presentan en anemias no debidas a hemorragias muestran indirectamente, en términos generales, que la destrucción sanguínea se halla exagerada. Pero aparte de estos signos indirectos se hallan también alteraciones sanguíneas que pueden considerarse como consecuencia directa del intenso proceso destructivo. Tales son la presencia de microcitos y la dis-

minución de la resistencia globular mínima. Ciertamente, la presencia de hematíes pequeños no es un signo seguro de que la destrucción se halle aumentada, pues ya fué indicado que la significación de la microcitosis no está totalmente esclarecida. Sin embargo, cuando se encuentran glóbulos de muy reducido volumen y forma irregular (esquizocitos) puede concluirse que existe un proceso de fragmentación, el cual tiene lugar especialmente en las anemias hemolíticas.

Mayor valor tiene, de todos modos, la disminución de la resistencia globular mínima, es decir la presencia de hematíes que pierden su hemoglobina en concentraciones muy cercanas a la isotonía. Claro es que este fenómeno podría interpretarse en algunos casos de manera totalmente opuesta, o sea, como debido a la persistencia de glóbulos rojos viejos cuando se hallan disminuidos los procesos normales de destrucción hemática (por ejemplo, en los casos más o menos hipotéticos de falta de función esplénica, como uno por nosotros publicado); pero entonces no existiría anemia, sino, por el contrario, aumento del número de glóbulos rojos. Por tanto puede afirmarse que cuando se encuentra disminución de la resistencia globular mínima acompañada de una más o menos intensa disminución de la cifra de hematíes ello es debido a la acción nociva de sustancias exógenas o endógenas de carácter hemolítico. (1)

Los métodos más seguros para precisar hasta qué punto se halla exagerada la destrucción hemática se basan en la determinación cuantitativa de los productos que resultan de la desintegración de la hemoglobina. Ya en otro lugar nos hemos ocupado extensamente de esta desintegración y hemos indicado que por una parte queda hierro libre y por otra un pigmento no férrico (hematoidina) que los autores identifican con la bilirubina o al menos le consideran como un producto madre del pigmento biliar. Ahora bien, como el estudio de la eliminación del hierro ofrece muchas causas de error se ha apelado a la determinación de la cantidad de bilirubina que se produce para poder juzgar la cantidad de hematíes que

---

(1) Existen, sin embargo, venenos hemolíticos, como la fenilhidracina o la piridina que dan lugar a un aumento tal de la resistencia que los hematíes resisten incluso la acción del agua destilada (Morawitz, etc.), fenómeno que se ha denominado paquidermia de los eritrocitos. Según Pappenheim se debería a modificaciones de la hemoglobina que tendría tendencia a transformarse en metahemoglobina.

se destruye pues cuanto más hemoglobina se desintegre tanto mayor será la riqueza en pigmento de la bilis.

Para determinar experimentalmente la cantidad de bilirubina se practica en los animales fístulas biliares que permiten recoger directamente la bilis, en la cual se dosifica por métodos diversos (los actualmente usados son los métodos espectrofotométricos) la cantidad de pigmento. De las experiencias realizadas en los animales y de algunas determinaciones hechas en hombres, que por causas diversas tenían fístulas biliares, puede calcularse, según Tigerstädt y Eppinger, que normalmente se producirían al día 0,005 - 0,007 gr. de bilirubina por kilogramo. (1)

Como estos métodos no son aplicables al hombre en condiciones normales es necesario contentarse con recoger, durante un cierto tiempo, la bilis mediante el sondaje duodenal y luego calcular la cantidad en 24 horas partiendo del principio, falso, de que la secreción biliar se realiza uniformemente. Mediante estos métodos Bondi, Medak y Pribram han realizado el estudio de la cantidad de bilirubina producida en condiciones normales y en diferentes estados patológicos, observando que la cifra normal, según estos métodos sería algo menor (0,20 - 0,25 gr.) que la determinada en la bilis recogida directamente a través de fístulas biliares, experimenta modificaciones notables en las afecciones sanguíneas. Por tanto puede concluirse que, a pesar de las causas de error antes señaladas, este método es capaz de proporcionarnos datos suficientemente precisos para dilucidar si en un proceso patológico se halla exagerada o disminuida la destrucción hemática.

Más usados todavía son otros procedimientos basados en la determinación no de la bilirubina como tal, sino de los pigmentos derivados de ella por transformaciones químicas sufridas en su trayecto intestinal, y que después son eliminados con la orina y las heces en forma de urobilina y estercobilina, respectivamente.

No sería propio de este lugar examinar las diferentes hipótesis que se han emitido respecto a la formación de la urobilina y estercobilina, cuya identidad se admite desde los trabajos de Mally y de Gerhardt.

En la actualidad se piensa que la bilirubina al pasar por el

---

(1) Otros autores, como Noel Patton y Brugsch han encontrado cifras más elevadas.

intestino sufre, por la acción de las bacterias, un proceso de reducción que la transforma en otros cuerpos químicos, la urobilina y el urobilinógeno. La mayor parte de la urobilina se elimina con las heces (estercobilina), pero otra parte se absorbe a través de la pared intestinal y llega al hígado, el cual cuando se halla en condiciones normales retiene la urobilina y quizá la aprovecha, según las investigaciones de los colaboradores de Brugsch, para volver a formar bilirubina. En los casos en que, debido a una intensa destrucción hemática, se forma abundante bilirubina la cantidad de urobilinógeno que se absorbe es tan grande que el hígado es incapaz de fijarlo en su totalidad y entonces se elimina por el riñón (urobilinuria).

Sin embargo, de la presencia de urobilina en la orina no puede concluirse con seguridad que la destrucción hemática se halle exagerada, ya que también puede presentarse urobilinuria cuando por existir una alteración del hígado este órgano no es capaz de fijar la cantidad normal de urobilina que le llega desde el intestino. En consecuencia el único dato seguro lo suministra la determinación cuantitativa del urobilinógeno y urobilina de las heces, determinación que se consigue mediante diferentes métodos propuestos por Brugsch y Retzlaff y por Charnas y Eppinger.

Eppinger considera como valor medio normal del urobilinógeno de las heces la cantidad de 0,13 gr. y ha observado que esta cifra puede variar en los diferentes estados patológicos, hallándose muy elevada en aquellos casos en que existe una intensa destrucción hemática.

Por último, recordaremos que el método más sencillo para demostrar que la hemólisis intraorgánica se halla exagerada es el de la determinación de la bilirubinemia mediante el método de Hijmans van den Bergh. Según ya expusimos en otras páginas esta reacción permite distinguir si la presencia de bilirubina en el suero es debido a la reabsorción de la bilis por obstáculo de las vías biliares o si es consecuencia de la exagerada desintegración globular. Cuando en el suero de un enfermo es positiva la reacción retardada o indirecta y negativa la reacción inmediata o directa podemos afirmar que existe una exagerada hemólisis. La intensidad de la reacción basta para deducir hasta qué punto se aparta esa destrucción de los límites normales.

El detenimiento con que hemos estudiado, en el lugar correspondiente, el proceso histológico de la destrucción hemática nos permite ser breves, en este momento, respecto a las alteraciones que presentan los órganos hemopoiéticos en las anemias de carácter hemolítico, alteraciones que también son observables durante la vida de los enfermos mediante el examen microscópico de los materiales recogidos por punción medular o esplénea, cuando esta última, por hallarse el órgano aumentado de volumen, aun puede practicarse. La exageración de los procesos destructivos se revela por la presencia de mayor o menor número de células globulíferas o con bloques de hemosiderina, que el método de Giemsa tiñe de verde. Claro es que el estudio preciso de las lesiones sólo es posible realizarlo en los cortes histológicos de los órganos recogidos en la autopsia y consisten en la existencia, dentro de las células del sistema retículo - endotelial, especialmente espleno - hepático, de glóbulos rojos más o menos alterados y pigmentos hemáticos, que, según la antigüedad del proceso hemolítico, pueden presentarse bajo la forma de pigmento formol o de hemosiderina.

## Clasificación de las anemias

No haremos la crítica de las diversas clasificaciones que se han propuesto. Todas ellas, incluyendo la que nosotros vamos a seguir, son defectuosas y su objeto es tan sólo disponer de una clave para la exposición de los diferentes tipos.

Siguiendo el criterio general que hemos expuesto al tratar de la clasificación de las hemopatías, distinguiremos dos grandes grupos: Las anemias secundarias y las anemias esenciales. Las primeras son consecuencia de causas bien conocidas que más o menos directamente actúan sobre la sangre y órganos hemopoiéticos, constituyendo las más de las veces tan sólo un fenómeno de un complejo cuadro sindrómico. En las anemias esenciales se trata de una honda alteración de los órganos hemopoiéticos en la que juegan papel predominante los factores endógenos constitucionales mientras que el factor exógeno desencadenante puede faltar, ser desconocido o consistir en una causa banal, que en un organismo no predispuesto tendría una acción insignificante sobre los órganos hemopoiéticos.

Dentro de estos dos grupos principales estableceremos otros dos grandes grupos según se halle preferentemente alterado el factor formación de glóbulos o el factor destrucción de los mismos y a su vez dentro de estos grupos ordenaremos las anemias secundarias, siguiendo el criterio causal.

Anemias secundarias	1. Anemias por insuficiencia eritroblástica primaria (anemias mielopáticas).	a. Por hipoplasia eritroblástica general . . . . .	$\left\{ \begin{array}{l} \alpha \text{ Anemia por insuficiencia alimenticia (anemias del proletariado).} \\ \beta \text{ Anemia por inactividad muscular.} \\ \gamma \text{ Anemia de los estados marasmáticos.} \end{array} \right.$	
		b. Por suplantación de gran parte del parenquima eritroblástico por proliferaciones celulares de otro tipo . . . . .		$\left\{ \begin{array}{l} \alpha \text{ Anemia de las leucemias.} \\ \beta \text{ Anemia de los tumores múltiples de la médula ósea.} \end{array} \right.$
		a. Por hemorragias (Anemias hemopáticas) . . . . .		
		Anemias esenciales	2. Anemias por excesiva pérdida de hemáties seguida de regeneración activa, pero insuficiente.	b. Por exagerada destrucción intraorgánica (anemias hemomielotóxicas) . . . . .
1. Por insuficiencia hemoglobínogena. — Clorosis.				
	2. Por exagerada destrucción intraorgánica, debida, las más de las veces, a causas desconocidas.		$\left\{ \begin{array}{l} \text{Anemia perniciosa.} \\ \text{Anemia pseudo leucémica infantil.} \end{array} \right.$	

Hay autores, como Naegeli, que juzgan anticuado y erróneo el criterio de clasificar las anemias según que ellas se deban a disminuida producción o a aumentada destrucción de los hemáties.

Este juicio de Naegeli no nos parece acertado, pues lo que realmente ocurre es que no existen todavía estudios sistemáticos, siguiendo métodos químicos e histológicos, de cómo se realiza la destrucción sanguínea en muchas anemias secundarias, estudios que, con excepción de algún autor, en primer término Eppinger, nadie ha practicado.

Esto no quiere decir que creamos sea inobjetable este criterio de clasificación. Muy al contrario, pensamos que dentro del grupo de las anemias hemomielotóxicas no puede asegurarse como actúan muchas de las causas. Así por ejemplo, por lo que a las anemias toxinfeciosas se refiere existen infecciones, como las producidas por estreptococos hemolíticos, que probablemente dan lugar a anemia por su acción nociva sobre los hematíes, mientras que en otros casos la acción tóxica se ejerce sobre la médula ósea, inhibiendo desde el principio su función. Así Hirschfeld ha probado experimentalmente que es posible producir anemias aplásticas mediante la toxina tífica. De todos modos aunque esta aplasia puede originarse desde el primer momento cuando se trata de procesos tóxicos muy intensos, suele ser por lo general consecuencia de un agotamiento de la médula ósea debido a la hiperfunción a que ha estado sometida y así se sabe que en las anemias provocadas por repetidas hemorragias, que son el tipo más puro de anemia por aumentada pérdida de hematíes, puede llegar un momento en que se produzca aplasia mieloide (Morawitz y Blumenthal).

Por otra parte todas las clasificaciones tienen siempre un carácter esquemático que mal se aviene con el carácter complejo de los procesos patológicos naturales. Así por ejemplo en la anemia de las leucemias que hemos incluido entre las debidas a insuficiente formación de eritrocitos a consecuencia de la suplantación del parénquima eritroblástico por proliferaciones celulares de otros tipos, hay que tener en cuenta además la existencia de sustancias tóxicas endógenas que dan lugar a una exagerada destrucción sanguínea, pues en los órganos hemopoiéticos se hallan signos indudables de que los procesos hemolíticos se hallan exaltados. Otro tanto pudiéramos decir también respecto de las anemias debidas a neoplasias, en las cuales domina unas veces el tipo marasmático (por insuficiente formación) y por el contrario, son en otros casos del más



puro tipo de anemia por exagerada destrucción hemática. Finalmente en algunas anemias infecciosas no sólo pueden actuar los dos factores antes indicados: destrucción intraorgánica e inhibición funcional mieloide tóxica, sino que también puede asociarse otro factor anemizante, el de las profusas hemorragias.

Hechas estas aclaraciones necesarias para demostrar la imposibilidad de hacer una clasificación que responda a todas las objeciones pasaremos a ocuparnos de las anemias en particular.

## A. Anemias secundarias

### 1. Anemias por insuficiencia eritroblástica primaria

Según queda indicado en la clasificación adoptada la insuficiencia primaria eritroblástica puede reconocer dos causas: a. La hipoplasia eritropoiética general por falta de estímulos generadores y b. La suplantación del tejido eritroblástico por otras proliferaciones celulares, quedando limitado aquel a pocos islotes.

#### a. Anemias debidas a hipoplasia eritropoiética general por falta de estímulos generadores

Dentro de este grupo distinguiremos  $\alpha$ . Las anemias del ayuno o de la insuficiente alimentación.  $\beta$ . Las anemias debidas a la inactividad muscular.  $\gamma$ . Las anemias de los estados marasmáticos o caquetizantes.

*a. Anemias originadas por el ayuno o por insuficiente alimentación:* Entre éstas anemias debemos mencionar las llamadas *anemias del proletariado* en las cuales actuarían también como causas las influencias nocivas de las malas condiciones higiénicas (atmósferas confinadas, falta de sol, etc.). Debemos reconocer sin embargo, que es más que dudoso que tales anemias dependan de esas condiciones pues los estudios llevados a cabo para demostrar si la falta de luz solar etc. produce anemia se han resuelto por la negativa. Sin embargo los trabajos de Grawitz han mostrado que la inanición o la escasa alimentación provocan disminución de la eritropoesis que si no llega a delatarse por el descenso de la cifra

de hematíes y de la cantidad de hemoglobina es porque se origina al mismo tiempo *oligohoemia vera*, es decir disminución de la cantidad total de sangre paralela a la disminución del peso que sufre todo el organismo. Que en realidad existe un apagamiento de la eritropoiesis lo demuestra el hecho, al parecer paradójico, de que cuando mejora la alimentación y aumentan el peso del cuerpo y la cantidad total de sangre se produce disminución del número de hematíes y de la cantidad de hemoglobina (Kieseritzky), que sólo más tarde ascienden a las cifras normales. Esto significaría que la inanición origina hipofunción de la médula ósea que se enmascara por el espesamiento de la sangre, pero que se pone de manifiesto cuando al volver a las condiciones normales la masa de sangre va readquiriendo su primitivo volumen.

Mejor conocidas y más admitidas son las anemias por insuficiente alimentación que se desarrollan en los niños mayores de un año que continúan sometidos a dieta láctea. Estas anemias se atribuyen a que con esa dieta la cantidad de hierro administrada es insuficiente. En los niños más pequeños la reserva ferruginosa que poseen les permite tolerarla sin peligro para su salud y en cuanto a los adultos parece que podrían someterse largo tiempo a dietas exentas de hierro. Sin embargo Martelli dice haber observado anemias bastante marcadas en adultos jóvenes que para substraerse del servicio de las armas, durante la gran guerra, se habían sometido a una alimentación escasísima de café con leche con objeto de provocarse una gran pérdida de peso que hiciera creer en la existencia de una enfermedad.

Brugsch admite que la falta de hierro no sería la responsable de estas anemias, pues también se producen cuando a la dieta láctea se añade hierro. Según Brugsch la causa residiría principalmente en que la albúmina del pigmento hemático, la globina, contiene un amino-ácido, la histidina, que falta en la albúmina de muchos alimentos, por ejemplo la leche. Por ello el autor citado supone que la ausencia en la alimentación de esas albúminas que contienen la materia prima para la constitución de la hemoglobina, daría lugar a anemia.

*β. Anemias por inactividad muscular:* Grawitz admite que la inactividad muscular puede producir anemia, y lo cree debido

por una parte a la disminución de los procesos de oxidación, que tienen lugar en el músculo en movimiento y que crean la necesidad de un mayor aporte de oxígeno, lo cual solo lo consigue el organismo aumentando el número de sus hematíes, y por otra parte a que en los niños la actividad muscular desarrollaría las cavidades de los huesos donde se aloja el parénquima eritroblástico. Grawitz llega a suponer que la anemia del raquitismo se debería al reposo que esta enfermedad impone, siendo también consecuencia de la misma causa, según el autor citado, la anemia de la vejez.

γ. *Anemias de los estados marasmáticos*: Como Immermann hizo notar en todas las enfermedades que se acompañan de consunción puede originarse anemia, pues debido a la íntima relación que existe entre la sangre y todos los tejidos del cuerpo los trastornos de la materia y de la vida celular se reflejarían sobre la actividad de los órganos hemopoiéticos. Tipos de estas anemias son por ejemplo las de la tuberculosis y el cáncer. Ciertamente es que en estas formas rara vez se presenta el tipo puro de anemia por insuficiente formación, pero que en algunos casos es así lo prueban las investigaciones de Eppinger, autor que observó cifras bajas de estercobilina en anemias por tuberculosis y por cáncer. Esta escasa cantidad de estercobilina denuncia que la destrucción hemática es menor que la normal y en consecuencia es necesario atribuir la anemia a una insuficiencia eritroblástica primaria. En otros casos la anemia de la tuberculosis puede ser debida también a profusas hemorragias o a hemomiélotoxicosis y en cuanto a la anemia del cáncer es preciso reconocer que las más de las veces acusa el carácter de anemia tóxica con el cuadro hemático e histopatológico correspondiente a estas anemias.

Claro es, que en un sentido estricto deberíamos también exponer en este lugar las llamadas *anemias aplásticas*, es decir, las que deben su causa a una atrofia del parénquima mieloide por transformación adiposa de la médula roja activa. Si no lo hacemos es debido a que, como ya hemos indicado antes, esta alteración suele significar un período final de agotamiento en las anemias producidas por repetidas hemorragias o por continuada destrucción hemática intraorgánica y por tanto han sido precedidas por un estado, más o menos prolongado, de hiperregeneración.

Como ya puede suponerse las anemias debidas a hipoplasia eritroblástica primaria muestran un cuadro hemático muy simple. Trátase, de ordinario, de anemias no muy marcadas en las que el número de hematíes oscila alrededor de 4.000.000, experimentando casi siempre la hemoglobina un descenso más notable que el que corresponde a esa cifra, por lo cual el valor globular se mantiene por debajo de la unidad. En las extensiones coloreadas apenas se aprecian alteraciones cualitativas, a excepción de una más o menos marcada anisocitosis e hipocromia. En cuanto a los datos referentes a cómo se realiza la destrucción hemática hay que reconocer que son escasos los estudios realizados en ese sentido, mereciendo especial mención las investigaciones de Eppinger que antes hemos citado.

#### **b. Anemias debidas a la suplantación del tejido eritroblástico por proliferaciones celulares de otro tipo**

Dentro de este grupo hay que distinguir: *a las anemias de las leucemias y  $\beta$  las que se observan en los casos de tumores múltiples de la médula ósea (mielomas, carcinomas, etc.).*

En los *procesos leucémicos*, según tendremos ocasión de describir en el capítulo correspondiente, la proliferación de los elementos inmaduros de la *serie leucocitaria* es tan grande que sólo en escasos puntos pueden encontrarse restos de islotes eritroblásticos y otro tanto podríamos decir de aquellos estados en que la médula ósea se halla invadida por proliferaciones neoplásicas (mielomas, carcinosis ósea, etc.).

La diferencia capital entre las anemias que incluimos en este lugar y las del grupo anterior es que mientras en estas últimas la médula ósea se halla hipofuncionante en todos sus territorios, en las que ahora estudiamos los escasos nidos de parénquima eritroblástico existentes se encuentran en hiperfunción para tratar de compensar la anulada eritropoiesis del resto de la médula, pudiendo aparecer también formaciones eritroblásticas vicariantes en órganos que normalmente no las presentan (bazo, hígado, ganglios).

Por otra parte en las anemias incluidas en este grupo interviene también, según Pappenheim, un factor tóxico hemolizante que

da lugar a que se produzca también una exagerada destrucción de hematíes.

En consecuencia el cuadro hemático es totalmente diferente del que se observa en las anemias del grupo anterior. Trátase aquí de anemias intensísimas (hasta 500.000 hematíes y aún menos, según hemos tenido ocasión de observar en algunas leucemias agudas) con tendencia a presentar un valor globular elevado e incluso superior a la unidad. En las extensiones coloreadas encuéntrase las más variadas alteraciones cualitativas: anisocitosis, poiquilocitosis, anisocromía, policromatofilia, hematíes con granulaciones basófilas, en fin numerosos eritroblastos en diferentes períodos de maduración y hematíes con restos nucleares (cuerpos de Jolly, anillos de Cabot, etc.). En la regeneración hemática domina el tipo ortoplástico, pero en ocasiones realízase también en parte según el tipo embrionario y aparecen en la sangre grandes elementos que desde Ehrlich se conocen con el nombre de megaloblastos y megalocitos y acerca de cuya formación nos ocuparemos al tratar de la anemia perniciosa. Esto da lugar a que tanto en las leucemias, como en la carcinomatosis ósea pueda presentarse un cuadro hemático semejante al que caracteriza la anemia perniciosa.

Según hemos indicado Pappenheim supone que en el desarrollo de las anemias que ahora nos ocupan interviene también un factor tóxico anemizante y la exactitud de esta afirmación queda comprobada por la existencia de microcitos, por la disminución de la resistencia globular mínima, por la positividad de la reacción indirecta o retardada de Hijmans van den Bergh, por la aparición de urobilinuria (desconocemos si existen investigaciones referentes a determinaciones cuantitativas de estercobilina), en fin por los hallazgos histopatológicos que revelan la presencia de gran cantidad de pigmento hemático (pigmento-formol y sobre todo hemosiderina) en los elementos del sistema retículo-endotelial.

## **2. Anemias por exagerada pérdida de hematíes seguida de activa, pero insuficiente regeneración.**

Dos causas esencialmente diferentes pueden originar que sea exagerada la pérdida de hematíes: las hemorragias y la excesiva destrucción hemática intraorgánica.

### a. Anemias posthemorrágicas

Estas anemias constituyen el tipo más puro de anemia por exagerada pérdida de hematíes pues ellas son fundamentalmente hemopáticas, es decir la causa anemizante se ejerce tan sólo sobre la sangre, sin lesionar la médula ósea y si ésta en último término se altera, lo es simplemente por agotamiento funcional.

En las anemias posthemorrágicas cabe distinguir una forma aguda, debida a una sola, pero copiosa hemorragia y las formas crónicas originadas por pequeñas, pero repetidas hemorragias. Realmente la forma aguda no entra dentro del dominio de la hematología. La vida del enfermo corre peligro no por los hematíes que se pierden, sino por la disminución de la masa total de sangre que da lugar a que la circulación se suspenda. Por eso es posible salvar la vida de los animales sangrados hasta el colapso con sólo reponer la masa total de líquido mediante la inyección intravenosa de solución fisiológica. Por otra parte, un hombre sano que haya perdido hasta el 25 % de su sangre puede reponer el número de glóbulos rojos antes de las 4 semanas y cuando se trate de sujetos robustos este plazo puede acortarse hasta 18 días. (Bierfreund).

Mucho mayor interés tienen para el hematólogo las anemias que sobrevienen a consecuencia de hemorragias no muy abundantes, pero sí muy prolongadas; como por ejemplo ocurre en los individuos con hemorroides, úlceras de estómago, etc., así como en la anquilostomiasis. En estos casos la anemia tarda bastante tiempo en producirse y no es raro hallar cifras normales de hematíes en enfermos que periódicamente vienen perdiendo una cantidad más o menos grande de sangre. Sin embargo, llega un momento en que la insuficiencia regenerativa medular se hace presente y a la disminución de hematíes y sobre todo de hemoglobina se asocia la aparición de elementos jóvenes (hematíes con substancia granulofilamentosa, policromatófilos, glóbulos rojos más resistentes a las soluciones hipotónicas) o francamente inmaduros (eritroblastos en diferentes momentos de maduración).

Es regla que las anemias posthemorrágicas se acompañen de un aumento del número de leucocitos neutrófilos, signo de la actividad global de la médula ósea, y por ello tal aumento es paralelo a la intensidad de los fenómenos regenerativos. Así se observa que

la hiperleucocitosis neutrófila es muy elevada después de una única pero abundante hemorragia pues en tales estados la actividad eritroblástica se manifiesta inalterada y pujante. Ahora bien, a medida que se va presentando la insuficiencia regenerativa la neutrofilia desciende y se troea en disminución del número cuando se produce aplasia medular.

Las anemias aplásticas pueden ser el término de las anemias posthemorrágicas cuando las pérdidas de sangre son muy continuadas (Morawitz) y se comprende que sea así pues mientras en los estados de aumentada hemolisis intraorgánica quedan retenidos en los órganos hemopoiéticos muchos de los productos de desintegración de la hemoglobina, principalmente el hierro, que luego han de servir de materia prima para la formación de nuevos hematíes, en las anemias posthemorrágicas tales materiales se pierden y por tanto deben ser substituidos por otros de origen exógeno.

En las anemias posthemorrágicas el cuadro hemático es un espejo donde se refleja la manera cómo se realiza la función de la médula ósea y así se observa que a medida que se produce la insuficiencia el tipo de anemia regenerativa se va cambiando por el de anemia arregenerativa con ausencia de elementos jóvenes y disminución del número de leucocitos neutrófilos.

#### **b. Anemias por exagerada destrucción hemática intraorgánica (Anemias hemomielotóxicas)**

En realidad el grupo de anemias hemomielotóxicas no pertenece puramente a la categoría de anemias por exagerada pérdida de hematíes, pues aunque en muchos casos los productos tóxicos, sea cualquiera su origen, originan una más o menos intensa destrucción de hematíes, como lo demuestra la presencia de signos que así lo atestiguan y de los cuales nos hemos ocupado en anteriores páginas, la acción no se limita a la sangre circulante sino que se ejerce también, algunas veces de modo exclusivo, sobre la médula ósea, lo cual tiene por consecuencia, en unos casos, la aplasia medular y en otros la formación de eritrocitos degenerados, que son más fácilmente destruidos por las células del sistema retículo - endotelial.

En el grupo de las anemias hemomielotóxicas hay que dis-

tinguir: *α*. Las originadas por toxiinfecciones y enfermedades parasitarias. *β*. Las producidas por venenos químicos.

Otras formas de anemias hemomielotóxicas serían las originadas por venenos endógenos, como por ejemplo las anemias de las neoplasias y las de las leucemias. Sin embargo como tales anemias se deben a causas muy complejas y ya nos hemos ocupado anteriormente de ellas, no las incluiremos en este lugar, evitando así repeticiones.

#### *α* Anemias en las enfermedades bacterianas y zooparasitarias

Muchas enfermedades originadas por bacterias se acompañan de anemia, más o menos intensa, por ejemplo las septicemias, el reumatismo poliarticular agudo, la fiebre de Malta, la tuberculosis, etc. Claro es que en el origen de estas anemias intervienen diferentes causas. En primer término debemos considerar la acción de las toxinas sobre los hematíes y especialmente sobre la médula ósea (recuérdese que Hirschfeld consiguió producir aplasia de la médula en animales sometidos a la acción de la toxina tífica), pero también hay que tener en cuenta que pueden intervenir como concausas las hemorragias que complican algunas infecciones (dysenteria, fiebre tifoidea, grippe, tuberculosis) y la consunción cuando se trata de procesos crónicos.

Ordinariamente y a no ser que el factor hemorragia tenga mucha importancia, trátase de anemias no muy intensas en las que la cifra de hematíes rara vez desciende por debajo de 3.000.000, siendo la cantidad de hemoglobina más baja de lo que al número de hematíes corresponde. Los signos de regeneración no son muy marcados, reduciéndose a una moderada policromatofilia y a lo sumo a la presencia de algunos escasos hematíes nucleados.

Entre las anemias de las enfermedades parasitarias <sup>(1)</sup> merecen especial mención las hemoprotozoosis, siendo necesario distinguir aquellas en las que el parásito vive fuera de los glóbulos rojos y aquellas en las que el gérmen se desarrolla en el interior de ellos.

En las primeras, de las que son ejemplo la tripanosomosis

(1) Las anemias producidas por parásitos intestinales (helmintos), en especial la anemia de la anquilostomiasis, han sido incluidas entre las anemias posthemorrágicas.



y la leishmaniosis, existe anemia moderada, probablemente debido a productos tóxicos segregados por los parásitos que inhiben la función medular, como lo atestigua también la disminución de leucocitos neutrófilos que, casi constantemente, se observa en dichas hemoparasitosis.

Mucho más intensas son las anemias que se producen en los procesos originados por parásitos que se desarrollan en el interior de los glóbulos rojos. En la patología humana las parasitosis de este tipo se reducen a dos: la fiebre de Oroya y sobre todo el paludismo.

En el paludismo la destrucción de hematíes puede ser considerable dando lugar a anemias intensísimas con presencia de signos que atestiguan la viva regeneración eritrocítica (marcada polieromatofilia, numerosos hematíes nucleados). Es de notar que, a diferencia de lo que ocurre en algunas enfermedades hemoparasitarias de los animales (piroplasmosis bovina) la exagerada destrucción hemática no llega a originar hemoglobinemia y hemoglobinuria, salvo en casos raros en los que por factores todavía no bien conocidos en que interviene la acción tóxica de la quinina, el paludismo se presenta con el cuadro llamado fiebre hemoglobinúrica.

### β Anemias propiamente tóxicas

Preciso es reconocer que las anemias tóxicas (salvo la del plomo) rara vez constituyen material de estudio para el hematólogo, pero en cambio las anemias provocadas en los animales con algunos cuerpos químicos han servido para aclarar diferentes problemas y para poner de manifiesto su modo de actuar, que puede variar de unos cuerpos a otros. Según este diferente modo de acción pueden dividirse los venenos hemáticos en tres grupos: 1°. Venenos degenerativos (plasmotrópicos). 2°. Venenos hemolíticos y 3°. Venenos eritrorréticos.

El tipo de *veneno degenerativo* es el plomo. Este cuerpo no produce hemolisis en la circulación y sólo cuando la intoxicación es muy crónica y grave provoca disminución del número de hematíes. Los fenómenos degenerativos se manifiestan por la presencia de abundantes glóbulos rojos con granulaciones basófilas que, aunque no son un signo patognomónico de la intoxicación saturnina, es ésta, sin duda, la afección en que se presentan con ma-

yor frecuencia. Según ya dijimos en páginas anteriores, las granulaciones basófilas representan el protoplasma basófilo primitivo patológicamente alterado o sea que dichos hematíes deben ser considerados como elementos jóvenes en degeneración.

Dentro del grupo de los *venenos hemolíticos* reunimos aquellos que producen la simple destrucción del glóbulo sin modificaciones químicas de la hemoglobina. Cuéntanse aquí la saponina, el pirogalol, la bencidina, la tolulendiamina, etc. Algunos de ellos, como la saponina, actúan sobre la envoltura del hematíe, poniendo en libertad la hemoglobina y este fenómeno tiene lugar tanto *in vivo* como *in vitro*. En cambio la acción de otros venenos, por ejemplo la tolulendiamina, parece ser más indirecta, pues esta substancia carece de acción hemolítica *in vitro* y su acción *in vivo* se atenúa extraordinariamente por la esplenectomía o el bloqueo del sistema retículo-endotelial. A causa de ello, y según hemos tenido ocasión de decir en otras páginas, se supone que la acción hemolítica de la tolulendiamina se debería a una excitación de la función hemocaterética de las células del sistema retículo - endotelial.

Las mencionadas substancias dan lugar a un cuadro de anemia hipocrómica más o menos intensa con marcados signos de regeneración ortoplástica (polieromatofilia, hematíes nucleados y con restos de núcleos). Los signos de destrucción aparecen muy notables, siendo de notar la intensísima ictericia, cuyo estudio ha servido para aclarar algunos puntos de la fisiopatología de los órganos hemopoéticos.

Un tercer grupo de venenos lo constituyen aquellos que dan lugar a la destrucción de los glóbulos con transformación de la hemoglobina en metahemoglobina. Tales son el clorato potásico, la pirodina, la hidroxilamina, el nitrobenzol, etc. Pappenheim los denominó *venenos eritrorréticos* porque a la par que producen dicha transformación de la hemoglobina fragmentan los glóbulos dando lugar a la aparición de cuerpos de Ehrlich - Heinz y de esquizocitos. A la indicada modificación química de la hemoglobina debería también el aumento de resistencia de los glóbulos (paquidermia), los cuales llegan a tolerar sin hemolizarse incluso la acción del agua destilada.

Estos venenos ofrecen además la característica, frente a los

del grupo anterior, de que, especialmente en algunos animales, la anemia que provocan suele ser hipercrómica. Este fenómeno acercaría estas anemias a la llamada anemia perniciosa de la patología humana y esta semejanza sería todavía mayor si se tiene en cuenta que según algunos autores (Pappenheim) los fenómenos de regeneración no sólo tienen lugar del modo ortoplástico sino que también se produce una reviviscencia de la regeneración del tipo embrionario con presencia de megaloblastos, con lo cual el cuadro hemático perniciosiforme se completa. Justo es decir, sin embargo, que el mismo Pappenheim emite en alguno de sus escritos la idea de que quizás no se trate de verdaderos megaloblastos, sino simplemente de grandes eritroblastos (macroblastos).

### 3. Tratamiento de las anemias secundarias

Pocas palabras merece el tratamiento de las anemias secundarias. Conocidas sus causas es lógico que sea inútil tratar el síntoma anemia sin implantar un tratamiento dirigido contra aquéllas y cuando el proceso causal cede la anemia se cura sin necesidad de tratamiento alguno. Sólo en los casos en que la causa anemizante, por haber actuado largo tiempo, ha dado lugar a un relativo agotamiento de la función eritroblástica, con pérdida de los materiales con que se debe realizar la síntesis de la hemoglobina (como ocurre, por ejemplo, en las anemias posthemorrágicas), es necesario reemplazar dichos materiales mediante la administración de un régimen alimenticio adecuado, al cual se puede añadir preparaciones ferruginosas orgánicas o inorgánicas <sup>(1)</sup> y pequeñas dosis de arsénico para estimular la función inhibida.

## B. Anemias esenciales

Dentro del grupo de las anemias esenciales deberíamos considerar la clorosis, las anemias hemolíticas (esplenomegalias e ictericias hemolíticas) la anemia perniciosa y la anemia pseudoleucémica infantil.

(1) Cuando se halla indicada la medicación ferruginosa es igual prescribir hierro orgánico o inorgánico, pues aquél necesita transformarse en éste para ser absorbido.

Ahora bien, como el aumento de volumen del bazo es uno de los síntomas más característicos de las llamadas ictericias y esplenomegalias hemolíticas nos ocuparemos de ellas en el capítulo dedicado a las esplenomegalias, limitándonos en este lugar a la exposición de los tres restantes procesos.

## 1. CLOROSIS

La clorosis es una dolencia que se presenta exclusivamente en la mujer durante la época de la pubertad y que se caracteriza por una notable disminución de la cantidad de hemoglobina, disminución que muy probablemente depende de alteraciones del metabolismo del hierro ligadas a trastornos endócrinos.

Algunos autores como Türk han descrito casos de clorosis en hombre jóvenes o en mujeres en la edad de la menopausia y los autores franceses han señalado también la clorosis infantil. Sin embargo todos estos casos a excepción de aquellos en que la enfermedad constituye una recidiva de una clorosis padecida en la pubertad, deben ser consideradas como falsas clorosis a las cuales v. Noorden dió el nombre de clorotoide. (1)

Antes de entrar en el estudio de la enfermedad debemos hacer notar que todos los autores están de acuerdo en señalar que este proceso va siendo cada vez más raro en todos los países. Recordaremos como ejemplo las estadísticas del Hospital St. Georg de Hamburgo que frente a 92 casos de clorosis observados en 1895 en un total de 9,592 enfermos tan sólo recoge 3 casos en 20.272 enfermos durante el año 1913. Aunque es innegable que esta disminución es real no puede menos de pensarse que también debe influir el hecho de que actualmente los métodos de diagnóstico de que disponemos permiten excluir una serie de procesos que en otra época hubieran sido diagnosticados como clorosis.

---

(1) Nuestro excepticismo sobre este punto se ha robustecido después de una reciente observación. Tratábase de una mujer de 50 años que había tenido su última menstruación hacía pocos meses. Sin causa reconocible (entre los antecedentes sólo era de señalar la litiasis biliar) se desarrolló una anemia hipocrómica (4.500.000 hematías y 33 % de hemoglobina) que cedió por la administración de hierro. Ello nos hizo pensar en una clorosis de la menopausia. El curso ulterior demostró el error de este diagnóstico pues se trataba de un cáncer de estómago.

### Sintomatología

Lo que más sorprende de las enfermas que padecen clorosis es la notable palidez de la piel (que en los casos graves tiene ligero matiz verdoso), así como de las mucosas visibles. La palidez del rostro enmascárase por un transitorio color rosado de las mejillas debido a alteraciones vasomotoras emocionales, muy frecuentes en las cloróticas. Existe también en muchos casos una cierta pastosidad de la piel, que en algunos puntos, como los párpados y piernas, llega a constituir verdaderos edemas.

Por lo demás el estado de nutrición suele ser excelente y en cuanto al desarrollo general lo más común es que corresponda a la edad de las enfermas, si bien es bastante frecuente que exista una cierta tendencia a la constitución hipoplásica, que en unos casos se limita al tipo infantil de la pelvis y al escaso desarrollo de los genitales y en otros se presenta con el cuadro completo (décima costilla flotante, posición elevada del diafragma, estrechez del sistema vascular, corazón juvenil, esplanoptosis, albuminuria ortostática).

El interrogatorio nos revela datos de gran valor. Las enfermas se quejan de cansancio, palpitaciones, dolor de cabeza, mareos, pérdida de apetito con marcada preferencia por los alimentos ácidos, dolores de estómago de diferente tipo, así como de frecuentes eclicos con expulsión de membranas mucosas. No son raras la polidipsia y la poliuria. Son muy frecuentes y según Pittaluga, constantes, los trastornos nerviosos, generalmente de tipo histérico.

Muchos de estos síntomas pueden faltar o hallarse tan sólo esbozados, pero en cambio existe una alteración cuya constancia es indiscutible: los trastornos menstruales. En unos casos las enfermas tuvieron en un principio menstruaciones normales que luego se convirtieron en escasas y otras veces tuvieron esta cualidad desde que se presentaron, encontrándose en ocasiones completamente suprimidas y substituidas por flujo blanco.

Aparte de los posibles signos de la constitución hipoplásica antes señalados la exploración nos permite recoger algunos signos que sin ser constantes ni exclusivos de la enfermedad pueden auxiliarnos para establecer el diagnóstico. De entre estos signos los más importantes son los que se refieren al aparato circulatorio y consisten en taquicardia de esfuerzo, arritmia respiratoria, soplos

anémicos cardíacos, pulso blando y dieroto y ruido de peonza en las yugulares.

Es de señalar también el moderado aumento de volumen del bazo, particularmente en los casos graves, y de la glándula tiroides, fenómeno este último que puede acompañarse de algunos de los signos de la enfermedad de Basedow (hiperhidrosis, temblores, exoftalmos).

La temperatura se conserva en límites normales y aunque algunos autores admiten que puede elevarse hasta 38° debemos ser siempre cautelosos al juzgar este fenómeno y buscar su causa en alguna posible complicación (tuberculosis).

#### Cuadro hemático

*Glóbulos rojos:* En los casos leves la cifra de hematíes puede oscilar entre 4 y 5 millones, habiendo autores que han encontrado cifras normales o incluso superiores a la norma. En los casos graves, el número puede descender alrededor de 3 millones, siendo realmente raros aquellos en que la oligocitemia, cae entre 1 y 2 millones.

La alteración hemática esencial de la clorosis es la notable disminución de la cantidad de hemoglobina que puede oscilar entre 10 y 60, siendo las cifras más comunes las de 30 a 60. Este descenso es siempre mucha mayor que el que corresponde a la disminución de la cifra de hematíes, en una palabra, el valor globular es siempre inferior y hasta muy inferior a la unidad, oscilando de ordinario, entre 0,40 a 0,60.

Esta notable oligocromemia se comprueba también en la observación de sangre fresca, pues los hematíes aparecen extraordinariamente pálidos. En las preparaciones coloreadas esta palidez es la alteración que primero sorprende. Los glóbulos rojos hallanse muy poco teñidos y sólo en su porción periferia apréciase un anillo rosado. Por lo demás existe una moderada anisocitosis, y una ligera poiquilocitosis, sobre todo en los casos graves.

Los signos de regeneración hallanse esbozados (moderada polieromatofilia y aumento del número de hematíes con substancia gránulo-filamentosa) en los casos leves y sólo se acentúan (exageración de las alteraciones antes indicadas y presencia de hematíes nucleados) en los casos graves con escaso número de hematíes o

cuando, merced a un tratamiento apropiado, se produce un período de franca reparación. De todos modos el número de eritroblastos es siempre escaso y mucho menor que el que se observa en el período de regeneración de las anemias posthemorrágicas.

*Glóbulos blancos:* La cifra de leucocitos es normal (de 6 a 7.000) en la mayor parte de los casos no complicados y sólo se observa una ligera hiperleucocitosis (10 - 12.000 elementos) en los períodos de intensa regeneración.

Por lo que se refiere a la fórmula leucocitaria los leucocitos neutrófilos y los eosinófilos no experimentan alteraciones constantes. Únicamente durante los citados períodos de regeneración puede aumentar el número de elementos neutrófilos y aparecer, incluso, algunas formas inmaduras (mielocitos y metamielocitos). Tampoco en los monocitos se hallan modificaciones notables, si bien algunos autores, como Jagic y Pittaluga, admiten que pueden ser abundantes, especialmente en los casos de constitución hipoplásica.

Mayor atención merecen las alteraciones numéricas de los linfocitos, pues en este punto las opiniones se hallan divididas. Los primeros autores que se ocuparon de este fenómeno admitían como alteración más constante el aumento de este tipo de glóbulos blancos y esta opinión es también sostenida en la actualidad por Pittaluga y por Jagic, el cual admite que la linfocitosis como la monocitosis son debidas a la anormalidad constitucional de las enfermas con tipo hipoplásico. Sin embargo Strauss y Rohnstein encuentran en los casos graves una notable disminución de los linfocitos y Nae-geli llega a decir que esta disminución es casi constante e indica que en las cloróticas existe una hipofunción del sistema linfoide.

*Plaquetas.* Una alteración al parecer constante de la clorosis es el aumento del número de plaquetas, las cuales podrían alcanzar cifras dobles que la normal. (Muir, Grawitz, Hanot y Matthieu, etc.). De todos modos faltan investigaciones sistemáticas practicadas con métodos modernos.

*Propiedades físicas y químicas:* La cantidad total de sangre no se altera o sufre escaso aumento y como la cantidad de hematíes está disminuida resulta que para compensar la pérdida sin detrimento del volumen total tiene que producirse un aumento de la cantidad del plasma, es decir, una poliplasmia.

El *peso específico* de la sangre total hállase notablemente disminuido, pero esta disminución no debe atribuirse exclusivamente a la menor cantidad de hemoglobina, pues también influye, aunque en menor grado, la disminución del peso específico del suero debida al descenso de la cantidad de albúmina de éste, fenómeno muy constante en las cloróticas, según las investigaciones de Bürger y Naegeli.

#### Curso. Complicaciones

La clorosis en un proceso con tendencia a las recaídas, las cuales tienen lugar, principalmente, en primavera y en otoño. Tiene tendencia a la curación natural y su pronóstico es benigno, sobre todo teniendo en cuenta la facilidad con que obedece al tratamiento, a no ser que se presenten complicaciones.

Las complicaciones más frecuentes en la clorosis son la tuberculosis, la úlcera de estómago, las endocarditis (probablemente debido a que la frecuente constitución hipoplásica de las cloróticas crea una especial vulnerabilidad del endocardio) y las trombosis venosas que se presentan especialmente en las extremidades inferiores o en los senos venosos cerebrales, siendo estas últimas el gran peligro que ensombrece el pronóstico de la enfermedad. La causa de ésta relativamente frecuente complicación (en 230 casos y. Noorden observó 5 complicaciones trombóticas) es dudosa, habiendo sido atribuida a infecciones bacterianas, a alteraciones de la íntima de los vasos o a la exagerada coagulabilidad de la sangre consecutiva al aumento del número de plaquetas.

#### Anatomía patológica

Siendo la clorosis una enfermedad curable que sólo termina por la muerte en los casos complicados (trombosis de los senos venosos, embolias de la arteria pulmonar) son escasas las autopsias practicadas y en consecuencia no puede conocerse exactamente las posibles lesiones que existan.

Rokitansky y Virchow llaman la atención acerca de la hipoplasia vascular con pequeñez del corazón y estrechez de la aorta (aorta clorótica), unida a la hipoplasia de los genitales internos y externos, pero estas alteraciones aunque frecuentes no son constantes.



En cuanto a los órganos hemopoiéticos no existen modificaciones dignas de hacerse notar. En la mayor parte de los casos el bazo y la médula ósea son normales sin hallarse en ellos siderosis que permita sospechar la existencia de un aumento de la destrucción hemática. Enfin, faltan también lesiones degenerativas del miocardio, hígado y riñón (Birch - Hirschfeld).

### Concepto etiopatogénico

*Terréno. Causas internas:* Que la clorosis es un proceso en el que el terreno desempeña el papel principal surge patente al considerar muchas particularidades de esta enfermedad. En primer término aunque la clorosis no es una enfermedad hereditaria sí es eminentemente familiar. Según pudo observar von Noorden son muchos los casos en que la enfermedad es padecida por todas o la mayor parte de las hermanas de una familia, habiendo hecho notar además Tandler que los hermanos de las cloróticas tienen en muchos casos los signos del eunucoidismo puberal.

En las partes dedicadas a la sintomatología y anatomía patológica hemos indicado la relativa frecuencia con que se observa la constitución hipoplásica de las cloróticas, habiendo supuesto Virchow que la hipoplasia vascular sería la causa de la enfermedad. Esta suposición de Virchow constituye sin duda un error, pues existen casos de hipoplasia sin clorosis y viceversa, pero los casos seguramente no raros en que coexisten ambas alteraciones son una demostración de la relación íntima que entre ellas existe. Ahora bien, aunque este factor constitucional no se exteriorice en todos los casos de modo tan notable como creía Virchow no podemos por ello negar que para el desarrollo de la clorosis es de todo punto preciso la existencia de factores internos que por sí solos dan lugar a la enfermedad sin necesidad de que cooperen causas extrañas desencadenantes, según indicaremos a continuación.

Estos factores internos, probablemente congénitos, como lo prueba el carácter familiar de la dolencia débense a disfunción de las glándulas de secreción interna, especialmente del ovario. Según von Noorden la secreción interna ovárica excitaría la eritropoiesis y esta excitación sería particularmente necesaria cuando al llegar la época de la pubertad las pérdidas de sangre menstruales imponen un esfuerzo de neoformación a la médula ósea. Den-

tro de las teorías de la génesis ovárica Arcangeli, Villemín y otros autores piensan que la enfermedad se debería a una intoxicación por sustancias lipoides segregadas por los cuerpos amarillos. Tales lipoides tendrían propiedades hemolíticas y en este sentido habría que considerar a la clorosis como una anemia por exagerada destrucción hemática. Si la hipótesis de von Noorden es inadmisibles, pues la extirpación de los ovarios no da lugar a fenómenos cloróticos, más inadmisibles todavía es la hipótesis de los lipoides hemolíticos pues en la clorosis no se encuentra signo alguno que permita suponer que la hemolisis se halle aumentada.

Pende admite que normalmente la glándula intersticial ovárica segrega lipoides que son aprovechados por las células de la membrana granulosa de los folículos ováricos para la nutrición de los óvulos. En ciertas condiciones existiría una desproporción entre los lipoides segregados y los utilizados y entonces se presentarían alteraciones hemo y neurotóxicas, caracterizándose las primeras por la insuficiente formación de hemoglobina.

Aunque la génesis ovárica es innegable pues se apoya en dos hechos inobjectables, cuales son la exclusividad del proceso en la mujer y su aparición en la época de la pubertad <sup>(1)</sup> es también indudable que más satisfacen las teorías pluriglandulares que las puramente ováricas, pues las primeras explican mejor la sintomatología general de la clorosis. Bürger estima que los trastornos de la función tiroidea desempeñan un papel no despreciable y Naegeli desde hace ya muchos años, mantiene la génesis pluriglandular. Dicho autor supone que, debido a un proceso de mutación (en el común sentido biológico de la palabra) se crea un nuevo tipo humano, en el cual el desarrollo de la glándula intersticial del ovario se realiza más lentamente que de ordinario y por ello es funcionalmente insuficiente. Este especial carácter es heredado y heredable, es decir constitucional. La glándula intersticial, mediante sus hormonas, influye normalmente, al llegar la pubertad, sobre otros órganos, especialmente endócrinos y si no se ejerce esta influencia se produce una falta de armonía en las correlaciones orgánicas. Consecuencia de este desequilibrio sería el trastorno de la función medular.

---

(1) Aschner aplicando los métodos de Abderhalden pudo comprobar en la clorosis la existencia de productos de desintegración ovárica.

De este modo, dice Naegeli, podría explicarse muchos de los síntomas de las cloróticas que evidentemente responden a un trastorno pluriglandular, por ejemplo, la escasa pigmentación de la piel después de los baños de sol (hiperfunción suprarrenal?), la mayor estatura de las cloróticas en comparación con las hermanas sanas, la fuerte constitución de los huesos, semejante a la viril, etc.

*Causas externas.* Algunos autores como Hanot, Hayem, Gilbert, etc. dan gran importancia a la etiología tuberculosa por haber observado que el mayor número de clorosis se presenta en familias tuberculosas. Para otros investigadores, como V. Hösslin, Lloyd Jones, etc. las hemorragias ocultas del aparato digestivo (úlcera de estómago, etc.) tendrían una importancia causal extraordinaria. En fin, hay quien supone que la enfermedad sería originada por venenos provocados por fermentaciones intestinales en los estados de coprostasia (Nothnagel, Clark, Duclos). No hay ni que decir que tales causas no pueden considerarse ni siquiera como coadyuvantes pues la tuberculosis y la úlcera de estómago constituyen complicaciones, pero no factores desencadenantes y en cuanto a los venenos intestinales no pasan de ser una hipótesis caprichosa.

También han sido incriminadas la mala alimentación y las defectuosas condiciones higiénicas de las viviendas (v. Noorden), pero contra su importancia etiológica hay que oponer que también se presenta la enfermedad en las clases más acomodadas y que la curva decreciente de la frecuencia de la clorosis siguió acentuándose, como lo hacen notar los autores alemanes, a pesar de la escasa alimentación a que estuvo sometida la población de los Imperios Centrales durante la guerra mundial. Confírmense así las palabras de Martius: "Una mujer joven que no tenga constitución clorótica podrá, bajo la acción de factores desfavorables, hacerse anémica, débil, tuberculosa, hambrienta, pero jamás realmente clorótica".

Resumiendo, de todo lo expuesto se deduce que la clorosis debe considerarse como una enfermedad puramente constitucional, sobre cuyo desarrollo no tienen influencia alguna los factores extraños. Trataríase de un desequilibrio pluriglandular originado por la disfunción ovárica (disfunción de la glándula intersticial?), siendo una de sus consecuencias la alteración del metabolismo del

hierro con el consiguiente trastorno de la formación de hemoglobina.

### Diagnóstico

El diagnóstico de la clorosis debe basarse sobre estos cuatro caracteres:

1°. Existencia de un especial terreno, revelado en unos casos por la constitución hipoplásica y en otros por el carácter familiar del proceso.

2°. Su aparición en la época de la pubertad.

3°. La ausencia o escasez del flujo menstrual.

4°. La extraordinaria disminución de la hemoglobina en comparación con el descenso de los glóbulos rojos (valor globular muy inferior a la unidad).

A estos caracteres todavía podríamos añadir la facilidad con que la enfermedad cede al tratamiento por el hierro.

Las formas de anemias con las que principalmente es necesario establecer el diagnóstico diferencial son las anemias del proletariado, bajo cuyo nombre se confunden casos de tuberculosis incipiente, anemias por defectuosa alimentación y malas condiciones higiénicas, estados que los médicos diagnostican con demasiada facilidad como clorosis cuando se presentan en mujeres jóvenes, y las anemias que acompañan a algunos procesos debidos a diferentes alteraciones de las glándulas de secreción interna (tiróides, suprarrenales, etc.). Tanto unas como otras pueden diferenciarse fácilmente de la clorosis pues nunca responden íntegramente a los requisitos exigidos para el diagnóstico de esta enfermedad.

### Tratamiento

El tratamiento ferruginoso por vía digestiva es el más eficaz, siendo preferibles los compuestos inorgánicos, pues contienen mucha mayor cantidad de hierro, que los orgánicos. Estos últimos sólo deben aconsejarse cuando aquéllos sean mal tolerados. El tratamiento se prolongará durante mes y medio y si no se hubiese logrado la total curación se repetirá transcurridos 2 o 3 meses. En algunos casos es conveniente asociar la medicación arsenical en forma de inyecciones.

En la clorosis grave es indispensable el reposo en cama, siendo así mucho más eficaz el tratamiento.

Contra lo que podía pensarse, dado el fundamento endócrino de la enfermedad, la administración de preparaciones de ovario o pluriglandulares es casi ineficaz y a lo sumo puede aconsejarse asociada al tratamiento ferruginoso.

Por lo demás muchos de los síntomas y complicaciones de la clorosis requieren un tratamiento sintomático y entre aquellos las cefalalgias rebeldes exigen, en ocasiones, la práctica de la punción lumbar.

El régimen dietético se regulará según los casos, teniendo en cuenta el grado de nutrición de las enfermas y las alteraciones dominantes del aparato digestivo.

El clima de altura no suele ser conveniente en las clorosis graves que se benefician más en regiones de altura media (600 a 800 m.).

## 2. ANEMIA PERNICIOSA

*Historia:* Las primeras descripciones de la anemia perniciosa fueron hechas por Combe, Addison, Cazenave y sobre todo por Biermer, hasta el punto de que se conoce a la enfermedad con el nombre de este autor. Las particularidades hemáticas fueron observadas por Eichhorst, Quincke y Laache, pero es a Ehrlich a quien se debe una exposición completa del cuadro hemático por lo cual está muy justificado que se denomine a la anemia perniciosa enfermedad de Biermer - Ehrlich.

La anemia perniciosa es una enfermedad ocasionada por venenos de naturaleza desconocida cuya acción se ejerce principalmente, aunque no de modo exclusivo, sobre los órganos hemopoiéticos (médula ósea) y quizá sobre la sangre circulante, dando lugar a un cuadro hemático muy característico.

La frecuencia de esta enfermedad difiere notablemente según las razas (afirma Ziemann que los negros no la padecen), varía de unos países a otros y dentro del mismo país puede ser más rara en unas regiones que en otras. El sexo no tiene influencia notable, si bien en algunas estadísticas resalta un cierto predominio del sexo femenino. En cuanto a la edad el padecimiento aparece con mayor frecuencia entre los 30 y los 60 años. Sin embargo tampoco es raro que se presente en sujetos de más de 70 años, hasta el punto de que

quizá no sea demasiado exagerada la afirmación de Roth, quien considera a la vejez como una causa desencadenante de la enfermedad. Por debajo de los 10 años la anemia perniciosa es rara y son muy dudosos los casos publicados referentes a niños en la primera infancia. Ciertamente es que en la infancia existe un proceso, la anemia pseudoleucémica infantil, que en algunos casos y según tendremos ocasión de decir más adelante, se presenta con los caracteres de la anemia perniciosa, de la cual difiere tan sólo por algunos signos (esplenomegalia acentuada, hiperleucocitosis) que son excepcionales en esta enfermedad. Sin embargo quizá no fuera muy aventurado pensar que en tales casos pudiera tratarse de verdaderas anemias perniciosas a las que imprimiría un sello especial el particular modo de reaccionar el sistema hemopoiético del niño.

### Sintomatología

De ordinario el comienzo es insidioso y el enfermo es incapaz de indicar exactamente el momento en que la enfermedad comenzó a desenvolverse. En ciertos casos el primer síntoma está constituido por una sensación de ardor o quemadura en la lengua o en las fauces tan extraordinariamente molesto que los enfermos se niegan a ingerir alimentos sólidos. Este síntoma, sobre el que Hunter llamó la atención, es diversamente valorado por los autores y Naegeli le considera poco constante. En otros casos la enfermedad se manifiesta por un notable estado de debilidad que hace imposible todo trabajo, pero en cambio otros enfermos son capaces de las ocupaciones más rudas a pesar que el examen sanguíneo demuestra la existencia de una intensísima anemia. Este fenómeno es tan curioso que constituye hasta cierto punto una característica de la anemia perniciosa, justificando la pregunta que Naegeli se formula: ¿En qué tipo de anemia grave ocurre otro tanto? En fin en otros casos es la diarrea injustificada, la falta de apetito, los vómitos o la subictericia lo que obliga al enfermo a consultar al médico.

Cuando la enfermedad se halla constituida los pacientes presentan como signo objetivo más acusado el color amarillo céreo de la piel, bien diferente del color pálido verdoso de las cloróticas o pálido arcilla de los cancerosos, unido a un cierto grado de pastosidad de los tegumentos que en la mayor parte de los casos llega a constituir verdaderos edemas en las extremidades inferiores. Ade-

más no es raro que tanto en el dorso como en las extremidades aparezcan pequeñas petequias, como signo de una moderada diatesis hemorrágica, que también puede revelarse por la presencia de hemorragias, no muy copiosas, de otras localizaciones (epistaxis, menorragias).

El panículo adiposo suele hallarse bien conservado y aún excesivamente desarrollado, en especial en el abdomen y en los muslos, creyendo Pappenheim que el característico color céreo de la piel sería debido en parte a la subictericia y en parte al lipocromo del tejido adiposo subcutáneo.

Las mucosas visibles hállanse extraordinariamente pálidas y cuando existe la sensación de quemadura en la mucosa de la boca de que antes hemos hecho referencia, se observa en la punta y bordes de la lengua o del paladar, manchitas rojizas que forman relieve o constituyen vesículas, siendo menos frecuente que se presenten verdaderas úlceras.

Poco características son las alteraciones referentes a los aparatos circulatorio y respiratorio, reduciéndose a las que son consecuencia de toda anemia intensa, es decir, taquicardia, disnea, soplos anémicos cardíacos, ruido de peonza en las yugulares, etc.

Mayor atención merecen las alteraciones digestivas, nerviosas y renales, así como las pertenecientes al aparato hemopoiético (bazo, huesos).

Los trastornos del aparato digestivo están constituidos especialmente por modificaciones de la motilidad y del quimismo gástrico. Naegeli, entre otros autores, ha llamado la atención acerca de la exagerada motilidad del estómago que obliga a realizar el sondaje  $\frac{1}{2}$  hora después de la comida de prueba, pues si se espera más tiempo hállase vacío el estómago. Este síntoma aunque bastante frecuente no tiene tanto valor diagnóstico como las alteraciones del quimismo. Estas consisten en la ausencia de ácido clorhídrico libre, así como de pepsina y de ácido láctico. La aquilia gástrica ha sido, sin duda, excesivamente valorada por algunos autores (véase más adelante) que la han elevado al rango de factor etiológico, creyendo que su presencia permitiría establecer una separación entre las formas de anemia perniciosa de causa desconocida y aquellas otras en que, al menos aparentemente, existe una causa conocida.

Los estudios de Schauman, Naegeli, etc. al demostrar que la aquilia gástrica puede presentarse tanto en unas como en otras formas y en ninguna de ellas constituye un fenómeno absolutamente constante, aunque si frecuente, han precisado la importancia de este síntoma que aunque de gran valor para el diagnóstico no representa un factor sin cuya existencia no nos sea permitido asegurar se trate de anemia perniciosa. La aquilia gástrica sería, pues, no la causa sino una consecuencia del proceso tóxico general. (1)

En cuanto a las restantes alteraciones del aparato digestivo cabe señalar la inapetencia, los vómitos biliosos y las diarreas. Estas últimas suelen presentarse en forma de accesos, por lo cual parece muy dudoso que puedan considerarse como consecuencia de la aquilia gástrica, siendo más probable que se hallen en relación más directa con la causa tóxica, origen de la enfermedad.

Las heces se hallan de ordinario intensamente teñidas y según las investigaciones de Eppinger contienen una cantidad de urobilinógeno muy superior a la normal. El estudio de este fenómeno tiene gran importancia pues, según ya hemos indicado, él permite darnos cuenta de la mayor o menor intensidad con que se realiza la destrucción hemática.

Las alteraciones hepáticas suelen consistir en un aumento moderado del volumen del órgano que muestra una cierta sensibilidad a la presión.

Los síntomas correspondientes al sistema nervioso son muy variados. En unos casos se refieren a la esfera psíquica y en otros a trastornos cerebro-espinales. Los primeros se limitan, unas veces, a alteraciones de carácter, alcanzando otras los signos de verdaderas psicosis. En cuanto a los segundos, que de todos modos no son frecuentes, consisten en parálisis cerebrales y sobre todo en síndromes medulares semejantes a la tabes. Todos estos síntomas nerviosos no son consecuencia de la anemia, pudiendo ser considerados bien como exponentes de una tara degenerativa necesaria para el desarrollo de la anemia perniciosa (véase más adelante), o como debidos a la causa tóxica general.

(1) Pappenheim creía que tanto las glositis como la aquilia gástrica serían consecuencias de una acción directa del supuesto tóxico causa de la anemia perniciosa, siendo las mucosas del aparato digestivo las principalmente alteradas por constituir, muy probablemente, la puerta de entrada o la vía de eliminación del pretendido veneno.



Las alteraciones renales tampoco son constantes, pero no es raro que se presenten síntomas que revelen la existencia de procesos nefróticos o nefríticos que aseguran el carácter tóxico de la enfermedad. Por lo demás en todos los casos y salvo en algunos períodos de la enfermedad la orina contiene urobilina que aunque algunos autores han atribuido a posibles alteraciones hepáticas lo más seguro es que dependan de la exagerada destrucción hemática, ya que la cantidad de estercobilina se halla constantemente muy aumentada. Algunos autores (Hunter, Damaskin y últimamente Kennerknecht) han encontrado también aumento de la cantidad de hierro en la orina, pero otros investigadores, como Queckenstedt no han podido comprobar la exactitud de este dato.

Las alteraciones de los órganos hemopoiéticos revelables por la exploración física se reducen a un moderado aumento del volumen del bazo, que sólo excepcionalmente alcanza alto grado, y a la sensibilidad a la presión de los huesos, en particular de la extremidad inferior del esternón.

No es raro que la anemia perniciosa se acompañe en algunos períodos de fiebre, que puede presentar los más diferentes tipos (temperaturas sub-febriles, fiebre remitente o recurrente). En algunos casos un elevado ascenso térmico precede a la muerte, mientras que en ocasiones tal ascenso va seguido de una evidente mejoría.

#### Cuadro hemático

*Glóbulos rojos.* El número de hematíes suele hallarse extraordinariamente disminuido. Cuando la enfermedad está constituida la cifra de dichos elementos oscila alrededor de 1.000.000. También es frecuente encontrar valores más bajos, citándose como cifra mínima hasta ahora hallada la de 110.000 en un caso de Ziegler.

La cantidad de hemoglobina encuéntrase también muy disminuida, pero como ya observaron Hayem, Quinke y sobre todo Laache tal disminución no es tan marcada como la que corresponde al descenso del número de hematíes, esto es, existe un aumento del valor globular. El aumento del valor globular constituye uno de los signos más característicos de la anemia perniciosa y aunque también puede observarse en otros procesos (ictericia hemolítica).

tica, leucemias, anemia pseudoleucémica infantil) presenta en la anemia perniciosa dos particularidades; la primera, sobre la cual iusiste Naegeli, es que de ordinario dicho valor es superior a 1,3, cosa que es excepcional en los restantes procesos citados, y la segunda se refiere a que mientras en las anemias mencionadas es absolutamente necesario que la cifra de hematíes sea extraordinariamente baja para que el valor globular se aproxime o exceda de la unidad, en la anemia perniciosa este fenómeno se observa incluso con cifras de hematíes bastante elevadas. Recordemos un caso de Naegeli con 2,712.000 hematíes y 90. Hb.; valor globular 1,73.

La resistencia globular a las soluciones hipotónicas no sufre modificaciones constantes, pues mientras Pappenheim mantiene que suele hallarse aumentada, atribuyéndolo a un proceso de paquidermización, como el que se observa por la acción de algunos venenos, otros autores encuentran, con más frecuencia una disminución de la resistencia. Las observaciones más cuidadosas son las llevadas a cabo por Appelberg en 17 casos. Este autor encontró en la mayor parte de los enfermos valores normales de resistencia mínima (sólo en 4 hallábase disminuida y en 1 aumentada), mientras que la resistencia máxima encontrábase más o menos aumentada en los  $\frac{2}{3}$  de los casos.

El examen microscópico de la sangre fresca revela ya la existencia de una marcadísima anisocitosis. Casi todos los elementos difieren del tamaño normal y aunque se encuentran abundantes microcitos los corpúsculos dominantes son los de gran tamaño. Muchos de estos grandes corpúsculos se diferencian de los elementos voluminosos que se encuentran también en las anemias simples por un carácter que en las preparaciones coloreadas se comprueba más fácilmente y es que mientras los grandes hematíes de las anemias simples (macroцитos) aparecen de ordinario muy pálidos, especialmente en el centro, los gruesos corpúsculos de la anemia perniciosa se presentan más coloreados y con cierta tendencia a perder la forma bicóncava propia de los glóbulos normales. Las preparaciones de sangre fresca nos muestran también la existencia de poiquilocitos, que en algunos momentos de la enfermedad son muy abundantes, y sobre todo nos permiten observar la escasa tendencia de los hematíes a reunirse disponiéndose a modo de pilas de monedas, fe-

nómeno que presenta la sangre normal y que suele faltar en las anemia perniciosas.

En las preparaciones fijadas y teñidas por los métodos corrientes (Giemsa, May Grunwald - Giemsa) puede observarse, aparte de la anisocitosis, poiquilocitosis y anisocromía, antes mencionadas, la existencia de corpúsculos inmaduros, esto es de elementos policromatófilos, con granulaciones basófilas, nucleados y con restos de núcleos (cuerpos de Jolly, anillos de Cabot). (1)

Los glóbulos rojos nucleados que se presentan en la anemia perniciosa son de dos tipos: eritroblastos y megaloblastos. Los primeros, cuya abundancia varía de unos casos a otros y en un mismo caso según el momento de la enfermedad, corresponden al mecanismo normal de la eritropoiesis del adulto, es decir se encuentran las diversas fases de maduración desde el proeritroblasto, que como ya hemos indicado constituye la forma más inmadura de la serie roja, hasta el eritroblasto ortocromático, caracterizándose el núcleo de todos estos elementos por la tendencia de la cromatina a disponerse como los radios de una rueda. Es sabido que normalmente durante esta maduración se produce una reducción de volumen, pero también se observa, tanto en las anemias secundarias como en la perniciosa, algunos eritroblastos, en diferenciación ya avanzada, dotados de gran tamaño por no haber tenido lugar en ellos el supradicho proceso de reducción. Tales elementos gigantes provistos del típico núcleo en rueda y con frecuencia hipocrómicos, son los denominados macroeritroblastos, que en modo alguno deben confundirse con los megaloblastos.

Los megaloblastos significan un retorno a la hemopoiesis embrionaria. De igual manera que ocurre en la época embrionaria, durante la cual los eritroblastos primitivos (megaloblastos) provienen casi directamente de las células mesenquimatosas, en la anemia perniciosa una parte de los glóbulos rojos derivan directamente del sistema retículo-endotelial, es decir del mesenquima persistente de los adultos, madurando lo mismo que en el embrión y pasando por las fases de

---

(1) Recientemente ha descrito Schilling la existencia en el interior de los glóbulos rojos de pequeños bastoncillos que ha denominado eritrocitos y que tendrían semejanza con los parásitos llamados Bartonellas de la fiebre de Oroya y de la anemia de las ratas esplenectomizadas. De todos modos dicho autor no se atreve a suponer que sean efectivamente parásitos pues no ha podido cultivarlos.

promegaloblasto (Ferrata), megaloblasto basófilo, policromatófilo, ortocromático y megalocito o sea el elemento originado por la pérdida del núcleo del megaloblasto. El carácter principal que distingue al megaloblasto no es el tamaño, sino la estructura del núcleo que se asemeja mucho a la de los histiocitos o hemohistioblastos (1) y difiere considerablemente de la del núcleo de los eritroblastos. (Fig. 30)

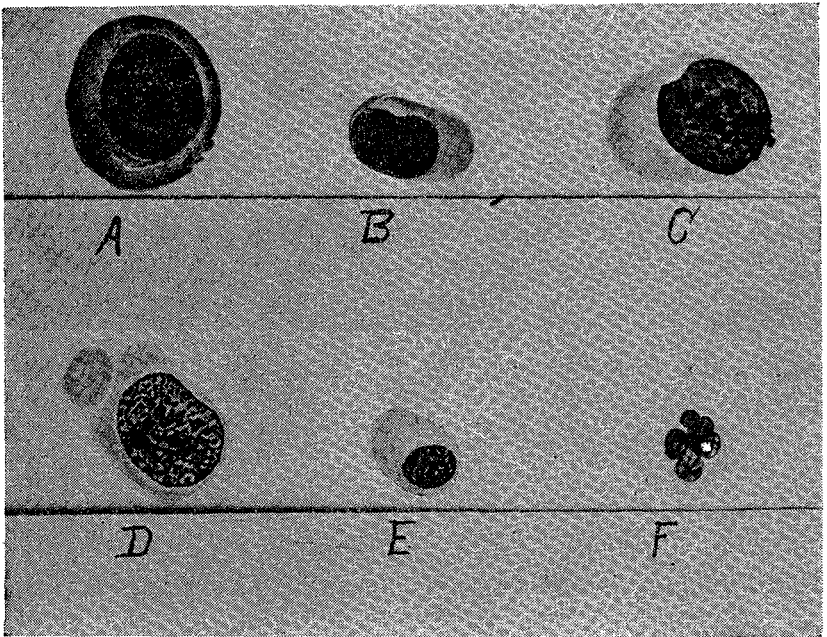


Fig. 30 — A. B. C. D. Megaloblastos en diferentes fases de maduración. E. Eritroblasto. F. Eritroblasto con núcleo en roseta. Compárese la diferente estructura nuclear de los megaloblastos y los eritroblastos. (Según Schauman y Saltzman).

Existen pues en la anemia perniciosa dos tipos de regeneración: la ortoplástica y la displástica (embrionaria), pero esta última suele ser la dominante.

Es precisamente a la existencia de estos grandes elementos (megaloblastos y megalocitos) que la mayor parte de los auto-

(1) Algunos colaboradores de Ferrata han señalado también la existencia de hemohistioblastos en la sangre periférica de los sujetos con anemia perniciosa.

res atribuyen el muy elevado valor globular en la anemia perniciosa, aunque también hay hematólogos, como Grawitz, que piensan que dicho aumento no es real sino debido a que al hacer la numeración de los hematíes no se tienen en cuenta, por pasar desapercibidos, muchos microcitos y poiquilocitos pequeños. A consecuencia de este error la cantidad de hematíes que se obtiene al hacer el cálculo sería muy inferior a la verdadera, mientras que en la determinación de la hemoglobina toda ella se valora.

Antes de terminar cuanto se refiere a las alteraciones de los hematíes debemos decir algunas palabras referentes a la llamada anemia aplástica. Estas anemias cuya existencia fué señalada primeramente por Ehrlich se caracterizan por el bajísimo número de elementos sanguíneos y por la ausencia de todo signo de regeneración ortoplástica y displástica que hace suponer la existencia de una atrofia de la médula ósea, alteración que en la mayor parte de los casos se confirma en la autopsia. Tales anemias han sido consideradas por unos autores como una variante de la anemia perniciosa y por otros como procesos independientes de ella. En nuestra opinión se incluyen bajo dicho nombre afecciones diferentes. En unos casos la anemia aplástica no es sino el final de una anemia simple (posthemorrágica, etc.), llegándose a la aplasia como consecuencia del agotamiento de todas las reservas medulares; en otros casos una causa tóxica, diferente de la que engendra la anemia perniciosa podría producir desde el primer momento la degeneración de la médula ósea dando lugar a cuadros que Frank ha denominado aleucia hemorrágica y de la cual nos ocuparemos en otro lugar. En fin, en otras ocasiones podría tratarse, efectivamente, de formas atípicas de anemia perniciosa en las que por una razón ignorada no pasen a la sangre los megaloblastos, a pesar de que se encuentren en gran número en los órganos hemopoiéticos, tal como ocurría en el caso de Rindfleisch.

*Glóbulos blancos.* Por lo que a los leucocitos se refiere el fenómeno que se encuentra casi constantemente es la disminución del número total, disminución que sólo puede faltar en algunos momentos de la enfermedad. Este descenso del número de glóbulos blancos débese esencialmente a la escasez de los leucocitos neutrófilos, los cuales presentan también alteraciones cualitativas consistentes en la presencia de elementos con numerosísimos lóbu-

los nucleares (pleocariocitos de Pittaluga) o, por el contrario, de formas inmaduras (mielocitos y metamielocitos), las cuales de todos modos no son abundantes. En cuanto a los polimorfonucleados eosinófilos suelen desaparecer totalmente cuando la enfermedad está constituida.

En cambio el número de linfocitos mantienes de ordinario en límites normales dando lugar a que al establecerse la fórmula se halle una linfocitosis relativa. Sólo en los casos muy graves, con cifras totales bajísimas, puede encontrarse también un descenso, de ordinario poco marcado, de los linfocitos.

Por lo que a los monocitos se refiere Naegeli ha llamado la atención acerca de la notable disminución de su número, que puede llegar hasta la completa desaparición, observándose además, cuando existen, una tendencia del núcleo a presentar formas anormales (células de Rieder o dismorfocariocitos de Pittaluga). Nosotros pensamos que esta disminución o desaparición de los monocitos podría ser atribuida a la anormal función citogénica del sistema retículo - endotelial que se encuentra en actividad displástica (formación de megaloblastos y megalocitos) con menoscabo de su actividad ortoplástica (formación de monocitos).

*Plaquetas:* Todos los autores han señalado la notable escasez de las plaquetas, disminución que suele ir acompañada de alteraciones cualitativas consistentes en aumento de su volumen.

*Propiedades físicas y químicas:* La *cantidad total* de sangre se halla notablemente disminuida, encontrándose también descendido el *peso específico*. La proporción de *albúmina* de la sangre total es muy inferior a la normal pero ello es debido al escaso número de elementos sanguíneos pues la cantidad de albúmina del suero suele ser normal o casi normal (Strauss, Naegeli). La *coagulabilidad* se halla disminuida (Morawitz), habiendo señalado además Hayem el retardo que se observa en la separación del coágulo y del suero, fenómeno que de todos modos no es constante. El suero presenta color amarillo oro obscuro muy característico (Naegeli) debido a la existencia de bilirubina, como puede comprobarse al practicar la reacción de Hijmans van den Bergh.

#### Curso

La anemia perniciosa evoluciona con remisiones espontáneas

c debidas al tratamiento. Durante estas remisiones, que en ocasiones pueden ser precedidas de un ascenso de la temperatura, el estado general del enfermo mejora y se observa una notable modificación del cuadro hemático. El número de hematíes asciende considerablemente, así como la cantidad de hemoglobina conservándose de todos modos el aumento del valor globular (1). Las formas inmaduras ortoplásticas y displásticas se hacen escasas, señalándose, en cambio, un aumento de las primeras en las épocas que preceden a las remisiones. La fórmula leucocitaria tiende hacia la normalidad pues aumenta el número de leucocitos neutrófilos y reaparecen los monocitos.

También los signos de exagerada destrucción hemática (urobilinuria, aumento de la cantidad de estercobilina) decrecen considerablemente y hasta vuelven a los límites normales.

En su totalidad el proceso suele evolucionar en 1 a 4 años, pero también hay casos de curso prolongado, como uno de Hirschfeld (13 años) y otros de marcha muy rápida, aguda (4 semanas en un caso de Naegeli). De todos modos al valorar estos últimos casos hay que tener en cuenta que muchas veces quizá la enfermedad date de mucho más tiempo de lo que el paciente narra y otras puede tratarse de leucemias agudas aleucémicas con intensa anemia, como nosotros hemos tenido ocasión de observar.

En cuanto al desenlace es necesario establecer una diferencia entre las anemias perniciosas de causa desconocida (anemia perniciosa criptogenética de Biermer) y aquellas en cuyo origen intervienen causas conocidas. Las primeras terminaban invariablemente por la muerte y decimos terminaban porque en la actualidad un nuevo tratamiento permite ser más optimista, si bien hay que reconocer que todavía no puede afirmarse que puedan obtenerse curaciones definitivas. Las anemias perniciosas en cuya etiología desempeñan un papel las causas conocidas, especialmente la anemia perniciosa botriocéfálica, suelen curar empleando un tratamiento causal, habiendo sin embargo casos en los que la enfermedad sigue su curso mortal no obstante haberse conseguido la expulsión del parásito, hecho de gran interés por lo que a la etiopatogenia del proceso se refiere.

(1) Pappenheim, por el contrario, sostiene que algunas veces la anemia adquiere durante estas remisiones carácter hipocrómico.

### Anatomía e histología patológicas

Aparte de los datos externos, como el color de la piel y las posibles Petequias que ya pueden observarse durante la vida de los enfermos, la autopsia nos permite recoger las siguientes particularidades. Trátase de sujetos en bastante buen estado de nutrición, cuyo panículo adiposo, muchas veces excesivamente desarrollado, suele presentar una coloración amarilla más marcada que la normal. A pesar de la considerable anemia, revelada por la escasa y pálida sangre que mana de los cortes y por la extraordinaria palidez de los órganos llama la atención, en muchos casos, el color rojo vivo o rojo obscuro de las masas musculares, fenómeno que no es privativo de la anemia perniciosa pues también lo hemos observado nosotros en muchas leucemias agudas con gran anemia.

Correspondiendo a la ausencia de síntomas por parte del aparato respiratorio y circulatorio en los casos no complicados no suele encontrarse en tales aparatos alteraciones dignas de hacerse notar, excepción hecha de las pequeñas equimosis subepicárdicas, subendocárdicas o subpleurales, que en ocasiones existen.

En el aparato digestivo hállanse en muchos casos las lesiones linguales, antes descritas, y la atrofia de las mucosas de las restantes vías digestivas, especialmente del estómago, donde la mucosa aparece muy adelgazada y con escasos relieves. Por lo demás también es posible encontrar algunas pequeñas equimosis como expresión de la diatesis hemorrágica. El hígado, ordinariamente algo aumentado de volumen presenta coloración castaño-amarillento y su consistencia es más blanda que la normal.

En cuanto al aparato urinario los riñones se hallan pálidos, estando el dibujo de la cortical algo borrado.

En el sistema nervioso pueden hallarse pequeños focos hemorrágicos no sólo en las meninges, sino también en plena sustancia nerviosa, así como lesiones degenerativas, independientes de las hemorrágicas, especialmente en los cordones posteriores de la médula.

Por lo que al aparato hemopoiético se refiere debe mencionarse la ausencia de modificaciones de los ganglios linfáticos, el moderado aumento del tamaño del bazo, el cual presenta coloración rojo oscura o castaño, y la transformación de la mayor parte de la médula ósea amarilla en médula roja activa.



Finalmente recordaremos que en algunos casos se ha llamado la atención acerca de la existencia de malformaciones congénitas de los huesos u otros órganos. Así por ejemplo Koren en tres casos de una misma familia que padecían anemia perniciosa encontró en uno de ellos, coloboma del iris en ambos ojos, habiendo existido hasta el 5° año de la vida una profunda depresión de las suturas longitudinal y lambdoidea del cráneo y en la autopsia hallóse además una alteración congénita de las válvulas de la aorta; en el segundo caso se observaba una detención del desarrollo y se hallaban rígidos los dedos de ambas manos, en fin el tercer paciente presentaba todavía una anomalía craneal análoga a la que había existido en el primero. También Schauman observó en un muchacho de 19 años con anemia perniciosa una osificación evidentemente retardada de los dedos de ambas manos.

\*

\* \*

El examen microscópico de los órganos permite observar las siguientes alteraciones: 1°. Siderosis. 2°. Proliferaciones anormales de los elementos del tejido eritropoietico. 3°. Lesiones tóxico-degenerativas.

1°. *Siderosis*. La abundante cantidad de hierro que contienen los órganos es la causa del color castaño que presentan. En la siderosis de la anemia perniciosa hay que distinguir dos tipos: la siderosis de acumulación y la siderosis de eliminación. La siderosis de acumulación es la que se observa en los elementos del sistema retículo-endotelial, especialmente del bazo y del hígado y en menor cantidad en los de la médula ósea y del riñón (1). El hierro, para cuya demostración se emplean las reacciones de Perls o del azul Turnbull, puede imbibir difusamente las células reticulares y sinusales del bazo y las células de Kupffer del hígado o presentarse en forma de bloquecillos contenidos en el interior de dichos elementos. Además de estos bloquecillos las células del sistema re-

(1) Según Weigert y Matthes muchos ganglios linfáticos tendrían en la anemia perniciosa el carácter de hemolinfáticos y por tanto, siendo su función análoga a la del bazo presentarían siderosis. Si se tiene en cuenta que según Schumacher todos los ganglios linfáticos del embrión son hemolinfáticos la presencia de éstos en la anemia perniciosa significaría una detención en el desarrollo.

tículo-endotelial espleno-hepático pueden contener hematíes más o menos conservados, lo cual muestra que la siderosis se debe en primer término a la exagerada destrucción hemática y no, como pensaba Ziegler, al menor consumo de hierro a consecuencia de la paralización de la eritropoiesis. La siderosis de eliminación está representada por la aparición de granillos de hierro en las células hepáticas y renales, pensando Eppinger que para que el hierro aparezca en las primeras es indispensable que se hallen lesionadas.

2°. *Proliferación anormal de las células del tejido eritropo-iético.* Este fenómeno se observa principalmente en la médula ósea, donde dominan las formas correspondientes a la eritropoiesis displásica, esto es los megaloblastos en todas sus fases de maduración. Es de notar que tanto Pappenheim como Naegeli indican que, salvo algunos casos, las formaciones megaloblásticas no son abundantes y se reducen a algunos islotes difusamente repartidos por toda la médula. Muchos autores han señalado también la existencia de nidos de megaloblastos en la pulpa esplénica y en la luz de los capilares intralobulillares del hígado, pero Pappenheim, aunque no llega a negar esta posibilidad, dice no haberlos encontrado nunca y añade que hay que tener en cuenta que cuando se trata de elementos acumulados en la luz de los vasos (senos esplénicos, capilares intralobulillares hepáticos) es muy posible que se trate de elementos formados en otro lugar (médula ósea) que se amontonan en aquellos lugares donde la corriente sanguínea por ser más lenta constituyese a modo de remansos.

A diferencia de lo que ocurre en las anemias simples tampoco es muy intensa la formación ortoplástica de los hematíes (eritroblastos en sus diferentes fases de maduración) y se reduce a la existencia de algunos escasos islotes medulares, que todavía son más raros en el bazo y en el hígado.

Por lo demás debemos señalar que la médula ósea contiene elementos inmaduros de la serie leucocitaria (mieloblastos y promielocitos), siendo escasas las formas adultas (polinucleares neutrófilos y eosinófilos), así como los megacariocitos, lo cual explicaría el porqué el número de plaquetas de la sangre circulante es tan reducido. Algunos autores han encontrado también elementos leu-

coéficos de la serie mieloide en el bazo y espacios porta del hígado, pero de todos modos en cantidad muy moderada.

3°. *Lesiones tóxico-degenerativas.* Como alteración tóxica debe considerarse en primer término la siderosis, que es la consecuencia de una hemomielotoxicosis, y si la hemos estudiado aparte ha sido por la gran importancia que tiene para el diagnóstico histopatológico de la enfermedad. Ahora bien, la hemomielotoxicosis no es más que un fenómeno parcial dentro del cuadro de la intoxicación general que se manifiesta por alteraciones vasculares, por lesiones de los órganos parenquimatosos, en fin, por alteraciones de las mucosas del aparato digestivo y del sistema nervioso.

Es muy posible que las múltiples y pequeñas hemorragias que se presentan en las serosas, retina, etc., deban su causa a alteraciones tóxicas de las paredes de los vasos, si bien hay que admitir que se encuentran facilitadas por las alteraciones de la coagulación debidas a la escasez de plaquetas. Entre estas lesiones vasculares merece especial mención la observada por Eppinger en el bazo, particularmente en las arterias foliculares. Dicho autor dice haber encontrado muy constantemente en el bazo de los sujetos que habían sucumbido por anemia perniciosa modificaciones en la pared de los vasos que consisten en espesamiento de la adventicia, alteraciones de la elástica y proliferaciones de la íntima con formación de masas hialinas que estrechan considerablemente la luz vascular. Eppinger supone que estas alteraciones, sobre cuyo origen no es muy explícito, tendrían gran importancia para explicar la exagerada destrucción hemática que tiene lugar en la anemia perniciosa. En la pág. 160 (N° 1-2) al ocuparnos de la circulación esplénica hemos expuesto la idea del mencionado autor respecto a la doble circulación directa intrasinusal e indirecta intracordonal. Las lesiones de las arterias foliculares al dificultar o impedir la primera obligaría a los hematíes a estancarse en la pulpa donde serían alterados por los fermentos de las células reticulares. Las imágenes observadas por Eppinger en el bazo de los sujetos muertos de anemia perniciosa confirmarían esta hipótesis pues mientras los cordones pulpares contienen muchos hematíes los senos esplénicos hallaríanse casi exangües.

Las lesiones degenerativas de los órganos se revelan principalmente por la distrofia adiposa del hígado (de localización pre-

ferentemente centrolobulillar) de los riñones y del miocardio, con los caracteres que ordinariamente presentan tales alteraciones. También debemos llamar la atención acerca de la tendencia a las proliferaciones cirróticas que han sido señaladas especialmente en el hígado (Talley, Eppinger, etc.) riñones (Paszkievitz, Saltzmann) y páncreas (Försterling, Ziegler, Roth).

En las cápsulas suprarrenales Ross ha encontrado que tanto los lipoides como la substancia cromafina se hallan en cantidad extraordinariamente baja, alteración que tendría su importancia por lo que a la patogenia de la enfermedad se refiere.

Detenida exposición, por su frecuencia, merecen las lesiones de la mucosa del aparato digestivo que pueden presentarse en todas sus diferentes porciones, aunque con más constancia quedan limitadas a la mucosa gástrica. Tales lesiones consisten en la atrofia de la mucosa y de las glándulas y en la infiltración parvicelular de la submucosa. Esta infiltración linfocitaria no es consecuencia de la atrofia sino que ambos fenómenos son coordinados y dependen de la misma causa. Para algunos investigadores, como Pappenheim, las supradichas alteraciones estarían originadas por el supuesto tóxico, origen de la anemia perniciosa, que tendría su puerta de entrada o de eliminación en las mucosas del aparato digestivo, pero otros autores, como Martius, Schauman, etc. consideran a la aquilia no como un síntoma de la enfermedad, sino como un signo de la especial constitución patológica necesaria para el desarrollo de la anemia perniciosa, concepto que será más detenidamente examinado al ocuparnos de la etiopatogenia.

En cuanto a las lesiones nerviosas han sido ya mencionadas antes y sólo nos resta añadir que lo mismo que para las alteraciones digestivas, han sido invocadas las hipótesis de la intoxicación y del factor constitucional.

#### Concepto etiopatogénico

Por lo que a la etiología se refiere podrían distinguirse en la anemia perniciosa dos tipos: En el primero la enfermedad parece obedecer a una causa conocida (parásitos intestinales, embarazo, sífilis, etc.) obteniéndose la curación en buen número de casos mediante un tratamiento causal. En el segundo tipo la investigación más minuciosa no permite reconocer la existencia de una causa ex-

terna, es la anemia perniciosa criptogenética o enfermedad de Biermer.

Ahora bien, ¿está justificado separar como procesos independientes la anemia perniciosa criptogenética y las anemias perniciosas supuestas fanerogenéticas? Esta separación, sostenida por Pappenheim y rechazada por gran número de hematólogos no tiene razón de ser. Nosotros creemos siguiendo a Schauman, Martius, etc. que tanto en las formas criptogenéticas, como en las llamadas fanerogenéticas la causa íntima de la enfermedad nos es totalmente desconocida. La supuesta causa (parásitos intestinales, sífilis etc.) puede ser considerada a lo sumo como desencadenante de un proceso que se hallaría latente, es decir en un equilibrio lábil y así se comprende el por qué en muchos casos la enfermedad sigue su curso mortal a pesar de que se elimine la causa a la cual se atribuía. En este sentido todas las anemias perniciosas son esencialmente criptogenéticas, bien que en unos casos se conozcan las causas desencadenantes y en otros no, sin que por ello pueda negarse que existan. <sup>(1)</sup>

Estudiaremos primeramente las causas externas que, nosotros consideramos siguiendo a Schauman, Martius etc., como desencadenantes o coadyuvantes y que otros autores suponen como suficiente para producir por sí solas la enfermedad, expondremos luego el problema del factor constitucional y finalmente haremos algunas consideraciones acerca de la naturaleza del proceso.

#### Causas desencadenantes

*Parásitos intestinales.* Aunque alguna vez se han publicado casos de anemia perniciosa atribuida a la presencia de tenias, ascaris, anquilostomas, etc., es el *Bothriocephalus latus* el parásito que con más frecuencia da lugar a la enfermedad que nos ocupa. Reconociendo la importancia que este parásito tiene en la aparición

(1) Incluso algunos que como Naegeli dan a los factores externos apuntados el valor de verdaderas causas, todos los autores estudian como un solo proceso las formas Criptogenéticas y las de causa conocida, ya que la sintomatología y las lesiones anatómo-histológicas son iguales. Tampoco sería atendible para realizar esta división el hecho de que las primeras fueran incurables y las segundas susceptibles de curación pues fácilmente se comprende que pudiéndose en estas últimas combatir la causa desencadenante nos hallamos en mejores condiciones para el tratamiento

del proceso es necesario examinar dos problemas. ¿Por qué el botriocéfalo no produce en unos casos alteración alguna, en otros da lugar a anemias simples y sólo en un reducido número de sujetos provoca anemia perniciosa? ¿Cuál es la naturaleza de los venenos causa de la anemia y en qué lugar se forman?

Por lo que al primer problema se refiere dos explicaciones son posibles, una, sostenida por los partidarios del origen puramente exógeno de la enfermedad, que invocan especiales cualidades del parásito, y otra que mantiene deberse tal variación a particularidades del huésped (constitución especial).

Partidarios de la primera teoría, aunque dando explicaciones diferentes son Schapiro, Dehio, Leichtenstern, Tallquist. Este autor emite la hipótesis más convincente al sostener que sólo en los casos en que se produce un proceso de disolución del cuerpo del parásito quedarían libres los principios activos. Schauman y Schaltzman oponen, sin embargo, a esta hipótesis muchos reparos y se muestran convencidos de que la rareza de la anemia perniciosa botriocéfálica en comparación con la frecuente existencia del parásito en el organismo de los habitantes de muchos países (por ej. Finlandia) se debe a que es necesaria la existencia de una causa endógena constitucional del sujeto atacado y otro tanto opina Pappenheim a pesar de que este autor se incline, en la mayor partes de sus publicaciones, a considerar a la anemia perniciosa botriocéfálica aparte de la anemia perniciosa criptogenética. Esta hipótesis de la necesidad de un terreno constitucional apropiado hállase robustecida por los siguientes hechos: 1.° Existen anemias perniciosas botriocéfálicas que no se curan por la expulsión del parásito. 2.° Se han publicado casos (Rosenquist, Holsti, Tallquist, Schauman) en los que el tratamiento antiparasitario produjo la curación, pero transcurridos unos cuantos años de bienestar se reprodujo la enfermedad, esta vez con carácter criptogenético. 3.° Existen familias en las que un miembro se halla afectado de anemia perniciosa criptogenética y otro padece anemia perniciosa botriocéfálica.

En cuanto al segundo problema, es decir el referente a cuál es la naturaleza de los venenos y cuál es el lugar donde se forman tampoco existe unanimidad de opiniones. Unos autores piensan que tales tóxicos hallaríanse en el cuerpo del parásito, siendo de natu-

raleza lipóide o precipitable por el alcohol (Seyderhelm) <sup>(1)</sup>, otros mantienen que la existencia del botriocéfalo tan sólo da lugar a alteraciones de la mucosa intestinal que se haría permeable a los venenos bacterianos que se encuentran en el intestino o permitirían el paso de albúminas extrañas no digeridas (Grawitz); enfin un tercer grupo de autores sostiene que el veneno sería de origen endógeno y en este sentido Queckenstedt piensa que por la acción del parásito el complejo químico del organismo sufre alteraciones que pueden compararse a una acción tóxica. También Pappenheim sostiene una opinión parecida e indica que la causa exógena, el botriocéfalo, sólo condiciona la producción del tóxico endógeno, el cual no sería un lipóide, sino más bien una substancia del tipo de la hidroxilamina o de los amidofenoles. <sup>(2)</sup>

*Alteraciones del aparato digestivo.* Teniendo en cuenta que en la anemia perniciosa se encuentra casi constantemente aquilia gástrica algunos autores han supuesto que tal alteración no sería un síntoma, sino la causa de la enfermedad. Así Grawitz supone que debido a la ausencia de ácido clorhídrico se favorecería el desarrollo de bacterias hemolíticas intestinales, reabsorbiéndose al mismo tiempo substancias albuminoides insuficientemente desdobladas que provocarían fenómenos de carácter anafiláctico. Por otra parte Sahli mantiene que la anaclorhidria daría lugar a trastornos del metabolismo del hierro alimenticio que no podría ser absorbido, suposición a todas luces falsa pues según hemos indicado al ocuparnos de la histología patológica no existe una falta de hierro, sino, por el contrario, siderosis. Finalmente Erben cree que a consecuencia de los trastornos del quimismo digestivo no llegaría a formarse globulina a expensas de las albúminas y peptonas, produciéndose de este modo una falta de materia prima para la formación de los hematíes.

- 
- (1) En la hipótesis de Seyderhelm se hace jugar un papel importante al factor huésped, pues así como Tallquist supone que los venenos botriocéfálicos no existen en el intestino más que cuando se produce la disolución del parásito, Seyderhelm piensa que existen en todos los casos pero sólo llegan a absorberse cuando hay una permeabilidad anormal de la mucosa intestinal. Por otra parte el tóxico obtenido por Seyderhelm no es hemolítico *in vitro* por lo cual hay que suponer que su acción no se produce de modo directo.
- (2) Recuérdese que al tratar de los venenos hemolíticos hemos indicado que estos cuerpos son capaces de producir a veces anemias muy semejantes a la anemia perniciosa humana.

Otros autores enfocan desde otro punto de vista la cuestión y así Berger y Tsuchiya partiendo de las investigaciones de Korschun y Morgenroth, referentes al hallazgo de lipoides hemolíticos en la mucosa gastro-intestinal normal, dicen haber encontrado que la acción hemolítica de tales lipoides es 5 a 10 veces superior cuando se trata de extractos procedentes de individuos muertos de anemia perniciosa. Sin embargo, estas observaciones no han sido comprobadas por otros autores. Más recientemente Seyderhelm empleando procedimientos semejantes a los por él utilizados para obtener el veneno botriocéfálico, ha obtenido de las heces, tanto normales, como de las procedentes de individuos con anemia perniciosa, un producto, seguramente formado por la flora intestinal, que, inyectado a los animales, provoca cuadros hemáticos semejantes a los de la anemia perniciosa. Seyderhelm supone que estos venenos intestinales sólo alcanzan a producir el proceso morboso en los casos en que, debido a una anormal permeabilidad de la pared del intestino, llegan a reabsorberse y así parece demostrarlo el hallazgo del veneno en los ganglios mesentéricos de los sujetos fallecidos de anemia perniciosa, cosa que no se comprueba en los individuos normales.

Las particularidades de la flora intestinal en los enfermos de anemia perniciosa ha sido objeto en estos últimos tiempos de cuidadosa investigación por parte de numerosos autores (Meulengracht, van der Reis y Ganter, Knorr, Koranyi y Mirgay <sup>(1)</sup> etc.) y con ello se ha vuelto a las antiguas teorías de Grawitz y Faber con la diferencia de que estos autores suponían que el desarrollo bacteriano sería favorecido por la anaerohidria, mientras que los modernos, como van der Reis, mantienen que la aquilia no tiene intervención alguna en la modificación de la flora intestinal.

En resumen puede decirse que aunque no se halle bien aclarado el papel que las bacterias intestinales pueden ejercer en la génesis de las formas hasta ahora consideradas como criptogenéticas no sería muy aventurado suponer que en tales casos la acción de la

---

(1) Knorr, Koranyi y Mirgay a pesar de dar la máxima importancia como factor etiológico a la asociación del *B. coli* con el diplococo Gram positivo encontrado por ellos en el intestino delgado, admiten la colaboración del factor constitucional, pues son precisamente los conejos blancos con proporción de linfocitos relativamente baja los que presentan el cuadro hemático más típico después de la inoculación e ingestión de dichos gérmenes.



flora bacteriana podría considerarse como causa desencadenante semejante a la ejercida por el botriocéfalo en los casos de anemia perniciosa parasitaria. En cuanto al supuesto papel de la aquilia como factor etiológico ha sido desechado en la actualidad y hoy en día los autores se inclinan a considerarla como una consecuencia de la intoxicación general o como un signo de la especial constitución necesaria para el desarrollo de la enfermedad. Así la considera, entre otros autores, Martius, quien dice haber observado aquilia gástrica en los descendientes de sujetos muertos de anemia perniciosa.

*Otras causas.* Como causas de la anemia perniciosa se han considerado también el embarazo (Gusserow, H. Müller, Eichhorst, Naegeli, etc.), la sífilis (Fr. Müller, Klein, v. Noorden, Grawitz, etc.), la tuberculosis, el paludismo, la fiebre tifoidea (Sicard y Gutmann), los tumores malignos, etc.

Aparte de que en muchos de estos casos no se halla en realidad un nexo entre el supuesto proceso causal y la anemia perniciosa y esta enfermedad sigue una evolución independiente de la de aquél, existe una tal desproporción entre la frecuencia de las enfermedades consideradas como causa y la rareza con que se presenta la anemia perniciosa que nos vemos obligados a admitir que tales procesos, como los antes considerados (parásitos intestinales, alteraciones del aparato digestivo) sólo tendrían, a lo sumo, el valor de factores desencadenantes cuando actúan en organismos especialmente predispuestos.

#### Causas internas. Herencia. Constitución

La hipótesis de la predisposición individual mantenida ya por Immermann, Runeberg, Laache, etc. ha encontrado en las épocas recientes adeptos tan fervorosos como las escuelas de Martius y de Schauman.

En primer término debemos indicar que son ya muy numerosos los casos publicados de anemia perniciosa en miembros de una misma familia. Unas veces trátase de varios hermanos (casos de Klein, Gilbert y Weil, Babott, Roth, Decastello, Andréé, etc.), en otras el carácter hereditario es más patente pues la enfermedad se observa en padre o madre e hijos (Caccini, Bartleth, etc.), en tíos y sobrinos, pudiendo estar afectado o no el padre o la madre (Byron Bramwell, Willson), o en parientes más alejados, como primos,

(Byron Bramwell, Schauman, Patek, etc.); en fin recordaremos también la observación de Mustelin referente a la presencia de la enfermedad en miembros de sexo femenino de tres generaciones (madre, hija, nieta).

Algún autor, como Eillermann ha querido interpretar este carácter familiar como una prueba de su naturaleza infecciosa, pero lo erróneo de esta suposición queda demostrado con sólo pensar que la enfermedad únicamente se presenta en los miembros consanguíneos y nunca en marido y mujer, aparte de que las personas enfermas pueden vivir separadas unas de otras o aparecer el proceso con intervalos de tiempo tan largos que permiten excluir el contagio.

Por lo demás la tara hereditaria puede exteriorizarse también por la existencia en otros miembros de la familia de anemias de tipo secundario o clorótico (Gilbert y Weil, Patek, Bartleth) o dicha tara manifestarse por fenómenos nerviosos o psíquicos que en unos parientes acompañan a la anemia perniciosa y en otros se presentan solos (Patek, Wilson). Finalmente Martius ha observado aquilia gástrica, es decir uno de los síntomas más constantes de la enfermedad que nos ocupa en los descendientes de sujetos que habían padecido anemia perniciosa.

Schauman basándose en todos estos datos afirma que la tara hereditaria desempeñaría un papel no solo importante, sino decisivo en el desarrollo de la enfermedad. Según dicho autor la especial constitución sería heredable, pero sólo se manifestaría en escasos individuos porque sería un carácter recesivo, en el sentido de Mendel. En otros casos sin antecedentes la tara podría adquirirse por mutación, siendo la causa de este fenómeno el alcoholismo de los padres.

Admitida la importancia del factor constitucional cabe preguntarse cuáles serían sus características y entonces es necesario reconocer que en este problema se camina en la completa obscuridad. La enfermedad se presenta tanto en sujetos débiles como en robustos, pero como hace notar Schauman esto no representa un argumento en contra del factor constitucional, pues es bien sabido que puede no haber concordancia entre constitución externa e interna (Türk cita el caso de sujetos hereúleos con estrechez de la aorta). De todos modos Martelli da gran importancia a la por él llamada cons-

titución mieloide (esqueleto delicado, raquíteo, con cavidades medulares estrechas) y otros autores, como Türk y Stoerk, han llamado la atención sobre la frecuencia del *status lymphaticus* en estos enfermos.

Aparte de estas alteraciones referentes a la constitución general puede encontrarse anomalías de carácter congénito que implican la existencia de trastornos endógenos. Citaremos por ejemplo las alteraciones y retardos de la osificación (casos de Koren y de Schauman) y las frecuentes alteraciones dentarias (Schauman, etc.). Recordaremos también que en la historia clínica de los enfermos aparecen muchas veces procesos que por su naturaleza o por su carácter hereditario deben considerarse como preferentemente constitucionales. Mencionaremos entre ellos la clorosis, los fenómenos nerviosos (neurastenia, histeroneurastenia, epilepsia, psicosis, degeneraciones medulares) y las alteraciones digestivas (aquilia gástrica).

Todos estos hechos constituyen argumentos indestructibles en favor de la hipótesis que defendemos, pero cuando se trata de penetrar en la esencia del proceso hay que reconocer que cuando se habla de debilidad especial de la médula ósea (Bloch, Eppinger) o de especiales alteraciones de los órganos endócrinos (Türk, Pappenheim, Naegeli) no se hace otra cosa que poner un rótulo a nuestra ignorancia.

La hipótesis de la génesis pluriglandular con una especial intervención de las cápsulas suprarrenales (1) es, sin duda, la más atrayente, bien sea admitiendo la teoría de Türk, el cual sostiene que se trataría de una alteración del metabolismo con pérdida de la capacidad del plasma para hacer inocuos los lipoides tóxicos o bien pensando con Schauman o Pappenheim que la causa exógena podría dar lugar a la formación de tóxicos endógenos en aquellos casos en que existe una perturbación constitucional endócrina.

(1) En favor de esta hipótesis recordaremos también la frecuente pigmentación de los sujetos con anemia perniciosa que les dá una cierta semejanza con los Addisonianos, así como las alteraciones bioquímicas de las cápsulas suprarrenales halladas por Ross. La intervención de la hipófisis, tiroides y genitales encontraría también un apoyo en la paradógica obesidad de los individuos que padecen anemia perniciosa (Pappenheim). Finalmente, en un reciente trabajo, Schilling habla también de una perturbada función endócrina del hígado, teoría con la cual podría explicarse la eficacia de los modernos tratamientos de la enfermedad que nos ocupa, (Véase más adelante).

La mayor parte de los autores suponen que tales venenos ejercerían su acción tanto sobre la sangre, dando lugar a su exagerada destrucción, como sobre los órganos hemopoiéticos, perturbando su funcionalidad, pero todavía queda por resolver si, como piensa Pappenheim, los venenos son de una naturaleza tan especial que ya por sí constituyen la causa del particular cuadro hemático (anemia hipererómica con presencia de megaloblastos y megalocitos) o si para que tal reacción displástica se produzca es necesario que exista previamente una alteración congénita de la médula ósea debida a la cual ésta tendría tendencia a reaccionar según el tipo de la hemopoiesis embrionaria.

En cualquiera de los casos la megaloblastosis y la megalocitosis tendrían el carácter de reacción secundaria para compensar las pérdidas impuestas por las sustancias hemomielotóxicas y Pappenheim llega a restar mucha de la importancia que otros autores dan a aquellos fenómenos, al decir que la compensación se hace tanto a expensas de los normoblastos como de los megaloblastos, siendo, por tanto, ambos tipos de reacción eritropoiéticos, provechosos para el organismo.

Pero aunque hoy domine entre los hematólogos el concepto de considerar a la megaloblastosis como un fenómeno de reacción compensadora, se han alzado también algunas voces resucitando, bien que modificándola, la primitiva teoría de Ehrlich. Este autor consideraba a la anemia perniciosa como una mielopatía primaria, es decir, que su esencia sería la perturbación de la eritropoiesis y desde entonces hasta ahora algunos autores han establecido comparaciones entre la anemia perniciosa y las leucemias, habiendo descrito Leube una forma mixta que denominó leucanemia. Más adelante, en el capítulo dedicado a las poliglobulias y sobre todo al ocuparnos de la significación de las anemias que acompañan casi siempre a los procesos leucémicos, volveremos a insistir sobre este problema que ahora sería demasiado prematuro tratar. Solamente comentaremos aquí la opinión de algunos autores que como Bianchi y De Guglielmo han sido, en nuestra opinión, demasiado aventurados en sus afirmaciones. Bianchi al denominar a la anemia perniciosa hemohistioblastosis megaloblástica eritroleucopénica y De Guglielmo al incluirla dentro del grupo de las eritremías establecen que dicho proceso sería una alteración de los elementos de la

serie roja semejante a lo que son las leucemias respecto a la serie leucocitaria. ¿Qué verdad puede existir en esta afirmación? Adelantando conceptos diremos que las leucemias son proliferaciones leucocitarias que no tienen carácter de reacción defensiva o compensadora, es decir se trata de hiperplasias sin finalidad que si quizás fueron despertadas por un estímulo exógeno (infecciones) evolucionan luego con perfecta independencia de la causa que las desencadenó. Son pues procesos irreversibles, cuyo único tratamiento se basa, como en las neoplasias, en destruir mediante la radioterapia o radiumterapia los elementos que por ser más inmaduros son los más lábiles. Ahora bien, ¿es posible suspender por otros medios la proliferación megaloblástica de la anemia perniciosa? Es indudable que esto se consigue en muchas de las anemias perniciosas de causa desencadenante conocida mediante la eliminación de dicha causa, demostrándose así que la proliferación megaloblástica tiene carácter de reacción y quizás podría decirse que otro tanto se conseguiría si supiéramos cuales eran las causas desencadenantes de las llamadas formas criptogenéticas. De todos modos y como diremos más adelante parece que en la actualidad disponemos de un método eficaz para el tratamiento de las supradichas formas criptogenéticas. Este método es el régimen de Whipple modificado por Minot y Murphy basado en la administración de substancia hepática o renal (véase tratamiento). Realmente se desconoce el porqué es eficaz esta medicación y todavía las opiniones se encuentran divididas. Los autores americanos (Minot, Murphy, etc.) admiten que la substancia hepática excitaría la eritropoiesis al llevar al organismo los materiales que le son indispensables para la formación de los glóbulos rojos, pero los autores alemanes (Seyderhelm y Opitz, Jungmann, Schulten) estudiando las modificaciones de la bilirubinemia y de la eliminación de estercobilina y teniendo en cuenta otros hallazgos como son la ineficacia del tratamiento antedicho en las anemias posthemorrágicas y su eficacia en otras anemias de causa hemolítica llegan a la conclusión de que el mecanismo de acción de la dieta hepática sería el de disminuir la hemolisis, opinión a la que nosotros nos sumamos atreviéndonos a emitir la hipótesis de que quizás la medicación opoterápica ejercería un papel antitóxico neutralizando o destruyendo los venenos causa de la enfermedad. Lo que de ningún modo puede admitirse es que las substan-

cias hepática o renal sean capaces de suspender la proliferación megaloblástica si esta fuera primitiva y tuviera carácter neoplastiforme análogo al de las leucemias y con ello cae por su base la ingeniosa, pero caprichosa, hipótesis de Bianchi y De Guglielmo y se ilumina con nuevas luces el hasta ahora todavía desconocido mecanismo patogénico de la enfermedad.

En resumen podemos decir que todo cuanto hoy se conoce de la anemia perniciosa inclina el ánimo a considerarla como un proceso hemomielotóxico en el que la formación de venenos endógenos o la falta de neutralización de los exógenos se debe a un proceso constitucional de disendocrinia, pudiendo calificarse a la megaloblastosis como una reacción de carácter compensador. La especial condición displástica de esta reacción estaría condicionada por la misma calidad del veneno (Pappenheim) o sería consecuencia de una especial modificación congénita de la médula ósea que solamente llegaría a ponerse de manifiesto cuando, a consecuencia de la exagerada destrucción hemática, se produce un estado de hiperfunción medular.

#### Diagnóstico

El diagnóstico de la anemia perniciosa se basa sobre los datos obtenidos por el examen de sangre apoyados por la sintomatología general y la evolución.

Los datos hematológicos son:

- 1°. Anemia hipererómica, variando su intensidad según el momento de la evolución en que se practica el examen.
- 2°. Anisocitosis megalocítica y microcitaria.
- 3°. Presencia de megaloblastos con típicos caracteres nucleares. (Según Pappenheim podrían faltar en algunos períodos).
- 4°. Leucopenia neutrófila con número absoluto normal de linfocitos.
- 5°. Color amarillo oro oscuro del suero (bilirubinemia).

De los restantes síntomas los que mayor importancia tienen, por ser más constantes, son los que se refieren al aparato digestivo y entre éstos la glositis (que algunas veces aparece muy precozmente) y la aquilia gástrica.

En cuanto a la evolución debe darse mucho valor a su tendencia a las remisiones.

No hay ni qué decir que en todos los casos debe investigarse cuidadosamente la existencia de una causa desencadenante (parásitos intestinales, sífilis, embarazo, etc.).

El diagnóstico puede tropezar con algunas dificultades en los momentos de las remisiones ya que durante ellas se atenúan todas las alteraciones hemáticas y el valor globular puede hacerse, según Pappenheim, inferior a la unidad.

En los momentos de las recaídas es fácil reconocer la enfermedad y el diagnóstico diferencial cabe hacerlo únicamente con la anemia pseudoleucémica infantil, las ictericias hemolíticas, la linfosis aleucémica leucanémica y la carcinosis de los huesos, procesos que algunas veces pueden acompañarse de cuadros hemáticos bastante semejantes al de la anemia perniciosa.

#### Tratamiento

*Tratamientos causales.* Cuando se trata de anemia perniciosa de causa desencadenante conocida debe instituirse inmediatamente el correspondiente tratamiento causal. La anemia botriocefálica es la que mejor responde en este sentido y con el tratamiento antiparasitario se consigue la mayor parte de las veces, la curación. En las restantes formas de anemias perniciosas supuestas fanerogénicas hay que ser más pesimistas pues la mayor parte de las pretendidas anemias perniciosas sifilíticas o producidas por el embarazo no modifican su curso a pesar del tratamiento antilúético o de la interrupción de la preñez. Hay autores, sin embargo, como Martelli, que afirman la posibilidad de la curación siempre que se acuda en momento oportuno.

En correspondencia con las teorías etiopatogénicas que se han defendido para explicar el origen de las anemias perniciosas criptogénicas diversos autores han propuesto tratamientos que por estar fundados en un criterio etiológico podrían considerarse como causales.

Así por ejemplo, Grawitz suponiendo que la anemia perniciosa es una intoxicación de origen intestinal recomienda los lavados diarios del estómago, los enemas altos y la limpieza cuidadosa de la boca. Seyderhelm, cuya teoría etiopatogénica ha sido expues-

ta en el lugar correspondiente, propone el aislamiento y lavado del colon con formación de un ano contranatura para impedir la absorción de los venenos a través de las paredes intestinales. Knorr, Koranyi y Mirgay preconizan la vacunación peroral con razas heterólogas de los diplococos hallados por ellos en la boca e intestino delgado de enfermos con anemia perniciosa.

En fin, Eppinger, basándose en que la destrucción hemática intraesplénica constituye un factor importantísimo para el desarrollo y evolución de la anemia perniciosa propone la esplenectomía, operación que estaría principalmente indicada en aquellos casos en que existen signos de intensa hemolisis y se halla muy aumentado el volumen del bazo. Hay que reconocer que en las estadísticas de Eppinger aparecen algunos casos en los que es innegable que la esplenectomía ha tenido una favorable influencia, pero de todos modos sobrevienen recaídas que en un plazo más o menos largo, terminan con la vida de los enfermos.

En épocas más recientes y siguiendo las sugerencias de Whipple, que consideraba a ciertas anemias graves como enfermedades por carencia, Minot y Murphy han tratado con excelentes resultados numerosos casos de anemia perniciosa administrando el siguiente régimen dietético - opoterápico.

120 - 240 gr. de hígado de ternera o vaca, substituido algunas veces por igual cantidad de riñón.

120 gr. de carne de vaca.

300 gr. de vegetales (especialmente lechuga y espinacas).

250 - 500 gr. de fruta (melocotones, damascos, fresas, naranjas, uvas).

40 gr. de grasa (mantequilla y crema), como condimento, excluyendo en lo posible otras grasas.

240 gr. de leche y un huevo.

Agregan además pan tostado (corteza) y cereales hasta llegar a proporcionar al organismo 2.000 - 3.000 calorías.

Los resultados sorprendentes de este método, en el que lo esencial es la administración de hígado han sido confirmados por los autores de todos los países que con rara unanimidad han visto producirse mejorías y curaciones y sólo hay que objetar que todavía nos falta experiencia respecto al porvenir de los enfermos. Cierta



mente la medicación hepática da lugar a rápidas mejorías y aparentes curaciones pero la suspensión del tratamiento va seguida de recaídas cuyo desarrollo podemos evitar instituyendo de nuevo el tratamiento. En este sentido y como hace Schilling podría compararse su acción a la de la insulina, o sea que es necesario prolongar indefinidamente su administración si se quiere mantener al enfermo en un equilibrio hematopoiético-hemolítico normal.

Los ensayos realizados para obtener el principio activo de la substancia hepática han dado los mejores resultados. Según las investigaciones de Cohn, Minot, Alles y Salter, trataríase de substancias solubles en agua, insolubles en éter, precipitables por alcohol, que contienen un 19 % de N y solo indicios de azufre y hierro. Estos estudios han sido proseguidos por Hart, Steenbock, Waddell y Elvehjem quienes han llegado a la conclusión de que los productos obtenidos por incineración son también eficaces, concentrándose la actividad en los extractos clorhídricos tratados por ácido sulfúrico, en una fracción que contiene cobre.

¶ Todos estos estudios no sólo tienden a resolver el problema científico del mecanismo de acción (véanse las páginas anteriores) sino que han resuelto la dificultad práctica del método primitivo, que era la invencible repugnancia de los enfermos a ingerir durante largo tiempo la substancia hepática como tal. Hoy son numerosas las preparaciones de hígado que se han lanzado a la venta en los diferentes países y que pueden emplearse indistintamente con solo tener en cuenta la cantidad de extracto que equivale a 400 - 500 grs. de glándula fresca.

Como *tratamientos sintomáticos* excitadores de la eritropoiesis debe mencionarse en primer término los arsenicales (Licor de Fowler, Arsacetina, etc.) y las inyecciones de sangre humana, bien mediante la transfusión de una cantidad elevada o bien dando la preferencia a las inyecciones intramusculares de pequeñas cantidades (5 a 20 c.c.) después de desfibrinación o como sangre total practicando la inyección inmediatamente después de extraída. Algunos autores han propuesto también la radioterapia de los huesos con dosis débiles excitantes.

En conjunto el plan a seguir en un caso de anemia perniciososa será el siguiente:

1°. *Establecimiento de un tratamiento causal cuando exista o se suponga que existe un determinado factor desencadenante.*

2°. *Administración de extracto hepático en la cantidad correspondiente a 400 - 500 grs. de glándula fresca.*

3°. *Prescripción de arsenicales o cuando éstos sean mal tolerados inyecciones intramusculares de pequeñas dosis de sangre.*

4°. *En el caso de fracasar todos los procedimientos indicados se podrá recurrir a la esplenectomía, especialmente en aquellos enfermos cuyo bazo se halle muy aumentado de volumen.*

FELPE JIMÉNEZ DE ASÚA

Profesor de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Zaragoza

Jefe de la sección Anatomía Patológica en el Instituto Bacteriológico del Departamento Nacional de Higiene de la Rep. Argentina

(Continuará)