

LABORATORIO DE INVESTIGACIONES - DEPARTAMENTO DE FISIOPATOLOGIA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

LA ANEMIA DE LA ENFERMEDAD DE CARRION

(VERRUGA PERUANA)

POR EL PROFESOR DR. ALBERTO HURTADO

Y LOS SEÑORES

JULIO PONS M. Y CÉSAR MERINO M.

“El fenómeno de la anemia que consideramos como el elemento clínico culminante de la Fiebre grave de Carrión, es en nuestro concepto el signo fundamental de su identidad, pues no hay enfermedad alguna con la que puede compararse, sobre todo por la rapidez de su desarrollo”.

ODRIOZOLA (1898).

INTRODUCCION

La Enfermedad de Carrión o Verruga Peruana viene siendo, de tiempo atrás, un fértil campo de estudio para investigadores nacionales y extranjeros. Su distribución geográfica restringida; la naturaleza controversial de algunas de sus fases clínicas y patológicas; el heroico sacrificio de Daniel A. Ca-

rión, joven estudiante de Medicina, quién dió su vida en un esfuerzo por dilucidar problemas de carácter fundamental; y la intensa anemia, única en muchos de sus caracteres, que se desarrolla en un apreciable número de casos, explican el porqué del interés investigador por este proceso.

El presente trabajo está relacionado exclusivamente con algunos de los aspectos de morfología hemática en esta enfermedad. Las recientes contribuciones relacionadas con la fisiopatología de las anemias, y el mejor entendimiento del mecanismo patogénico en algunas de ellas justifican una revisión integral de la anemia carriónica, tomando en cuenta estos nuevos conocimientos.

Las diferentes observaciones incluídas en esta investigación, han sido llevadas a cabo conforme a un determinado plan de trabajo, y es conveniente expresar, brevemente, los fundamentos que las han orientado. Todo estado de anemia, aparte de aquel causado por pérdida mecánica de sangre circulante (hemorragia), representa una falta de equilibrio entre la actividad eritropoyética y los procesos de destrucción globular. Una disminución en la cantidad normal de hemáties y hemoglobina circulantes es causada por una insuficiente formación de estos elementos, o por un aumento en la intensidad de los procesos relacionados con la destrucción globular o puede también ser originada por ambos mecanismos. Estas consideraciones básicas demandan, por consiguiente, que el estudio de todo estado anémico incluya las observaciones necesarias para el conocimiento de la naturaleza y magnitud de estos procesos. Además, la íntima correlación entre ellos exige que estas investigaciones sean hechas simultáneamente, y en número suficiente para poder distinguir entre fenómenos de orden general y aquellos impuestos por características individuales o eventuales. Por estas razones las investigaciones incluídas en el presente trabajo han seguido las siguientes orientaciones generales:

- La determinación de la frecuencia de anemia en esta enfermedad, apreciando la rapidez de su desarrollo y la intensidad alcanzada;
- La fijación de los caracteres generales de la anemia, especialmente en lo que se refiere a las características morfológicas del hematíe circulante;
- La observación de los procesos de actividad medular y de regeneración de eritrocitos y hemoglobina desde puntos de vista cualitativos y cuantitativos;

- La apreciación de la intensidad de los procesos relacionados con la destrucción globular;
- La relación de las anteriores observaciones con los aspectos clínicos y evolutivos de la enfermedad, y con el factor infeccioso, representado este último por el parasitismo hemático, incluyendo las posibles variaciones en la fórmula hemo-leucocitaria;
- La investigación de ciertos aspectos relacionados íntimamente con la fisiopatología hemática: quimismo gástrico y terapéutica hepática; y
- Finalmente, la interpretación de los resultados obtenidos desde el punto de vista del probable mecanismo responsable de la anemia.

Estas investigaciones han sido llevadas a cabo en 46 casos de Enfermedad de Carrión, observados en diferentes períodos de la enfermedad, y los resultados comparados con idénticas observaciones hechas en 100 sujetos normales. La importancia de fijar los valores normales hematológicos correspondientes a nuestro medio y raza, antes de considerar posibles alteraciones, no requiere mayor comentario.

Expresamos nuestro agradecimiento al Dr. Pedro Weiss, quién ha determinado la fórmula hemo-leucocitaria en la mayoría de los casos, y a los doctores Sergio Bernales, Max González Olaechea, Belisario Manrique, Raúl Rebagliati, Francisco Salazar Alarco y Juan Voto Bernales, Jefes de Servicios Médicos en el Hospital Dos de Mayo, por su amabilidad en permitirnos el estudio de enfermos hospitalizados en sus respectivas salas, y al doctor Luis Sáenz, del Hospital de Policía, por igual condescendencia.

PARTE I

Aspectos generales de la Enfermedad de Carrión

La apreciación de las alteraciones hemáticas requiere una previa y breve consideración de los caracteres clínicos, anato-mo-patológicos y bacteriológicos más salientes de esta enfermedad. No intentaremos hacer una completa revisión de los conocimientos acumulados en investigaciones realizadas durante las últimas décadas. Dicha apreciación integral ha sido hecha por Weiss (1), Fox (2) y Mackehenie (3) en sus recientes trabajos, y Rebagliati (4) ha publicado una útil recopilación bibliográfica de las diferentes observaciones llevadas a cabo por investigadores nacionales y extranjeros.

Weiss (1) define la Enfermedad de Carrión o Verruga Peruana como "una enfermedad retículo-endotelial; anergizante, inmunizante en unos casos, premunizante en otros, inoculable al hombre y a los animales y que en forma endémica es exclusiva hasta ahora de ciertos valles estrechos del Perú". En su clásica evolución presenta dos fases clínicas definidas: 1)—Un período de fiebre y anemia, esta última de intensidad variable pero generalmente severa, durante el cual es posible, en la mayoría de los casos, demostrar la presencia del agente causal en los hematíes circulantes. Clínicamente también se ha denominado a este período: *Fiebre grave de Carrión*, y, en años anteriores: *Fiebre de la Oroya*. Esta fase es seguida por 2)—La aparición de una erupción cutánea, macroscópica, que puede ser de tipo miliar, nodular o mular, abundante o escasa y de duración variable, por lo general de varias semanas. Este período generalmente transcurre en forma apirética y sin anemia, o si esta existe es muy moderada. Por conveniencia de descripción llamaremos a estas dos fases, de aquí en adelante, *fases no eruptiva y eruptiva* respectivamente.

Rebagliati (5) ha indicado, recientemente, las frecuentes

variaciones clínicas en la evolución de la enfermedad. Así un enfermo puede presentar las lesiones cutáneas sin haber pasado, aparentemente, por un período de fiebre y anemia, o éste puede haber sido muy poco intenso; o el enfermo abandona el hospital después de un período de anemia severa sin mostrar dichas lesiones a pesar de haber transecurrido un tiempo prolongado de temperatura y concentración globular normal. La diferenciación entre ambas fases es, ocasionalmente, poco definida, y en estos casos la fiebre y anemia subsisten aún después de haberse iniciado el período eruptivo. Igualmente se ha llamado la atención sobre las variaciones que ocurren con respecto a la severidad de la anemia y al tiempo de evolución de la enfermedad.

El pronóstico se considera muy grave en los casos con temperatura elevada y anemia severa, y benigno en el período eruptivo de la enfermedad. Weiss (1) ha llamado la atención sobre la existencia de casos que presentan síntomas vagos y mal definidos por meses, y aún años, generalmente sin anemia, o con sólo una ligera disminución de hematíes y hemoglobina circulantes. Algunos de estos casos, después de este período prolongado, desarrollan las lesiones cutáneas significando esto, por lo general, la desaparición de los síntomas.

El mismo autor (1) discute la distribución geográfica de la Enfermedad de Carrión, y menciona que es hallada en el territorio peruano, en los valles estrechos o quebradas que se extienden a lo largo de los ríos que descienden de la cordillera de los Andes a la costa. Estas zonas endémicas están situadas entre las latitudes 5.5 y 13°, a una distancia de 40 a 60 kilómetros de la costa y a una elevación que varía entre 1,000 y 4,000 metros de altura sobre el nivel del mar. Generalmente hay una demarcación precisa entre las zonas infectadas y no infectadas, y es también interesante mencionar que existe una apreciable variación en la intensidad de los síntomas de acuerdo con la localización geográfica. La experiencia ha mostrado que los casos procedentes de las quebradas centrales del Perú son casi siempre de naturaleza más severa y con un índice de mortalidad más elevado, que los casos procedentes de las regiones del norte.

Rebagliati (6), recientemente, ha precisado con mayores detalles la distribución de esta enfermedad en el territorio peruano, y sus observaciones poseen un evidente valor epidemiológico.

Rebagliati (4), basado en argumentos históricos, cree que la enfermedad existió en el Perú antes de la llegada de Colón

a América. La primera cita bibliográfica de la Verruga Peruana se remonta al año 1630 y fué escrita por Gago de Vadillo (7), quién describió la apariencia de las lesiones cutáneas. Referencias a la enfermedad son halladas en los numerosos escritos dejados por los conquistadores españoles, y en las publicaciones médicas de las primeras décadas de la última centuria. En 1870 la atención médica fué atraída por la aparición de una terrible epidemia, con un elevado coeficiente de morbosidad y mortalidad, que se desarrolló entre los trabajadores de un ferrocarril que atravesaba valles conocidos como focos endémicos de la llamada Verruga Peruana. Miles de sujetos fallecieron con "fiebre y anemia" y la denominación de *Fiebre de la Oroya* (°) fué dada al cuadro clínico. En este tiempo se inició la controversia sobre la posible relación entre este proceso febril y anemizante y la enfermedad ya conocida anteriormente con el nombre de Verruga Peruana y que estaba caracterizada por la presencia de lesiones cutáneas.

Espinal (8), en 1872, fué el primero quién indicó que la Fiebre de la Oroya era sólo la fase anémica y febril que precedía a la aparición de las lesiones eruptivas, es decir que ambas enfermedades eran en realidad una sólo. Esta opinión unicista fué aceptada por la mayoría de los médicos peruanos, y recibió su confirmación clínica y experimental con el generoso sacrificio de Carrión en 1885. Este joven peruano, estudiante de la Facultad de Medicina de Lima, decidido a dilucidar la posible relación entre estas dos enfermedades, al parecer distintas, se inoculó con material obtenido de una lesión cutánea (fase eruptiva). Veintiun días más tarde se iniciaron los primeros síntomas de la enfermedad que presentó todos los caracteres clínicos de la llamada Fiebre de la Oroya. El grado de anemia presentado por Carrión poco antes de su muerte, que ocurrió siete semanas después, fué severo: 1,200,000 hematíes por mm³. Los detalles de esta heroica experiencia fueron consignados por el mismo Carrión en sus "Apuntes sobre Verruga Peruana" (9) escritos hasta poco antes del desenlace fatal.

La auto inoculación de Carrión, y la observación clínica de numerosos casos, convencieron a los médicos peruanos que la Fiebre de la Oroya y la Verruga Peruana eran en realidad dos fases distintas de una misma enfermedad. Sin embargo esta opinión fué considerada errónea por los miembros de la Expedición de Harvard, quienes después de trabajos realizados en el Perú manifestaron en un informe preliminar (1913),

(°) **Oroya**: nombre de la estación terminal de este ferrocarril.

y más tarde en el informe final (10), en 1915, que ambas eran entidades distintas. Investigaciones posteriores han demostrado, incuestionablemente, la veracidad de la teoría unicista, y en la actualidad este aspecto está enteramente dilucidado. Las comunicaciones preliminares (11), (12), de los miembros de la Expedición Richard P. Strong de Harvard, en 1937, aceptan también la identidad etiológica de la llamada Fiebre de la Oroya y la Verruga Peruana.

En 1898, Odriozola (13), publicó una clásica monografía sobre la Enfermedad de Carrión, y describió, en forma muy completa, sus modalidades clínicas. Observaciones posteriores han contribuido al conocimiento de las características clínicas de esta entidad. Ribeyro (14), en 1932, llamó la atención sobre el pronóstico favorable en los casos no complicados, y al casi constante desenlace fatal en aquellos asociados con infecciones secundarias, entre las cuales el Paratífico B fué el más frecuente. González Olaechea (15), ha clasificado los casos de acuerdo con su evolución clínica; Monge y Mackehenie (16) han estudiado las complicaciones nerviosas, y Lastres (17) ha hecho una contribución similar.

En 1909, Barton (18), investigador peruano, quién por un tiempo prolongado había estado observando frotises de sangre tomados de casos con anemia y fiebre, indicó que los cuerpos bacilares, frecuentemente observados en los hematies, eran posiblemente los agentes patógenos de la enfermedad. Esta observación fué definitivamente comprobada en investigaciones posteriores, y el organismo fué denominado *Bartonella bacilliformis* por Strong y sus colaboradores (10). El agente causal ha sido igualmente hallado en las lesiones cutáneas y en muchos órganos y tejidos (19), (20), (21).

De 1910 a 1913, Jonasohn y Seiffert; Mayer, Da Rocha Lima y Werner; Ribeyro, Mackehenie y Arce (4), reprodujeron en el mono las lesiones eruptivas empleando verrucomas humanos como material de inoculación.

En 1920, Battistini (22) y Hercelles (24), obtuvieron cultivos puros de *B. bacilliformis*, y en 1925 el primero de estos investigadores (22) reprodujo la enfermedad (anemia, fiebre, hemocultivo positivo) en monos (*Macacus rhesus*) por inoculación con sangre obtenida de un caso en el período anémico de la infección bartonelósica.

Noguchi (25), en 1926 y 1927, añadió mayores conocimientos a la transmisión experimental de la enfermedad, y Aldana (26), en 1929, describió las características morfológicas del agente causal, expresando la idea de que en la sangre

circulante está simplemente adherido al hematíe. Herculles (27), recientemente, ha resumido sus numerosas observaciones al respecto.

Townsend (28), en 1915, y Shanon (29), en 1929, señalaron la posibilidad de la transmisión de la enfermedad por dos especies de *Phlebotomus*: *Ph. Verrucarum* y *Ph. Noguchii*. La validez de esta opinión fué comprobada por Battistini (23), quien en 1928 transmitió la infección bartonelósica a monos (M. R.) por medio de la picadura experimental con el *Ph. Verrucarum*. Hertig (12), recientemente, ha observado que estos insectos, alimentados con sangre de enfermos con parasitismo globular, muestran organismos de morfología similar a la *B. bacilliformis*, pero no pudo obtener la transmisión de la enfermedad por picadura. Sin embargo, el número limitado de experiencias impidió a este investigador llegar a conclusiones definitivas a este respecto.

Con referencia al reservorio principal del organismo patógeno se ha indicado la posibilidad de que pueda ser una planta lastecente: "Huanarpo macho" (una euforbiacea), (30), (31), (32), pero este problema permanece aún sin solución definitiva.

Battistini (22), en 1926, y Weinman y Pinkerton (12), en 1937, en estudios realizados en zonas endémicas de la enfermedad, obtuvieron hemocultivos positivos de *B. bacilliformis* en sujetos asintomáticos, con o sin antecedentes de haber tenido Verruga. Estas observaciones han sido también comprobadas en investigaciones recientes, llevadas a cabo en el Instituto Nacional de Higiene y Salud Pública (no publicadas todavía).

La existencia de sujetos asintomáticos, portadores de la *B. bacilliformis* en la sangre circulante, tiene un elevado interés epidemiológico.

La constitución histológica de las lesiones verrucosas ha sido estudiada por varios investigadores (33), (34), (35). Weiss (35) ha descrito en detalle las investigaciones anatómicas hechas en casos fallecidos durante el período febril y anémico, y ha clasificado el proceso como una reticulo-endoteliosis, dividiéndolo en dos fases: hemática e histioide. Mackehenie (36), (37), (38), (39) ha resumido, en los últimos años, sus numerosas observaciones anatómicas en esta enfermedad.

PREVIAS OBSERVACIONES HEMATOLÓGICAS

La presencia de anemia en la Enfermedad de Carrión fué notada por los primeros investigadores, pero fué sólo al final

de la última centuria que observaciones hematológicas más completas fueron publicadas.

Hercelles (40), en 1898, llamó la atención sobre la presencia y significado de hematíes pequeños (microcitos) en la sangre circulante. Tamayo (41), en el mismo año, publicó una interesante descripción de algunas de las características de la anemia tan frecuentemente hallada en esta enfermedad, mencionando la rápida evolución del proceso anemizante así como las variaciones en el tamaño de los hematíes, que por lo general mostraban un valor globular disminuído. También señaló la presencia de leucocitosis en las formas graves de la enfermedad. En 1900 Hercelles (42) discutió la severidad de la anemia carriónica, hallando en los casos estudiados que la concentración de hematíes variaba entre 1.20 y 2.50 millones por mm³, y encontrando igualmente un reducido valor globular, poiquilocitosis y leucocitosis.

En 1903 Gastiaturú (43) contribuyó al conocimiento hematológico con varias observaciones, y en el mismo año Biffi (44) notó la presencia de normoblastos y megaloblastos en la sangre periférica. Este investigador practicó las primeras mediciones del diámetro de los hematíes y en observaciones hechas en cinco casos encontró variaciones entre 4 y 12 micras. Algunos años más tarde, en 1909, Gastiaturú y Rebagliati (45) describieron la presencia de eritrocitos granulosos en la sangre circulante, y también llamaron la atención sobre la frecuente reacción normoblástica en las anemias severas y el grave significado pronóstico de la presencia de megaloblastos en la sangre periférica. Gastiaturú y Rebagliati clasificaron la anemia de la Enfermedad de Carrión como de tipo pernicioso progresivo.

En 1910 Monge (46), publicó sus observaciones hematológicas hechas en 33 casos, algunos de ellos observados seriamente. Este trabajo presentó, por vez primera, un panorama general y ordenado de las alteraciones hemáticas. Monge confirmó algunas de las previas observaciones, y mencionó la frecuencia de hallar policromatofilia, eritrocitos granulosos, microcitos y macrocitos, así como hematíes nucleados: normoblastos y megaloblastos en los casos de anemia severa. La intensidad de este proceso alcanzó en algunos de sus sujetos a la cifra de 900,000 hematíes por mm³. Monge clasificó la anemia como de tipo pernicioso con evidente reacción medular. El valor globular fué generalmente elevado en sus casos, y en dos de ellos encontró una disminución de la resistencia de los hematíes a la hemolisis. Con respecto a la serie blanca este in-

investigador encontró leucocitos con polinucleosis en los casos severos e indicó que una desviación hacia la monocitosis y eosinofilia ("crisis hemática"), corresponde al período de convalecencia y a la fase eruptiva de la enfermedad. Finalmente, Monge mencionó la importancia del factor individual para explicar las variaciones encontradas, y concluyó que desde los puntos de vista diagnóstico y pronóstico el estudio hematológico tiene una gran importancia, pero que es también esencial considerar los aspectos clínicos del caso.

En 1911, Carvallo (47), estudió preparaciones de médula ósea, obtenidas en autopsias, y concluyó que en las formas graves de la enfermedad este órgano tiene un aspecto fetal, con función activa, siendo la reacción de tipo normoblástico y mielocítico, en estrecha relación con la citología de la sangre circulante.

Monge, (48), en 1912, llamó la atención sobre la presencia de mielocitos basófilos en la sangre, principalmente en los casos con desenlace fatal. El año siguiente Arce (49) resumió las observaciones hechas, indicando que la anemia probablemente se debía a un defecto desconocido en los procesos de hematopoyesis con un factor hemolítico secundario y de menor importancia. En 1920, el mismo autor (50) mencionó nuevamente algunas de las observaciones ya descritas e indicó que en la fase eruptiva la anemia no es por lo general severa, y que durante este período el valor globular disminuye, comprobándose también la existencia de una mononucleosis con cifra normal de leucocitos totales.

En 1925, Weiss (51), publicó las observaciones realizadas en 16 casos de Verruga, llamando la atención sobre la frecuente falta de paralelismo entre los datos hematológicos y el estado clínico del enfermo e indicando que no hay signo hemático alguno que permita predecir el desarrollo de una infección secundaria, complicación que en la mayoría de los casos significa un desenlace fatal. Con referencia a este aspecto Weiss encontró una cifra de leucocitos superior a 17,000 por mm^3 en todos los casos complicados. En 1926 Guzmán Barrón A. (52) observó una reacción de Van den Bergh indirecta positiva en el plasma de sujetos estudiados durante el período severo de la anemia, y una reacción negativa en aquellos observados durante la fase eruptiva y sin alteraciones hemáticas de importancia. La investigación de pigmentos en la orina fué negativa.

Monge y Weiss (53), en 1927, revisaron las observaciones hematológicas hechas hasta esa fecha. Describieron la anemia como severa, de tipo regenerativo, frecuentemente de carácter

megaloblástico y con intensa reacción granulocítica. Indicaron que la remisión hemática, observada en esta anemia, es de rápida evolución, siendo su primer signo una mononucleosis que a veces no coincide con la mejoría del enfermo.

En 1929 Mackehenie (54), discutió los procesos eritropoyéticos en la Enfermedad de Carrión y llamó la atención sobre el carácter fetal de estos procesos en los casos severos. En 1933 Monge y Mackehenie (55), publicaron los resultados de estudios anatómicos llevados a cabo en algunos casos fatales y discutieron la aparente falta de paralelismo entre las alteraciones comprobadas en la sangre periférica y la hiperplasia e hiperactividad de los órganos hematopoyéticos.

PARTE II

Datos generales sobre los sujetos normales y los casos de Enfermedad de Carrión

Las diversas observaciones hematológicas fueron hechas en 46 casos de Enfermedad de Carrión, algunos de ellos observados en diferentes períodos de la enfermedad, y los resultados comparados con los obtenidos en iguales observaciones practicadas en 100 hombres adultos, sanos y residentes en Lima.

SUJETOS NORMALES.—El promedio de edad de estos 100 sujetos fué de 23.6 años, con variaciones entre los 19 y 45 años; 80 % de ellos se encontraban entre los 20 y 29 años.

De este número, 47 eran médicos o estudiantes de Medicina; 35 pertenecían al Ejército y los últimos 18, eran empleados del Hospital "Arzobispo Loayza". Según el lugar de procedencia y raza se repartieron de la manera siguiente: 34 costeños, de raza blanca, y 66 provenientes de diversos lugares de la Sierra, estos últimos de raza indígena y con un tiempo de residencia en Lima que fluctuaba entre 6 meses y varios años.

CASOS DE ENFERMEDAD DE CARRIÓN.—Todos los casos fueron de sexo masculino, y, con una sola excepción, hospitalizados en el Hospital "Dos de Mayo" de Lima, (Véase Cuadro 1). En algunos casos la investigación clínica fué incompleta, debido principalmente al estado crítico de los enfermos o a que éstos abandonaron el Hospital antes de que pudiera ser efectuada.

Es importante mencionar, que en todos los casos estudiados durante el período no eruptivo el diagnóstico de la enfermedad fué hecho por el hallazgo del agente causal en los he-

DATOS GENERALES REFERENTES A LOS CASOS ESTUDIADOS

No.	Nombre	Edad (Años)	Raza	Procedencia	Lugar de hospitalización		Fecha	Periodo clínico de la enfermedad	Desenlace
					Hospital	Sala			
1	Molina E.	32	India	Huincó	Dos de Mayo	J. Arce	IV - 1935	Pre-eruptivo y eruptivo	Curó
2	Jáuregui C.	22	"	"	"	San José	IX - 1935	Pre-eruptivo	Murió
3	Arce E.	21	"	"	"	"	VIII - 1935	"	Curó
4	Morales N.	36	"	"	"	E. Odriozola	VIII - 1935	"	"
5	Salas J.	30	Blanca	Huaynani	Poileta	"	VII - 1935	Pre-eruptivo y eruptivo	Murió
6	Allende J.	18	India	Huaynani	Dos de Mayo	"	V - 1935	Pre-eruptivo	"
7	Pareja C.	27	"	Quives	"	San Pedro	V - 1935	"	Curó
8	Pineda E.	17	"	San Bartolo	"	San José	IV - 1935	"	"
9	Valentín F.	22	"	Huincó	"	"	VI - 1935	"	"
10	Torres A.	36	"	Huincó	"	J. Arce	VII - 1935	"	"
11	Dávalos P.	22	"	Callabanca	"	San Vicente	VI - 1935	"	Murió
12	Varellas A.	36	"	Huaynani	"	San José	III - 1935	"	"
13	Fulcarbna P.	23	"	Callabanca	"	San Pedro	VI - 1935	"	"
14	Allanca M.	18	"	Huincó	"	J. Arce	IV - 1935	"	Curó
15	Sosa P.	20	"	"	"	San Pedro	II - 1935	"	"
16	Roque A.	22	"	Sueba	"	San Pedro	III - 1935	Pre-eruptivo y eruptivo	Murió
17	García S.	41	"	Huincó	"	Santa Ana	III - 1935	Pre-eruptivo	"
18	Monteverde S.	19	"	Yauyos	"	J. Arce	IV - 1935	"	"
19	Hernández S.	40	"	San Antonio	"	F. Odriozola	IX - 1935	Pre-eruptivo y eruptivo	Curó
20	Raymondi L.	22	"	Huincó	"	San Pedro	IX - 1935	Pre-eruptivo	Murió
21	Chacas V.	24	"	"	"	E. Odriozola	IX - 1935	"	Curó
22	Almirco M.	16	"	"	"	"	IX - 1935	"	"
23	Ángeles C.	23	"	"	"	"	VII - 1935	"	"
24	Almirco P.	45	"	"	"	San Pedro	VII - 1935	"	Murió
25	Huapaya A.	25	"	"	"	J. Arce	VII - 1935	"	"
26	Velásquez N.	—	"	"	"	"	VII - 1935	"	"
27	Chamorro S.	16	"	Pucuní	"	San Pedro	VII - 1935	"	"
28	López B.	48	"	Huincó	"	"	VIII - 1935	"	"
29	Rivera N.	16	"	"	"	J. Arce	VIII - 1935	"	"
30	Jiménez S.	18	"	"	"	"	VIII - 1935	"	"
31	Espinoza A.	22	"	"	"	"	VIII - 1935	"	"
32	Benza H.	25	Blanca	Callabanca	"	E. Odriozola	X - 1935	"	Curó
33	Vicuña N.	—	"	"	"	"	X - 1935	"	Murió
34	Vega M.	17	India	Corcona	"	San José	VII - 1935	Eruptivo	"
35	González J.	27	Mestiza	Callabanca	"	San Pedro	VI - 1935	"	"
36	Cevallos F.	17	India	Callabanca	"	E. Odriozola	III - 1935	"	"
37	Sapauri V.	20	"	Huaynani	"	"	IV - 1935	"	"
38	Quispe J.	—	"	"	"	San Pedro	VIII - 1935	"	"
39	Lirking M.	38	Blanca	San Bartolo	"	E. Odriozola	X - 1935	"	"
40	Clirke S.	50	"	San Antonio	"	San Pedro	VI - 1935	"	"
41	Ordova M.	71	India	Callabanca	"	"	VI - 1935	"	"
42	Dbarra C.	27	"	"	"	Santa Ana	VI - 1935	"	"
43	Salazar J.	27	"	Huincó	"	E. Odriozola	IV - 1935	"	"
44	Pareja J.	23	"	Sarco	"	J. Arce	IV - 1935	"	"
45	Rodríguez E.	23	"	Yauyos	"	San José	V - 1935	"	"
46	Carhuamaca M.	27	"	Huincó	"	Consultorio	V - 1935	"	"

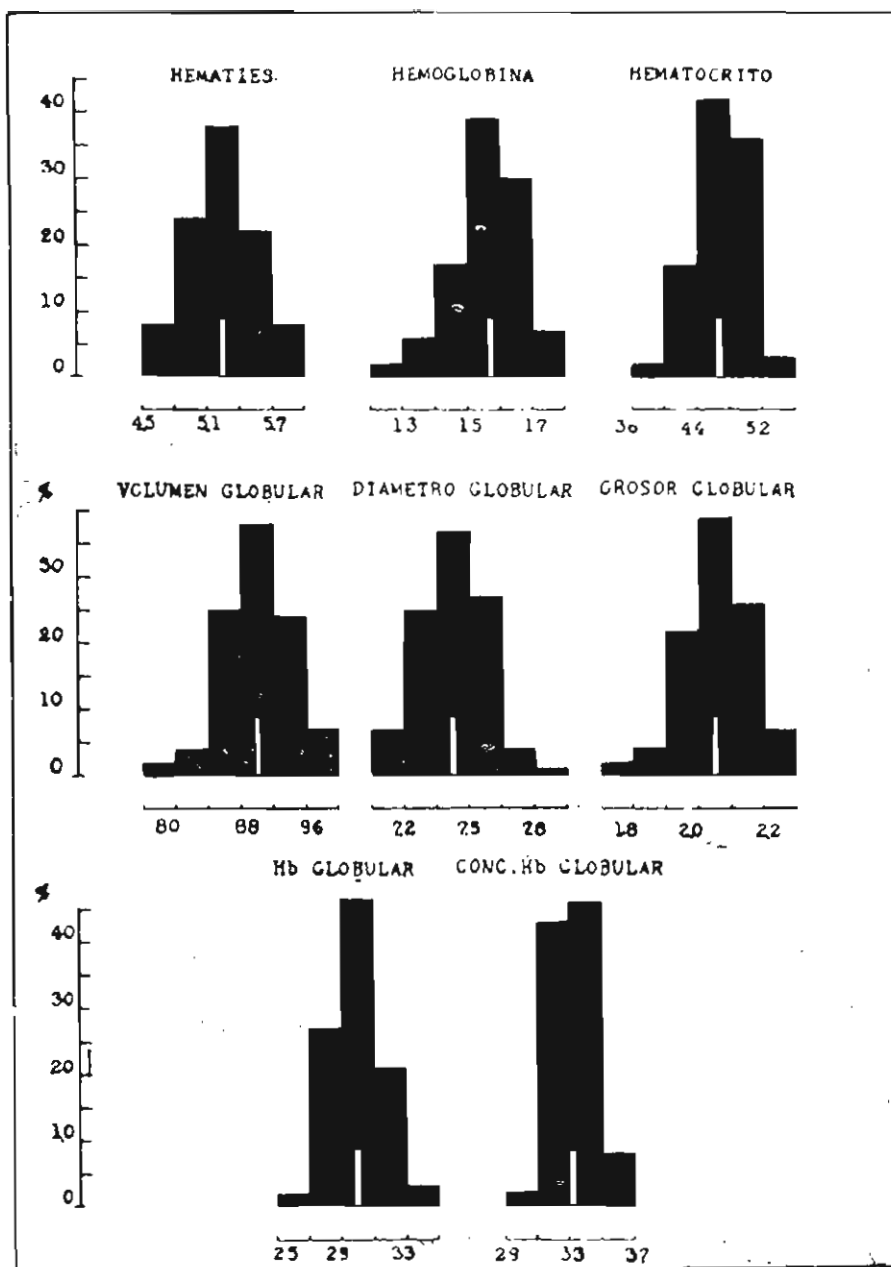


Figura 1

Variaciones encontradas en las determinaciones de hematíes (millones por mm³); hemoglobina (gramos por 100 cc. de sangre); hematocrito (hematíes por ciento); volumen globular (micras³); diámetro globular (micras); grosor globular (micras); hemoglobina globular (microgramos) y concentración de hemoglobina globular (por ciento) en 100 hombres adultos sanos.

Las líneas blancas en los histogramas corresponden a los valores medios.

matías circulantes, a excepción del Caso 15, en quién el diagnóstico fué basado sobre un hemocultivo positivo. En los sujetos observados durante el período eruptivo, la naturaleza y aspecto de las lesiones cutáneas no dejaba duda con respecto al diagnóstico.

Edad.—La edad media de los casos estudiados fué 27 años, con un 70 % entre los 20 y 45 años. Las variaciones extremas fueron 16 y 71 años, pero sólo dos casos habían pasado la quinta década.

Raza.—Agrupados de acuerdo con las características raciales tenemos que 41 sujetos, o sea el 89 %, fueron de raza indígena, provenientes de diversos lugares de la Sierra; 4 casos o sea el 9 % de raza blanca y sólo 1 sujeto de raza "mestiza".

Procedencia.—Todos los casos estudiados fueron procedentes de zonas conocidas como focos endémicos de Verruga; 19 procedían de Huinco, lugar situado en la provincia de Huarochirí, en la quebrada de Santa Eulalia, a 50-60 kilómetros de Lima, y donde la construcción de una planta eléctrica había reunido a varios centenares de trabajadores. Cuatro casos procedían de Callahuanca, lugar muy cercano al anterior, en la misma quebrada, y otros cuatro procedían de Yauyos. El resto de los casos habían sido enviados de diferentes localidades: Canta, Quives, San Antonio, etc., y en tres sujetos no se pudo obtener antecedentes con respecto al lugar de procedencia.

Período de la enfermedad.—Treinta y tres, o sea el 72 % de la totalidad de los casos, fueron observados durante el período no eruptivo, y trece durante la fase eruptiva de la enfermedad.

Es interesante mencionar que nos fué posible observar cuatro casos que ingresados al Hospital durante el período no eruptivo, con fiebre y anemia, evolucionaron hasta la aparición de las lesiones cutáneas que caracterizan a esta enfermedad, hecho en relación con la ya conocida identidad etiológica de ambas fases. Estos casos fueron los Nos. 1, 6, 16 y 20 (Véase Figura 47).

Tiempo de residencia en la zona endémica.—La mayoría de nuestros casos no eran residentes permanentes en las diversas zonas mencionadas, sino individuos que por diversas causas habían acudido a esos lugares. Es por consiguiente interesante fijar el tiempo transcurrido entre la llegada al foco endémico y la iniciación (clínica) de la enfermedad. Esto fué posible hacerlo sólo en 20 de los casos, todos ingresados al Hospital en el período no eruptivo de la enfermedad. Los datos

obtenidos están consignados en el Cuadro 2. Como puede apreciarse en este cuadro el tiempo mínimo de residencia fué de tres y cuatro semanas, tiempo que coincide con el supuesto período de incubación en esta enfermedad: 3-5 semanas.

CUADRO 2

Tiempo de residencia en zona endémica de Verruga antes del inicio de la enfermedad	No. de casos
3 semanas	1
4 "	8
6 "	4
7 "	3
8 "	2
6-7 meses	2

Duración de la enfermedad antes de nuestras observaciones.—El tiempo de enfermedad antes de que hiciéramos nuestro primer examen hematológico varió entre 8 días y 6 semanas en los sujetos observados durante la fase no eruptiva. En aquellos que presentaron las lesiones correspondientes a la fase eruptiva aquel período fué naturalmente más prolongado, variando entre 4-5 semanas y varios meses.

Sintomatología.—En la gran mayoría de los casos estudiados durante la fase no eruptiva de la enfermedad los síntomas predominantes fueron: fiebre, escalofríos, cefalalgia, malestar, dolores musculares y articulares, a los que en algunos casos se agregaban: anorexia, vómitos, diarrea, dolor epigástrico, y, más infrecuentemente: dificultad en la respiración. El examen clínico durante este período, reveló un aspecto pálido, enfermo, aunque en realidad sólo tóxico en aquellos casos complicados con una infección secundaria. En cuatro de los casos se comprobó la presencia de edema en la cara (con examen negativo de orina) y en otros tres esplenomegalia y hepatomegalia moderadas.

Los sujetos observados en la fase eruptiva estaban por lo general asintomáticos, con excepción del Caso 29 que presentó una moderada elevación de temperatura y el Caso 43 que tenía un absceso grande en la pierna izquierda.

Tiene especial interés, desde el punto de vista evolutivo de la enfermedad, fijar con precisión la existencia de un período de fiebre y anemia antes de la aparición de las lesiones

cutáneas correspondientes a la fase eruptiva de la enfermedad. De los trece casos observados en esta fase, once proporcionaron datos que revelaron haber tenido, antes de la aparición de las lesiones cutáneas, un período de fiebre asociado con palidez, debilidad, etc. En un caso (N.º 44) se obtuvo el dato interesante de que primero notó la aparición de los verrucomas, y seis semanas después tuvo fiebre, escalofríos, etc., (Paludismo ?). En el Caso 20 se obtuvo antecedentes igualmente interesantes. Este sujeto manifestó que seis años antes, en 1929, cuando residía en una zona endémica de la enfermedad, desarrolló una típica y profusa erupción de verrucomas que le cubrieron casi todo el cuerpo, y sin embargo en esta nueva oportunidad las características clínicas del proceso correspondieron a la fase no eruptiva, con anemia, fiebre y presencia de Bartonellas en la sangre circulante. Incidentalmente mencionaremos que el proceso evolucionó satisfactoriamente y antes de abandonar el Hospital presentaba lesiones verrucosas cutáneas.

El tiempo de duración del proceso febril y anemizante, antes de la aparición de las lesiones cutáneas, fué fijado, en nueve casos, entre cinco semanas y varios meses, la mayoría entre dos y cinco meses. En un caso (N.º 45), los síntomas fueron vagos, indefinidos y muy poco intensos durante el año que precedió a la aparición de los verrucomas, antecedentes que hacen catalogar a este caso como uno de aquellos descritos por Weiss (1), y sobre los que ya nos hemos referido.

En 17 de nuestros casos obtuvimos antecedentes de previos ataques palúdicos, ocurridos generalmente meses o años antes de la infección bartonelósica. Fué interesante observar, en ocho de los casos, la aparición de Plasmodium Vivax en la sangre periférica durante la evolución del proceso carriónico. Esto fué comprobado en cuatro casos durante la fase no eruptiva y en otros cuatro durante la fase eruptiva de la enfermedad, no estando acompañada esta observación de laboratorio con sintomatología clínica, definida, de ataque palúdico en la mayoría de ellos. Esta frecuente complicación ha sido ya observada por otros investigadores, y está posiblemente relacionada con la menor resistencia de estos sujetos al desarrollo de infecciones secundarias.

Los casos que hemos descrito, con las reservas que imponen los datos no comprobados con toda exactitud, ilustran las frecuentes variaciones en la evolución de la Enfermedad de Carrión.

Mortalidad.—De los 46 casos estudiados 16 murieron en el Hospital, representando esto un índice de mortalidad de

35 %. Todos los casos fatales pertenecieron a la fase no eruptiva, y si consideramos dicho índice como relacionado exclusivamente a esta fase tenemos que fué de 48.4 % (16 casos fatales en 33 totales).

CUADRO 3
INFECCIONES ASOCIADAS EN 10 CASOS FATALES
DE ENFERMEDAD DE CARRION

Infección	Modo de comprobación	No. de casos
Paratífico B	Hemocultivo	4
Tuberculosis miliar	Autopsia	2
Neumonía	Autopsia	1
Neumonía — Meningitis	Autopsia	1
Meningitis	Autopsia	1
(Agente causal?)		
Disentería amebiana	Examen heces	1

Tiene bastante interés la investigación cuidadosa de la causa inmediata de muerte, pues se ha mencionado (14), que el desenlace fatal en esta enfermedad es casi exclusivamente motivado por la presencia de una infección secundaria que complica el proceso carriónico, aunque esta opinión no es compartida por todos los observadores (24). Desgraciadamente no se practicó una completa investigación a este respecto en todos los casos fatales, pero los datos consignados en nuestros protocolos indican (Cuadro 3), que en 10 de los 16 casos pudo comprobarse, con exactitud, la existencia de una infección secundaria, la más frecuente Paratífico B, lo que representa un índice de contaminación de 62.5 % en estos casos, porcentaje que hubiera sido quizás más elevado si investigaciones más completas se hubiesen llevado a cabo, pero de todas maneras significativo, pues de los otros 17 casos no fatales, y también observados durante la fase no eruptiva, sólo cuatro, o sea el 23.5 % presentaron evidencia de una infección secundaria. Estos cuatro casos, sin desenlace fatal, se repartieron de la manera siguiente: un caso (N.º 1), con hemocultivo positivo al Paratífico B; otro (N.º 5), con aglutinación positiva, de 1/200 al mismo germen, y los otros dos restantes con Ameba Histolítica en las heces (Casos Nos, 16 y 24). De estos casos, aquel con hemocultivo positivo al Par. B, tiene especial interés, pues demuestra que la presencia de esta infección secundaria no significa necesariamente un desenlace fatal.

De los 16 casos fatales, ocho fueron procedentes de Huinco; dos de Yauyos y los restantes de diversos lugares.

MÉTODOS

Todas las muestras de sangre, con excepción de unas pocas, fueron obtenidas en la mañana después del desayuno habitual. Las técnicas empleadas fueron las siguientes: aproximadamente 10 a 12 cc. de sangre eran obtenidos por punción venosa, teniendo cuidado de desatar la ligadura inmediatamente después de penetrar a la vena. De esta cantidad 5 cc. se depositaban en pequeñas botellas, de boca ancha, que contenían exactamente 10 mgms de oxalato de potasio en polvo; y el resto era centrifugado para obtener plasma en el que se determinaba la cantidad de bilirrubina por método colorimétrico (56).

En los 5 cc. de sangre oxalata se hacían las siguientes determinaciones: a)—número de hematíes y leucocitos por mm³ usando en cada determinación un hematímetro doble y practicando la numeración en ambos lados; (°) el promedio de las dos era considerado como el resultado final, y corregida la última determinación según el número de hematíes nucleados observados en la lámina de sangre; b)—número de hematíes reticulados (por ciento y en número por mm³) extendiendo una gota de sangre en una lámina previamente coloreada con solución saturada de Azul de Cresil Brillante. Se examinaban un mínimo de 300 hematíes y para facilitar el examen se limitaba el campo microscópico por medio de un pequeño disco colocado en el ocular del microscopio; c)—haciendo uso de una pipeta larga y delgada se llenaba un tubo de hematocrito de Wintrobe (57) provisto de una escala al milímetro y que permitía, después de dejarlo una hora en posición vertical, apreciar la **velocidad de sedimentación**; d)—después se centrifugaba este tubo por una hora en centrifuga eléctrica, a más de 2,500 revoluciones por minuto para obtener una completa separación entre el plasma y los glóbulos rojos y blancos. La proporción de hematíes por 100 cc. de sangre (**hematocrito**) era anotada y el resultado multiplicado por 1.09, factor de corrección correspondiente a la cantidad de sangre y oxalato usado, corrigiendo así la disminución en el volumen de los hematíes causada por el anticoagulante; e)—el **índice ictérico** (color plasmático), expresado en unidades, que se determinaba comparando el tubo centrifugado con otros, de igual longitud y grosor, que contenían las soluciones patrones de bicromato de potasio; y f)—finalmente, en la sangre restante se hacía una determinación de **hemoglobina** (gramos por 100 cc. de sangre), empleando el método de capacidad por oxígeno en la cámara manométrica de Van Slyke y McNeill (58). Es importante indicar que este método de determinación de la hemoglobina sanguínea tiene una mayor precisión que aquellos que emplean la apreciación colorimétrica, y que es particularmente indispensable en los casos con anemia severa, en quienes esta última tiene dificultades considerables.

Las cifras correspondientes al número de hematíes por mm³, gramos de hemoglobina por 100 cc. y hematocrito permitían calcular, en cada caso, las características morfológicas del hematíe circulante, en lo que respecta a su tamaño y contenido de hemoglobina. Las fórmulas usadas fueron las dadas por Wintrobe (59):

(°) Las recientes observaciones de Andresen y Mudge (Am. J. Clin. Pathol., 1938, 8, 46) comprueban, incuestionablemente, la similitud que existe en la concentración de hematíes y hemoglobina en la sangre venosa y en la sangre capilar, hecho también señalado por previos investigadores.

$$\text{Volumen globular (en micras}^3) = \frac{\text{Hematocrito (hematíes \%)} \times .10}{\text{Hematíes (mill. por mm}^3)}$$

$$\text{Hb globular (en micromicrogramos)} = \frac{\text{Hemoglobina (grams. \%)} \times 10}{\text{Hematíes (mill. por mm}^3)}$$

$$\text{Concentración de Hb globular (en \%)} = \frac{\text{Hemoglobina globular} \times 100}{\text{Volumen globular}}$$

Los valores obtenidos para el volumen, hemoglobina y concentración de hemoglobina globular corresponden a los valores medios en cada muestra de sangre, y no expresan por consiguiente las variaciones en cada caso.

En todos los sujetos se obtuvo, inmediatamente después de la punción venosa, sangre capilar por punción del dedo para extender una lámina que coloreada, minutos después, con el colorante Wright servía para determinar la fórmula leucocitaria, empleando para esta determinación la clasificación de Schilling (hemograma) (60). La presencia y grado de parasitismo globular, así como las alteraciones en la forma y aspecto de los hematíes, fué también estudiada en estas láminas en todos los casos de Enfermedad de Carrión.

En estas láminas, secas y coloreadas, se midió en todos los sujetos el diámetro de los hematíes haciendo uso de un micrómetro ocular previamente calibrado en nuestro microscopio. En casi todos los casos se midió el diámetro de 300 hematíes no seleccionados, y en algunos fueron 500 los hematíes medidos. Los resultados eran utilizados para calcular el diámetro medio y sus variaciones (grado de anisocitosis) según los métodos descritos por Price-Jones (61).

Conocido el volumen y diámetro medio de los hematíes se calculó en cada caso el grosor medio globular mediante la fórmula:

$$\text{Grosor globular (en micras)} = \frac{\text{Volumen globular}}{\frac{(\text{Diámetro})^2}{2} \times 3.1416}$$

El volumen total de sangre circulante fué determinado en 15 sujetos normales y en 36 casos de Enfermedad de Carrión, empleando el método de Keith, Rowntree y Gerarthy (62), con las modificaciones descritas por Hooper, Smith, Belt y Whipple (63). Se usó con este objeto una solución al 1.5 % de Rojo Vital Brillante, previamente analizado para probar su grado de toxicidad y poder de retención en el plasma, inyectando por vía endovenosa una cantidad correspondiente a 4 mgms. por kilo de peso, y determinando colorimétricamente su dilución en una segunda muestra de sangre venosa, obtenida en el otro brazo y cuatro a cinco minutos después. La posibilidad de un pasaje acelerado del colorante a través de la membrana capilar en los casos de Enfermedad de Carrión, y por consiguiente el posible error en la determinación del volumen plasmático, fué especialmente investigado en tres de nuestros casos; el volumen fué calculado por análisis de dos muestras de sangre obtenidas después de la inyección del colorante: la primera tomada al tiempo rutinario y la segunda cinco minutos más tarde. Los dos resultados presentaron diferencias de solo 1.8, 3.3 y 3.5 % en los tres casos, indicando una retención normal del colorante en el plasma circulante. La numeración de hematíes por mm³. en estos tres casos fué de 2.50, 3.32 y 2.44 millones.

La resistencia globular fué determinada en 38 sujetos normales y en 22 casos de Enfermedad de Carrión investigando el grado de hemolisis de los hematíes en soluciones hipotónicas de cloruro de sodio según el método de Giffin y Sanford (64). Para esta investigación se empleó sangre venosa.

Análisis de jugo gástrico fué hecho en 22 casos de Enfermedad de Carrión, empleando, como estímulo de la mucosa gástrica, una solución de alcohol al 7 %, e inyectando por vía subcutánea 0.5 cc. de Fosfato de Histamina (1 cc = 0.001 gm), Parke & Davis. La presencia de pepsinógeno y pepsina en la muestra residual fué investigada por el método descrito por Todd (64) y el ácido láctico por la prueba de Uffelmann (64).

Todos los resultados obtenidos han sido sometidos a un análisis estadístico, método indispensable para la interpretación de observaciones seriadas. El significado de los diferentes términos estadísticos (65), usados en el presente trabajo, es el siguiente: a)—la **media o promedio** representa mecánicamente el centro de gravedad o variación; b)—la **desviación standard** es la constante que mide, en términos absolutos, el grado de variación o dispersión. La media, más y menos dos veces la desviación standard comprende las variaciones encontradas en el 96 % de las determinaciones, y por consiguiente hemos utilizado este procedimiento para fijar los límites de variabilidad normal en las distintas investigaciones; c)—el **coeficiente de variación** expresa la desviación standard en por ciento de la media, y es una constante de variación útil para fines comparativos, puesto que no es posible comparar directamente las desviaciones standard que expresan el grado de variación en términos absolutos de la medida usada. Por ejemplo, no es posible comparar directamente el número de hematíes por mm³ y los gramos de hemoglobina por 100 cc. para apreciar cual varía más o menos, pero en cambio los respectivos coeficientes de variación permiten concluir que hay mayor o menor variación en una de estas determinaciones, comparada con la otra; d)—el **error probable** representa una medida convencional de la precisión de los resultados obtenidos, pues se ha llegado a aceptar que para que una constante o diferencia tenga valor estadístico debe ser tres o más veces mayor que su error probable; e)—el **coeficiente de correlación** expresa numéricamente el grado de relación entre dos características, siempre y cuando esta relación pueda ser representada por una línea recta, o sea que a un aumento o disminución de una de ellas corresponda una alteración o cambio proporcional en la otra. Este coeficiente tiene tanto más valor cuanto más se aproxima a la unidad, y para tener significación estadística debe ser tres o más veces mayor que su error probable. El coeficiente de correlación está precedido del signo + o —, según que la variación en una característica esté acompañada de variación en idéntico sentido en la otra o vice-versa respectivamente; y f)—la **línea de regresión** es la representación gráfica del coeficiente de correlación, y es derivada de éste mediante una fórmula.

PARTE III

Resultados de las investigaciones hematológicas hechas en 100 hombres sanos (°)

Hematíes: Hemoglobina y Hematócrito (hematíes %).— Los resultados obtenidos en estas investigaciones están incluidos en el Cuadro 4 y representados en forma gráfica en la Figura 1.

Los valores medios obtenidos fueron 5.26 ± 0.02 millones de hematíes por mm^3 ; 15.65 ± 0.06 gramos de hemoglobina por 100 cc de sangre y 47.0 ± 0.19 hematíes por ciento. El coeficiente de variación fué de más o menos 6 % en las tres determinaciones.

Tiene interés la comparación de estos resultados con los obtenidos en otras partes del mundo. Con este objeto hemos agrupado en el Cuadro 5 los valores promedios presentados por investigadores en Estados Unidos, Europa y la Argentina (67), (68), (69), (70), (71), (72). Como se puede apreciar hay una similitud bastante exacta entre nuestros resultados y la mayoría de los encontrados en otras razas y países, hecho que está de acuerdo con lo expuesto por Wintrobe (66), quién, después de examinar varios centenares de observaciones hechas en los Estados Unidos y otros países, concluyó que no hay variaciones geográficas apreciables en estas características hematológicas.

(°) Los resultados de estas observaciones han sido presentados en detalle en una previa publicación (66).

Linnbergh y Schartmun-Hansen (73), en Noruega, encontraron un promedio de 5.27 millones de hematíes por mm³

CUADRO 4
VALORES HEMATOLOGICOS OBTENIDOS EN 100 HOMBRES SANOS
(DETERMINACIONES HECHAS EN LIMA)

	Media ± E. P. (x)	Desviación Standard + E. P.	Coefficiente de variación %	Variaciones extremas
Hematíes (millones por mm ³)	5.26 ± 0.02	0.31 ± 0.01	5.9	4.50 — 5.90
Hemoglobina (gms por 100 cc)	15.63 ± 0.06	0.96 ± 0.04	6.1	12.26 — 17.33
Hematocrito (hematíes %)	47.0 ± 0.19	2.9 ± 0.14	6.2	37.5 — 52.7
Volumen globular (micras ³)	89.7 ± 0.27	4.1 ± 0.19	4.6	75.9 — 97.5
Diámetro globular (micras)	7.48 ± 0.01	0.15 ± 0.007	2.0	7.11 — 7.88
Grosor globular (micras)	2.05 ± 0.007	0.10 ± 0.004	4.9	1.75 — 2.23
Hemoglobina globular (micromicrogmos.)	29.9 ± 0.11	1.6 ± 0.08	5.3	25.7 — 34.5
Concentración de Hb globular (%)	33.3 ± 0.03	1.2 ± 0.02	3.6	29.8 — 36.0

(x) En este Cuadro y en los siguientes, E. P. significa: Error Probable.

En este cuadro y en los siguientes, el signo + que precede al Error Probable significa: Más - Menos.

en 51 hombres adultos. valor casi exacto al nuestro, y, recientemente, Wardlaw, Barry, McDonald y McLure (74), en Aus-

tralia, obtuvieron los valores medios de 15.83 y 14.95 gramos de Hb por 100 cc en dos grupos de individuos de raza blanca y 15.11 gramos en sujetos aborígenes de este lugar.

Características morfológicas del hematie circulante.—En el Cuadro 4 están incluidos los resultados obtenidos en las determinaciones del *volumen globular medio* (micras³), *diámetro globular medio* (micras), *grosor globular medio* (micras), *hemoglobina globular media* (micromicrogramos) y *concentración media de Hb globular* (por ciento) hechas en los 100 sujetos normales. Con fines comparativos hemos resumido en el Cuadro 5 los valores promedios de estas características obteni-

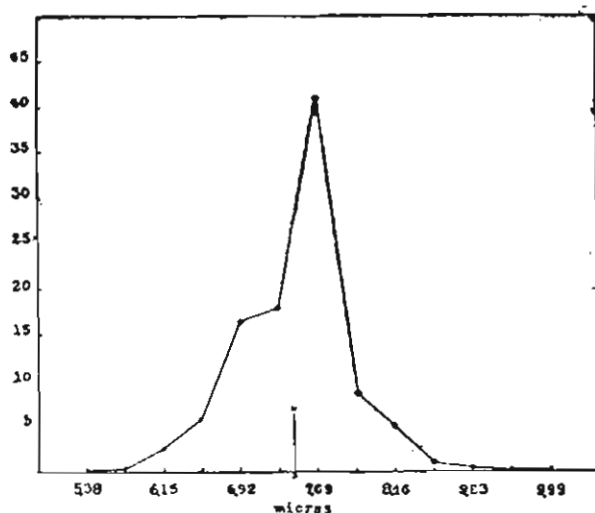


Figura 2

Diámetro normal de los hematíes. Distribución, en porcentaje, de 30,400 hematíes cuyo diámetro ha sido medido en láminas secas y coloreadas (correspondientes a 100 hombres adultos sanos).

La línea x — x representa al valor medio (7.48 ± 0.10 micras).

dos en otras partes del mundo, y que han sido presentados por Wintrobe (75) y otros investigadores ya citados.

Con respecto al volumen globular obtuvimos un valor medio de 89.7 ± 0.27 micras³, valor ligeramente más elevado que el obtenido en la mayoría de las investigaciones citadas en el Cuadro 5.

El diámetro medio de los hematíes fué de 7.48 ± 0.01 micras con un coeficiente de variación de 2.0 %. La Figura 2 muestra la distribución del diámetro correspondiente a un total de 30,400 hematíes medidos en los 100 sujetos normales.

La revisión de la literatura muestra que hay cierta divergencia entre los resultados obtenidos por diversos investigadores en la medición del diámetro eritrocítico. Price-Jones (61), en

CUADRO 5
VALORES NORMALES HEMATOLOGICOS EN OTRAS PARTES DEL MUNDO
(en hombres)
VALORES MEDIOS

LUGAR	AUTOR	No. de casos	Hematíes (mill. por mm ³)	Hemoglobina (gms. por 100 cc.)	Hematocrito (hematíes %)
Estados Unidos	(Walters)	100	4.84	15.1	46.1
"	(Emerson)	171	5.44	15.1	
"	(Wintrobe-Miller)	100	5.85	17.0	49.6
"	(Haden)	70	4.95	15.3	45.5
"	(Osgood)	259	5.42	15.8	
"	(Osgood y otros)	196	5.40	15.8	46.3
"	(Foster y Johnson)	40	5.26	15.7	46.7
"	(Wintrobe)	86	5.48	16.0	47.0
Inglaterra	(Price-Jones y otros)	100	5.42	14.5	46.8
"	(Mc George)	50	5.48	15.2	46.3
Alemania	(Hornceffer)	40	4.96	16.0	
Argentina	(Parodi)	46	5.50	15.4	44.8
Dinamarca	(Gram-Norgaard)	10	5.45	15.0	46.3
"	(Bie-Möller)	10	5.53	14.8	46.4
			Volumen globular (micras ³)	Hemoglobina globular (micromicro-gms.)	Conc. de Hb globular (%)
Estados Unidos	(Wintrobe)	60	86	29	34
"	(Haden)	20	92	31	34
"	(Osgood-Haskins)	94	86	29	33
"	(Wintrobe y otros)	119	85	29	34
"	(Foster y Johnson)	40	89	30	34
"	(Walters)	100	96	31	32
Inglaterra	(Price-Jones y otros)	100	86	27	31
"	(Mc George)	50	84	28	33
Dinamarca	(Gram-Norgaard)	7	85	28	32
"	(Bie-Möller)	10	84	27	32

Inglaterra, obtuvo, también en 100 sujetos sanos, un valor medio de 7.20 micras, con un coeficiente de variación de 2.3 %, cifra esta última casi igual a la obtenida por nosotros. Grosh y Stifel (76) encontraron un valor promedio de 7.4 micras, o

sea exactamente igual al nuestro; Bell, Thomas y Means (77) de 7.7 micras; y Medearis y Minot (78) obtuvieron 7.55 micras como promedio normal. Ohno y Gisevus (79) y Pohle (80), en Alemania, concluyeron que el diámetro medio de los hematíes normales es de 7.9 y 7.3 micras respectivamente, y por último Wischnewky (81), en Rusia, obtuvo 7.2 micras como promedio normal. Todas las mediciones que acabamos de mencionar fueron hechas en láminas secas y coloreadas. Nuestro valor medio de 7.48 micras corresponde, más o menos, al punto centro de variación de las diversas determinaciones citadas.

El grosor globular tuvo un valor medio de 2.05 ± 0.007 micras con un coeficiente de variación de 4.9 %. Se han hecho pocas observaciones con respecto al valor normal de esta medición. Price-Jones, Vaughan y Goddard (70) han obtenido, recientemente, un promedio de 2.14 micras en 100 sujetos adultos en Inglaterra. Emmons (82), empleando una técnica diferente a la nuestra, llegó a la conclusión que el grosor normal de los eritrocitos varía entre 1.84 y 2.05 micras, y Ponder (83), en 1934 por mediciones hechas en una reproducción fotográfica de hematíes que flotaban en plasma concluyó que el grosor varía entre 1.02 y 2.40 micras; el número de sujetos estudiados fué cinco. Gram (84) halló en ocho individuos un promedio de 1.84 micras como grosor globular. Nuestros resultados se aproximan más a aquellos obtenidos por Price-Jones y sus colaboradores (70), quienes emplearon una técnica igual en la determinación.

La cantidad de hemoglobina en los hematíes está expresada en nuestras investigaciones por la hemoglobina globular. El promedio de 29.9 ± 0.11 micromicrogramos, obtenido en los 100 sujetos sanos, corresponde al hallado por la mayoría de los investigadores en otras partes del mundo (Véase Cuadro 5).

La relación entre el volumen y el contenido de hemoglobina de los hematíes está dada por la llamada concentración de Hb globular que indica el grado de saturación de los hematíes con hemoglobina. El valor medio de 33.3 ± 0.08 por ciento obtenido en nuestros sujetos es casi idéntico al encontrado por otros observadores (Cuadro 5), indicando que la relación globular entre tamaño y contenido de Hb es una característica fisiológica muy constante.

Es interesante observar en el Cuadro 6 que existe una relación entre la concentración de hematíes por mm^3 y las características morfológicas globulares. A concentraciones elevadas los hematíes tienen la tendencia a ser más pequeños, me-

nos gruesos, con una reducción proporcional en el contenido de hemoglobina. El coeficiente de correlación entre el volumen y hemoglobina globular tiene el elevado valor de $+ 0.7687 \pm 0.0276$ en los 100 sujetos.

Otras investigaciones.—Los resultados obtenidos en las otras investigaciones están consignados en el Cuadro 7. *Hemáties reticulados* fueron hallados en 20 de los 100 sujetos examinados, siendo los valores promedios (correspondientes a los 20 sujetos con resultados positivos) 0.4 ± 0.03 por ciento y $20.500 \pm 1,290$ por mm³. Una revisión de la literatura indica que hay bastante variación en los resultados obtenidos por diferentes investigadores. Friedlander y Wiedemer (85) dieron como límites normales 0.03 y 0.2 %, es decir que en un sujeto sano la concentración absoluta de estos hemáties no excede de 10,000 por mm³. Musser y Wintrobe (86) fijaron las variaciones normales entre 0.1 y 0.5 %, y Orten (87), después de revisar la literatura al respecto, concluyó que estas variaciones son en realidad más amplias: entre 0.01 y 2.0 % con un promedio normal de 0.8 % aproximadamente. Osgood, Baker y Wilhem (88) encontraron un promedio normal de 1.5 %, con variaciones entre 0.5 y 4.8 % y, recientemente, Price-Jones, Vaughan y Goddard (70) obtuvieron un valor medio de 0.4 % en 100 sujetos sanos.

El *Índice Ictérico* fué determinado en 61 de nuestros sujetos, obteniéndose el valor medio de 6 ± 0.17 unidades, con una desviación standard de 2 unidades, lo que fija las variaciones normales entre 2 y 10 unidades. Estos resultados están de acuerdo con aquellos hallados por otros investigadores (57).

La cantidad de *Bilirrubina* en el plasma fué investigada en 93 sujetos sanos. En 21 de ellos (22.6 %) la investigación fué negativa; en 16 (17.2 %) la cantidad hallada fué catalogada como "trazas", no pudiéndose hacer una determinación cuantitativa del pigmento. Los resultados consignados en el Cuadro 7 corresponden a los 56 sujetos restantes. El valor medio en éstos fué 0.79 ± 0.02 miligramos por 100 cc de plasma, con un elevado coeficiente de variación: 40.5 %. No hay uniformidad de opinión en lo que respecta a la cantidad normal de este pigmento en el plasma circulante. Van den Bergh (89), en 1918, halló que normalmente la bilirrubina varía entre 0.1 y 0.3 miligramos por 100 cc; Hasselhorst (90) y Guzmán Barrón (56) han considerado como límites normales 0.1 y 0.5 miligramos por ciento, valores que Soffer (91), en su reciente monografía, considera como muy bajos. Förster (92), en Ale-

CUADRO 7
DIVERSAS DETERMINACIONES EN HOMBRES SANOS

	No. de casos	Media + E. P.	Desv. standard + E. P.	Coefficiente de variación %	Variaciones extremas
Hematíes reticulados * (por ciento)	100	0.4 + 0.03	0.2 + 0.02	50.0	0 — 1.0
" (No. por mm ³)	100	20,500 + 1,290	8,600 + 917	41.9	0 — 52,100
Índice icterico (unidades)	61	6 + 0.17	2 + 0.12	33.3	2 — 12
Bilirrubina ** (mgms. por 100 cc. plasma)	93	0.79 + 0.02	0.32 + 0.01	40.5	0 — 1.61
Resistencia globular:	38				
Hemolisis inicial		0.46 + 0.001	0.01 + 0.001	2.2	0.48 — 0.40
" total (por ciento)		0.38 + 0.002	0.02 + 0.001	5.2	0.40 — 0.34
Diferencia (por ciento)		0.08 + 0.002	0.02 + 0.001	25.0	0.04 — 0.12
Velocidad de sedimentación (mms. por hora)	86	5.5 + 0.36	5.0 + 0.25	91.0	0.5 — 23.0

* En 80 hombres (80 %) no se encontraron hematíes reticulados. Los valores presentados en este cuadro corresponden a los 20 restantes.

** En 21 sujetos (22.6 %) no se encontró bilirrubina.—En 16 sujetos (17.2 %) la cantidad de bilirrubina fué sólo "trazas" (no dosable).—Los valores presentados en este Cuadro corresponden a los 56 individuos (60.2 %) restantes.

mania, halló variaciones entre 0.2 y 1.0 miligramos en 63 sujetos sanos y finalmente Perkins (93) fijó límites más amplios de normalidad para esta determinación: 0.5 y 3.5 miligramos por 100 cc de plasma.

La *Resistencia globular* a la hemolisis en soluciones hipotónicas de NaCl fué investigada en 38 sujetos sanos. Los resultados obtenidos están consignados en el Cuadro 7. El promedio de la hemolisis inicial fué de 0.46 ± 0.001 por ciento y el de la total 0.38 ± 0.002 por ciento. Estos resultados son más o menos similares a los obtenidos por otros investigadores. Todd (64), en su libro, menciona que en los sujetos sanos la hemolisis se inicia a las concentraciones de 0.44 y 0.42 % y se completa a 0.34 %. Pepper y Farley (94) fijaron los límites de inicio y totalidad del proceso hemolítico a 0.45 y 0.35 o 0.32 % respectivamente. Daland y Worthley (95), en una reciente investigación hecha en 20 sujetos sanos, hallaron que las primeras trazas de hemolisis correspondían a las concentraciones de 0.44 y 0.47 %, siendo aquella completa a 0.27 %. El bajo valor de esta última concentración posiblemente se explica en que estos investigadores emplearon una técnica microscópica para determinar la concentración exacta correspondiente a la hemolisis total.

La *Velocidad de sedimentación* fué determinada en 86 de nuestros sujetos sanos. El promedio obtenido fué 5.5 ± 0.36 mms por hora siendo el coeficiente de variación muy elevado: 91.0 %. Wintrobe y Landsberg (96), en 137 observaciones, obtuvieron un valor medio ligeramente más bajo: 3.7 mms y un coeficiente de variación de 75.6 %.

En el Cuadro 8 hemos compendiado los resultados obtenidos en la *numeración de leucocitos* hecha en 85 sujetos sanos y en la determinación de la *fórmula hemo-leucocitaria* en 50 individuos normales. El valor medio de la concentración leucocitaria fué $7,060 \pm 92$ por mm³, con un coeficiente de variación de casi 18 %. Esta variabilidad está de acuerdo con previas observaciones hechas también en sujetos sanos, las que han sido resumidas por Garrey y Brown (97). Una breve revisión de la literatura indica que hay divergencias marcadas en los resultados obtenidos por otros investigadores. Galambos (98) encontró variaciones entre 3,500 y 12,500 leucocitos por mm³; Feinblatt (99) entre 6,200 y 15,600; Farley (100) halló variaciones entre 4,500 y 15,000 y Sabin, Cunningham, Doan y

Kindwall (101) obtuvieron límites casi idénticos: 4,200 y 18,680 leucocitos por mm³. Investigaciones más recientes han

CUADRO 8
VALORES NORMALES DE LEUCOCITOS (No. por mm³) Y FORMULA LEUCOCITARIA

	N.º de casos	Media + E. P.	Desv. standard + E. P.	Coefficiente de variación %	Variaciones extremas
Leucocitos (No. por mm ³)	85	7,060 + 92	1,250 + 65	17.7	3,480 — 10,680
Fórmula leucocitaria:	50				
Neutrófilos Juveniles * %		1.1 + 0.05	0.4 + 0.03	36.3	0 — 2
" Abastoados ** %		2.2 + 0.10	1.1 + 0.07	50.0	0 — 5
" Segmentados %		62.0 + 0.52	5.5 + 0.37	8.8	53 — 76
Eosinófilos *** %		2.3 + 0.13	1.4 + 0.09	60.9	0 — 5
Basófilos **** %		0.5 + 0.03	0.4 + 0.02	80.0	0 — 2
Monocitos %		5.0 + 0.20	2.1 + 0.14	42.0	1 — 9
Linfocitos %		27.7 + 0.48	5.1 + 0.34	18.4	18 — 38

* En 24 casos (48 %) no se encontró neutrófilos juveniles.

** En 6 casos (12 %) no se encontró neutrófilos abastoados.

*** En 1º casos (20 %) no se encontró eosinófilos.

**** En 39 casos (78 %) no se encontró basófilos.

señalado la misma variabilidad. Así Bryan, Chatain y Garrey (102), en 1935, hallaron concentraciones entre 2,700 y 14,000

leucocitos en 200 sujetos sanos; Schweizer (103), en 50 observaciones, encontró que los leucocitos variaban entre 4,700 y 11,500 por mm³ y, recientemente, Price-Jones, Vaughan y Goddard (70) hallaron un valor medio de 6,483 leucocitos por mm³, con una desviación standard de 1,405, en observaciones hechas en 100 sujetos sanos; estos resultados coinciden casi exactamente con los hallados por nosotros.

Los resultados obtenidos en la determinación de la fórmula hemo-leucocitaria en 50 de nuestros sujetos (Cuadro 8) corresponden a los valores promedios mencionados por Schilling (60).

El volumen total de sangre circulante fué determinado en 15 sujetos sanos. Los resultados obtenidos están consignados en el Cuadro 9, (°) y, con fines comparativos, hemos resumido en el Cuadro 10 las observaciones hechas en otros países, y en las que también se ha empleado el método de inyección de colorante por vía endovenosa (104), (105), (106), (107), (108), (109), (110), (111), (112). Como puede observarse, los resultados obtenidos por nosotros son casi exactamente iguales a los encontrados por Rowntree y Brown (104) en los Estados Unidos, en observaciones llevadas a cabo en 49 sujetos sanos. La cantidad total de sangre, hematíes y plasma circulante tiene relación estadística con el peso del individuo, tal como puede observarse por los coeficientes de correlación incluidos en el Cuadro 9. Relacionando dichos volúmenes al peso hemos encontrado las cifras promedios de 87.8 ± 1.62 , 47.8 ± 0.84 y 38.9 ± 0.90 centímetros cúbicos de sangre, plasma y hematíes respectivamente por cada kilo de peso (Véase Figura 3).

El valor medio y los límites de variabilidad normal (calculados sobre la base de la media \pm desviación standard $\times 2$) en las diversas investigaciones que hemos discutido están resumidos en el Cuadro 11, para poder ser utilizados como base

(°) Debido a un error de graduación en la pipeta usada en la medición del colorante que se inyectó para la determinación del volumen total de sangre circulante, los resultados presentados en una previa publicación (66) son moderadamente elevados.

Utilizando los datos consignados en nuestros protocolos originales hemos calculado nuevamente dichas determinaciones eliminando así la alteración mencionada.

CUADRO 9
DETERMINACIONES DE VOLUMEN TOTAL DE SANGRE EN 15 HOMBRES SANOS

Casos	Peso (kilos)	Volumen total de sangre		Volumen de plasma		Volumen de hemáties		Cantidad total de Hb	
		Litros	Cc por kilo	Litros	Cc por kilo	Litros	Cc por kilo	Gramos	Gms. por kilo
1	68.0	6.46	95.0	3.77	55.4	2.64	38.8	856	12.6
2	59.5	4.63	77.8	2.50	42.0	2.09	35.1	662	11.1
3	62.0	6.60	106.4	3.50	56.4	2.81	45.3	931	15.0
4	68.0	4.96	72.9	2.83	41.6	2.09	30.7	689	10.1
5	61.0	5.33	87.4	3.04	49.8	2.25	36.9	741	12.1
6	63.5	5.86	92.3	3.14	49.4	2.69	42.4	912	14.4
7	62.0	5.23	84.3	2.65	42.7	2.55	41.1	826	13.3
8	62.0	5.11	82.4	2.81	45.3	2.25	36.2	742	12.0
9	65.0	5.57	85.7	3.12	48.0	2.42	37.2	836	12.9
10	63.0	6.36	100.9	3.36	53.3	2.96	47.0	988	15.7
11	62.0	6.01	96.9	3.21	51.8	2.75	44.3	888	14.3
12	64.5	5.61	87.0	3.04	47.1	2.53	39.2	837	13.0
13	67.0	5.32	79.4	3.19	47.6	2.00	29.8	652	9.7
14	70.5	6.34	89.9	3.17	45.0	3.11	44.1	1,059	15.0
15	54.0	4.22	78.1	2.27	42.0	1.91	35.4	659	12.2
Media + E. P.		5.57 + 0.12	87.8 + 1.62	3.04 + 0.06	47.8 + 0.84	2.47 + 0.06	38.9 + 0.90	818 + 21	12.9 + 0.31
Desv. St. + E. P.		0.67 + 0.08	9.0 + 1.15	0.37 + 0.04	4.7 + 0.60	0.35 + 0.04	5.0 + 0.64	121 + 15	1.7 + 0.21
Coef. de variación %		12.0	10.2	12.2	9.8	14.1	12.8	14.8	13.2
Variaciones extremas		4.22 — 6.46	72.9 — 106.4	2.27 — 3.77	41.6 — 56.4	1.91 — 3.11	29.8 — 47.0	652 — 1,059	9.7 — 15.7

COEFICIENTES DE CORRELACION + E. P.

Volumen de sangre y peso en kilos:	+ 0.5540 + 0.1281	Volumen de hemáties y peso en kilos:	+ 0.4076 + 0.1551
Volumen de plasma y peso en kilos:	+ 0.6128 + 0.1146	Cantidad de hemoglobina y peso en kilos:	+ 0.3991 + 0.1550

CUADRO 10
DETERMINACIONES DE VOLUMEN TOTAL DE SANGRE EN OTROS LUGARES
 (EN HOMBRES SANOS)

Sitio — Autor	Colorante usado	N.º de casos	Volumen total de sangre		Volumen de Plasma	
			Litros	Cc por kilo	Litros	Cc por kilo
			Valores			
Estados Unidos (Rowntree-Brown) . . .	Rojo Congo	49	6.04	88.6	3.48	51.0
" (Kaltreider y otros) . . .	Rojo Vital Brill.	25	5.93	79.1	3.22	42.8
" (Sparks Haden) . . .	Rojo Congo	10	4.96	64.9	2.63	34.4
" (Goldbloom-Libin) . . .	Rojo Trypan	10	5.39	78.4	2.78	40.5
" (Looney-Freman) . . .	Rojo Congo	29	5.26	81.4	2.85	44.1
Alemania (Mendershawsen)	Rojo Congo	16	4.13	71.7	2.25	39.0
" (Seyderhelm-Lampe)	Rojo Trypan	6	4.93	84.7	2.58	44.1
" (Rusznayák)	Rojo Trypan	8	5.32	83.3	2.84	44.7
" (Uhlenbruck)	Rojo Congo	7	5.34	79.6	2.77	41.4

CUADRO 11

**SUMARIO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS
DIVERSAS INVESTIGACIONES
HEMATOLOGICAS HECHAS EN HOMBRES SANOS**

Determinaciones	Media + E. P.	Límites Normales *
Hematíes (millones por mm ³)	5.26 + 0.02	4.60 — 5.90
Hemoglobina (gramos por 100 cc. de sangre)	15.65 + 0.06	13.70 — 17.60
Hematocrito (hematíes por ciento)	47.0 + 0.19	41.0 — 53.0
Volumen globular (micras 3)	89.7 + 0.27	81.0 — 98.0
Diámetro globular (micras)	7.48 + 0.01	7.18 — 7.78
Grosor globular (micras)	2.05 + 0.007	1.85 — 2.25
Hemoglobina globular (micromicrogramos)	29.9 + 0.11	26.0 — 33.0
Concentración de Hb globular (por ciento)	33.3 + 0.08	30.0 — 36.0
Hematíes reticulados (por ciento)	0.4 + 0.03	0 — 0.8
Hematíes reticulados (No. por mm ³)	20,500 + 1,296	0 — 40,000
Índice icterico (unidades)	6 + 0.17	2 — 10
Bilirubina (mgs. por 100 cc. de suero o plasma)	0.79 + 0.02	0 — 1.40
Resistencia globular:		
Hemolisis inicial (por ciento)	0.46 + 0.001	0.44 — 0.48
Hemolisis total (por ciento)	0.38 + 0.002	0.34 — 0.42
Diferencia	0.08 + 0.002	0.04 — 0.12
Velocidad de sedimentación (mms. por hora)	5.5 + 0.36	0.5 — 12.0
Leucocitos (No. por mm ³)	7,060 + 92	4,500 — 9,500
Fórmula leucocitaria:		
Neutrófilos juveniles (por ciento)	1.1 + 0.05	0 — 2
Neutrófilos abastoados (por ciento)	2.2 + 0.10	0 — 5
Neutrófilos segmentados (por ciento)	62.0 + 0.52	51 — 73
Eosinófilos (por ciento)	2.3 + 0.13	0 — 5
Basófilos (por ciento)	0.5 + 0.03	0 — 2
Monocitos (por ciento)	5.0 + 0.20	1 — 9
Linfocitos (por ciento)	27.7 + 0.48	17 — 38
Volumen de sangre circulante:		
Sangre total (cc. por kilo de peso)	87.8 + 1.62	79 — 106
Plasma total (cc. por kilo de peso)	47.8 + 0.84	38 — 57
Hematíes total (cc. por kilo de peso)	38.9 + 0.90	29 — 49
Hemoglobina total (gms. por kilo de peso)	12.9 + 0.31	9 — 16

* Calculados sobre la base de la Media + (Desviación Standard × 2).

comparativa indispensable en la apreciación de las alteraciones hematológicas que ocurren en la Enfermedad de Carrión.

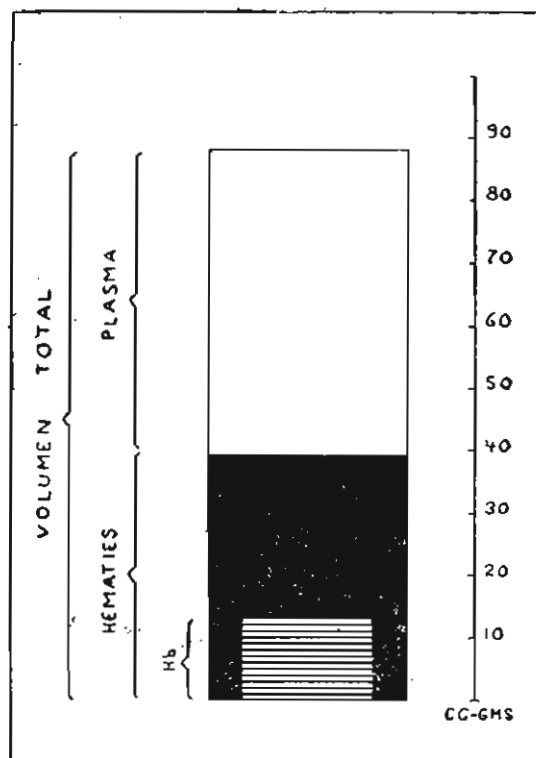


Figura 3

Valores medios de volumen total de sangre, hematíes, plasma y hemoglobina circulantes (expresados en centímetros cúbicos y gramos por kilo de peso) en 15 hombres adultos sanos.

PARTE IV

Observaciones en la Enfermedad de Carrión

FRECUENCIA Y SEVERIDAD DE LA ANEMIA

La severidad de un proceso anémico puede juzgarse con precisión mediante las determinaciones del número de hematíes por mm³, la cantidad de hemoglobina por 100 cc de sangre y la concentración de hematíes (hematocrito) en igual volumen. Todas estas determinaciones han sido hechas en número de 106 en los 46 casos de Enfermedad de Carrión, y los resultados generales están consignados en el Cuadro 12. Como puede apreciarse, por la comparación con los valores normales, las cifras promedios obtenidas mostraron una disminución anormal. El valor medio del número de hematíes por mm³ correspondió a 2.55 ± 0.08 millones, cifra que comparada con el valor normal de 5.26 ± 0.02 millones acusa una reducción de más o menos 52 %. La cantidad de hemoglobina por 100 cc tuvo un promedio de 7.90 ± 0.23 gramos, lo que representa una reducción de cerca de 50 % de la cantidad normal, y, finalmente, la media de 25.8 ± 0.65 hematíes por ciento (hematocrito) indica una reducción de lo normal de más o menos 45 %.

La severidad del proceso anémico, así como las variaciones a este respecto, pueden juzgarse mejor por la consideración de cada una de las observaciones hechas. El Cuadro 13, y en forma gráfica la Figura 4, muestran las marcadas variaciones en los valores obtenidos para estas determinaciones e indican el grado tan severo de anemia que puede encontrarse. La numeración de hematíes más baja en nuestros casos fué 0.55 mi-

lones por mm³, y más o menos el 46 % de las observaciones correspondieron a una numeración por debajo de 2.00 millones por mm³. Considerando todas las observaciones hechas so-

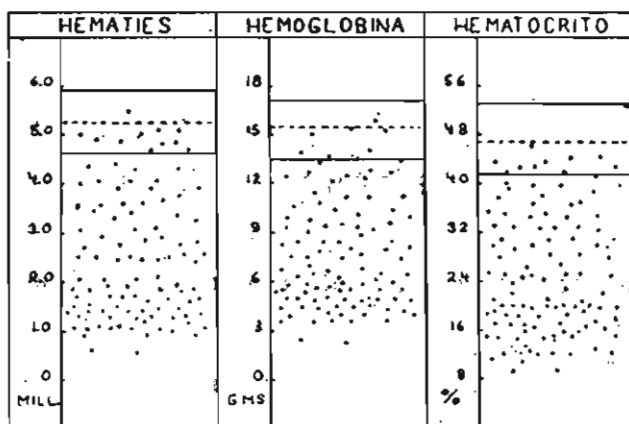


Figura 4

Resultados obtenidos en 106 investigaciones del número de hematíes (millones por mm³), cantidad de hemoglobina (gramos por 100 cc) y hematocrito (hematíes por ciento) en la Enf. de Carrión (46 casos).

Cada punto corresponde a una observación. El área entre las líneas continuas transversales representa la zona de variación normal; la línea interrumpida transversal el valor medio normal.

CUADRO 12

**SUMARIO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN 106 OBSERVACIONES
HECHAS EN CASOS DE ENFERMEDAD DE CARRION
(Hematíes — Hemoglobina — Hematocrito)**

	Media + E. P.	Desviación Standard + E. P.	Coefficiente de variación %	Variaciones extremas
Hematíes (millones por mm ³)	2.55 ± 0.08	1.30 ± 0.06	50.9	0.55 — 5.49
Hemoglobina (gms. por 100 cc)	7.90 ± 0.23	3.45 ± 0.16	43.7	2.34 — 15.80
Hematocrito (hematíes %).	25.8 ± 0.65	9.9 ± 0.46	38.3	8.7 — 46.3

lamente un 10.4 % acusaron valores entre límites de variación normal, o sea que el 89.6 % demostraron algún grado de anemia.

CUADRO 13

INTENSIDAD DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD DE CARRION

(Según 106 observaciones de hematíes, hemoglobina y hematocrito)

HEMATÍES			HEMOGLOBINA			HEMATOCRITO		
Millones por mm ³	No. de ob. servaciones	% del total	Gms. por 100 cc.	No. de ob. servaciones	% del total	Hematíes %	No. de ob. servaciones	% del total
0 — 0.99	6	5.7	2.0 — 3.99	10	9.4	6.0 — 11.9	4	3.8
1.0 — 1.99	43	40.5	4.0 — 5.99	34	32.1	12.0 — 17.9	24	22.6
2.0 — 2.99	21	19.8	6.0 — 7.99	16	15.1	18.0 — 23.9	26	24.5
3.0 — 3.99	17	16.0	8.0 — 9.99	18	17.0	24.0 — 29.9	14	12.6
4.0 — 4.99	13	12.3	10.0 — 11.99	10	9.4	30.0 — 35.9	19	17.9
5.0 — 5.99	6	5.7	12.0 — 13.99	13	12.3	36.0 — 41.9	9	8.5
			14.0 — 15.99	5	4.7	42.0 — 47.9	10	9.4

Las determinaciones de hemoglobina y hematocrito exhibieron reducciones también severas. La cifra más disminuída, en la primera determinación, fué 2.34 gramos de Hb por 100 cc de sangre, y en un 41.5 % de las observaciones la cantidad hallada fué menor a 6.00 gramos. El valor más bajo correspondiente al hematocrito fué 8.7 hematíes por ciento y aún la cifra más elevada estaba por debajo del promedio normal, (Véase Figura 4).

Las anteriores investigaciones demuestran, incuestionablemente, la frecuencia y severidad de la anemia en la Enfermedad de Carrión, y justifican su estudio detallado e integral. La severidad de este proceso es rara vez encontrada, con tanta frecuencia, en otras enfermedades.

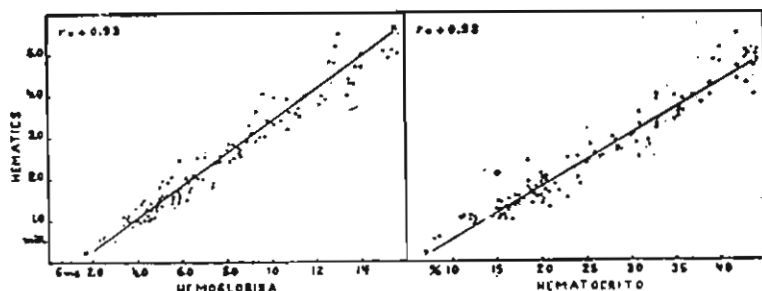


Figura 5

Relación entre el número de hematíes (mill. por mm³) y la cantidad de Hb (gramos por 100 cc) y el hematocrito (hematíes %). 106 observaciones en la Enf. de Carrión.

Las líneas x — x e y — y son las líneas de regresión calculadas con los respectivos coeficientes de correlación.

La relación entre el número de hematíes por mm³ y la cantidad de hemoglobina y el hematocrito puede apreciarse en el Cuadro 14 y en la Figura 5. Los coeficientes de correlación entre estas determinaciones son elevados y significativos. Sin embargo, un análisis más minucioso del grado de disminución en estas características, a varios niveles de anemia, nos demuestra que las reducciones no son estrictamente proporcionales (Figura 6). Calculadas en por ciento de lo normal se aprecia que el número de hematíes disminuye más que la cantidad de hemoglobina y el hematocrito, en el orden indicado, y que esto es tanto más marcado cuanto más severa es la anemia. Por el contrario, entre los 4.00 y 5.00 millones de hematíes por mm³ las reducciones en la hemoglobina y hematocrito son más intensas que la de los hematíes. Esta falta de proporcionalidad en la disminución de estas tres determinaciones, a varios gra-

dos de anemia, nos explican las alteraciones morfológicas del hematíe circulante, las que discutiremos en un próximo capítulo.

RAPIDEZ EN LA EVOLUCIÓN DEL PROCESO ANEMIZANTE

Una de las características más importantes de la anemia carriónica es la rapidez de su evolución, quizás sólo igualada por la que corresponde a la pérdida aguda de sangre circulante (hemorragia). Tal característica ha sido ya mencionada por varios investigadores, pero en realidad hay pocas observaciones en la literatura que demuestren apropiadamente este hecho. La

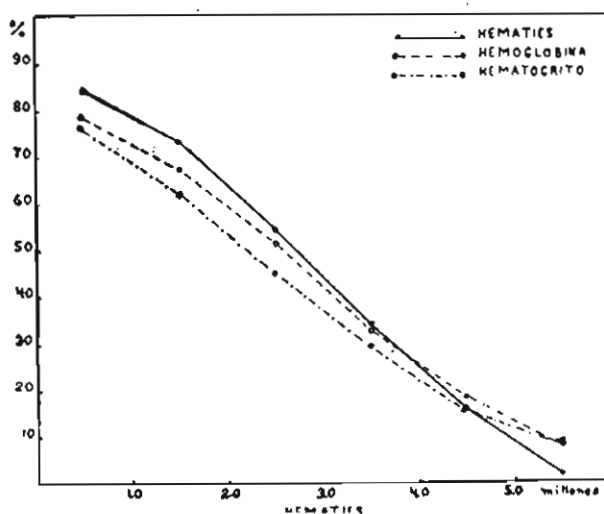


Figura 6

Reducción en el número de hematíes (mill. por mm³), cantidad de Hb (gms. por 100 cc) y hematocrito (hematíes %), expresada en por ciento de lo normal, a varios grados de anemia en la Enf. de Carrión.

Notar la menor reducción en el hematocrito y Hb, en el orden dado, a niveles severos y moderados de anemia.

mayoría de los casos de Enfermedad de Carrión ingresan al Hospital durante la fase severa de la anemia y no hay oportunidad de observar el inicio y la duración de la curva de anemización. Por esta razón la última ha sido generalmente evaluada en términos de días de enfermedad (duración clínica) antes de la comprobación del estado anémico, método que aparte de estar basado en una supuesta, pero no siempre real, con-

cordancia entre la iniciación de la sintomatología clínica y el proceso anémico, adolece de la frecuente duda sobre el tiempo determinado en que el enfermo notó los primeros síntomas.

Teniendo en consideración las reservas que acabamos de indicar, hemos creído sin embargo interesante consignar en el Cuadro 15 la numeración de hematíes hallada al ingreso al Hospital y la duración (clínica) de la enfermedad, estimada esta última por los datos proporcionados por el enfermo, y que fueron considerados como precisos sólo en 24 de nuestros casos.

CUADRO 14

**CANTIDAD DE HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO EN RELACION
CON EL No. DE HEMATIES POR MM3
(106 observaciones en la Enf. de Carrión)**

HEMATIES (mill. por mm3)	No. de ob- servaciones	HEMOGLOBINA (gms. por 100 cc.)		HEMATOCRITO (hematíes %)	
		Media + E. P.	Coef. de var. %	Media + E. P.	Coef. de var. %
0 — 0.99	6	3.34 + 0.20	19.8	11.3 + 0.43	13.8
1.0 — 1.99	43	5.17 + 0.09	19.3	17.7 + 0.32	16.5
2.0 — 2.99	21	7.64 + 0.15	13.2	25.8 + 0.47	14.8
3.0 — 3.99	17	10.48 + 0.15	8.7	33.5 + 0.44	6.4
4.0 — 4.99	13	12.76 + 0.31	12.3	39.8 + 0.93	10.8
5.0 — 5.99	6	14.37 + 0.35	8.0	42.6 + 0.39	3.6

Como puede apreciarse en este Cuadro, hay bastante variación en el grado de anemia con relación a la duración de los síntomas, hecho este que ilustra las variaciones individuales encontradas en esta enfermedad, pero es interesante notar que numeraciones alrededor de 1.00 millón de hematíes por mm³ fueron halladas aún una o dos semanas después del inicio clínico del proceso. En otros casos fueron cuatro a siete las semanas transcurridas antes de que la anemia alcanzara una intensa severidad.

Tuvimos la oportunidad de observar dos casos (No. 21 y 22) que ingresaron al Hospital con una concentración de hematíes y hemoglobina casi normal, y que desarrollaron más tarde un proceso de anemia. Los datos obtenidos en estos ca-

sos están dados en el Cuadro 16 y representados gráficamente en la Figura 7. En el Caso 21, la evolución fué menos rápida, alcanzando la anemia su máxima intensidad 43 días después del ingreso al Hospital, al tiempo de su fallecimiento. La autopsia verificada en este caso mostró, junto con las alteraciones correspondientes al proceso verrucoso, lesiones tuberculosas diseminadas de tipo miliar. En este sujeto observamos una disminución de 1.48 millones de hematíes por mm³ y 5.54 gramos

CUADRO 15
RELACION ENTRE LA DURACION DE LA ENFERMEDAD
(SINTOMATOLOGIA) Y EL GRADO DE ANEMIA
(Enfermedad de Carrión)

Casos	Día de enfermedad	HEMATIES (mill. por mm ³ .)	Casos	Día de enfermedad	HEMATIES (mill. por mm ³ .)
1	7°	1.09	7	22	1.47
13	8	1.01	11	24	2.02
21	10	4.89	29	24	1.87
22	12	4.36	23	25	1.85
14	13	1.09	25	27	1.18
3	13	1.42	9	28	1.26
24	15	2.39	31	28	2.04
12	18	3.43	36	29	2.08
20	19	2.52	5	31	1.34
4	20	1.83	2	44	1.41
32	20	1.96	6	46	2.04
28	21	3.08	15	48	2.75

(°) En este cuadro hemos relacionado el tiempo transcurrido desde la iniciación de síntomas (apreciados por el enfermo) y el número de hematíes por mm³ al ingreso al Hospital.

Se ha incluido solo aquellos casos que proporcionaron información al parecer precisa.

de hemoglobina por 100 cc de sangre en un período de siete días, o sea un promedio de pérdida de 210,000 hematíes y 0.79 gramos de Hb por día. Después de este período ambas determinaciones permanecieron más o menos al mismo nivel por dos semanas, para presentar nuevamente un segundo descenso menos marcado: 70,000 hematíes y 0.18 gramos de Hb (por mm³ y 100 cc de sangre respectivamente) por día.

El Caso 22 presentó una anemizaci6n más rápida e intensa. En un período de 15 días la concentraci6n de hematíes por mm³ descendió de 4.37 a 1.71 millones por mm³, y la cantidad

de hemoglobina de 13.47 a 5.94 gramos por 100 cc, o sea un promedio diario de disminución de 180,000 eritrocitos y 0.50 gramos de Hb. La curva de anemización fué más acentuada durante los primeros días de este período.

En otro caso (No. 24) la numeración de hematíes por mm³ y la cantidad de hemoglobina por 100 cc fueron 2.39 millones y 8.19 gramos respectivamente al ingreso al Hospital, y en once días descendieron a 1.12 millones y 4.55 gramos, o sea un promedio diario de pérdida de 120,000 hematíes y 0.33 gramos de hemoglobina.

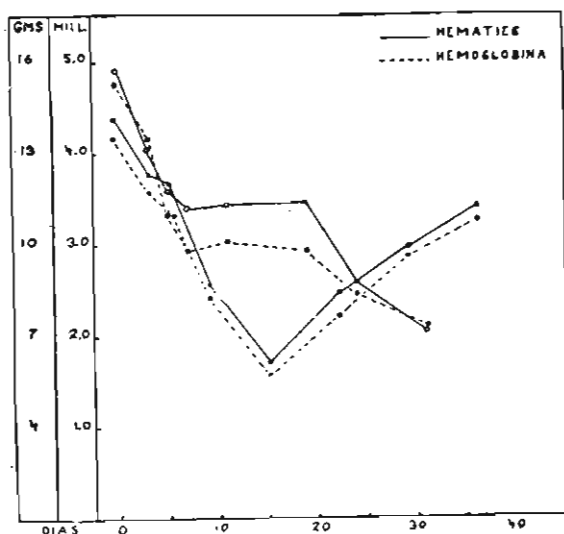


Figura 7

Número de hematíes (mill. por mm³), cantidad de Hb (gms. por 100 cc) en los Casos 21 (o) y 22 (-), observados seriadamente desde un período inicial de la anemización.

En los tres casos descritos se comprobó la presencia de la *Bartonella bacilliformis* en los hematíes circulantes, aún en la fase inicial de la anemia.

Las observaciones que acabamos de presentar ilustran suficientemente una de las características más fundamentales de la anemia carrionica: su rápida evolución con el brusco descenso en la concentración de hematíes y hemoglobina circulantes. Debemos también mencionar que Aldana (26), en 1929, describió un caso en el que en un período de cinco días la numeración globular descendió de 4.21 a 2.40 millones por mm³, o sea un promedio de pérdida diaria de 362,000 hematíes.

CUADRO 16
FASE DE AMENIZACION OBSERVADA EN TRES CASOS DE ENFERMEDAD DE CARRION

CASO 21			CASO 22			CASO 24		
Días	Hematíes (mill. por mm ³)	Hemoglobina (gms. por 100 cc)	Días	Hematíes (mill. por mm ³)	Hemoglobina (gms. por 100 cc)	Días	Hematíes (mill. por mm ³)	Hemoglobina (gms. por 100 cc)
0	4.89	15.53	0	4.37	13.47	0	2.39	8.19
3	4.04	13.40	3	3.77	12.12	5	1.73	5.51
5	3.59	11.13	5	3.67	11.17	7	1.67	5.05
7	3.41	9.79	9	2.56	8.57	11	1.72	4.55
11	3.44	10.10	15	1.71	5.94	17	1.67	8.12
19	3.48	9.77	22	2.44	7.79	24	1.98	6.78
24	2.60	8.53	29	2.92	9.66	31	2.77	7.53
31	2.06	7.22	36	3.40	11.02	38	3.18	9.42

RAPIDEZ DE LA ANEMIZACION			
	Caso 21	Caso 22	Caso 24
Periodo observado (días)	31	15	11
Disminución en hematíes (mill. por mm ³)—Total	2.83	2.66	1.27
Por día	0.09	0.18	0.12
Disminución en hemoglobina (gms. por 100 cc)—Total	8.11	7.53	3.64
Por día	0.26	0.50	0.33

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL HEMATÍE CIRCULANTE

La revisión de los previos trabajos hematológicos hechos en la Enfermedad de Carrión o Verruga Peruana, nos indica que no se han llevado a cabo observaciones seriadas y minuciosas de morfología globular, pues la mayoría de los datos al respecto se refieren a la impresión recogida en el estudio de la lámina coloreada. Hercelles (40), (42), y Tamayo (41) llamaron la atención, en los primeros años de la presente centuria, sobre la frecuencia de encontrar hematíes enanos en los casos graves, y el primero de ellos asignó un rol pronóstico a este hallazgo. Biffi (44), en 1903, determinó el diámetro globular de unos pocos casos y encontró variaciones entre 4 y 12 micras. Monge (46), Arce (49), (50) y Monge y Weiss (53) mencionaron la presencia de anisocitosis y policromatofilia en estos casos y estuvieron de acuerdo en afirmar la existencia de un valor globular elevado.

Las características morfológicas del hematíe circulante han atraído la atención de los primeros hematólogos desde corto tiempo después del descubrimiento del microscopio en el Siglo XVII. Fué Leeuwenhoek (113), en 1673, el primero quién observó los glóbulos rojos en la sangre humana y el primero también en tratar de determinar su volumen; con este objeto comparó el diámetro de los eritrocitos observados en el campo microscópico con mediciones hechas en granos de arena. Más o menos una centuria más tarde, en 1770, Hewson (114), compañero de trabajo del célebre Hunter, hizo una descripción más completa, pero todavía rudimentaria, del aspecto morfológico de los hematíes en la sangre de diferentes animales. Fué necesario que transcurriera otra centuria para que estos primeros intentos encontraran cierta aplicación clínica. Así en 1863, Welcker (115) midió el diámetro y grosor globular e indicó su disminución en la Clorosis. Pocos años más tarde Sörensen (116) observó que la macrocitosis era una de las características más salientes de la Anemia Perniciosa o Anemia de Biermer, hecho abundantemente confirmado por todas las investigaciones posteriores.

Malassez (117), en 1889, publicó estudios seriados relacionados con la medición del diámetro globular, demostrando un aumento de este en la sangre fetal y una disminución en los casos de Clorosis. Malassez fué el primero en determinar el contenido de hemoglobina en el hematíe, expresando esta substancia en micromicrogramos y señalando sus variaciones en diferentes tipos de anemia.

El descubrimiento del hematocrito por Hedin (118), en 1890, hizo posible la medición directa del volumen globular, y fué Herz (119), tres años más tarde, quien empleó este método y relacionó el volumen así determinado con el contenido de hemoglobina.

La primera aplicación, completa y detallada, de estos métodos al estudio clínico de diversos procesos hematológicos fué hecha por Capps (120) en 1903. Este investigador estudió la sangre de 175 personas, en las cuales estaban incluidos sujetos sanos y muchos casos de anemia, y las conclusiones presentadas corresponden a algunos de los conocimientos actuales que tenemos al respecto. Sin embargo las investigacio-

nes de Capps no recibieron la acogida merecida, y en los años siguientes aparecieron varios trabajos sobre morfología globular que adolecieron de defectos técnicos inaceptables. Fué excepción a éstas las investigaciones de Price-Jones (121), quién en 1910 inició sus publicaciones referentes a la medición exacta y cuidadosa del diámetro globular. Los conocimientos actuales con respecto a la importancia clínica y fisiopatológica de las determinaciones del tamaño y contenido de hemoglobina de los hematíes circulantes se deben principalmente a los trabajos de Haden (122), (123), (124), (125); Osgood (126), (127); Wintrobe (128), (129), (59), (130), (131) y Price-Jones (61). Estos investigadores han demostrado, concluyentemente, que en los individuos normales el tamaño de los hematíes expresados en términos de volumen (micras³) o diámetro (micras) y su contenido de hemoglobina (microgramos) varía entre límites reducidos y constantes, contrastando con las variaciones tan marcadas que se encuentran en los diversos procesos de anemia. Nuestros estudios hechos en sujetos sanos confirman ampliamente estas conclusiones tal como lo hemos demostrado en un capítulo anterior.

Las observaciones hechas por los investigadores que acabamos de mencionar han demostrado igualmente que los hematíes circulantes alteran su volumen, forma y contenido de hemoglobina en cierta relación con el mecanismo etiopatogénico del proceso anémico, y que esta alteración también guarda relación con la respuesta medular, poseyendo por lo tanto cierto valor en indicar el ataque terapéutico más conveniente. Castle y Minot (132), en su reciente monografía sobre la fisiopatología de las anemias, manifiestan que la información derivada de estas mediciones puede ser de gran utilidad en el establecimiento del diagnóstico hematológico y en la institución de la terapia conveniente.

Al revisar las diferentes clasificaciones, hechas en los últimos años, de los diversos procesos anémicos llama la atención el uso frecuente de los términos anemia **macrocítica**, **microcítica**, **hipercrómica** e **hipocrómica** lo que indica la importancia de estas características en su apreciación integral. La clasificación más generalizada, desde un punto de vista de morfología globular, es aquella propuesta por Wintrobe (131), quién divide las anemias en cuatro categorías: 1)—**Anemias macrocíticas** caracterizadas por un aumento de volumen globular, acompañado generalmente por un aumento proporcional en el contenido globular de hemoglobina; 2)—**Anemias normocíticas** en las cuales tanto el volumen como el contenido de hemoglobina del hematí se mantienen entre límites normales; 3)—**Anemias microcíticas** caracterizadas por una reducción en el volumen globular con disminución proporcional en la hemoglobina; y 4)—**Anemias microcíticas hipocrómicas** en las que la reducción en el volumen de los eritrocitos está acompañada por una mayor disminución en su contenido de hemoglobina, de tal manera que la concentración de esta substancia, en relación con el tamaño globular, está reducida. Es evidente que estas cuatro categorías no alcanzan a incluir todas las posibles variaciones morfológicas que pueden encontrarse en las anemias, tal como lo ha indicado Haden (125), pero sí incluye la gran mayoría de las alteraciones que se han observado.

Hemos estudiado las características morfológicas del hematí circulante en la Enfermedad de Carrión mediante las determinaciones del volumen medio, diámetro medio, grosor medio, hemoglobina media y concentración media de hemoglobina globular. Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

Volumen medio globular.—Este ha sido determinado relacionando la cifra del hematocrito con el número de hematíes

por mm³, según el método ya descrito (Véase capítulo de Métodos).

CUADRO 17
MORFOLOGIA GLOBULAR EN LA ENFERMEDAD DE CARRION
(Sumario de los resultados obtenidos en 106 observaciones)°

	Media + E. P.	Dev. standard + E. P.	Coefficiente de variación %	Variaciones extremas
Volumen medio globular (micras ³)	109.7 + 1.34	20.5 + 0.95	18.7	69.3—176.4
Diámetro medio globular (micras)	7.74 + 0.02	0.35 + 0.01	4.5	6.62— 8.72
Grosor medio globular (micras)	2.32 + 0.27	0.42 + 0.19	18.1	1.53— 3.77
Hemoglobina media globular (micromicrogms)	33.1 + 0.33	5.1 + 0.24	15.4	22.4— 44.5
Concentración media de Hb globular (por ciento)	30.3 + 0.16	2.4 + 0.11	7.9	24.1— 37.3

° Los valores medios de hemáties (mill. por mm³) y hemoglobina (gms. por 100 cc) en estas 106 observaciones fueron: 2.55 + 0.08 y 7.90 + 0.23 respectivamente.

Los resultados generales obtenidos en esta medición están expuestos en el Cuadro 17. El valor medio de 109.7 + 1.34 micras³ correspondiente a las 106 observaciones se encuentra por fuera del límite de variación normal e indica que la ane-

mia de la Enfermedad de Carrión es *macrocítica* en carácter. La desviación standard de 20.5 ± 0.95 micras³ y el coeficiente de variación de 18.7 % señalan una variación marcada en esta característica morfológica.

En el Cuadro 18 y en la Figura 8, hemos relacionado el volumen globular con el grado de anemia, indicado este último por el número de hematíes por mm³. Su estudio indica, claramente, que el tamaño del hematíe tiene relación precisa con el grado de anemia. El eritrocito es tanto más voluminoso cuanto más severa es la anemia y su volumen se hace normal

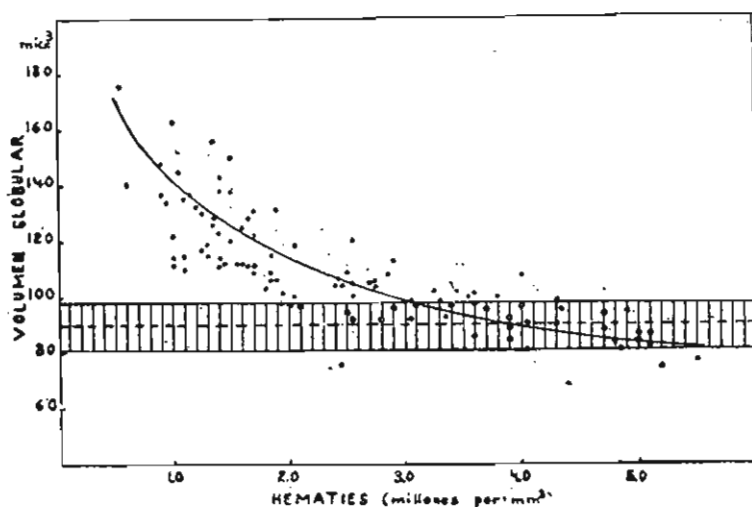


Figura 8

Volumen medio globular en relación con el grado de anemia. 106 observaciones en la Enf. de Carrión.

Cada punto corresponde a una observación; la zona rayada a los límites de variación normal y la línea transversal interrumpida al valor medio normal.

solamente cuando la concentración de hematíes alcanza a la cifra de más o menos 4.00 millones por mm³. El volumen globular más elevado en nuestra serie fué de 176.4 micras³ y correspondió al caso de anemia más intensa: 0.55 millones de glóbulos rojos por mm³, y el volumen más disminuído: 69.3 micras³ a un caso con 4.40 millones.

El carácter macrocítico de la anemia carriónica, puede entonces ser definido con mayor exactitud: es evidente en casi todos los casos con menos de 2.50 millones de hematíes por mm³; por encima de esta cifra los hematíes tienden a presen-

tar un volumen entre límites de variación normal, aunque algo elevado todavía, y sólo corresponde definitivamente a un valor normal cuando el número de hematíes por mm³ alcanza a la cifra de 4.00 millones por mm³. Con concentraciones globulares de 5.00 o más millones por mm³ hay una tendencia definida a que el volumen globular esté por debajo de lo normal (Véase Figura 8). Si clasificamos como *macrocítico* un volumen medio globular por encima de 100 micras³ y como *microcítico* un volumen menor a 80 micras³ encontramos una relación definida entre el grado de anemia y la frecuencia de encontrar estas alteraciones. Tal relación la hemos establecido en el Cuadro 19. Vemos en éste, que la macrocitosis fué carácter constante en todo caso con anemia intensa, mientras que un elevado porcentaje de casos con más de 5.00 millones de hematíes por mm³ presentaron evidencia de microcitosis.

Relacionando matemáticamente en las 106 observaciones el número de hematíes por mm³ y el volumen medio globular se encontró el elevado coeficiente de correlación de $-0.7551 + 0.0281$ (Cuadro 20). Sin embargo, tal como puede apreciarse en la Figura 8, la relación existente entre estas dos características (número de hematíes por mm³ y volumen medio de los hematíes), está mejor representada por una línea curva.

Es interesante anotar que los coeficientes de variación del volumen globular fueron más elevados durante el período de mayor severidad en la anemia y también en aquel que precedía a su desaparición (Cuadro 18), mientras que cuando la concentración de hematíes correspondía a una cifra media, alrededor de los 3.00 millones por mm³, el volumen globular, aunque todavía elevado presentó menos variaciones.

Las anteriores observaciones referentes al volumen globular y a sus variaciones relacionadas con el número de hematíes por mm³ se aplican a todos los casos que hemos estudiado, con excepción del Caso 30, el que con una numeración de 2.44 millones de hematíes por mm³ presentó un volumen medio de 76.2 micras³ correspondiente a un carácter microcítico atípico.

Diámetro medio globular.—La determinación del volumen globular, que acabamos de discutir, tiene las ventajas de su fácil y precisa ejecución, pero el inconveniente de expresar sólo el volumen *medio* de todos los hematíes en la muestra investigada, es decir no revela el grado de variación en el tamaño globular. Por este motivo hemos medido en cada una de las 106 observaciones el diámetro de 300 hematíes observados en láminas secas y coloreadas. La medición del diámetro de este

CUADRO 18

VARIACIONES DE MORFOLOGIA GLOBULAR EN RELACION CON EL GRADO DE ANEMIA
(108 observaciones—Enfermedad de Carrion)

HEMATITIS (mill. por mm ³ .)	No. de observa- ciones	Volumen medio Globular (micras ⁵)		Diámetro medio Globular (micras)		Grosor medio Globular (micras)		Hemoglobina media Globular (micromicrógms.)		Conc. media de Hb Globular (por ciento)	
		Media + E. P.	Coeff. de variación %	Media + E. P.	Coeff. de variación %	Media + E. P.	Coeff. de variación %	Media + E. P.	Coeff. de variación %	Media + E. P.	Coeff. de variación %
0—0.99	6	143.5 + 5.05	11.9	7.95 + 0.01	4.6	2.87 + 0.04	4.9	41.4 + 0.68	5.4	29.2 + 0.34	9.5
1.0—1.99	43	123.8 + 1.59	12.5	7.77 + 0.04	6.2	2.58 + 0.04	16.3	35.8 + 0.56	11.7	29.2 + 0.21	7.7
2.0—2.99	21	102.6 + 1.37	9.0	7.71 + 0.03	3.2	2.19 + 0.03	3.7	30.9 + 0.41	9.3	30.0 + 0.34	8.0
3.0—3.99	17	95.9 + 0.80	5.9	7.74 + 0.03	2.8	2.06 + 0.03	7.8	30.0 + 0.36	10.9	31.1 + 0.25	4.6
4.0—4.99	13	90.4 + 1.85	10.5	7.61 + 0.04	2.6	1.97 + 0.04	11.0	28.9 + 0.61	10.9	31.9 + 0.26	4.3
5.0—5.99	6	82.7 + 1.36	10.5	7.39 + 0.04	1.7	1.94 + 0.03	5.3	28.0 + 0.33	9.8	33.6 + 0.19	5.1

número de hematíes en cada caso da una *apreciación cuantitativa del grado de anisocitosis*.

La comparación de los resultados obtenidos en la medición del diámetro de 35,600 hematíes en la Enfermedad de Carrión y de 30,400 hematíes en sujetos normales está dada en el Cuadro 21 y en forma gráfica en la Figura 9. Los hematíes en los casos de Verruga mostraron una mayor variación en su tamaño, y también una valor medio más elevado que en los sujetos normales. Esta última diferencia no fué sin embargo muy apreciable, pues el promedio del diámetro de los hematíes normales fué de 1.48 ± 0.002 micras, mientras que los verrucosos presentaron un valor medio de 7.74 ± 0.02 micras.

CUADRO 19

FRECUENCIA DE MACROCITOSIS Y MICROCITOSIS
(Según el Volumen medio globular) en casos de Enfermedad
de Carrión y en relación con el grado de Anemia)
(106 observaciones)

HEMATIES (mil. por mm ³)	No. de observa- ciones	MACROCITOSIS (Volumen > 100 micr ³)	MICROCITOSIS (Volumen < de 80 micr ³)
		% de observaciones	
0 — 0.99	6	100.0	0
1.0 — 1.99	43	97.6	0
2.0 — 2.99	21	66.7	4.7
3.0 — 3.99	17	23.5	0
4.0 — 4.99	13	7.7	7.7
5.0 — 5.99	6	0	33.3

Es también interesante relacionar el diámetro globular con el grado de anemia, o sea con el número de hematíes por mm³. En el Cuadro 18 se encuentran los valores medios del diámetro globular a diferentes grados de anemia, y se observa que aunque hay cierta tendencia a valores más elevados en casos con anemia intensa, comparados con los casos cuya numeración se aproxima a la normal, la diferencia no es tan acentuada y proporcional como lo encontrado en el volumen globular. El coeficiente de correlación entre el número de hematíes y el diámetro medio globular fué de -0.2102 ± 0.0626 es decir sin valor (Cuadro 20). Esto demuestra que en la anemia carriónica, tal como ha sido igualmente demostrado por Price-Jones (61) en la Anemia Perniciosa, no hay correlación

apreciable entre el grado de anemia y el diámetro medio globular.

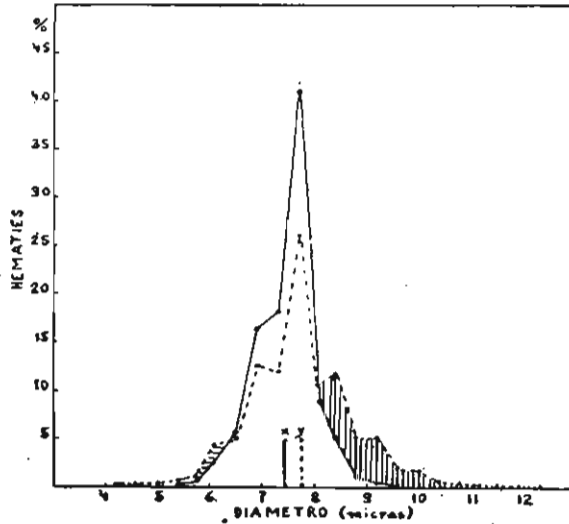




Figura 9

Variación en el diámetro de 35,600 hemátios correspondientes a 46 casos de Enf. de Carrión (línea interrumpida) comparada con la observada en 30,400 hemátios de 100 hombres adultos sanos (línea continua).

Líneas x—x e y---y representan los valores medios. Zona izquierda rayada  muestra la magnitud de microcitosis y la zona derecha  le macrocitosis.

Las anteriores observaciones indican que la medición del diámetro de los eritrocitos tiene más valor como apreciación cuantitativa del grado de anisocitosis que como índice de tamaño globular.

En la Figura 10 están representadas las diferentes curvas del diámetro a diversos grados de anemia. Estas curvas (Véase la Figura), tienen aspectos de evidente interés que se relacionan 1) — con el grado de anisocitosis; 2) — la proporción de macrocitos y 3) — la proporción de microcitos. Respecto al grado de anisocitosis es evidente que este fué mayor cuando la anemia alcanzó niveles muy severos, como lo demuestra la amplitud exagerada de la base del triángulo formado por las curvas correspondientes. La zona macrocítica en estas curvas persiste hasta que la numeración de hemátios alcanza la cifra de 5.00 millones por mm³, y es tanto más grande cuanto más severa es la anemia. La zona microcítica sólo existe en las curvas

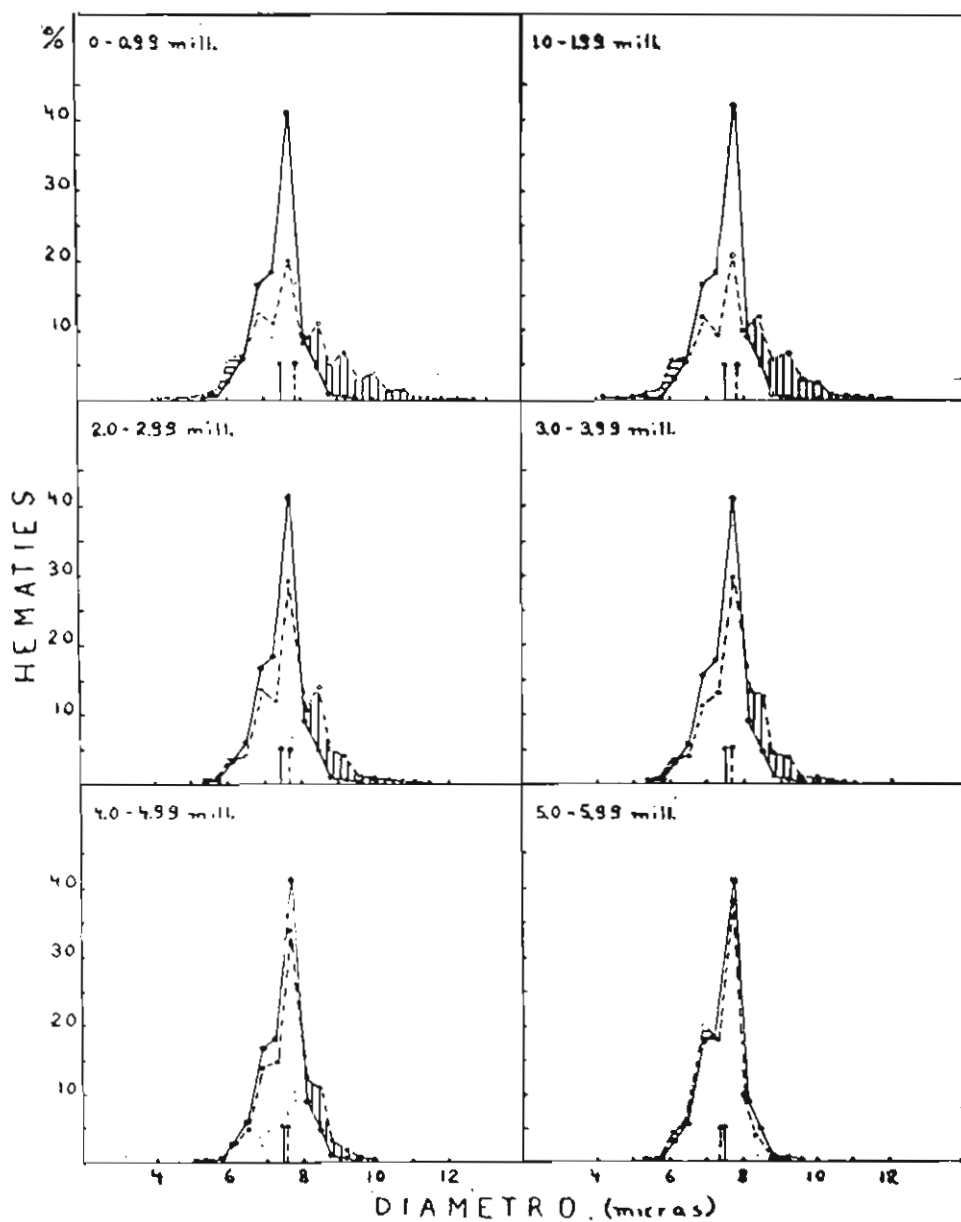




Figura 10

Variación en el diámetro de los hematíes a varios grados de anemia en la Enf. de Carrion (líneas interrumpidas) comparada con la observada en sujetos normales (líneas continuas).

Zona izquierda rayada  corresponde a la presencia de **microcitosis** y zona derecha  de **macrocitosis**. Las líneas verticales son los promedios respectivos.

biconcavidad, lo que no es exacto. Sin embargo, desde un punto de vista comparativo esta determinación es bastante útil, pues auxilia en la apreciación de las variaciones en el tamaño y forma globular.

CUADRO 21
VARIACIONES EN EL DIAMETRO DE LOS HEMATIES
EN SUJETOS NORMALES Y EN CASOS DE
ENFERMEDAD DE CARRION

Micras	NORMALES		ENF. DE CARRION	
	Número	Por ciento	Número	Por ciento
3.84			1	0.003
4.23			4	0.01
4.61			10	0.03
5.00			33	0.09
5.38	12	0.03	210	0.6
5.77	73	0.24	331	0.9
6.15	813	2.7	1,634	4.6
6.54	1,722	5.7	1,791	5.0
6.92	5,004	16.5	4,558	12.8
7.30	5,540	18.2	4,200	11.8
7.69	12,500	41.1	9,473	26.6
8.07	2,692	8.8	3,778	10.6
8.46	1,575	5.2	4,278	12.0
8.84	317	1.0	1,756	4.9
9.23	140	0.5	1,820	5.1
9.61	11	0.03	668	1.9
10.00	1	0.003	612	1.7
10.38			175	0.5
10.77			132	0.4
11.15			40	0.1
11.53			25	0.07
11.92			5	0.01
12.30			7	0.02
12.69			1	0.003

° Correspondientes a la medición del diámetro de 30,400 hematíes en 100 sujetos normales, y de 35,600 hematíes en 106 observaciones en casos de Enfermedad de Carrión.

En el Cuadro 17, encontramos que el valor medio del grosor globular, en las 106 observaciones, fué 2.32 ± 0.27 micras, valor más elevado que el promedio normal (2.05 ± 0.007), y por fuera de los límites de variación normal (1.85-2.25 micras). De una manera general puede pues afirmarse que el he-

matie en la Enfermedad de Carrión tiene un grosor anormal. En el Cuadro 18 hemos consignado los valores medios del grosor globular a diferentes grados de anemia, y se aprecia que el grosor fué más grande en los casos de anemia severa, y disminuyó progresivamente hasta alcanzar su valor normal cuando la concentración de hematíes correspondió a más o menos 3.00 millones por mm³. El grosor disminuyó en grado anormal después de los 4.00 millones. Esta última observación, unida a las hechas anteriormente, indica que el glóbulo rojo correspondiente a una concentración normal de hematíes en la Enfermedad de Carrión tiene un menor tamaño, evidenciado por un menor volumen, diámetro y grosor, contrastando con el apreciable aumento de estas tres dimensiones cuando la anemia es moderada o intensa.

CUADRO 22

COEFICIENTE DE VARIACION DEL DIAMETRO GLOBULAR

(Grado de Anisocitosis)

en relación con el grado de Anemia en la Enfermedad de Carrión

HEMATIES (mill. por mm ³)	No. de hematíes medidos	Coeficiente de Variación del Diámetro (%)
		Media + E. P.
0 — 0.99	2,400	14.5 + 0.63
1.0 — 1.99	14,300	12.8 + 0.29
2.0 — 2.99	7,300	10.0 + 0.26
3.0 — 3.99	5,700	9.6 + 0.32
4.0 — 4.99	4,100	8.3 + 0.14
5.0 — 5.99	1,800	7.2 + 0.27

Relación entre el volumen, diámetro y grosor medio globular.—Las observaciones que acabamos de discutir indican que las variaciones en estas tres dimensiones globulares no son proporcionales. Esto puede comprobarse por el estudio del Cuadro 23 donde hemos expresado estas variaciones en desviación porcentual de lo normal. Es evidente que en casos de anemia severa el aumento del volumen medio globular es más marcado que el aumento en el grosor y diámetro, en el orden dado. Estas observaciones comparativas también indican que la determinación del volumen constituye un índice más sensible y preciso que la medición del diámetro en la apreciación del tamaño de los eritrocitos, hecho ya señalado por Wintrobe (59) y por Haden (125).

		COEFICIENTE DE VARIACION (%) DEL DIAMETRO GLOBULAR												
		6.0	7.0	8.0	9.0	10.0	11.0	12.0	13.0	14.0	15.0	16.0	17.0	18.0
HEMATIES (millones)	0.50-0.99			↓			*	*			*	*	*	
	1.00-1.49		*	*		*	*	*	*	*	*	*	*	*
	1.50-1.99			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	2.00-2.49		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	2.50-2.99	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	3.00-3.49		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	3.50-3.99	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	4.00-4.49		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	4.50-4.99		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	5.00-5.49	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Figura 11

Relación entre el número de hematíes (millones por mm³) y el coeficiente de variación del diámetro globular (grado de anisocitosis). 106 observaciones en la Enf. de Carrión.

Cada punto corresponde a una observación. La flecha indica el límite de variación normal.

La Figura 12 representa gráficamente las variaciones porcentuales en las tres dimensiones mencionadas, a varios niveles de anemia. Cuando el número de hematíes llega a la ci-

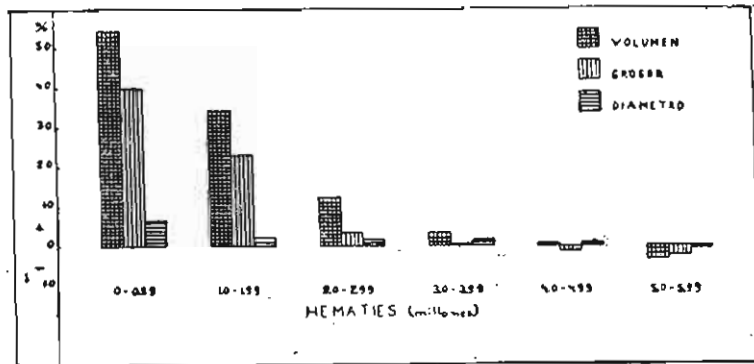


Figura 12

Volumen, grosor y diámetro medio globular, en por ciento de lo normal, a varios niveles de anemia en la Enf. de Carrión.

fra de 4.00 millones por mm³ el diámetro medio globular se hace menor que lo normal, disminución que también se extiende a las otras dimensiones a cifras más elevadas de concentración de hematíes. En el Cuadro 20 los coeficientes de correlación expresan una evidente relación entre el volumen y gro-

sor globular, y en mucho menor grado, entre el volumen y el diámetro globular. No hay correlación entre el diámetro y el grosor del hematíe.

CUADRO 23

**CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL HEMATÍE CIRCULANTE
EN RELACION CON EL GRADO DE ANEMIA**

(Expresadas en por ciento de lo normal)

(106 observaciones—Enfermedad de Carrión)

HEMATÍES (mill. por mm ³)	Volumen Globular	Diámetro Globular	Grosor Globular	Hemoglobina Globular	Conc. de Hb Globular
	Valores Promedios %				
0 — 0.99	+ 59.5	+ 6.3	+ 40.0	+ 38.5	— 12.3
1.0 — 1.99	+ 38.0	+ 4.3	+ 25.9	+ 16.7	— 12.6
2.0 — 2.99	+ 14.4	+ 3.1	+ 6.8	+ 3.7	— 9.9
3.0 — 3.99	+ 6.5	+ 3.3	+ 0.5	+ 0.3	— 6.3
4.0 — 4.99	+ 0.8	+ 1.7	— 2.9	— 3.3	— 4.2
5.0 — 5.99	— 7.5	— 1.2	— 5.4	— 6.4	+ 0.9

Es evidente pues, que en la Enfermedad de Carrión, con un grado moderado o severo de anemia, el glóbulo rojo aumenta su volumen y entra a la categoría de macrocito debido principalmente a un aumento en su grosor, y en mucho menor grado, a un aumento en su diámetro.

Hemoglobina media globular.—La cantidad de hemoglobina contenida en el hematíe ha sido calculada relacionando la cantidad de gramos de hemoglobina por 100 cc de sangre con el número de hematíes por mm³ (Véase capítulo de Métodos), y el resultado expresado en micromicrogramos. La cifra obtenida representa el valor *medio* en la muestra analizada, pues no hay método posible de mostrar las variaciones de esta característica morfológica en una misma muestra de sangre.

En el Cuadro 17 vemos que el valor medio de esta determinación fué 33.1 ± 0.33 micromicrogramos, o sea ligeramente por encima del límite de variación normal, con un coeficiente de variación también elevado: 15.4 %. En el Cuadro 18 encontramos los valores medios correspondientes a varios niveles de anemia, los que demuestran que el aumento en la cantidad de hemoglobina contenida en el hematíe fué sólo evidente con concentraciones de eritrocitos muy por debajo de lo normal. La hemoglobina media globular fué hallada normal, más o menos a los 3.00 millones de hematíes por mm³ y disminuyó apreciablemente después de los 4.00 millones.

La Figura 13 representa gráficamente los resultados individuales obtenidos en las 106 determinaciones de hemoglobina globular. Llama la atención en esta Figura la frecuencia de hallar valores normales o disminuídos aún en casos con anemia de menos de 2.00 millones de hematíes por mm³. La curva general llega a los límites normales de variación cuando la anemia es todavía severa.

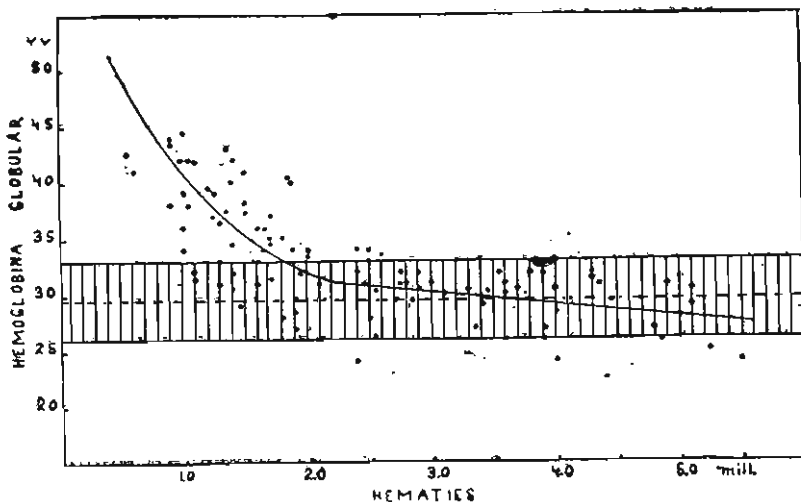


Figura 13

Hemoglobina media globular en relación con el grado de anemia. 106 observaciones en la Enf. de Carrión.

Cada punto corresponde a una observación; la zona rayada a los límites de variación normal y la línea transversal interrumpida al valor medio normal.

Relación entre el volumen y el contenido de hemoglobina del hematíe—Concentración media de hemoglobina globular.—Las cifras obtenidas en la determinación del contenido de hemoglobina en los glóbulos rojos puede originar la falsa impresión de que el hematíe verrucoso, en el período de anemia intensa, está hipersaturado con esta substancia. Tal alteración es sólo aparente. Normalmente el hematíe tiene más o menos una tercera parte (33 %) de su volumen ocupado por la hemoglobina, y esta relación constituye una característica fisiológica constante. Wintrobe (128) ha demostrado que aún en procesos de anemia severa esta concentración no es excedida significativamente, y por este motivo el mismo investigador (131) y Castle y Minot (132) dudan de la existencia de hipereremía como carácter morfológico, pues una hipersaturación del he-

matie con hemoglobina, en realidad no ha sido demostrada en proceso alguno. Estas consideraciones indican la necesidad de relacionar el contenido de hemoglobina del glóbulo rojo con su volumen. Tal relación está representada por la llamada *concentración media de Hb globular* que expresa en por ciento la relación de hemoglobina a volumen globular. El valor medio de esta determinación en nuestras 106 observaciones fué 30.3 ± 0.16 (Cuadro 17), valor por debajo del promedio normal, y que indica que en la Enfermedad de Carrión el aumen-

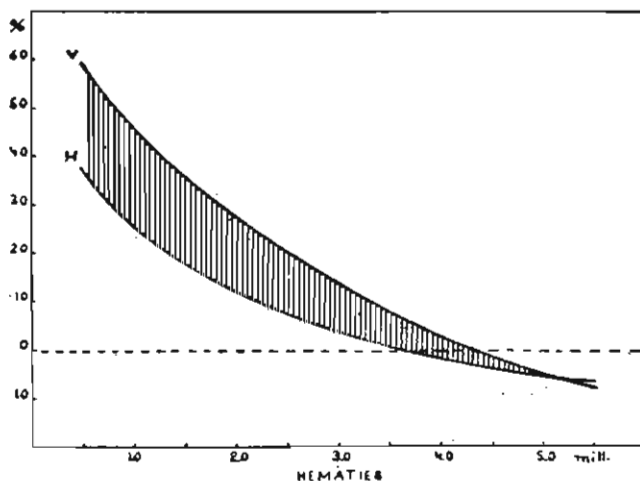


Figura 14

Volumen (V) y contenido de Hb (H) de los hematíes, expresados en % de lo normal, a varios grados de anemia en la Enf. de Carrión. Las curvas han sido calculadas sobre la base de todas (106) las observaciones hechas.

Notar el mayor aumento en el volumen con anemia moderada y severa (el eritrocito carriónico es esencialmente hipocrómico).

to en el volumen del hematíe es proporcionalmente más acentuado que el aumento en su contenido de hemoglobina. Es interesante observar en el Cuadro 18 que la disminución en la concentración de hemoglobina globular fué mucho más acentuada en casos de anemia severa, y solamente adquirió un valor normal cuando la concentración de hematíes llegó a la cifra de 5.00 o más millones por mm³.

En el Cuadro 23 y en la Figura 14 puede apreciarse la relación existente entre el volumen y la hemoglobina globular, ambas expresadas en por ciento de lo normal; la falta de proporcionalidad entre las alteraciones de estas características

morfológicas es tanto más acentuada cuanto más severa es la anemia. La apreciación individual de las observaciones hechas (Véase Figura 15) demuestra, aún más concluyentemente,

CUADRO 24
**VOLUMEN Y CONTENIDO DE HEMOGLOBINA DE LOS HEMATIES EN LAS
 FASES DE ANEMIZACION Y REGENERACION EN LA
 ENFERMEDAD DE CARRION**

FASE ANEMIZANTE				FASE REGENERATIVA			
Caso N.º	Hematíes (mill. por mm ³)	Volumen Globular (micr.3)	Conc. de Hb Globular (%)	Caso N.º	Hematíes (mill. por mm ³)	Volumen Globular (micr.3)	Conc. de Hb Globular (%)
20	2.36	94.4	31.7	1	2.54	92.1	28.5
21	3.44	99.7	30.1	1	3.35	93.4	28.9
22	2.56	100.4	33.4	4	2.91	95.9	31.8
22	2.44	97.9	32.6	15	2.88	112.8	28.6
24	2.39	103.8	33.0	23	2.44	122.1	29.8
Promedios	2.64	99.2	32.2	Promedios	2.82	103.3	29.6

que el hematíe de la anemia carriónica es pobre en su contenido de hemoglobina, pues el aumento exagerado en su tamaño no está acompañado de una elevación proporcional en esta

substancia, o en otras palabras, que el hematíe es *hipocrómico*, conclusión enteramente opuesta a la aparente hiper Cromía si se considera únicamente el contenido de hemoglobina (hemoglobina globular) o el valor globular, sin relacionarlos con el tamaño del glóbulo rojo.

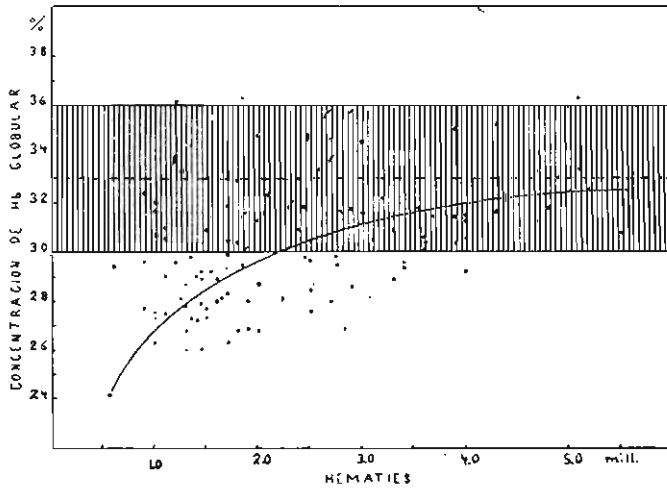


Figura 15

Concentración media de Hb globular en relación con el grado de anemia. 106 observaciones en la Enf. de Carrión.

Cada punto corresponde a una observación; la zona rayada a los límites de variación normal y la línea transversal interrumpida al valor medio normal.

Relacionando las últimas observaciones con las expuestas anteriormente llegamos a la importante conclusión de que la anemia en la Enfermedad de Carrión, en sus fases moderada y severa, es, desde un punto de vista morfológico, *macrocítica* e *hipocrómica*, características fundamentales que la hacen diferir de la mayoría de los otros procesos anémicos.

La gran mayoría de nuestras observaciones se refieren a casos estudiados únicamente durante la fase regenerativa de la anemia o sea durante el retorno progresivo a la normalidad (con excepción de los Casos Nos. 21, 22 y en parte No. 24), y por lo tanto la macrocitosis e hipocromía han sido especialmente manifiestas en un período de activa hematopoyesis. Para un estudio más detallado de este aspecto es interesante comparar el volumen y concentración de Hb globular en los pocos casos observados durante el período de anemización con los encontrados en el período regenerativo o de remisión. Tal estudio com-

parativo lo hemos hecho en el Cuadro 24. Se observa que en general, a concentraciones globulares iguales, el hematíe es más grande y más pobre en su contenido de hemoglobina du-

CUADRO 25
VOLUMEN Y CONTENIDO DE HEMOGLOBINA DE LOS HEMATIES EN CASOS BENIGNOS (QUE NO HAN PASADO POR UN PERIODO DE ANEMIA INTENSA) Y EN CASOS SEVEROS (QUE HAN PASADO POR DICHO PERIODO) DE ENFERMEDAD DE CARRION

CASOS BENIGNOS				CASOS SEVEROS			
Caso No.	Hematíes (mill. por mm ³)	Volumen Globular (micras ³)	Conc. de Hb Globular (%)	Caso No.	Hematíes (mill. por mm ³)	Volumen Globular (micras ³)	Conc. de Hb Globular (%)
39	4.40	69.3	32.3	1	3.87	85.3	30.6
40	3.60	85.8	30.1	4	3.24	102.0	32.2
42	3.88	91.7	35.0	6	4.04	80.8	29.2
44	2.79	91.7	31.7	6	2.74	104.0	29.9
44	3.55	99.7	31.8	15	2.88	112.8	28.6
Promedios	3.64	87.6	32.2	Promedios	3.36	97.0	30.1

rante la fase regenerativa del proceso anémico. Igualmente puede observarse en el Cuadro 25 que a un nivel de más o menos 3.50 millones de hematíes por mm³, la macrocitosis e hipocromía son más acentuadas en aquellos casos que han pasado

por un período de anemia más intensa, y que por lo tanto están regenerando activamente, que en sujetos en los que la aнемización sólo ha llegado a la concentración globular mencionada.

Es pues, evidente que es en la fase regenerativa de la anemia carriónica cuando el hematíe es lanzado a la circulación aumentado en volumen y deficiente en su contenido de hemoglobina.

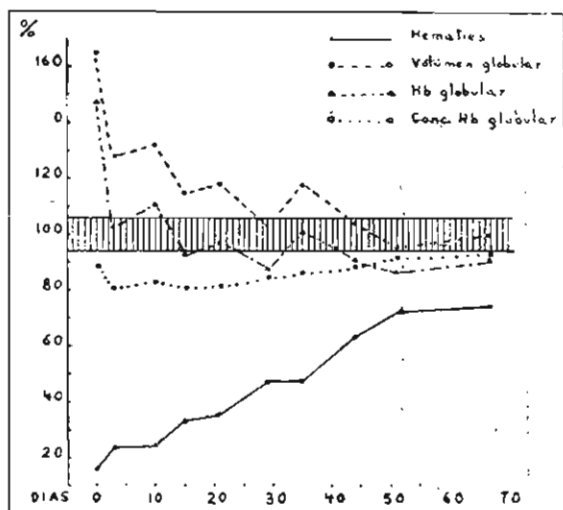


Figura 16

Variaciones típicas en las características morfológicas del hematíe circulante en relación con el retorno gradual a una concentración normal de eritrocitos (Caso 1).

La zona rayada corresponde a los límites de variación normal.

En el estudio de las láminas de sangre, secas y coloreadas, obtenidas en casos con anemia severa, es frecuente observar hematíes de tamaño exagerado y cuya coloración tenue e imprecisa ("macroцитos fantasmas") tiene posible relación con las alteraciones morfológicas que acabamos de discutir (Véase Figura 34). Generalmente la forma de estos macroцитos es más redonda que ovalada.

VOLUMEN TOTAL DE SANGRE (HEMATÍES, PLASMA Y HEMOGLOBINA) CIRCULANTE

Es conveniente a este punto discutir los resultados obtenidos en las determinaciones del volumen total de sangre circu-

lante. Este procedimiento, aunque no tan generalizado en el estudio de las anemias como otros de carácter esencial y rutinario, tiene sin embargo un elevado valor para poder considerar en términos *cuantitativos* la intensidad de los fenómenos de destrucción y regeneración de hematíes y hemoglobina, es-

CUADRO 26
SUMARIO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN 36 DETERMINACIONES
DEL VOLUMEN TOTAL DE SANGRE CIRCULANTE EN LA
ENFERMEDAD DE CARRION *

	Media + E. P.	Desv. standard + E. P.	Coefficiente de variación %	Variaciones
Volumen de sangre total (litros) Cc por kilo de peso	4.87 + 0.08 92.5 + 1.45	0.75 + 0.06 12.9 + 1.02	15.4 13.9	3.50 — 6.22 70.0 — 121.2
Volumen de plasma (litros) Cc por kilo de peso	3.53 + 0.07 67.9 + 1.11	0.59 + 0.04 9.9 + 0.78	16.7 14.6	2.36 — 4.78 46.8 — 88.7
Volumen de hematíes (litros) Cc por kilo de peso	1.27 + 0.69 24.2 + 1.36	0.62 + 0.49 12.1 + 0.95	48.8 50.0	0.48 — 2.44 9.5 — 48.7
Cantidad de hemoglobina (gramos) Grms. por kilo de peso	400 + 24 7.8 + 0.45	214 + 16 4.1 + 0.32	53.5 52.6	148 + 823 2.6 — 15.5

* En este grupo de casos el valor promedio del número de hematíes por mm³ fué de 2.61 + 0.17 millones.

pecialmente en procesos tales como la anemia cariónica, en los que dichos fenómenos tienen una rápida e intensa evolución.

El método empleado en la determinación ha sido el de la inyección endovenosa del colorante Rojo Vital Brillante (véase capítulo de Métodos), determinando directamente el volumen total de plasma circulante y calculando en seguida, por medio del he-

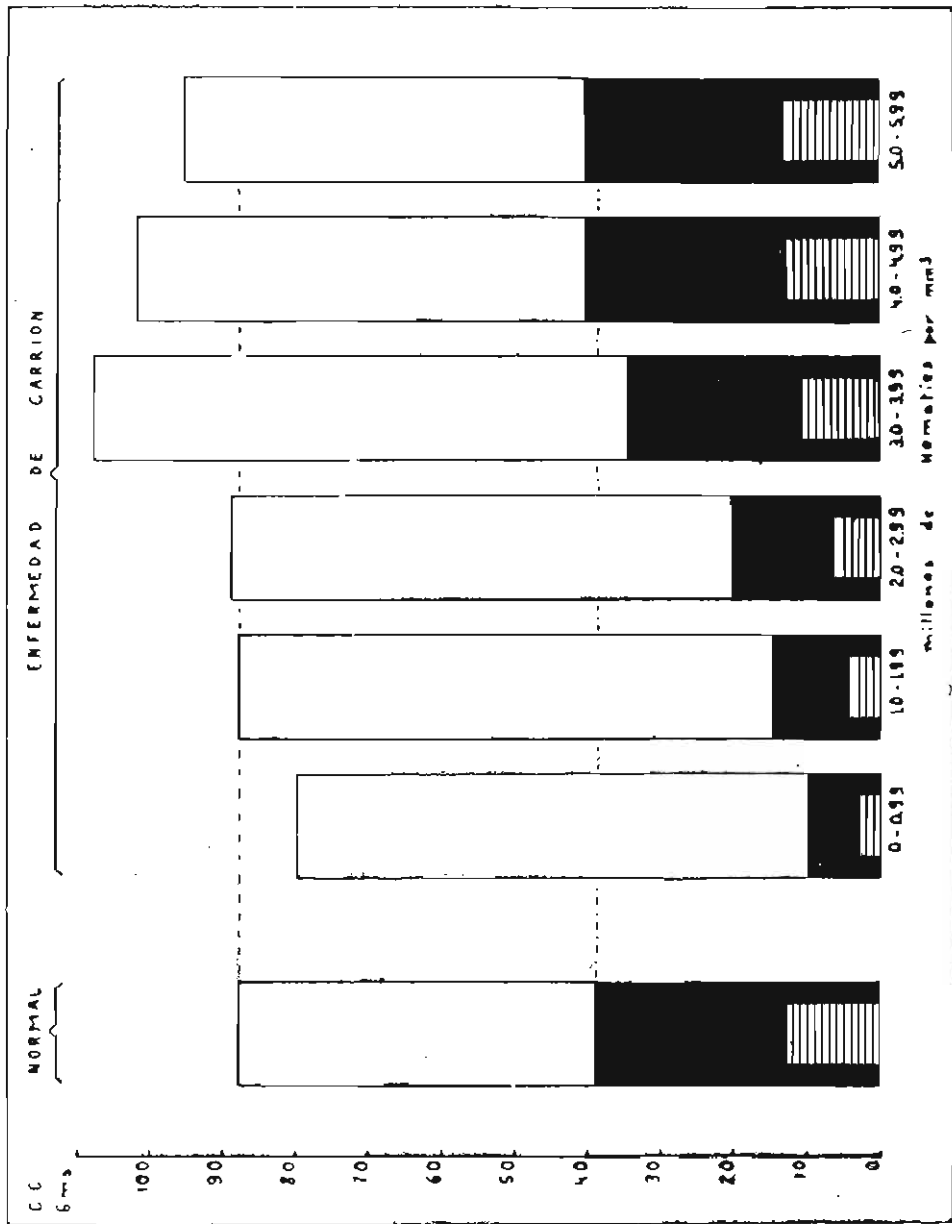


Figura 17

Variaciones en el volumen total de sangre (zonas blanca y negra), plasma (zona blanca), hematies (zona negra) y hemoglobina (zona rayada) circulantes, expresados en cc. y gramos por kilo de peso, y en relación con el grado de anemia (millones de hematíes por mm³) en la Enf. de Carrion.

Notar el aumento compensatorio, a veces excesivo, en el volumen plasmático; y el retorno a un volumen normal en la masa total globular antes de que el número de hematíes por mm³. alcance un valor normal.

matocrito y cantidad de hemoglobina en 100 cc de sangre, el volumen total de sangre, hematíes y hemoglobina. Esta investigación ha sido hecha en 36 casos de Enfermedad de Carrión con diversos grados de anemia (Valores máximo y mínimo del número de hematíes por mm^3 : 0.90 y 5.49 millones).

No hemos encontrado en la literatura previas observaciones del volumen total de sangre circulante en esta enfermedad.

Los valores promedios correspondientes al total de observaciones están consignados en el Cuadro 26. Comparando estos valores con los obtenidos en los sujetos normales se observa una reducción en la cantidad total de hematíes y hemoglobina circulantes (expresados en cc y gramos por kilo de peso respectivamente), pero en cambio el valor medio de la cantidad total de sangre: 92.5 ± 1.45 cc por kilo de peso está por encima del promedio normal (87.8 ± 1.62 cc). Esto es debido a un aumento en el volumen plasmático, cuya media de 67.9 ± 1.11 cc por kilo de peso en los enfermos carriónicos acusa un considerable aumento sobre el de 47.8 ± 0.84 cc que corresponde a la media normal. Este aumento en el plasma circulante compensa con exceso la pérdida de masa globular y puede interpretarse como un fenómeno compensatorio para restituir el volumen circulatorio normal.

Se obtiene una mejor apreciación de las variaciones en el volumen total de sangre y sus componentes, en la Enfermedad de Carrión, relacionando los resultados obtenidos con el grado de anemia (Cuadro 27 y Figura 17).

La cantidad total de hematíes y hemoglobina circulantes disminuye considerablemente en relación con el grado de anemia. Los valores más bajos obtenidos fueron 9.9 ± 0.27 centímetros cúbicos de hematíes y 3.0 ± 0.27 gramos de hemoglobina, por kilo de peso, en los sujetos con numeraciones correspondientes a menos de 1.00 de hematíes por mm^3 . La comparación de estas cifras con las normales : 47.8 ± 0.84 cc. y 12.9 ± 0.31 gramos revela la intensa reducción en la masa globular y hemoglobina circulantes.

La cantidad total de sangre circulante (en cc por kilo de peso) se encontró normal en los sujetos cuya anemia correspondió a una numeración de hematíes menor a 3.00 millones por mm^3 , con excepción de una reducción muy moderada cuando el número de hematíes fué inferior a 1.00 millón por mm^3 . Como puede apreciarse en la Figura 17 este mantenimiento del volumen circulatorio normal se debió al aumento compensatorio del volumen plasmático que suple la reducción en la masa

globular, tanto más marcada esta última cuanto más severa es la anemia. Después de los 3.00 millones de hematíes por mm³ el enfermo carriónico presentó generalmente, hecho interesante, un aumento en el volumen total de sangre circulante, debido a que el exagerado volumen plasmático compensó con exceso la moderada reducción en la masa globular. Se observó pues en este período una *hipervolemia oligocitémica* (°). Esta hipervolemia disminuyó, pero sin llegar a desaparecer totalmente, en los casos con concentraciones globulares de 4.00 o más millones por mm³.

CUADRO 27

VOLUMEN TOTAL DE SANGRE CIRCULANTE EN RELACION
CON EL GRADO DE ANEMIA

(36 observaciones — Enf. de Carrión)

Hematíes (mill. por mm ³)	No. de observa- ciones	Sangre total	Plasma	Hematíes	Hemoglobina
		(cc por kilo)	(cc por kilo)	(cc por kilo)	(gms. por kilo)
Media + E. P.					
0 — 0.99	2	79.9 + 2.09	68.9 + 1.41	9.9 + 0.27	3.0 + 0.27
1.0 — 1.99	14	87.8 + 2.03	72.2 + 1.42	14.9 + 0.71	4.4 + 0.22
2.0 — 2.99	7	89.2 + 1.62	68.3 + 1.42	20.4 + 0.81	6.3 + 0.26
3.0 — 3.99	4	107.8 + 6.67	72.1 + 5.39	35.0 + 1.28	11.0 + 0.11
4.0 — 4.99	5	102.1 + 2.02	61.3 + 1.04	40.3 + 1.89	12.9 + 0.64
5.0 — 5.99	4	95.6 + 4.25	54.4 + 2.63	40.4 + 1.28	13.4 + 0.43

Aunque no se observó una relación proporcional entre el aumento del volumen plasmático y el grado de anemia, es evidente que aquel fué más pronunciado e intenso con grados severos de anemia (Figura 18).

Del total de las 36 observaciones hechas solamente en seis se obtuvo un volumen de plasma entre límites de variación normal, y en estos seis casos la numeración de hematíes excedía a 4.00 millones por mm³. El aumento de plasma, que frecuentemente excede en volumen a la masa globular perdida, origina una verdadera dilución de la sangre circulante, y ha-

(°) Según la clasificación de Rowntree (133).

ce que la simple determinación del número de hematíes por mm^3 proporcione una idea moderadamente exagerada, y por consiguiente no del todo precisa, de la reducción en los eritrocitos. En otras palabras, si calculamos en por ciento de lo normal, la disminución en el número de hematíes por mm^3 y la

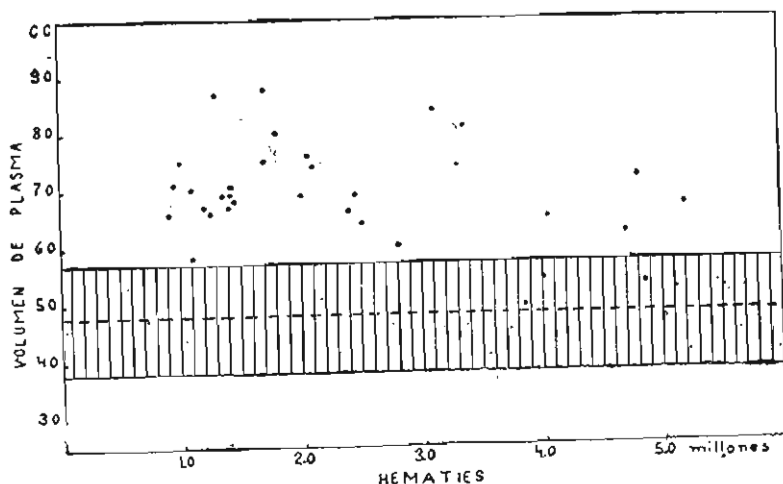


Figura 18

Volumen total de plasma circulante (en cc por kilo de peso) en relación con el grado de anemia en la Enf. de Carrión.

Cada punto corresponde a una observación; la zona rayada a los límites de variación normal y la línea transversal interrumpida al valor medio normal.

reducción en la cantidad total de hematíes circulantes, se puede apreciar que la primera determinación corresponde a un porcentaje más bajo de lo normal que la segunda, pues al factor de disminución globular se une el factor de *dilución* por el exceso de plasma (Cuadro 28). La disminución pues en la cantidad total de hematíes circulantes no es en realidad tan intensa como hace suponer la numeración de hematíes por mm^3 , y esto es más evidente cuando la hipervolemia oligocitémica alcanza su máximo valor (entre 3.00 y 4.00 millones de hematíes por mm^3).

Otro dato interesante recogido de estas observaciones es el siguiente: cuando la numeración de hematíes llega a más o menos 4.00 millones por mm^3 , y, ocasionalmente antes, (en los Casos 1 y 28 a los 3.35 y 3.32 millones) la cantidad *total* de hematíes circulantes ha alcanzado ya un valor normal o por encima de este, a pesar de que la numeración globular por

mm³ corresponde todavía a un estado de anemia moderada (Cuadro 29 y Figura 19). Es decir que el proceso regenerativo globular ya se ha efectuado en su totalidad, y que por lo tanto el aumento posterior en el número de hematíes por mm³ no es dependiente de la continuación de una mayor actividad eritropoyética, sino que corresponde simplemente a un proceso de *concentración*, por disminución progresiva del exceso de volumen plasmático (Cuadro 27). Esto quizás explica la aparente lentitud de la regeneración hemática, a este nivel de anemia, cuando aquella es apreciada por la simple determinación del número de hematíes por mm³.

CUADRO 28

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS DETERMINACIONES DEL
No. DE HEMATIES POR MM³ Y DE LA CANTIDAD
TOTAL DE HEMATIES CIRCULANTES A DIVERSOS GRADOS DE
ANEMIA EN LA ENF. DE CARRION

Grado de Anemia (Millones de hematíes por mm ³)	Hematíes por mm ³	Hematíes totales circulantes
	En % de lo normal	
0 — 0.99	17.6	25.5
1.0 — 1.99	26.0	38.2
2.0 — 2.99	44.2	53.4
3.0 — 3.99	64.5	89.9
4.0 — 4.99	85.1	103.5
5.0 — 5.99	99.0	104.0

Notar que durante todo el proceso anémico el número de hematíes por mm³ tiene un valor más reducido (en % de lo normal) que el número total de hematíes circulantes, no suministrando, por lo tanto, la primera determinación una apreciación exacta del grado de disminución globular. La cantidad total de hematíes alcanza la normalidad cuando su número por mm³ es todavía 85 % de lo normal.

Investigaciones hechas en otros procesos de anemia han proporcionado resultados análogos a los observados en la Enfermedad de Carrión, en lo que respecta al aumento compensatorio en el volumen plasmático. Keith (134), en 1923, encontró, en más o menos una mitad de los casos de anemia estudiados, un aumento de plasma que compensaba a la pérdida en la masa globular. Sus casos incluían algunos de Anemia Pernicio-

sa. Wesselow y Bamforth (135) demostraron también en este último proceso una tendencia hacia el aumento compensatorio del volumen plasmático. Brumlik y Janousek (136) y Goldbloom y Libin (107) hicieron observaciones similares y recientemente Gibson y Murphy (137), en estudios realizados en casos de Anemia Perniciosa y en los que emplearon métodos muy prolijos, encontraron idéntico aumento compensatorio en el plasma circulante, aumento que disminuía progresivamente conforme la masa globular se aproximaba a límites normales.

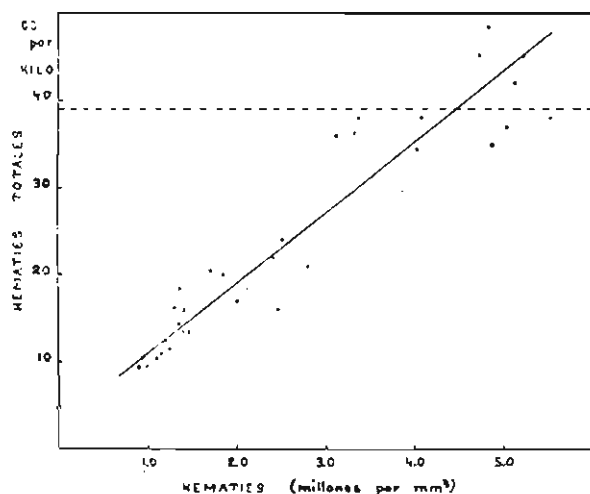


Figura 19

Volumen total de hemáties circulantes (en cc por kilo de peso) en relación con el grado de anemia en la Enf. de Carrión.

Cada punto corresponde a una observación y la línea transversal interrumpida al valor medio normal.

Notar que la línea promedio (línea de regresión) llega al valor normal de masa globular circulante antes de que la concentración de eritrocitos por mm³ corresponda a la normalidad (discrepancia entre ambas determinaciones se debe al factor dilución por exceso de plasma).

Resumiendo las observaciones presentadas en este capítulo podemos concluir que en la anemia carriónica, como proceso compensatorio a la pérdida de masa globular, tanto más intensa cuanto más marcada es la anemia, ocurre un aumento en el volumen plasmático que restituye el volumen circulatorio a la normalidad; y que frecuentemente el aumento en el plasma excede en volumen a la pérdida de masa globular, ocasionando una dilución sanguínea que enmascara el verdadero grado de anemia cuando este es determinado por una simple numeración de hemáties por mm³, y también el momento en que ya se

ha efectuado el restablecimiento total de la masa globular circulante, lo que ocurre antes de que el número de eritrocitos por mm³ vuelva a su valor normal.

La utilización de los datos aportados por la determinación del volumen total de sangre circulante en la apreciación cuantitativa de los fenómenos de destrucción y regeneración hemática la haremos en los próximos capítulos.

DESTRUCCIÓN GLOBULAR — BILIRRUBINEMIA — INDICE ICTÉRICO

Las investigaciones consignadas en el capítulo anterior (sobre la determinación del volumen total de sangre circulante), permiten apreciar, cuantitativamente, el rápido e intenso descenso en la cantidad total de hematíes y hemoglobina en el torrente circulatorio.

De una manera general puede afirmarse que un enfermo carriónico con una numeración de hematíes entre 1.00 y 2.00 millones por mm³ ha perdido, aproximadamente, una cantidad total de 1,200 cc y 420 gramos de hemoglobina, lo que equivale, comparativamente a la pérdida por hemorragia en un sujeto sano de más o menos dos litros y medio de sangre, o sea la mitad del volumen total de sangre circulante (°).

Refiriéndonos más específicamente a los casos estudiados tenemos que en el No. 21, en un período de 31 días, se perdieron aproximadamente 800 cc de hematíes y 300 gramos de hemoglobina; en el N.º 22, en sólo 15 días, 1,200 cc de hematíes y 400 gramos de hemoglobina, y, finalmente, en el Caso N.º 24, en 11 días, desaparecieron de la sangre circulante 600 cc de hematíes y 200 gramos de hemoglobina (°°). Las observa-

(°) Los coeficientes de correlación entre el hematocrito (hematíes %) y la cantidad total de hematíes (cc por kilo); y entre la cantidad de hemoglobina por 100 cc. y la hemoglobina total (gramos por kilo), en los 36 casos estudiados, han sido los siguientes: $+ 0.9437 \pm 0.0123$ y $+ 0.9386 \pm 0.0133$ respectivamente. Estos elevados coeficientes permiten calcular, conocido el hematocrito y la cantidad de Hb por 100 cc. de sangre, la cantidad total de hematíes y hemoglobina en un caso dado. Las fórmulas de regresión empleadas han sido las siguientes:

$$\begin{aligned} \text{Cc hematíes por kilo} &= (1.066 \times \text{hematocrito}) - 3.31 \\ \text{Grms Hb por kilo} &= (1.04 \times \text{grms. de Hb por 100 cc.}) - 0.76 \end{aligned}$$

(°°) La cantidad total de hematíes y hemoglobina circulantes en un sujeto normal, de 60.0 kilos de peso, es de 2,470 cc. y 818 gramos respectivamente (valores medios obtenidos en nuestros sujetos normales).

DETERMINACIONES DE VOLUMEN TOTAL DE SANGRE CIRCULANTE EN LA ENFERMEDAD DE CARRION
(36 observaciones)

Caso No.	Peso (Kilos)	Hemates (mill. por mm ³ .)	Hemoglo- bina (gms. por 100 cc.)	Hematocrito (%)	Volumen de sangre total		Volumen de plasma		Volumen de hemates		Cantidad total de hemoglobina	
					Litros	Cc. por kilo	Litros	Cc. por kilo	Litros	Gms. por kilo	Gramos	Gms. por kilo
18	59.0	0.90	3.41	12.3	4.53	76.8	3.94	66.8	0.56	9.5	154	2.6
19	60.0	0.93	4.06	12.5	4.98	83.0	4.26	71.0	0.62	10.3	202	3.4
8	50.0	1.02	3.48	11.3	4.27	85.4	3.77	75.4	0.48	9.6	148	3.0
1	35.0	1.09	3.44	12.5	4.45	80.9	3.57	70.4	0.56	10.2	163	2.8
16	50.0	1.14	4.80	15.6	3.50	70.0	2.92	58.4	0.55	11.0	168	3.4
25	54.0	1.18	4.63	15.6	4.38	81.1	3.65	67.6	0.68	12.6	203	3.7
9	56.2	1.25	4.90	14.7	4.37	77.4	3.71	66.0	0.64	11.4	213	3.8
1	55.0	1.32	4.37	14.7	5.70	103.6	4.78	86.9	0.89	16.2	249	4.5
5	49.0	1.34	5.73	15.7	4.37	88.4	3.71	86.9	0.91	18.6	248	5.1
17	51.5	1.35	5.07	21.0	4.30	83.5	3.55	68.9	0.73	14.2	218	4.2
18	59.0	1.39	5.58	19.2	4.91	83.2	3.94	66.8	0.94	15.9	274	4.6
3	49.0	1.42	4.58	15.8	4.30	84.7	3.55	70.4	0.65	13.3	190	3.9
7	44.0	1.46	4.26	16.4	4.15	82.5	3.45	68.4	0.59	13.4	155	3.5
18	59.0	1.68	5.80	18.8	3.63	82.5	3.01	68.4	1.26	21.3	333	5.6
43	55.0	1.69	5.33	18.8	5.75	97.4	4.46	75.6	1.26	20.3	320	5.8
4	62.0	1.83	7.43	19.9	6.22	111.3	4.88	88.7	1.13	20.0	462	7.4
11	49.5	2.02	6.87	19.7	4.27	86.3	3.41	68.9	0.84	17.0	293	5.9
31	51.0	2.04	6.98	24.3	5.17	101.4	3.89	70.3	1.26	24.7	361	7.1
10	53.5	2.08	6.49	20.1	4.99	93.3	3.97	74.2	1.00	18.7	324	6.0
15	40.5	2.41	7.75	25.1	4.36	88.1	3.25	65.6	0.76	22.0	338	6.8
30	48.0	2.44	5.94	18.6	4.11	85.6	3.33	69.4	1.09	15.8	203	4.2
26	50.0	2.50	8.30	27.2	4.41	85.2	3.19	63.8	1.20	24.0	366	7.3
4	51.0	2.79	8.11	25.6	4.16	81.6	3.07	60.2	1.06	20.8	337	6.6
28	43.5	3.08	9.15	30.0	5.25	120.7	3.65	83.9	1.57	36.1	480	11.0
28	43.5	3.32	10.13	32.8	4.82	111.0	3.23	74.3	1.58	36.3	489	11.2
1	49.5	3.35	9.35	31.7	5.94	120.0	4.02	81.2	1.88	38.0	555	11.2
42	48.0	3.83	13.20	37.3	3.81	79.4	2.36	49.2	1.42	29.6	503	10.5
15	49.0	4.00	12.24	38.8	4.37	89.2	2.65	54.1	1.69	34.5	535	10.9
4	59.0	4.05	11.53	36.8	6.13	103.9	3.83	65.2	2.25	38.1	708	12.0
46	54.0	4.71	13.98	42.0	5.81	107.6	3.34	61.8	2.44	45.2	812	15.0
15	48.0	4.78	12.82	40.2	4.57	88.7	3.45	71.9	2.34	48.7	746	15.5
34	51.5	4.87	12.63	39.4	4.57	88.7	2.75	53.4	1.80	34.9	577	11.2
35	65.0	5.03	15.80	43.8	5.21	84.4	2.90	46.8	2.28	36.8	823	13.3
45	55.0	5.10	15.00	44.6	5.23	93.1	2.85	51.8	2.33	42.4	784	14.2
38	54.0	5.22	12.93	39.7	6.09	112.8	2.54	67.4	2.42	44.8	787	14.6
36	49.0	5.49	12.96	42.0	4.44	90.6	2.54	51.8	1.86	37.9	575	11.7

* En fase crupitiva.

ciones recogidas en el Caso 22 tienen especial interés. El promedio diario de pérdida de hemoglobina fué aproximadamente de 27 gramos, y aunque más adelante discutiremos extensamente el probable mecanismo patogénico de la anemia carriónica, es sin embargo importante mencionar que esta pérdida de hemoglobina no podría explicarse ni aún por una completa cesación de la función hematopoyética durante este período, pues se ha calculado (139) que la producción diaria normal de esta substancia es de más o menos 25 gramos.

Numerosas investigaciones hematológicas han demostrado que uno de los criterios necesarios para clasificar una anemia como proceso ocasionado por una mayor intensidad en los procesos de destrucción globular es el hallazgo de una cantidad elevada de bilirrubina en el plasma circulante (132), (138). Este pigmento, junto con el hierro, es un producto final de la desintegración de la hemoglobina contenida en los hematíes, y que adsorbido por las proteínas circulantes es eliminado por las células hepáticas. Con respecto al lugar de su formación se ha demostrado (91), por numerosos trabajos realizados en los últimos años, que aquel corresponde a las células del sistema retículo-endotelial, y que por consiguiente se verifica extrahepáticamente.

Las anteriores observaciones indican que un proceso de hiperbilirrubinemia puede ser la expresión de un aumento en la actividad destructora del S. R. E., o de un menor poder de eliminación de parte de las células epiteliales del hígado o ser, finalmente, un signo de obstrucción en los conductos excretores de este órgano. La investigación pues de este pigmento en el plasma circulante demanda la acumulación de datos que permitan la interpretación adecuada de los resultados obtenidos y la dilucidación del rol patogénico de los procesos de formación por un lado y eliminación hepática por otro.

La investigación del grado de bilirrubinemia fué hecha en 93 determinaciones en la Enfermedad de Carrión, pues excluimos aquellos casos en los que se demostró una complicación malarica por la conocida acción hemolítica de esta infección. Los resultados generales están consignados en el Cuadro 30. En 20 observaciones (21.5 %) la investigación fué negativa; en 24 (25.8 %) la cantidad de bilirrubina fué insuficiente para ser dosada cuantitativamente y el resultado fué catalogado como "trazas", y, finalmente, en las 49 observaciones restantes, o sea en el 52.6 % la bilirrubina plasmática pudo ser do-

sada, obteniéndose un valor medio de 2.07 ± 0.14 miligramos por 100 cc de plasma, valor por encima del promedio normal de 0.79 ± 0.02 miligramos.

CUADRO 30
BILIRRUBINEMIA EN LA ENFERMEDAD DE CARRION
(93 observaciones) *

	Media + E. P.	Desv. standard + E. P.	Coefficiente de variación %	Variaciones extremas
Bilirrubina (mgms. por 100 cc plasma) . . .	2.07 + 0.14	1.52 + 0.10	73.4	0 — 8.59

* En 20 observaciones (21.5 %) no se encontró bilirrubina; en 24 (25.8 %) la cantidad de este pigmento fué "trazas" (no dosable). Los resultados consignados en este cuadro corresponden a las 49 observaciones (52.6 %) restantes.

Los resultados anteriores indican que en más o menos un 80 % de las observaciones la investigación de bilirrubina en la anemia carriónica fué positiva, en cantidades dosables o no dosables, más frecuente lo primero.

La relación entre la bilirrubinemia y el grado de anemia se puede apreciar en el Cuadro 31, y en forma gráfica en la Figura 20. Aparece de este estudio que la bilirrubinemia, aunque no tiene relación exacta con el grado de anemia, es más frecuente e intensa en los casos con anemia severa. De 47 observaciones hechas en casos con menos de 2.00 millones de hematíes por mm³ sólo un 17 % exhibieron resultados negativos de la presencia de este pigmento en el plasma circulante. Las cifras más elevadas de hiperbilirrubinemia : 8.49, 6.33 y 5.80 miligramos de bilirrubina por 100 cc de plasma fueron encontradas en casos con 0.55, 1.01 y 0.90 millones de hematíes por mm³ respectivamente.

En aquellos casos observados desde un período inicial de la anemizaci6n se halló hiperbilirrubinemia al comienzo de este proceso (Cuadro 32), especialmente en el Caso N.º 21, en el que la cifra inicial de hematíes fué de 4.89 millones por mm³. Sin embargo la relación entre ambas investigaciones (bilirrubina plasmática y hematíes por mm³) no fué proporcional, y tanto en este caso como en el N.º 22, la bilirrubinemia disminu-

yó o desapareció antes de que la anemia alcanzara su máxima intensidad.

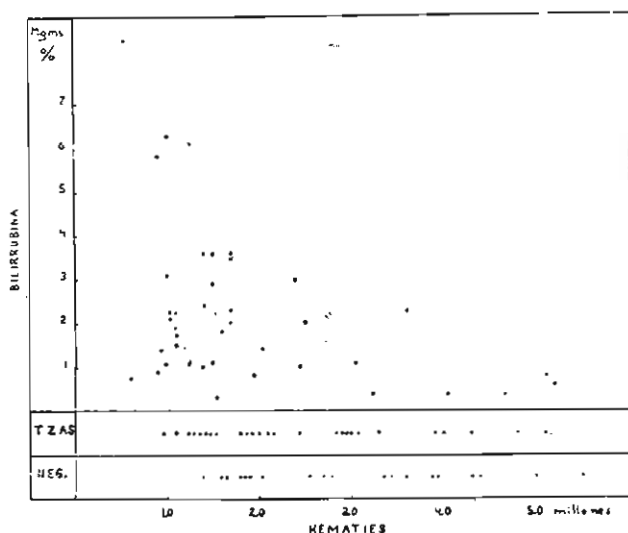


Figura 20

Relación entre la cantidad de Bilirrubina (mgms. por 100 cc de plasma) y el grado de anemia. 93 determinaciones en la Enf. de Carrión. Cada punto corresponde a una observación.

Las observaciones hechas seriadamente en los casos observados durante la fase regenerativa hemática están presentadas en el Cuadro 33. Por lo general hay una tendencia hacia la desaparición, o por lo menos a la disminución en la intensidad de la bilirrubinemia cuando la concentración de hematíes se aproxima a los valores normales, pero tampoco se demostró una relación proporcional de grado de anemia a bilirrubina en el plasma.

En los casos fatales (Cuadro 34), con anemia generalmente severa y prolongada, se observó la persistencia de un estado de hiperbilirrubinemia que frecuentemente se hizo más intensa poco antes del desenlace fatal. Esto puede apreciarse gráficamente en la Figura 21, que representa las curvas de bilirrubinemia en relación con la de hematíes y hemoglobina, en el período que antecedió a la muerte en dos casos (ambos con complicaciones secundarias).

Las anteriores observaciones indican que la hiperbilirrubinemia es frecuente en la anemia carriónica y, que aunque no guarda relación proporcional con el grado de anemia, es por lo

general más severa y frecuente durante el período de mayor intensidad de ésta, con tendencia a hacerse aún más elevada en aquellos casos en que este proceso se prolonga hasta llegar a un desenlace fatal.

CUADRO 31
BILIREUBINEMIA EN RELACION CON EL GRADO DE
ANEMIA EN LA ENFERMEDAD DE CARRION *

Hematies (mill. por mm ³)	No. de observa- ciones	% de ob- servaciones sin Bilirrubina	% de ob- servaciones con "tra- zas" de Bilirrubina	Resultados en el resto de las observaciones (mgms. %)	
				Media + E. P.	Coef. de var. %
0 — 0.99	6	0	16.6	3.46 + 1.05	90.4
1.0 — 1.99	41	17.1	24.4	2.33 + 0.16	51.9
2.0 — 2.99	16	25.0	31.2	1.70 + 0.18	40.0
3.0 — 3.99	13	38.4	38.4	1.30 + 0.36	60.0
4.0 — 4.99	6	33.3	50.0	0.44	
5.0 — 5.99	5	40.0	20.0	0.69 + 0.07	15.9

* Se han excluido de este cuadro los resultados que corresponden al período inicial de anemización observado en algunos casos, los que han sido considerados separadamente (véase cuadro 32).

Incompleto sería terminar este capítulo sin intentar explicar el mecanismo patogénico responsable del aumento de este pigmento en el plasma circulante. Como ya hemos mencionado, tres posibilidades patogénicas, separadas o conjuntamente, podrían explicar esta alteración. Podemos descartar de inmediato una de ellas, o sea que esta se deba a una obstrucción en los conductos excretores hepáticos, pues en todos los casos estudiados la Reacción de Van den Bergh, fué de naturaleza "indirecta", demostrando que el pigmento no había todavía pasado por la célula excretora del hígado, pues en este último caso la reacción correspondería a la "directa". Los resultados cualitativos obtenidos en esta reacción están de acuerdo con las investigaciones realizadas por Guzmán Barrón (52) en 1926. Esto deja dos posibilidades patogénicas: o que los procesos de destrucción globular por el S. R. E., están intensificados o que la célula hepática excretora está inhabil para eliminar el pig-

CUADRO 32

DIVERSAS OBSERVACIONES SERIADAS HECHAS EN CASOS DE ENFERMEDAD DE CARRION ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO ANEMIZANTE

Caso No.	Días de observación	Hemates (mill. por mm ³)	Hemoglobina (Gms. %)	Parasitismo *	Miles por mm ³			Volumen globular (micr. ³)	Conc. de Hb globular (%)	Bilirrubina (mgms %)	Observaciones
					Reti- cuiductos	Normo- blastos	Megalo- blastos				
6	0	2,04	5,49	+++	88	0,31	0	100,5	26,8	1,42	
	9	1,58	4,96	+++	142	1,06	0	112,0	28,0	0	
	32	2,70	7,99	+++	108	0	0	105,5	28,0	0	
	40	2,74	8,53	0	0	0	0	104,0	29,9	0	
21	0	4,89	15,33	+++	0	0	0	94,7	33,0	2,50	
	3	4,04	13,40	+++	0	0	0	108,4	30,6	2,34	
	5	3,39	11,13	++	29	0,09	0	101,4	30,6	1,37	
	7	3,41	9,79	+++	34	0,06	0	97,4	29,5	1,79	
											Palleció semanas después (Fbc mi- liar).
22	0	4,37	13,47	+	0	0,05	0	96,0	30,8	0,89	
	3	3,77	12,12	0	23	0	0	100,0	32,1	0,86	
	5	3,67	11,17	+++	32	0	0	96,4	30,4	1,50	
	9	2,56	8,57	+++	36	0	0	100,4	33,5	0,85	
	15	1,71	5,94	0	43	0	0	108,8	34,7	0	
	22	2,44	7,79	0	117	0	0	97,9	31,9	0	
	29	2,92	9,66	0	70	0	0	87,7	33,1	0	
36	3,40	11,02	0	61	0	0	95,7	32,4	T		

* Parasitismo: + 50 % de hemates parasitados.
 +++ 10-49 %
 ++ 1-9 %
 + Menos de 1%
 " " "
 " " "
 " " "

mento. La dilucidación final de este problema no es fácil. Para unos (138) la función excretora hepática es fácilmente excedida, y en cambio para otros, la mayoría, (56), (91), el enorme poder de reserva que posee el hígado en su función eliminadora del pigmento hace suponer que aún en casos en los que ocurre una severa e intensa destrucción de los hematíes circulantes (malaria, icteria hemolítica, icteria neonatorum, etc.), la demostración de un estado de hiperbilirrubinemia presupone siempre una defectuosa eliminación hepática, o en otras palabras que el factor de alteración hepática es necesario para que se origine la hiperbilirrubinemia.

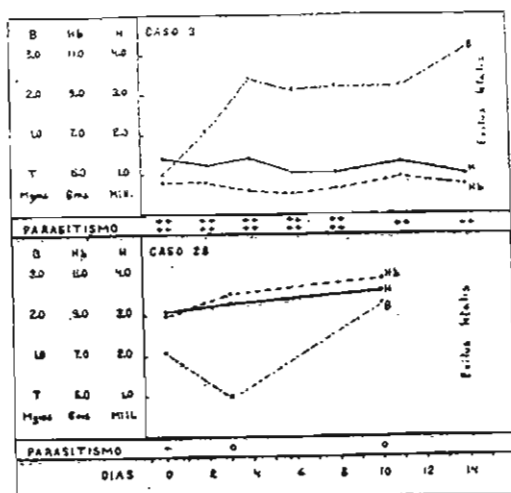


Figura 21

Acentuación de la bilirrubinemia observada en los Casos 3 y 28 (también infectados con Neumonía y Paratífico B respectivamente) poco antes del desenlace fatal.

(B = bilirrubina en mgms. %; H = hematíes en mill. por mm³ y Hb % hemoglobina en gms. %).

Con respecto a las causas que pueden determinar una disminución en la función excretora del hígado en la Enfermedad de Carrión, debemos considerar el mismo proceso infeccioso, así como el factor *anoxemia*. Rich (139), de Johns Hopkins, ha demostrado que la anoxemia produce alteraciones anatómicas en el parénquima hepático alrededor de las venas eferentes (degeneración central lobulillar). Esto también ocurre en casos de Enfermedad de Carrión pues la intensa disminución en la hemoglobina circulante representa un verdadero estado de

anoxia anémica (°) según clasificación de Barcroft (140), y alteraciones hepáticas idénticas a las descritas por Rich han sido halladas en la Enfermedad de Carrión por Weiss (1) y Mackehenie (36).

En la Figura 22 se puede apreciar la degeneración central lobulillar observada en el hígado del Caso 3, que falleció con 1.02 millones de hematíes por mm³; 4.54 gramos de hemoglobina por 100 cc de sangre y 3.08 miligramos de bilirrubina por 100 cc de plasma (°°).

Es pues lógico admitir, que, a lo menos en parte, la hiperbilirrubinemia de la anemia carriónica se debe a una disminución en el poder excretor del hígado, causada por las alteraciones anatómicas originadas por el estado de anoxemia, dependiente a su vez de la intensa reducción en la cantidad de hemoglobina circulante. A este factor es posible que se agregue, como causa patogénica en la disminución de la función eliminadora, el mismo factor infeccioso de la enfermedad, agravado cuando a él se une una infección secundaria. Ya hemos visto (Cuadro 34) la frecuencia y persistencia de un proceso de hiperbilirrubinemia en estos casos, y puede considerarse como típico lo observado en el Caso 28. En este sujeto, con una concentración de hematíes correspondiente sólo a una anemia moderada y en su fase de remisión: 3.61 millones por mm³, se observó un decidido aumento en la cantidad de bilirrubina plasmática, no asociado a una disminución en la cifra de hematíes, y simultáneo a la implantación de una infección secundaria (Paratífico B), que ocasionó un desenlace fatal (Véase Figura 21).

Algunas consideraciones de orden cuantitativo parecen demostrar, igualmente, que en el mecanismo patogénico de la icteria carriónica intervienen factores de eliminación hepática. En el Caso 14, en un período de cinco días, "desaparecieron" de la sangre circulante 135 cc de hematíes y 65 gramos de hemoglobina, y la bilirrubina en el plasma se elevó de 1.74 miligramos por 100 cc de plasma, al inicio de este período, a la enorme cifra de 8.49 miligramos al final (esta última determinación fué hecha en una muestra de sangre tomada en el momento mismo de la muerte cuando la numeración de hematíes era de 0.55 millones por mm³). En cambio en el Caso 22, en igual

(°) Según clasificación de Barcroft (140).

(°°) En este Caso 3 la reacción de Van den Bergh se hizo 'bifásica' poco antes del desenlace fatal, quizás debido a una obstrucción o bloqueo de los canales biliares por la hiperplasia de las células de Kupffer.

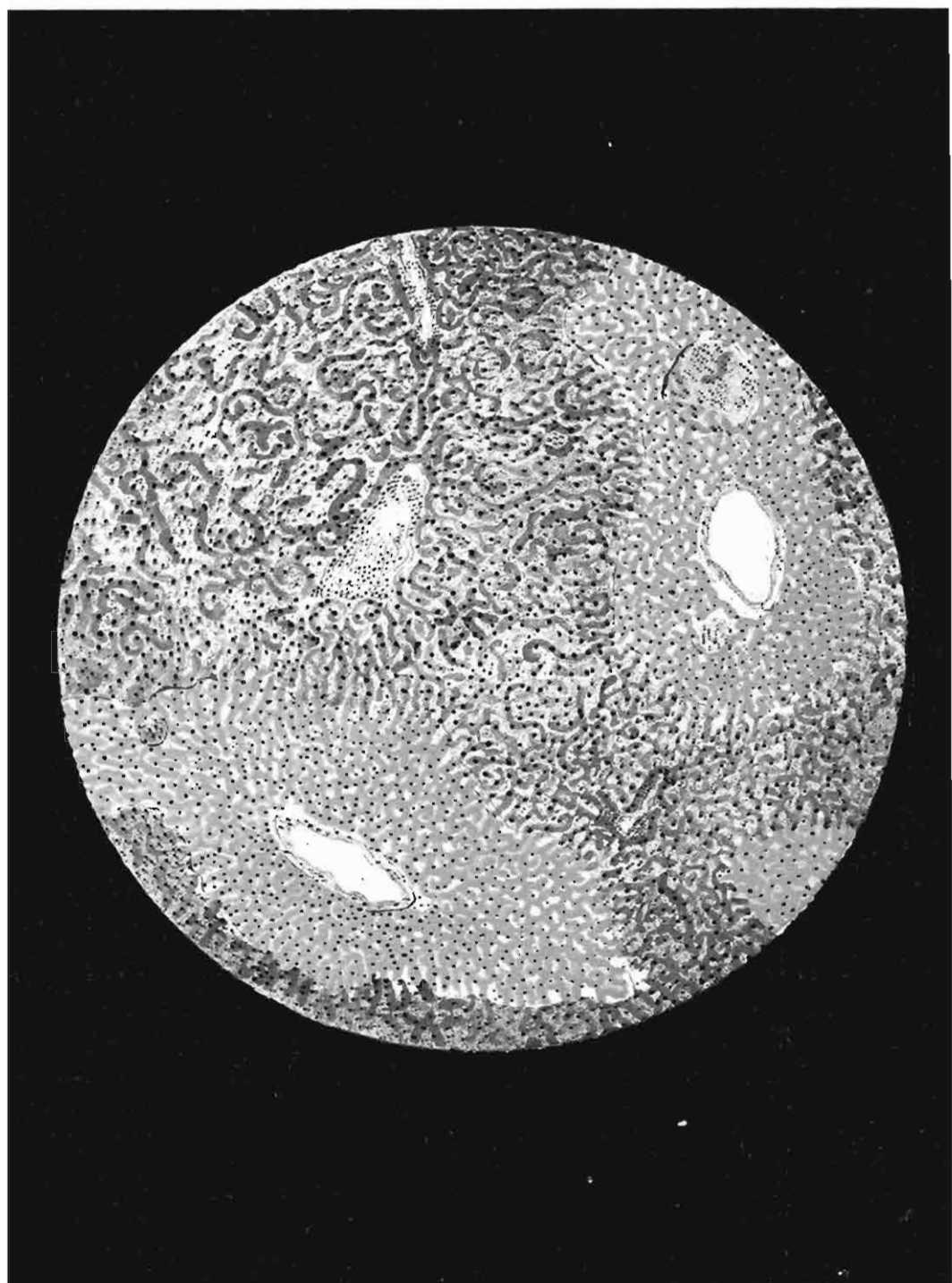


Figura 22

Degeneración central lobulillar observada en el hígado del Caso 3 fallecido con 1.02 millones de hematíes por mm³, 4.54 gramos de Hb por 100 cc. y 3.08 mgms. de bilirrubina por 100 cc. de plasma.

DIVERSAS OBSERVACIONES SERIADAS HECHAS EN CASOS DE ENFERMEDAD DE CABRION ESTUDIADOS DURANTE EL PERIODO REGENERATIVO

Caso No.	Días de obser- vación	Hematies (mill. por mm ³)	Hemoglobina (gms. %)	Para- sitismo *	Reti- culocitos			Volu- men glo- bular (micr. c)	Conc. de Hb glo- bular (%)	Bilirrubina (mgms. %)	Observaciones		
					Normo- blastos	Megalo- blastos	Miles por mm ³						
1	0	1,069	3.44	+++	123	0.18	0.06	114.7	27.5	1.51	Hemo- cultivo + (B. Coli) Pl. viva x		
	8	0.98	3.84	+++	241	0.06	0	122.4	32.0	T			
	13	0.87	3.85	++	64	1.52	0.51	148.2	29.8	0.89			
	16	1.29	3.96	0	98	0.26	0	114.7	26.8	T			
	23	1.32	4.37	0	61	0.10	0	118.9	27.8	T			
	28	1.79	4.96	0	11	0	0	103.4	26.8	0			
	34	1.88	5.28	0	19	0	0	106.3	26.9	0			
	42	2.34	6.08	0	51	0	0	92.1	28.5	0			
	48	2.34	7.70	0	70	0	0	107.5	28.7	0			
	57	3.33	9.02	0	44	0	0	93.4	28.9	0			
	65	3.87	10.09	0	50	0	0	85.3	30.6	0			
	80	3.91	10.69	0	12	0	0	89.5	30.4	0			
	4	0	1.83	7.43	+++	66	0.08	0	108.7	36.2		T	Sin complicaciones
		9	2.45	7.63	+++	98	0.07	0	104.4	29.8		T	
		14	2.91	8.88	++	58	0	0	95.9	31.8		T	
18		3.07	9.52	+	79	0	0	98.7	31.6	T			
24		3.24	10.67	+	19	0.11	0	102.0	32.2	0.12			
15	0	4.05	11.53	++	65	0	0	90.9	31.3	0.44	Sin complicaciones		
	52	4.32	13.58	0	0	0	0	99.1	31.7	0			
	0	2.41	7.75	0	132	0	0	103.9	30.9	2.97			
	4	2.75	8.60	0	83	0	0	105.8	29.5	2.20			
	10	2.88	9.30	0	66	0	0	112.8	28.6	T			
18	4.00	12.24	0	12	0	0	97.0	31.5	T				
26	4.78	12.82	0	0	0	0	84.1	31.8	T				

* Parasitismo: +++++ 50 % de hematies parasitados.
 +++ 10-19 %
 ++ 1-9 %
 + Menos de 1 %

período de tiempo, "desaparecieron" de la sangre circulante 500 cc de hematíes y 230 gramos de hemoglobina, o sea más de tres veces las cantidades del caso anterior, y sin embargo la bilirrubinemia plasmática que era en la iniciación 0.85 miligramos por 100 cc de plasma se hizo negativa.

Por otro lado parece evidente que la hiperbilirrubinemia en la Enfermedad de Carrión depende también, en gran parte, de la intensificación de los procesos de destrucción globular por el S. R. E. Aparte de la evidencia anatómica acumulada a este respecto, la que discutiremos en otro capítulo, hemos visto que aunque no hay un paralelismo exacto entre el grado de anemia y el de la hiperbilirrubinemia, es evidente que esta última es más frecuente e intensa durante el período de mayor severidad en la anemia, y, lo que es muy importante, hay también aumento de este pigmento en la fase inicial del proceso anemizante, antes de que la prolongación del proceso infeccioso o de la anemia hagan suponer que estos factores estén relacionados con alteraciones en el poder excretor hepático, más todavía si encontramos como en el Caso 22 que esta hiperbilirrubinemia desaparece antes de que la anemia alcance su máxima intensidad.

Es importante mencionar que no hemos encontrado evidencia de procesos de fragmentación globular en la sangre circulante, con hemoglobinemia o hemoglobinuria, observación de acuerdo con todas las previas investigaciones a este respecto.

Es interesante la persistencia de un estado de hiperbilirrubinemia en los casos en los que la concentración de hematíes había ya alcanzado cifras relativamente elevadas. Quizás se deba a una recuperación lenta en el poder excretor de la célula hepática debido a que previos procesos han proporcionado una mayor susceptibilidad de alteración a estas células o a factores individuales desconocidos. En cambio, la rápida desaparición del pigmento plasmático, en otros casos, cuando la curva regenerativa hemática se encuentra en plena fase ascendente, puede estar relacionada, en parte, a la hiperactividad eritropoyética. Análoga disminución se ha observado en casos de Anemia Perniciosa durante el período regenerativo que sigue a la administración de hígado (141).

Índice Ictérico.—El dosaje de bilirrubina en el plasma es un procedimiento tedioso y que demanda ciertas precauciones técnicas. Meulengracht (142), en 1920, con el objeto de facilitar la apreciación cuantitativa del grado de bilirrubinemia introdujo el llamado Índice Ictérico, procedimiento por medio del cual el *color amarillo* del plasma es comparado con solucio-

nes standards de dicromato de potasio evaluadas en "unidades". Tal procedimiento, con ligeras modificaciones, ha sido adoptado en la clínica por su rápida y fácil ejecución, pero tiene el inconveniente de no representar una investigación específica del pigmento bilirrubina, pues ha sido demostrado que una dieta rica en elementos vegetales, puede originar igualmente un color amarillo en el plasma debido a la presencia de substancias lipocrómicas.

Hemos determinado el Índice Ictérico en 83 observaciones, empleando el método de Wintrobe (57) y simultáneamente con el dosaje cuantitativo de la bilirrubina en el plasma. La comparación de ambos resultados se ha hecho en el Cuadro 35, y puede apreciarse que no hay relación cuantitativa exacta entre el Índice Ictérico, en unidades, y la cantidad de bilirrubina, en miligramos por 100 cc. Esta falta de correlación cuantitativa entre los dos procedimientos ha sido también señalada por Soffer (91), Elton (143), y, recientemente, por Giordano y Eager (144). Sin embargo, en el Cuadro 35 notamos que la determinación del Índice Ictérico puede tener cierto valor en la apreciación cuantitativa del grado de bilirrubinemia si se toman en consideración las limitaciones mencionadas. Un Índice Ictérico normal (menos de 10 unidades), en el 90 % de los casos indica la existencia de una cantidad de bilirrubina entre límites de variación normal (0-1.40 miligramos por 100 cc); y un Índice Ictérico mayor de 10 unidades indica, con iguales probabilidades de certeza, que el grado de bilirrubinemia es patológico. Si el Índice Ictérico está marcadamente elevado, más de 30 unidades, hay certeza casi absoluta de que existe un elevado aumento en la cantidad de bilirrubina en el plasma. Es aventurado sin embargo traducir las unidades de Índice Ictérico en términos de miligramos de bilirrubina. Esta determinación puede también tener valor en el estudio seriado de un caso, apreciando las variaciones en el color amarillo del plasma.

Siendo el Índice Ictérico una apreciación del grado de bilirrubinemia el significado de los resultados obtenidos en los casos de Enfermedad de Carrión no requiere mayor discusión. Un Índice Ictérico elevado debe ser interpretado de idéntica manera al de un estado de hiperbilirrubinemia comprobado por dosaje directo de este pigmento.

RESISTENCIA GLOBULAR

En el capítulo anterior hemos demostrado que en la Enfermedad de Carrión ocurre, con frecuencia, una intensifica-

ción de los procesos de destrucción globular, lo que se traduce en un aumento de la bilirrubina plasmática. Como lógico corolario a esta demostración es necesario investigar si aquéllos están asociados a alteraciones en la fragilidad de los hematíes circulantes. En la literatura sólo encontramos las observaciones de Monge (46), quien en dos casos halló una menor resistencia globular.

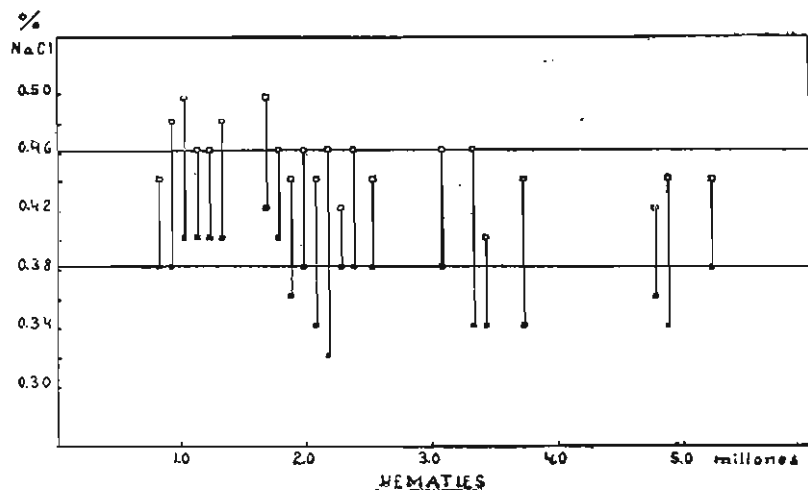


Figura 23

Resistencia globular en relación con el grado de anemia. 22 observaciones en la Enf. de Carrión.

° Corresponde a la concentración de NaCl en que la hemólisis se inicia y • en que se completa. Las líneas transversales continuas representan los valores medios normales respectivamente.

La resistencia globular ha sido investigada en 22 observaciones, determinando el grado de hemolización de gotas de sangre colocadas en soluciones hipotónicas de NaCl. En el Cuadro 36 están consignados los resultados generales y en el Cuadro 37 los resultados individuales, en relación con otras investigaciones hematológicas. Los valores medios obtenidos para las concentraciones en la que se inicia y completa la hemólisis de los hematíes, así como la diferencia entre ambas, corresponden exactamente a los promedios observados en sujetos normales, lo que indica, aparentemente, que no hay alteración en la fragilidad globular en la Enfermedad de Carrión. Sin embargo los coeficientes de variación respectivos son más elevados que los encontrados en sujetos sanos, y por lo tanto es justificado averiguar si dichas variaciones, un tan-

to anormales, son debidas o relacionadas con alguna otra alteración hemática.

CUADRO 35
RELACION ENTRE EL INDICE ICTÉRICO Y EL GRADO DE BILIRRUBINEMIA
(83 observaciones en el plasma de sangre venosa. Enfermedad de Carrión)

Indice ictérico (Unidades)	Observaciones			Dosaje de Bilirrubina en casos con Hiperbilirrubinemia (mgms %)		
	Número	% con Bilirrubinemia normal *	% con Hiperbilirrubinemia	Media ± E. P.	Coefficiente de variación %	Variaciones extremas
0 — 9	59	91.5	8.5	2.46 ± 0.25	30.5	1.50 — 3.65
10 — 29	22	9.1	90.9	2.40 ± 0.13	37.0	1.40 — 5.80
Más de 30	2	0	100.0	7.41 ± 0.72	14.5	6.33 — 8.49

* Bilirrubinemia normal = 0 — 1.39 mgms. por 100 cc. de plasma —
Hiperbilirrubinemia = más de 1.40 mgms. por 100 cc. de plasma —

En la Figura 23 hemos representado los resultados obtenidos en relación con el grado de anemia, y puede observarse, en lo que respecta a la hemolisis inicial, que aunque no existe una relación exactamente proporcional, hay, sin embargo, cierta tendencia a que ésta se realice en concentraciones más elevadas de NaCl (*mayor fragilidad globular*) cuando la anemia es severa. Los cuatro casos que presentaron menor resistencia a la hemolisis inicial correspondieron a anemias con me-

nos de 2.00 millones de hematíes por mm³, y en dos de ellos (Casos 3 y 23) la mayor fragilidad fué francamente patológica.

Con respecto a la hemolisis total esta se efectuó en todos los casos, con excepción del N.º 31, a concentraciones que variaron entre límites normales. En los Casos 1 y 31, la diferencia entre el inicio y la realización total del proceso hemolítico estuvo anormalmente prolongada; en todos los otros casos entre límites normales.

CUADRO 36

SUMARIO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN 22
OBSERVACIONES DE RESISTENCIA GLOBULAR EN LA
ENFERMEDAD DE CARRION

	Media + E. P.	Desv. stan- dard + E. P.	Coefficiente de variación %	Variaciones extremas
Hemolisis inicial (por ciento)	0.46 + 0.003	0.02 + 0.002	4.3	0.40 — 0.50
Hemolisis total (por ciento)	0.38 + 0.004	1.03 + 0.003	7.9	0.32 — 0.42
Diferencia (por ciento)	0.08 + 0.003	0.02 + 0.002	25.0	0.04 — 0.14

No es tarea fácil la dilucidación de los factores que pueden explicar la tendencia a una mayor fragilidad globular en los casos de anemia intensa, y es quizás conveniente revisar, brevemente, las observaciones realizadas en otros procesos anémicos. Desde los estudios de Hamburger (145), quién en 1883 fué el primero en determinar la resistencia de los hematíes en soluciones hipotónicas de NaCl, se han hecho numerosas observaciones clínicas. Aparte de la mayor fragilidad globular demostrada concluyentemente en los casos de Icteria Hemolítica congénita (146), y del frecuente aumento de la resistencia en la Anemia Hipocrómica (95), los resultados obtenidos no han sido uniformes y carecen de un significado definido. Mencionaremos sólo aquellos que puedan tener importancia para nuestra discusión. Para varios investigadores (147), (148), (149), el aumento de reticulocitos (hematíes inmaduros no nucleados) en la sangre periférica está asociado a una menor resistencia globular; para otros (145), (150), (151), (152), la

resistencia está aumentada en estas condiciones, y, finalmente, algunos (153), (154), (155), (156), no han encontrado relación entre el grado de reticulocitosis y la resistencia globular. Estos resultados contradictorios han sido explicados (157), por diferencias inherentes a los mismos reticulocitos, pues los observados en la Anemia Perniciosa difieren en su poder hemolítico de aquellos que aparecen después de hemorragias severas. Esta última observación complica naturalmente el problema, y hace necesario que los resultados deban ser interpretados de manera individual en cada proceso hemático.

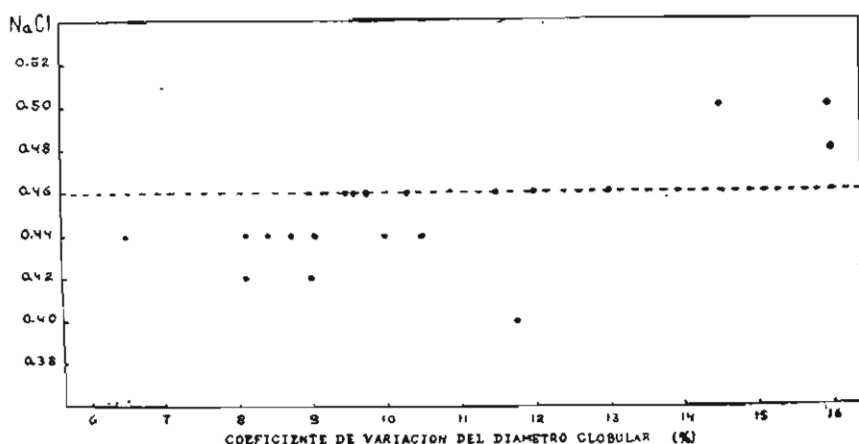


Figura 24

Relación entre la Hemólisis inicial (Resistencia globular) y el coeficiente de variación del diámetro globular (grado de anisocitosis). 22 observaciones en la Enf. de Carrión.

Cada punto corresponde a una observación; la línea transversal interrumpida al valor medio normal de la concentración de NaCl en la que el proceso hemolítico se inicia.

Notar la tendencia a una menor Resistencia globular a grados elevados de anisocitosis (Coeficiente de correlación entre ambas características: $\pm 0.6661 \pm 0.0829$).

Las observaciones que acabamos de mencionar, referentes a la posible relación entre el grado de reticulocitosis y la resistencia globular, tiene interés especial en la Enfermedad de Carrión. Como se aprecia en el Cuadro 37, la mayoría de los casos en los que se determinó la resistencia globular exhibieron también un aumento en la concentración de estos hematíes inmaduros. Este aspecto de la actividad medular lo discutiremos en detalle en uno de los próximos capítulos pero es oportuno mencionar que mientras más severa es la anemia hay general-

mente mayor reticulocitosis (véase Figura 27), y por lo tanto la mayor fragilidad de los hematíes en estos casos puede quizás tener cierta relación con este hecho.

Para Haden (146), el grado de fragilidad globular tiene estrecha relación con la *forma* del hematíe, siendo la fragilidad tanto más acentuada, cuanto más esférica es aquélla, y de esta manera explica la tendencia definida a la hemolisis que ha sido observada en la Icteria Hemolítica congénita, proceso en el que los hematíes tienen una forma esférica debido a un considerable aumento en el grosor, sin alteración proporcional en el diámetro. Las recientes observaciones de Castle y Daland (157), confirman esta mayor fragilidad en los hematíes de forma esférica.

En las observaciones sobre morfología globular en la anemia carriónica hemos demostrado que el hematíe aumenta su volumen debido principalmente al aumento en grosor, y por lo tanto tiende a tener una forma esférica, siendo esta alteración tanto más marcada cuanto más severa se la anemia (véase Cuadro 37), y por consiguiente es también posible que esta alteración morfológica tenga alguna relación con la mayor fragilidad notada en esta fase de la anemia.

Es importante mencionar que no hemos encontrado relación apreciable entre la resistencia globular y la magnitud de la bilirrubinemia o el grado de parasitismo (Cuadro 37), aparte del hecho general que tanto la primera como el segundo son más marcados durante el período severo de la anemia.

Es evidente, por las consideraciones que acabamos de presentar, que pueden ser varios los factores que influyan en alterar la resistencia globular en la anemia carriónica, y no podemos definir con exactitud el mecanismo patogénico de esta tendencia a la mayor fragilidad globular en el período grave de la anemia. Quizás es más conveniente adoptar la idea, originalmente expuesta por Chauffard (147), de que las variaciones moderadas en la resistencia globular son expresión de una mayor heterogeneidad en la muestra de sangre estudiada, idea que en parte ha sido confirmada por los recientes estudios de Daland y Zetzel (158), quienes después de analizar un número considerable de observaciones concluyeron en idéntico sentido. El grado de heterogeneidad de una muestra de sangre puede ser expresado cuantitativamente por medio del coeficiente de variación obtenido en la medición del diámetro de 300 hematíes (grado de anisocitosis). En la Figura 24 hemos relacionado el grado de resistencia globular con este coeficiente de variación, y es interesante apreciar que hay bastante re-

lación entre estas dos características en lo que respecta a la iniciación de la hemólisis, que tiende a ocurrir a concentraciones tanto más elevadas de NaCl, o sea evidenciando una mayor fragilidad globular, cuanto más elevado es el coeficiente de variación del diámetro. El coeficiente de correlación entre estas dos características es elevado y significativo: $+ 0.6661 + 0.0829$.

Resumiendo las observaciones presentadas referentes a la resistencia globular en la Enfermedad de Carrión, puede afirmarse que en general no hay alteraciones que puedan relacionarse, desde un punto de vista etiopatogénico fundamental, con los exagerados procesos de destrucción globular, pero en cambio si hay evidencia de cierta tendencia a que el hematíe sea más frágil cuando la anemia es severa, tendencia que tiene cierta relación proporcional con la heterogeneidad de la sangre analizada, y que es más marcada mientras mayor es la variación morfológica de los hematíes. No es posible eliminar enteramente la posibilidad de que esta ligera alteración en la fragilidad globular, sin tener la importancia de un mecanismo patogénico básico, favorezca, en algunos casos, los procesos de mayor destrucción globular.

Es posible que en el futuro las variaciones en la resistencia globular puedan ser relacionadas, con mayor exactitud, a factores físico-químicos en los mismos hematíes. Investigaciones de esta naturaleza ya se han iniciado en la Anemia Perniciosa (159), y no es ilógico suponer que los hematíes lanzados prematuramente a la circulación por una médula hiperactiva adolezcan de alteraciones en su estructura físico-química que los hagan susceptibles a una fácil hemolización.

PARASITISMO GLOBULAR

Numerosas investigaciones han demostrado que en la mayoría de los casos de Enfermedad de Carrión es posible demostrar, durante el período de anemia intensa, la presencia del agente causal: la *Bartonella bacilliformis* en los hematíes circulantes. Esto tiene una importancia fundamental desde un punto de vista diagnóstico.

Siendo el presente trabajo estrictamente de morfología hemática nos apartaremos de toda consideración de orden bacteriológico con respecto a la *Bartonella bacilliformis*. Aldana (26) y Herculles (27) se han ocupado de este último aspecto, y sólo mencionaremos que estos investigadores consideran que el organismo está simplemente adherido al hematíe circulan-

CUADRO 37
RESISTENCIA GLOBULAR EN LA ENFERMEDAD DE CARRION
(22 observaciones)

Caso No.	Resistencia Globular %			Hemates (mill. por mm ³)	Volumen globular (micras ³)	Coef. de variación del diámetro globular %	Índice esférico *	Conc. de Hb. globular (%)	Retículoocitos (miles por mm ³)	Bilirrubina (mgms %)	Parasitismo
	Hemolisis inicial	Hemolisis total	Diferencia								
1	0.44	0.38	0.06	1.32	119	10.0	0.29	27.8	61	T	0
1	0.44	0.36	0.08	1.88	106	8.7	0.28	26.9	19	T	0
1	0.46	0.34	0.12	3.35	93	9.7	0.22	28.9	48	0	0
3	0.50	0.40	0.10	1.02	163	14.5	0.51	27.3	37	3.08	+
4	0.46	0.40	0.06	1.83	109	13.0	0.33	36.3	66	T	+
5	0.48	0.40	0.08	1.74	157	16.1	0.42	27.3	197	T	+
10	0.46	0.34	0.10	2.08	97	8.4	0.26	32.3	48	T	+
11	0.46	0.38	0.08	2.02	97	10.8	0.32	34.8	141	T	+
12	0.40	0.34	0.06	3.43	102	11.7	0.30	29.6	55	T	+
14	0.46	0.40	0.06	1.09	110	11.5	0.48	29.0	80	0	+
21	0.44	0.34	0.10	4.99	95	8.9	0.25	33.0	0	1.74	+
22	0.44	0.34	0.10	3.77	100	6.5	0.28	32.1	23	2.50	+
23	0.50	0.42	0.08	1.85	131	15.9	0.34	30.4	0	0.86	0
24	0.46	0.38	0.08	2.39	104	9.6	0.25	33.0	167	0	+
25	0.48	0.38	0.10	1.07	136	11.8	0.36	31.1	7	1.46	+
25	0.46	0.38	0.08	1.07	132	12.1	0.46	29.6	86	1.92	+
26	0.44	0.40	0.04	1.18	109	10.5	0.33	30.5	113	1.46	+
26	0.44	0.38	0.06	2.50	109	10.5	0.26	30.5	0	2.93	+
28	0.46	0.38	0.08	3.08	97	10.3	0.31	28.7	92	1.14	+
31	0.46	0.32	0.14	2.04	119	9.6	0.28	32.0	20	0	0
34	0.42	0.36	0.06	4.85	81	8.2	0.25	32.6	63	T	0
38	0.44	0.38	0.06	5.22	76	8.2	0.25	32.6	0	0.58	0
41	0.42	0.38	0.04	1.93	96	9.0	0.28	28.0	108	T	0

$$\text{Índice esférico} = \frac{\text{Grosor (micras)}}{\text{Diámetro (micras)}}$$

te y no es por consiguiente un cuerpo endoglobular, y el último investigador considera también que sólo la forma bacilar corresponde al verdadero germen siendo la forma cocoide un cuerpo extraño.

En todas nuestras observaciones hemos investigado la presencia del agente causal en láminas secas y teñidas con colorante Wright. En los 46 casos estudiados hemos encontrado la Bartonella en 28 de ellos, o sea en un 61 por ciento. Todos estos casos se encontraban en la fase no eruptiva, lo que está de acuerdo con la ya conocida ausencia de gérmenes en los hematíes circulantes durante el período eruptivo, en el que, en cambio, es posible obtener, con frecuencia, hemocultivos positivos. Teniendo en consideración que han sido 33 los casos estudiados durante la fase no eruptiva encontramos que el hallazgo del germen en 28 arroja una investigación positiva en el 85 por ciento de los casos durante este período, cifra que indica la importancia de esta investigación diagnóstica.

Dada la extrema variabilidad del grado de anemia en los casos estudiados, es conveniente relacionar la intensidad del parasitismo con el número de hematíes por mm³, lo que hemos hecho en el Cuadro 38. Puede apreciarse que la frecuencia de encontrar Bartonellas en los hematíes circulantes está en relación con el grado de anemia. Todas las investigaciones hechas en casos con menos de 1.00 millón de hematíes por mm³ fueron positivas; en cambio sólo un 74 % de aquellos con numeraciones entre 1.00 y 2.00 millones revelaron la presencia del agente causal, y, finalmente, el parasitismo fué observado en el 52 y 23 % de los casos con numeraciones entre 2.00 y 3.00 millones y 3.00 y 4.00 millones respectivamente. Por encima de los 4.00 millones por mm³ todas las investigaciones fueron negativas, excepto en los dos casos observados en un período inicial de la anemización, en los cuales el parasitismo fué evidente, y aún severo, con elevadas concentraciones de hematíes por mm³ (Véase Cuadro 32).

La severidad del parasitismo, o sea el número total de hematíes portadores de gérmenes, tiene también cierta relación con el grado de anemia. Aquellos casos con más del 50 % de los hematíes parasitados correspondieron a anemias con menos de 2.00 millones de hematíes por mm³, y, con mayor frecuencia, con menos de 1.00 millón. En algunos casos ninguno o muy pocos hematíes escaparon al parasitismo (Figura 25). Las anteriores observaciones se refieren a una apreciación general de la relación existente entre la intensidad del parasitismo y el grado de anemia, y es importante mencionar que hay

frecuentes variaciones individuales a este respecto. La mayor intensidad de la anemia, en un caso dado, no siempre coincide con el mayor grado de parasitismo, pues este puede desaparecer antes (Cuadro 32 y Figura 45), o en cambio prolongarse aún cuando los hematíes ya han empezado su curva ascensional (Figura 49).

En aquellos casos complicados con una infección secundaria, y por lo general con anemia intensa, el parasitismo persistió, con frecuencia, por un tiempo prolongado, pero con cierta tendencia a disminuir en intensidad o aún desaparecer poco antes del desenlace fatal (Cuadro 34 y Figura 21).

En la mayoría de los casos con parasitismo intenso fué también posible demostrar la existencia de un estado de hiperbilirrubinemia, aunque la relación entre una y otra investigación no fué constante o proporcional (Véase Cuadros 32, 33 y 34).

Las bruscas variaciones en el grado de parasitismo, observadas en algunos casos, tienen interés especial desde el punto de vista del mecanismo patogénico de la anemia. No se ha dilucidado, en forma concluyente, si la presencia de la Bartonella en el hematíe significa necesariamente la pronta destrucción de este último. Es pues interesante averiguar si una brusca disminución o desaparición del parasitismo globular está acompañada de alteraciones proporcionales en el número de hematíes y en el grado de bilirrubinemia, tomando en cuenta el grado de actividad medular o sea la presencia de reticulocitos. El Caso 21 (Cuadro 32) presentó, al tercer día de observación, la elevada cifra de más o menos 3.50 millones de hematíes parasitados por mm^3 (calculados sobre la base del número total de hematíes por mm^3 y el porcentaje de éstos parasitados y observados en la lámina coloreada), y dos días después el número de glóbulos portadores del germen fué sólo alrededor de 100,000 por mm^3 , y sin embargo en tan corto período de tiempo la cifra total de hematíes circulantes sólo varió de 4.04 a 3.59 millones por mm^3 ; la reticulocitosis no excedió los límites de variación normal y además se observó un descenso en la hiperbilirrubinemia. Igualmente en el Caso 18 en un período de 10 días, aproximadamente, la concentración de hematíes parasitados disminuyó en cerca de 1.00 millón por mm^3 , y sin embargo la numeración aumentó con disminución en el grado de reticulocitosis y bilirrubinemia. Estas consideraciones, de orden cuantitativo, hacen difícil aceptar que la desaparición del parasitismo signifique necesariamente la destrucción o salida del torrente circulatorio

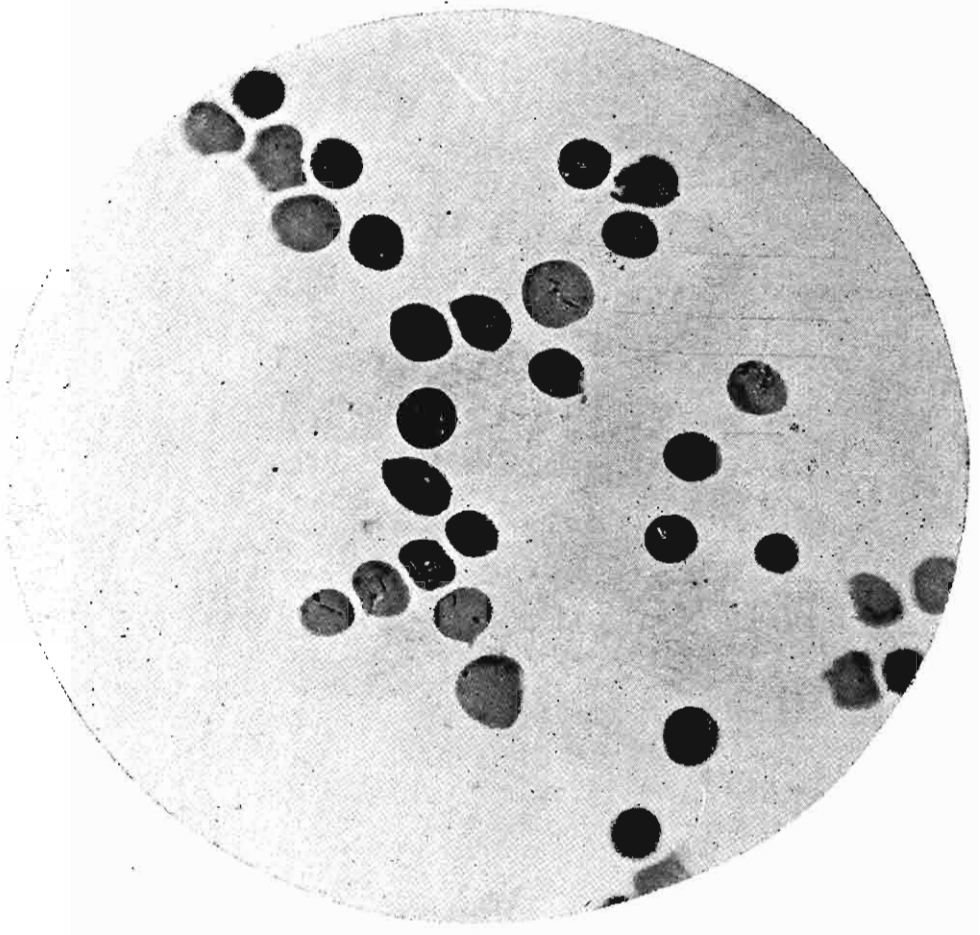


Figura 25

Bartonella bacilliformis en los hematíes circulantes; formas bacilar y coccoides (Microfotografía—Caso 27).

de los hematíes portadores del germen, y aparentemente favorecen la idea de que la Bartonella está simplemente adherida al glóbulo rojo, tal como lo han expresado Aldana (26) y Herculles (27), quienes se inclinan a no considerar el parasitismo hemático como mecanismo fundamental de la anemia carrionica.

CUADRO 38
FRECUENCIA Y SEVERIDAD DEL PARASITISMO GLOBULAR EN LA ENFERMEDAD DE CARRION Y EN RELACION CON EL GRADO DE ANEMIA
 (98 observaciones) *

Hematíes (mill. por mm ³)	No. de observa- ciones	GRADO DE PARASITISMO **				
		0	+	++	+++	++++
		% de observaciones				
0 — 0.99	6	0	16.6	16.6	33.3	33.3
1.0 — 1.99	43	26.0	16.6	21.9	16.6	18.9
2.0 — 2.99	21	47.6	14.3	23.6	9.5	0
3.0 — 3.99	13	77.0	7.7	0	15.3	0
4.0 — 4.99	9	100.0	0	0	0	0
5.0 — 5.99	6	100.0	0	0	0	0

* Corresponde este Cuadro a las observaciones hechas en casos ya anemizados, y durante el período regenerativo. Casos 21 y 22, en los que la anemización se inició con concentraciones globulares por encima de 4.00 millones por mm³, y con parasitismo intenso, no han sido considerados en este sumario.

** Parasitismo: +++++ = + de 50 % de hematíes parasitados.
 ++++ = 10-49 %
 +++ = 1-9 %
 ++ = Menos de 1%
 + = " "
 = " "
 = " "

Fué también interesante observar en el Caso 4 (Cuadro 33) la brusca reaparición de un intenso parasitismo, de muy corta duración, en plena curva ascensional de hematíes, cuando el número de estos por mm³ había ya excedido la ci-

fra de 3.00 millones. La explicación de este hecho es difícil; quizás significa un brusco descenso en los procesos de inmunidad a este nivel. Pero de todas maneras es interesante mencionar que la repentina desaparición de este parasitismo tampoco interrumpió, en este caso, la curva regenerativa de los hematíes, lo que está también de acuerdo con las consideraciones anteriormente discutidas.

Hemos considerado interesante estudiar el tamaño de los hematíes parasitados. Con este objeto hemos medido en 11 casos, con distintos grados de anemia, el diámetro de 100 hematíes parasitados, comparando los resultados obtenidos con el diámetro de 300 hematíes, no seleccionados, en la misma muestra de sangre. Los resultados obtenidos están consignados en el Cuadro 39. Es interesante observar que generalmente el diámetro de los hematíes parasitados fué menor que el de los glóbulos no portadores del germen, y que en determinadas ocasiones la diferencia de tamaño fué muy acentuada, especialmente en aquellos casos en los que se observó intensa reacción macrocítica. En estos casos el parasitismo afectó preferentemente a los normocitos y microcitos (Véase Figura 26, Caso 7) respetando a los macrocitos. Igual fenómeno, de completa ausencia de parasitismo de los macrocitos, se observó en el Caso 32 (Figura 26) en el último día en que estuvieron los gérmenes presentes en los hematíes circulantes (este caso fué observado diariamente).

Aceptando que los macrocitos representan hematíes inmaduros o jóvenes, las anteriores observaciones estarían de acuerdo, aparentemente, con la sugerencia de Weiss (1), quién cree que la desaparición del parasitismo globular se debe a la adquisición de inmunidad por los hematíes circulantes, y también estaría de acuerdo con las interesantes observaciones de Mermod y Dock (160), quienes han encontrado que los hematíes que toman coloraciones vitales, (hematíes por consiguiente inmaduros), resisten mejor al parasitismo en la bartonelosis experimental. El parasitismo de los primeros macrocitos podría explicarse por la producción inicial de hematíes todavía no inmunizados. El parasitismo de los microcitos, productos también de una médula hiperactiva e hiperregenerativa sería difícil de explicar de acuerdo con las ideas que acabamos de mencionar, a no ser que consideremos a estos hematíes como morfológica y funcionalmente anormales.

En lo que se relaciona con el número de gérmenes en cada hematíe, nos ha sido posible observar una marcada variación, pues cada glóbulo puede ser portador de 1 a 10, o más, gérme-

nes, siendo lo último más frecuente en aquellos casos con parasitismo intenso y también de preferencia en los hemáticos de menor tamaño. Igualmente hemos observado que estos últimos

CUADRO 39
TAMAÑO (SEGUN DIAMETRO) DE LOS HEMATIES PARASITADOS EN LA ENF.
DE CARRION
(Observaciones hechas en 11 casos)

Caso No.	Hemáticos (mill. por mm ³)	Parasitismo		Microcitos (%)	Normocitos (%)	Macroscitos (%)	Diámetro Media + E. P. (micras)
3	1.42	++++	P **	31	67	2	6.77 + 0.04
4	3.24	+++	T	27	68	5	6.88 + 0.03
7	1.46	+++	T	13	81	6	7.30 + 0.05
8	1.02	+++	T	6	88	6	7.66 + 0.03
13	1.01	+++	P	28	72	0	6.82 + 0.04
21	4.04	+++	T	5	58	37	8.22 + 0.04
27	0.62	+++	P	54	54	1	6.58 + 0.04
30	2.44	+++	T	28	71	1	6.79 + 0.02
32	1.83	+++	P	25	69	6	6.94 + 0.06
32	1.53	+	T	22	65	13	7.30 + 0.05
32	2.41	+	P	2	90	8	7.67 + 0.04
			T	3	93	4	7.54 + 0.02
			P	1	83	16	7.72 + 0.05
			T	12	53	35	8.03 + 0.05
			P	3	97	0	7.25 + 0.03
			T	12	88	0	7.07 + 0.02
			P	1	77	22	8.01 + 0.06
			T	0	70	30	8.34 + 0.07
			P	3	88	9	7.52 + 0.05
			T	4	65	31	8.01 + 0.04
			P	13	87	0	6.91 + 0.03
			T	2	56	42	8.48 + 0.04

* Hemáticos clasificados como Microcitos (4.23—6.15 micras); Normocitos (6.54—8.46 micras) y Macroscitos (8.84—11.53 micras).

** P = hemáticos parasitados. T = hemáticos totales.

tienen la tendencia a ser parasitados con la Bartonella de forma cocoide, en contraste con la mayor frecuencia de encontrar formas bacilares en los macrocitos, existiendo natural-

mente frecuentes excepciones a esta observación que es de carácter general.

Finalmente, mencionaremos que la forma cocoide predominó en las láminas estudiadas, sobre todo en aquellos casos en los que el parasitismo estaba desapareciendo, y con frecuencia en este período los caracteres morfológicos de la *Bartone* no fueron muy definidos.

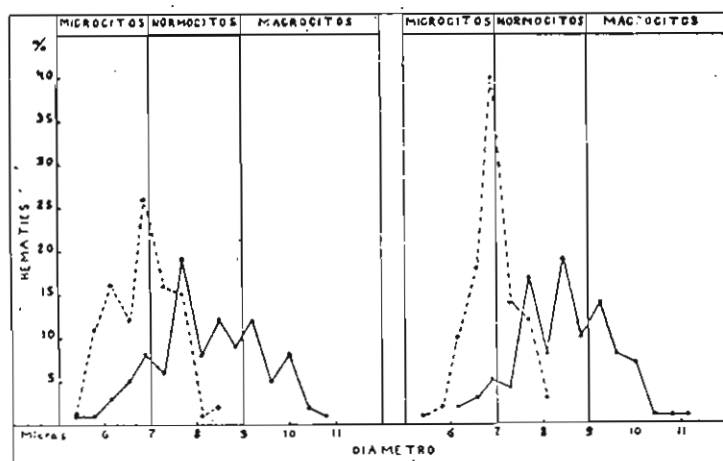


Figura 26

Diámetro de los hematíes portadores de la *B. bacilliformis* (curvas de líneas interrumpidas) comparado con el diámetro de los hematíes no parasitados (curvas de líneas continuas) en los Casos 7 y 32 (este último observado en el último día de parasitismo global).

Notar la mayor frecuencia de parasitismo en los microcitos y normocitos, en relación con los macrocitos.

ACTIVIDAD HEMATOPOYÉTICA

El estudio integral de todo proceso anémico requiere la consideración de la respuesta medular al estímulo que representa la disminución de hematíes y hemoglobina circulante. Tal investigación es esencial, tanto para el conocimiento del mecanismo patogénico de la anemia, como para la institución de una terapéutica racional.

Numerosas investigaciones han demostrado que el grado de actividad medular está reflejado en la presencia de formas jóvenes de hematíes en la sangre circulante, y entre estas es el *reticulocito*, o sea el hematíe inmaduro que presenta un reticulado o punteado basófilo con coloraciones especiales (azul de

eresil brillante), el que tiene mayor importancia. La investigación cuantitativa de estas células constituye un índice de la respuesta compensadora del tejido hematopoyético ante el estímulo de la anemia, y un elevado número de reticulocitos circulantes indica un estado de hiperplasia e hiperactividad medular.

Normalmente en la sangre circulante es escaso el número de reticulocitos. En nuestros 100 sujetos normales sólo un

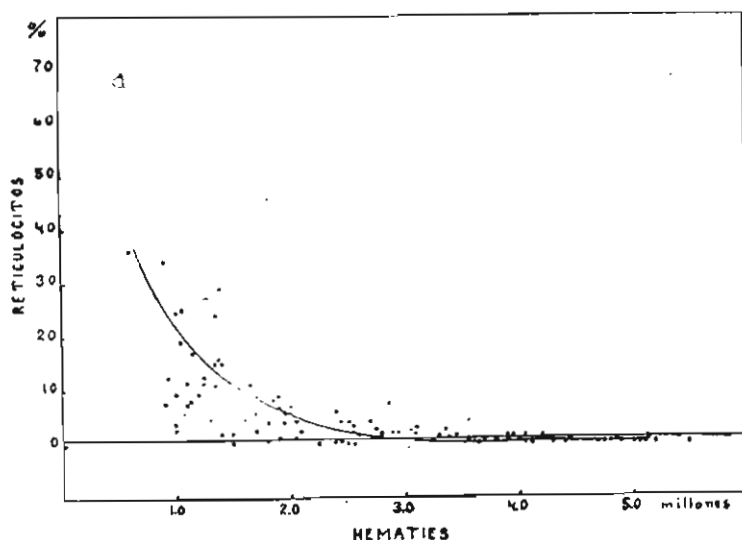


Figura 27

Número de reticulocitos por cada 100 hemáties en relación con el grado de anemia. 106 observaciones en la Enf. de Carrión.

Cada punto corresponde a una observación; la línea transversal al valor medio normal.

20 % presentaron estos hemáties, siendo el valor medio 0.4 ± 0.03 por ciento, con el límite máximo de 1 por ciento, o sea un hematíe reticulado por cada 100 hemáties. Es también importante, para fines comparativos, el cálculo del número absoluto de estos hemáties por mm^3 . El promedio normal fué $20,500 \pm 1,296$ con un límite variación máxima de 40,000.

De las 106 observaciones que hemos hecho en los casos de Enfermedad de Carrión, a diversos grados de anemia, hemos encontrado hemáties reticulados en un 83 % (Cuadro 40), siendo el promedio en los casos positivos 7.9 ± 0.72 reticulocitos por 100 hemáties, cifra muy por encima del límite de variación normal. Las variaciones encontradas fueron marcadas: de

0 a 68.6 %. La cifra promedio del número absoluto de hematies reticulados fué 109,100 \pm 6,680, o sea también por encima del valor normal, siendo el valor más alto 554,800 hematies.

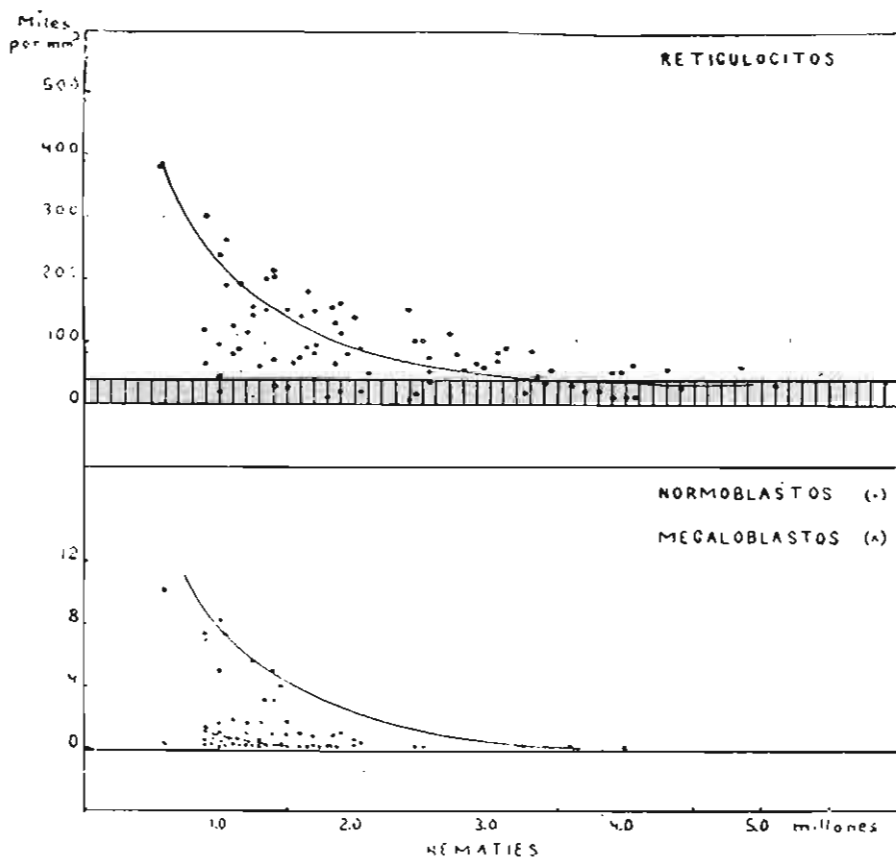


Figura 28

Número de reticulocitos, normoblastos y megaloblastos (en miles por mm³) en la sangre circulante y en relación con el grado de anemia. 105 observaciones en la Enf. de Carrión.

Normoblastos y megaloblastos fueron hallados sólo en el 50.5 y 15.2 % de las observaciones respectivamente.

La zona rayada corresponde a los límites de variación normal en número de reticulocitos.

Es importante relacionar la actividad reticulocitaria con el grado de anemia, y tal estudio lo hemos hecho en el Cuadro 41, y gráficamente en la Figura 27. Es evidente de este estudio que la reticulocitosis fué un carácter constante, aunque

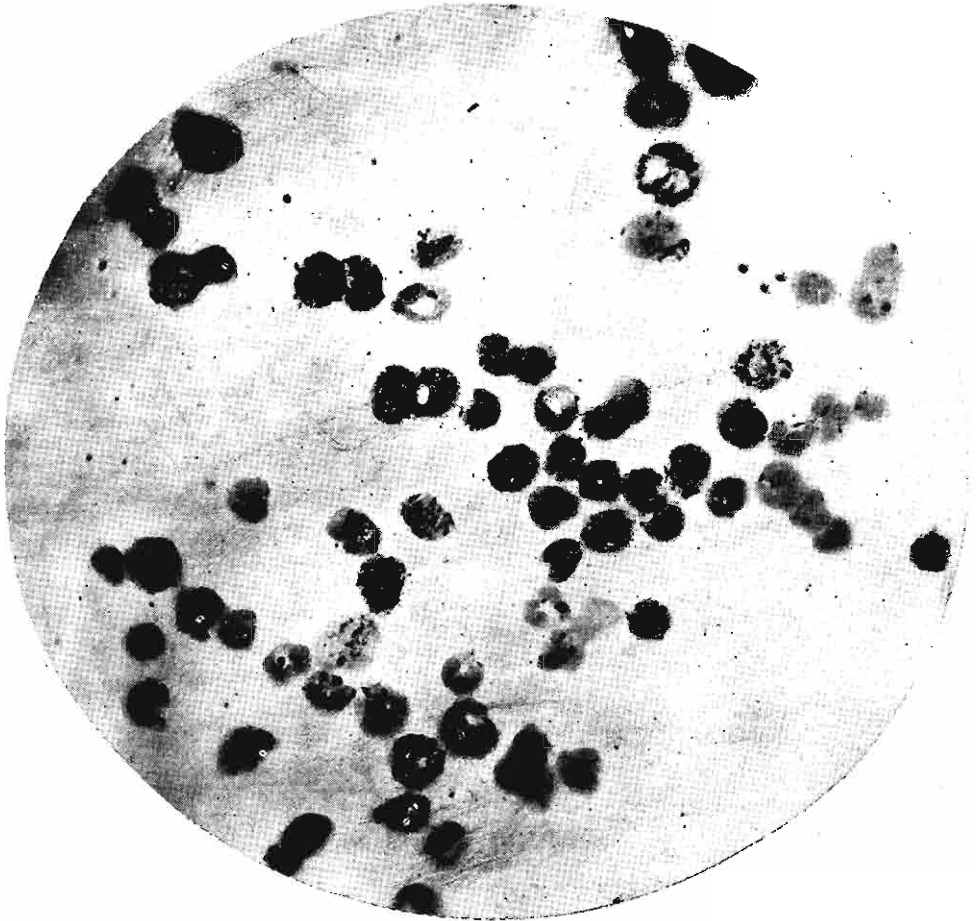


Figura 29

Hematíes reticulados en la sangre circulante (Microfotografía—Caso 14; Coloración Azul de Cresil Brill).

de variable intensidad, en todos los casos de anemia severa. De las 59 observaciones hechas en casos con menos de 2.00 millones de hematíes por mm^3 , sólo una fué negativa. Por encima de esta concentración de hematíes por mm^3 , la reticulocitosis fué disminuyendo en frecuencia e intensidad, aunque sólo después de los 4.50 millones por mm^3 hubo un mayor porcentaje de casos negativos. La representación gráfica de la reticulocitosis en relación con la numeración de hematíes (Figuras 27 y 28) indica que dicha relación puede ser representada por una línea curva que desciende rápidamente para entrar a la zona de variación normal entre los 3.00 y 4.00 millones de eritrocitos por mm^3 . Se puede pues afirmar que en la anemia carriónica el número de reticulocitos en la sangre es inversamente proporcional al número de hematíes por mm^3 .

Es interesante investigar si la actividad reticulocitaria en la Enfermedad de Carrión puede ser considerada como "adecuada" y "normal", o si es menos intensa que la que debe corresponder al estímulo de la anemia. Como base comparativa podemos emplear la llamada "crisis reticulocitaria", que se presenta en la Anemia Perniciosa, después de la administración de extracto hepático, crisis cuyo punto de intensidad máxima está en relación inversa con el grado de anemia antes de iniciado el tratamiento, es decir tanto más elevada cuanto más severa es la anemia. La constancia y uniformidad de esta respuesta reticulocitaria es tan definida que ha permitido a Minot y sus colaboradores (161), (162), y a Bethell y otros (163), (164), establecer fórmulas que predicen el máximo porcentaje de reticulocitos que debe observarse en el tratamiento hepático.

En la Figura 30, hemos representado la curva reticulocitaria a diversos grados de anemia en la Enfermedad de Carrión, curva que ha sido calculada sobre la base de todas las observaciones, y como comparación hemos incluido la curva correspondiente a la Anemia Perniciosa bajo tratamiento hepático, y la observada en la Anemia Hipocrómica con terapéutica de Fe (165). Puede observarse en esta Figura que la curva reticulocitaria es menos elevada en la Enfermedad de Carrión, comparada con las obtenidas en los dos procesos mencionados. Este hecho da la impresión de que la actividad reticulocitaria es menos intensa en la anemia carriónica, y que la médula ósea no responde adecuadamente, pero es preciso tomar en cuenta la duración de la actividad reticulocitaria. En la Anemia Perniciosa la "crisis reticulocitaria" dura de diez a quince días (162); y después de este período el número de

reticulocitos vuelve a su nivel normal, e igual fenómeno, aunque menos definido, se ha notado en la "crisis reticulocitaria" que provoca la administración de Fe en las anemias hipocrómicas. En cambio, en la Enfermedad de Carrión la actividad reticulocitaria persiste durante varias semanas, (Figuras 45 y 47 y Cuadro 33), lo que indica que la masa total de reticulocitos es más elevada en la Enfermedad de Carrión.

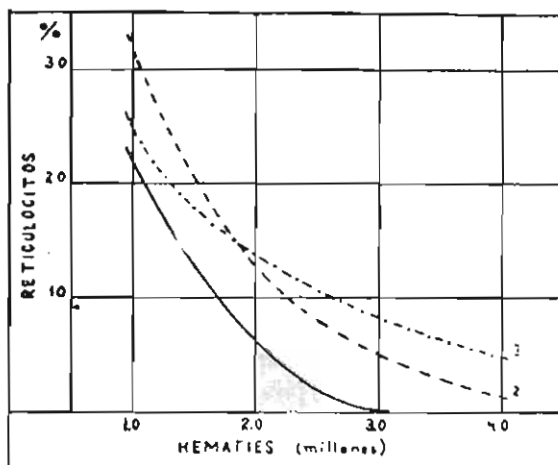


Figura 30

Curva promedio de reticulocitosis (número de reticulocitos por cada 100 hematies) en relación con el grado de anemia: en la Enf. de Carrión (Línea curva continua) comparada con la observada después de la administración de hígado en la Anemia Perniciosa (Curva 2) y de Fe en la Anemia Hipocrómica (Curva 3).

(Estas últimas curvas han sido copiadas de Minot y Heath) (165).

Los datos que acabamos de presentar indican que en la mayoría de los casos de Enfermedad de Carrión la médula ósea es hiperactiva, y que esta mayor actividad es tanto más intensa cuanto más severa es la anemia, pudiendo por lo tanto clasificarse esta como *regenerativa*, sin evidencia de aplasia medular. Sin embargo, el estudio de las Figuras 27 y 28 indica que hay variaciones marcadas en la actividad medular, y que en algunos casos, aún con anemia severa, la reticulocitosis es muy moderada indicando una pobre respuesta hematopoyética. La dilucidación de los factores que puedan condicionar esta infrecuente y defectuosa reacción amedular no es tarea fácil, pues siendo la Enfermedad de Carrión esencialmente un

proceso infeccioso, es posible que influencie dicha actividad la intensidad y duración de la infección, la carencia o abundancia de los elementos necesarios para la formación de glóbulos y hemoglobina, la presencia o ausencia de infecciones secundarias, y, finalmente, los factores de orden individual en cada caso. El hecho de que la reticulocitosis sea por lo general más activa precisamente en el período en el que a la ane-

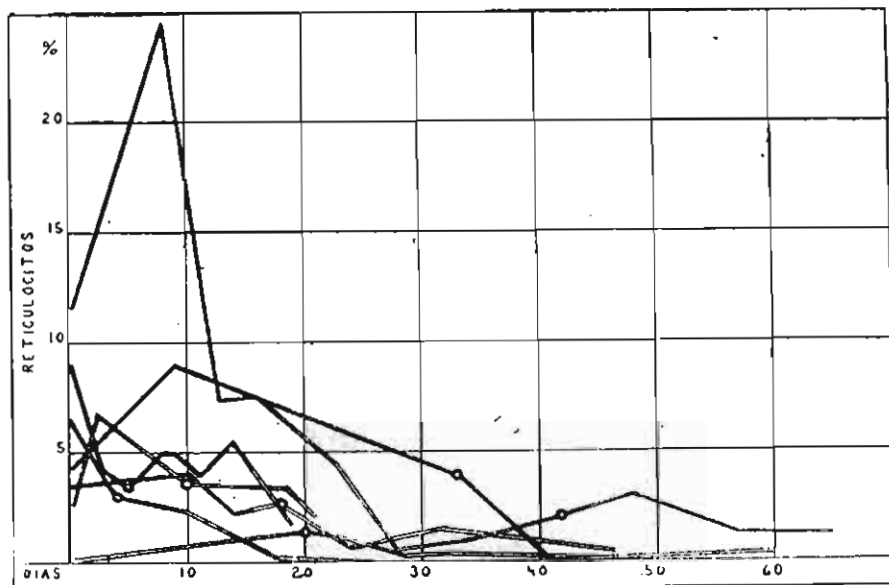


Figura 31

Curvas de reticulocitosis (por ciento de hematíes reticulados) observadas en siete casos de Enf. de Carrión.

La parte negra y sólida de las líneas corresponden a períodos en los que también se observó la presencia de la *B. bacilliformis* en los hematíes, y la línea doble a la ausencia de parasitismo globular.

Los círculos en las curvas corresponden al momento en que se observó la 'crisis hemática' en cada caso.

Notar la falta de relación entre el grado de reticulocitosis y la presencia o ausencia de parasitismo globular; y la ocurrencia de la 'crisis hemática', en algunos casos, antes de la cesación del parasitismo.

mia se agregan con mayor intensidad los factores de infección y toxemia, impide afirmar, de una manera general, que la infección verrucosa *per se* inhibe constante y totalmente la actividad medular, pero en cambio no es ilógico suponer que en determinado caso puede ejercer dicha influencia con mayor efectividad que en otros. En uno de los casos estudiados desde un período inicial de la anemia (Figura 45), la reticulocitosis

fué sólo evidente cuando la pirexia desapareció, a pesar de que el número de hematíes por mm³ había previamente descendido a una cifra inferior a 2.00 millones de hematíes por mm³, sugiriendo que en este caso la infección verrucosa *per se* tuvo una influencia inhibitoria sobre la eritropoyesis.

Lo que si aparece evidente en nuestros estudios es la falta de relación entre la intensidad del parasitismo de los hematíes circulantes y el grado de reticulosis; este fué en algunos

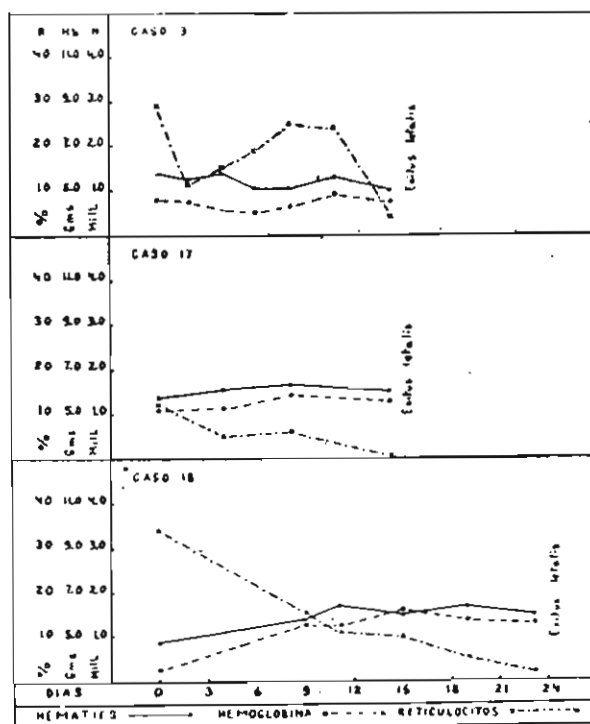


Figura 32

Disminución en la actividad reticulocitaria observada en los Casos 3, 17 y 18 poco antes del desenlace fatal.

(R = reticulocitos en % de hematíes; H = hematíes en millones por mm³ y Hb = hemoglobina en gramos por 100 cc).

casos muy poco marcado y sin embargo no se observó el agente causal en los hematíes circulantes; y, en cambio, en otros, con intenso parasitismo la reticulocitosis fué elevada (Véase Cuadro 42). La cesación del parasitismo globular no fué acompañada en caso alguno por un aumento en el número de reticulocitos (Figura 31).

CUADRO 40
**NUMERO DE RETICULOCITOS, NORMOBLASTOS Y MEGALOBLASTOS
 EN LA ENFERMEDAD DE CARRION**
 (106 observaciones)

	Media + E. P.	Desv. standard + E. P.	Coefficiente de variación (%)	Variaciones extremas
Reticulocitos * (%) (No. por mm ³)	7.9 + 0.72 109,100 + 6,680	10.1 + 0.51 92,900 + 4,720	127.8 85.1	0.3 — 68.6 7,170 — 554,800
Normoblastos ** (No. por mm ³)	2,480 + 300	3,220 + 210	129.7	60 — 14,440
Megaloblastos *** (No. por mm ³)	480 + 90	580 + 60	120.8	40 — 1,850

* En 18 observaciones (17 %) no se encontraron reticulocitos. Los resultados consignados en este cuadro corresponden a las 88 observaciones (83 %) restantes.

** En 53 observaciones (50 %) no se encontraron normoblastos. Los resultados consignados en este cuadro corresponden a las 53 observaciones (50 %) restantes.

*** En 90 observaciones (85 %) no se encontraron megaloblastos. Los resultados presentados en este cuadro corresponden a las 16 observaciones (15 %) restantes.

Aunque la presencia de una infección secundaria no significó necesariamente, en nuestros casos, la cesación de la actividad reticulocitaria, en cambio originó, con frecuencia, una progresiva disminución en el número de reticulocitos los que desaparecieron en su totalidad, o casi en su totalidad, en algunos casos, poco antes del desenlace fatal (Figura 32 y Cuadro 34). Obedece este fenómeno a un "agotamiento medular", o a la carencia de los elementos necesarios para la hematopoyesis, o es simplemente un proceso de inhibición en la función hematopoyética?. Aunque una discusión más completa del posible mecanismo o mecanismos patogénicos de la anemia la haremos en un capítulo próximo, puede ahora mencionarse que

en uno de los casos en el que la infección secundaria desapareció, la actividad reticulocitaria, temporalmente disminuída, volvió a ser evidente (Figura 33), lo que sugiere que, a lo menos ocasionalmente, es el último factor el responsable de la menor actividad reticulocitaria.

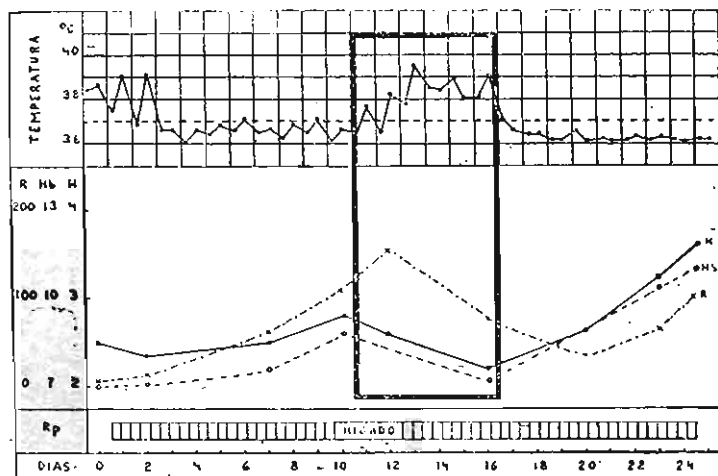


Figura 33

Período temporal de hipo-actividad o inhibición eritropoyética, que interrumpe la curva ascendente regenerativa, asociado a una infección secundaria con hiperpirexia. (Caso 20).

(H = hematíes en millones por mm³; Hb = hemoglobina en gramos por cc y R = reticulocitos en miles por mm³).

Resumiendo las anteriores observaciones puede afirmarse que la anemia carriónica se caracteriza, en la mayoría de los casos, por una intensa actividad medular en respuesta al estímulo de la anemia, actividad que ocasionalmente es poco intensa, probablemente debido a un factor inhibitorio ejercido por el proceso infeccioso de la misma enfermedad, y agravado cuando ésta se encuentra complicada con una infección secundaria; y también influenciada por factores individuales cuya naturaleza es difícil presumir.

Normoblastosis.—La presencia de normoblastos en la sangre circulante en los casos de Enfermedad de Carrión, ha sido observada por casi todos los investigadores. Estos hematíes nucleados corresponden a un mayor grado de inmadurez, comparados con los reticulocitos, en el desarrollo del hematíe y su presencia en el torrente circulatorio indica una mayor y más intensa actividad medular. La normoblastosis es frecuente en

CUADRO 41

NUMERO DE RETICULOCITOS, NORMOBLASTOS Y MEGALOBLASTOS EN LA ENFERMEDAD DE CABRION
EN RELACION CON EL GRADO DE ANEMIA
(106 observaciones)

Hemates (mil. por mm ³)	No. de observa- ciones	RETICULOCITOS						NORMOBLASTOS *				MEGALOBLASTOS		
		% Negativos	Por ciento		No. por mm ³	Coef. de Var. (%)	% Negativos	No. por mm ³		Coef. de var. (%)	% Negativos	No. por mm ³		
			Media + E. P.	Coef. de var. (%)				Media + E. P.	Coef. de var. (%)			Media + E. P.	Coef. de var. (%)	Media + E. P.
0.5—0.99	6	0	30.5 + 6.0	65.2	220,700 + 32,000	48.0	0	5,180 + 1,260	72.4	40.0	330 + 60	42.4		
1.0—1.49	24	0	12.5 + 1.2	69.6	156,250 + 17,100	79.4	4.1	3,540 + 500	102.0	50.0	550 + 110	118.1		
1.5—1.99	19	5.2	5.9 + 0.44	47.2	100,000 + 3,800	24.3	31.6	890 + 300	187.6	94.5	(130) *	—		
2.0—2.49	8	0	3.2 + 0.60	73.0	71,160 + 14,800	75.2	50.0	200	—	100.0	0	—		
2.5—2.99	13	23.0	3.1 + 0.38	54.8	65,100 + 10,800	56.9	92.3	(80) *	—	100.0	0	—		
3.0—3.49	8	0	1.9 + 0.20	42.1	60,000 + 6,200	40.8	62.5	380	—	100.0	0	—		
3.5—3.99	9	22.2	1.3 + 0.52	161.5	48,330 + 1,200	92.3	88.8	(90) *	—	100.0	0	—		
4.0—4.49	8	37.5	0.8 + 0.16	62.5	34,300 + 7,700	63.8	87.5	(80) *	—	100.0	0	—		
4.5—4.99	5	80.0	(1.3) *	—	(63,050) *	—	100.0	0	—	100.0	0	—		
5.0—5.49	6	83.3	(0.6) *	—	(30,600) *	—	100.0	0	—	100.0	0	—		

Los valores promedios en este cuadro corresponden a las observaciones en las cuales la investigación fué positiva.
* Sólo una observación. * Incluidos los normoblastos ortocromáticos y policromáticos.

todo proceso anémico severo, y aún no es incompatible con cierto grado de aplasia medular (94).

En las 105 observaciones hechas en nuestros casos hemos encontrado normoblastos en la sangre circulantes en 53, o sea casi exactamente en el 50 % de las observaciones. Este porcentaje indica que en la anemia carriónica la normoblastosis es menos frecuente que la reticulocitosis.

La apreciación del grado de normoblastosis, puede hacerse adecuadamente calculando el número absoluto de normoblastos por mm³ de sangre. En los casos en que se encontró este hematíe nucleado el promedio fué de 2.48 ± 0.30 miles por mm³, siendo la concentración mínima 0.06 y la máxima 14.44 miles por mm³ (Figura 34).

Relacionando la normoblastosis con el grado de anemia (Cuadro 41 y Figura 28) se aprecia que aquella es más frecuente e intensa durante el período de anemia severa, y presenta, en general, la misma relación inversa con el número de hematíes por mm³ que se observa en la reticulocitosis, aunque quizás no de manera tan definida. En los Casos con menos de 1.00 millón de hematíes por mm³ la normoblastosis fué constante y alcanzó un promedio de 5.18 ± 1.26 miles por mm³; entre 1.00 y 1.49 millones por mm³ un 96 % de los casos exhibieron normoblastosis, pero el promedio fué sólo 3.54 ± 0.50 miles por mm³. Entre 1.50 y 1.99 millones de hematíes la mayoría de los casos mostraron normoblastos en cantidad aún menor como promedio, pero su presencia disminuyó rápidamente a concentraciones más elevadas de hematíes. Es sin embargo interesante observar en la Figura 28, que algunos casos entre 3.00 y 4.00 millones de hematíes por mm³ mostraron algunos normoblastos en la sangre circulante.

Los resultados que acabamos de presentar demuestran que la normoblastosis acompaña a la mayoría de los casos con anemia severa, y que es más intensa en el período en el que la reticulocitosis es también más elevada, indicando así que una mayor actividad medular es posiblemente el factor responsable de la presencia en la sangre circulante de ambas formas inmaduras del eritrocito. En la Figura 35 puede apreciarse que a pesar de que la normoblastosis y la reticulocitosis coexisten en el mismo período de anemia, en realidad no hay relación proporcional cuantitativa entre uno y otro proceso. La concentración máxima de normoblastos puede preceder o seguir al momento en que los reticulocitos alcanzan su valor más elevado (Véase Cuadros 32, 33 y 34), pero en ningún caso he-

mos encontrado normoblastosis moderada o intensa sin un aumento simultáneo, y más elevado en los reticulocitos.

CUADRO 42
INTENSIDAD DEL PARASITISMO GLOBULAR
EN CASOS CON DEFICIENTE REACCION
RETICULOCITARIA

Caso No.	Hematies (mill. por mm ³)	Reticulocitos * (miles por mm ³)	Parasitismo
1	0.87	64	+
13	1.01	96	+++
3	1.02	37	++
8	1.02	23	++++
14	1.09	80	++++
2	1.41	28	++
18	1.47	25	+
17	1.51	0	0
22	1.71	43	0
1	1.79	11	0
31	2.04	20	0
30	2.44	15	+++
26	2.50	0	0

* Límites normales: 0—40 miles por mm³.

En los casos de anemia severa y prolongada, con desenlace fatal, la normoblastosis puede también ser prolongada e intensa, como se aprecia en el Caso 3 (Cuadro 34), en el que también fué interesante observar que la normoblastosis persistió aún después de una disminución considerable en el número de reticulocitos. Igual fenómeno se observó en el Caso 18, lo que parece indicar que la normoblastosis, en referencia con la reticulocitosis, representa un grado más primitivo, y menos fisiológico y ordenado, de un esfuerzo medular por compensar la pérdida de la masa globular circulante.

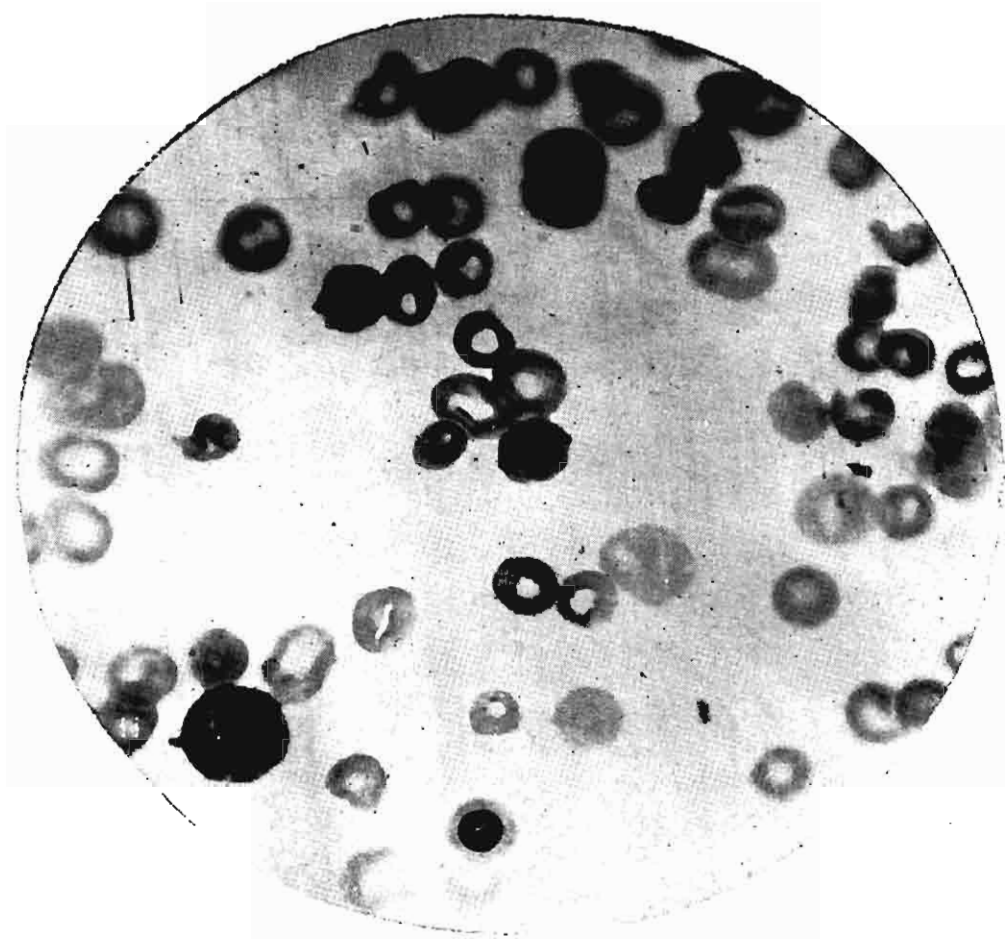


Figura 34

Normoblastos en la sangre circulante. Notar también la presencia de acromía y 'macrocitos fantasmas'.
(Microfotografía—Caso 18)

Megaloblastosis.—La presencia de megaloblastos en la sangre circulante de sujetos con anemia carrionica ha sido considerada (1), (50), como signo de grave pronóstico y como evidencia de un desesperado, pero fútil intento de regeneración globular. En parte esta idea está ligada a las diferentes y discutidas teorías sobre el ciclo evolutivo del eritrocito (166). Para algunos, el megaloblasto constituye un eslabón normal en el desarrollo eritrocítico solamente durante la vida embrionaria y fetal, y su presencia en la médula o torrente circulatorio en la vida adulta significa una perturbación patológica e intensa de

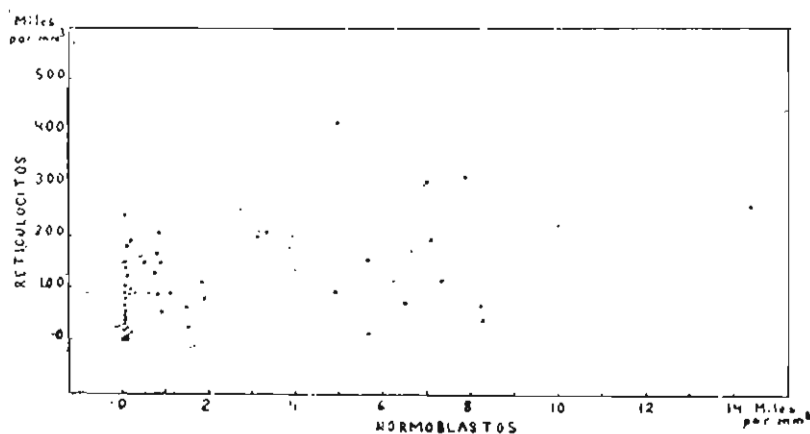


Figura 35

Falta de relación entre el número de reticulocitos y normoblastos (en miles por mm³). 53 observaciones en la Enf. de Carrión.

la eritropoyesis, un retorno al tipo embrionario de este proceso. Mackehenie (36) así interpreta su presencia en la Enfermedad de Carrión, y atribuye su formación a focos eritropoyéticos independientes, medulares o extramedulares. Para otros (167) el megaloblasto es una forma primitiva, pero normal, del hematíe, aún en la edad adulta, y aunque un aumento de estas células en la médula ocurre típicamente en la Anemia Perniciosa (168), proceso, en el que como veremos más adelante, se sospecha que existe una deficiencia en la substancia necesaria para el desarrollo subsecuente del hematíe, también forma parte, aunque en menor número, de la médula de sujetos normales y de casos con anemia de tipo no pernicioso. Isaacs (169), en sus recientes observaciones sobre la fórmula diferencial de las células medulares concluyó que los megaloblastos

blastos constituyen, normalmente, un 3 % de estas células. Young y Osgood (170), en un estudio cualitativo y cuantitativo de la médula ósea de 28 sujetos sanos encontraron un promedio de 1.7 % de megaloblastos, con variaciones entre 0 y 4.2 %; y Arinkin (171) y Holmes y Broun (172) también los han observado en la médula normal, los últimos en la proporción de 5.2 % de todas las células medulares. Pepper y Farley (94) se inclinan a la idea de que el número de megaloblastos en la médula depende más del grado de actividad hematopoyética que de alteraciones cualitativas en la formación del hematíe, y que la presencia de estas células en la sangre circulante significa una actividad medular más intensa y no necesariamente un signo de alteración o perversión de la función hematopoyética.

De los 46 casos de Enfermedad de Carrión estudiados hemos encontrado megaloblastos en la sangre circulante en siete de ellos, o sea en un 15.2 por ciento. Tomando en cuenta el número total de observaciones hechas, o sean 105, la investigación por megaloblastos fué positiva en 16 o sea también en un 15.2 por ciento. De esto se deduce que en la Enfermedad de Carrión la megaloblastosis es mucho menos frecuente, que la reticulocitosis y normoblastosis. El valor medio en las 16 observaciones positivas fué 0.48 ± 0.09 miles de megaloblastos por mm^3 , cifra considerablemente más baja que la correspondiente a los reticulocitos y normoblastos. Con una sola excepción, los casos que mostraron megaloblastosis tenían concentraciones de hematíes por debajo de 1.50 millones por mm^3 (Cuadro 41 y Figura 28). De las 16 observaciones positivas, seis correspondieron al Caso 3 (Cuadro 34), en el que también se encontró una intensa reticulocitosis y normoblastosis, asociación esta también evidente en el resto de los casos, lo que demuestra que la megaloblastosis está siempre acompañada por otros signos de intensa actividad medular.

Las anteriores observaciones nos inclinan a pensar que la presencia de megaloblastos en la sangre circulante, en los casos de Enfermedad de Carrión, corresponde más a una intensa actividad medular que a una perversión de la función hematopoyética.

Dado el grave significado que se le ha atribuido a la presencia de megaloblastos en la sangre circulante en los sujetos con anemia carriónica, es interesante averiguar la evolución de aquellos casos que mostraron estas células. De los siete casos, sólo cinco murieron demostrando que la presencia de es-

tos eritrocitos nucleados en el torrente circulatorio no es necesariamente de carácter fatal.

La presencia de megaloblastos en la Enfermedad de Carrión sugiere también la posible presencia, en el torrente circulatorio, de los hematíes clasificados por algunos como "megalocitos", y que son considerados (166) como derivados directamente del megaloblasto, constituyendo parte de un ciclo evolutivo anormal del eritrocito. Sin embargo, los caracteres morfológicos de los megalocitos no son lo suficientemente definidos, a pesar de las descripciones hechas (173), para poder diferenciarlos con precisión de los simples macrocitos, y por este motivo y también de acuerdo con la clasificación y terminología usada por nosotros, hemos agrupado como macrocitos a todos los hematíes de tamaño mayor que lo normal.

REGENERACIÓN DE HEMATÍES Y HEMOGLOBINA

Demostrada la intensa actividad medular en la anemia carriónica nos toca investigar si aquella se traduce en un aumento efectivo de hematíes y hemoglobina circulantes en casos observados durante un tiempo prolongado. El estudio de algunos de los cuadros ya presentados indica, incuestionablemente, que en los casos no fatales hay un retorno paulatino, pero definido, a una concentración normal de eritrocitos y hemoglobina. Pero cabe preguntarse: ¿es éste proceso regenerativo cuantitativamente normal y adecuado, cuando se aprecia en función del tiempo, o hay evidencia de lentitud patológica en dicho retorno?

Preciso es, para responder a esta lógica pregunta, comparar las curvas regenerativas observadas en algunos casos con las apreciadas en otros procesos hemáticos sometidos a un tratamiento adecuado y "standard". Con tal fin hemos empleado los datos reunidos en el estudio de casos de Anemia Perniciosa y Sprue tratados con extracto hepático en cantidad controlada y suficiente (174). En la Figura 36 hemos representado las curvas globulares correspondientes a los Casos 1, 4, 6, 11 y 15 que recibieron solo tratamiento sintomático y que fueron observados durante un tiempo prolongado en la fase regenerativa hemática, curvas que pueden compararse con aquellas observadas en casos de Anemia Perniciosa y Sprue sometidos a un tratamiento hepático intenso. Puede apreciarse que en los sujetos con anemia carriónica la regeneración de eritrocitos

se compara favorablemente con la observada en aquellos dos procesos, indicando, que en nuestros casos de Enfermedad de Carrión, no complicados, la médula ósea no careció de los elementos necesarios para la formación de los glóbulos rojos, y que el aumento de éstos se efectuó normalmente desde un punto de vista cuantitativo, consideración importante que hay que tener en cuenta para la discusión del mecanismo patogénico de la anemia carriónica.

Es muy posible que el aumento inicial de hematíes se deba a la salida al torrente circulatorio de las formas inmaduras (reticulocitos), tal como se ha demostrado en la Anemia Perniciosa (162), y que la maduración progresiva de estos hematíes en la sangre circulante, fenómeno observado en otros procesos hemáticos (175), contribuya al aumento permanente de los glóbulos rojos.

CUADRO 43
APRECIACION CUANTITATIVA DE LA REGENERACION
DE HEMATIES Y HEMOGLOBINA A DIFERENTES
GRADOS DE ANEMIA EN LA ENF. DE CARRION
(cifras promedios obtenidas en el estudio de 10 casos)

HEMATIES		HEMOGLOBINA	
Casos con: (mill. por mm³)	Aumento por día (No. por mm³)	Casos con:	Aumento por día (gms por 100cc)
0.50 — 1.99	85,000	3.0 — 6.9	0.22
2.00 — 3.99	55,000	7.0 — 9.9	0.15
4.00 — 5.49	40,000	10.0 — 13.9	0.12

Tiene evidente interés la apreciación cuantitativa de la regeneración hemática. Analizando los datos obtenidos en 10 casos, en los que se hicieron observaciones seriadas a diversos grados de regeneración, se obtuvieron los promedios consignados en el Cuadro 43, y que se refieren al número de hematíes por mm³ y a los gramos de hemoglobina por 100 cc regenerados diariamente. Se aprecia en este cuadro que la regeneración de hematíes y hemoglobina es más intensa a grados severos de anemia, y disminuye progresivamente cuando la concentración

globular se aproxima a los valores normales. En algunos casos (N.º 1 y 4—Figura 36), cuando la numeración globular llegó más o menos a los 4.00 millones por mm³ se observó una lentitud o paralización en el alza de la numeración globular, lo que en parte puede posiblemente explicarse porque a este nivel la masa total de glóbulos circulantes ya ha alcanzado su valor normal, pero el proceso de dilución hemática, por exceso de plasma, hace que la numeración por mm³ indique un *aparente* estado de anemia que desaparece, no por una continuación de los procesos regenerativos, sino simplemente por una paulatina desaparición del exceso plasmático (véase capítulo sobre Volumen total de sangre circulante).

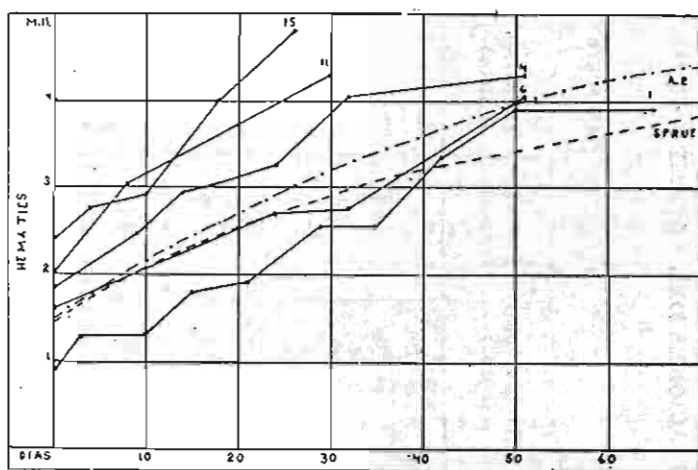


Figura 36

Curvas correspondientes a la concentración de hemáties (millones por mm³) en los Casos 1, 4, 6, 11 y 15, que no recibieron terapia anti-anémica y que fueron observados seriamente durante el período regenerativo, comparadas con las observadas en casos de Anemia Perniciosa y Sprue tratados con extracto hepático.

(Estas últimas curvas obtenidas de Castle, Rhoads, Lawson y Payne) (174).

Las cifras consignadas en el Cuadro 43 pueden ser comparadas con las observadas en casos de Anemia Perniciosa bajo tratamiento hepático. Zervas (176) ha indicado que en los casos de esta enfermedad, con una concentración globular inicial de 1.0 a 1.99 millones de hemáties por mm³, la administración de extracto hepático causa un aumento diario de 60,000 a 76,000 eritrocitos por mm³, y en los casos con una numeración inicial de 2.00 a 3.50 millones la regeneración diaria

CUADRO 44
 APRECIACION CUANTITATIVA DE LA REGENERACION HEMATICA EN LA ENFERMEDAD DE
 CARRION POR MEDIO DE DETERMINACIONES DEL VOLUMEN TOTAL DE SANGRE CIRCULANTE

Caso No.	Días de observa- ción	Hematies (mill. por mm ³)	Hemoglobina (gms %)	Volumen de Sangre				Promedio diario de aumento	
				Sangre total (litros)	Plasma (litros)	Hematies (litros)	Hemoglobina (gms)	Hematies (cc)	Hemoglobina (gms)
1	0	1.32	4.37	5.70	4.78	0.89	249		
	38	3.35	9.35	5.94	4.02	1.88	555	26.0	8.0
4	0	1.83	7.43	6.22	4.93	1.24	462		
	32	4.05	11.53	6.13	3.85	2.25	708	31.6	7.7
15	0	2.41	7.75	4.36	3.25	1.09	338		
	18	4.00	12.24	4.37	2.65	1.09	535	33.3	10.9
18	0	0.90	3.41	4.53	3.94	0.56	154		
	19	1.68	5.80	5.75	4.46	1.26	333	36.8	9.4

fluctúa entre 25,000 y 42,000 hematíes por mm³. La comparación de estas cifras con las que hemos calculado en los casos de Enfermedad de Carrión permite apreciar una regeneración más activa en estos últimos. Es posible que en los casos de Anemia Perniciosa intervengan los mismos factores de dilución plasmática que hemos observado en nuestros casos, y de ahí la lentitud regenerativa a un nivel elevado de concentración globular.

Las cifras de regeneración globular, calculadas por mm³, en la anemia carriónica son también más elevadas que las observadas en casos de Anemia Hipocrómica tratados con hierro (165), substancia esta que origina un retorno paulatino a la normalidad globular en esta anemia.

La apreciación absoluta de la regeneración de hematíes y hemoglobina en la Enfermedad de Carrión puede hacerse más satisfactoriamente por medio de determinaciones seriadas de la masa total de hematíes y hemoglobina circulantes. Tal investigación la hemos hecho en cuatro casos (Cuadro 44). La cantidad total de masa globular regenerada *por día*, en estos casos, fluctuó entre 26.0 y 35.8 centímetros cúbicos, con un promedio de 31.9 cc. Con respecto a la hemoglobina circulante esta mostró un aumento diario de 7.7 a 10.9 gramos, con un promedio de 9.0 gramos. Interesante fué observar una disminución progresiva en el volumen total de plasma circulante en los tres casos (Nos 1, 4 y 15) en los que se apreció una activa regeneración globular.

Es interesante relacionar la producción reticulocitaria, exponente de la actividad de los órganos hematopoyéticos, con el aumento o formación de hemoglobina. Tal estudio se ha hecho en la Figura 37, y, como es lógico suponer, existe una relación evidente entre ambos procesos. A mayor actividad reticulocitaria corresponde un aumento más marcado en la hemoglobina circulante, y, en cambio, en aquellos casos con una pobre reacción de estos hematíes inmaduros la producción de hemoglobina es correspondientemente reducida.

Las observaciones que hemos presentado en los párrafos anteriores se refieren, como hemos ya mencionado, a aquellos casos en los que sin medicación apreciable antianémica, se observó un restablecimiento hemático más o menos paralelo a la mejoría clínica. Junto a estos casos hemos igualmente observado otros en los que a pesar de una intensa actividad medular, evidenciada por la presencia de hematíes inmaduros y nucleados en la sangre circulante, no se efectuó variación apre-

cialable en el número de glóbulos rojos y en la cantidad de hemoglobina circulante, persistiendo un severo estado de anemia hasta el momento del desenlace fatal (Véase Cuadro 34). Esta falta de paralelismo, entre los procesos de actividad medular y la regeneración efectiva de hematíes y hemoglobina, la discutiremos más adelante, pero es conveniente mencionar, a este punto, que el aumento efectivo y final de los hematíes circulantes representa, estrictamente, la relación existente entre los procesos de formación y aquellos de destrucción, y por consiguiente si estos últimos son intensos, como sucede en estos casos, el resultado puede ser el mantenimiento o empeoramiento del estado anémico.

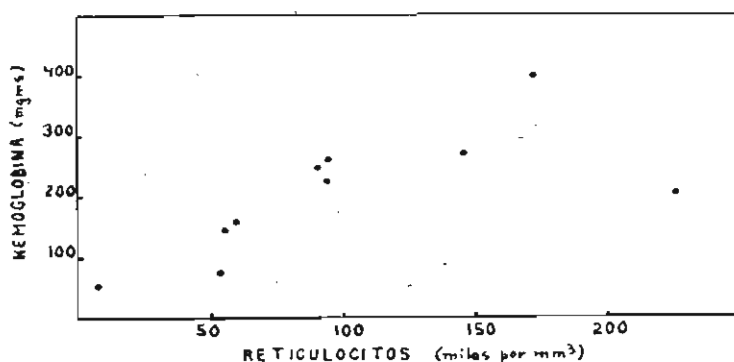


Figura 37

Relación entre el aumento diario de Hemoglobina (mgms. por 100 cc. de sangre) y el número de reticulocitos (miles por mm³.) en nueve casos de Enf. de Carrión, observados durante el período regenerativo.

En resumen, podemos concluir que en aquellos casos de Enfermedad de Carrión en los que sin medicación específica se observó un retorno a la normalidad en la concentración de glóbulos y hemoglobina circulantes, este se efectuó con una intensidad y rapidez que se compara favorablemente con lo observado en casos de Anemia Perniciosa y Sprue bajo tratamiento hepático, hecho de indiscutible importancia para la consideración del probable mecanismo patogénico de la anemia carriónica, pues revela que en estos casos no existió un factor de carencia en los elementos necesarios para la regeneración de eritrocitos y de hemoglobina.

QUIMISMO GÁSTRICO

Desde hace un corto tiempo la investigación de todo estado de anemia demanda la inclusión de observaciones relacio-

nadas con el quimismo gástrico. Es interesante revisar, brevemente, las diferentes observaciones que han llevado al conocimiento de la relación que existe entre procesos de aparente independencia, tanto desde un punto de vista anatómico como funcional.

La observación original de Flint (177), quién en 1860 llamó la atención sobre las lesiones de la mucosa gástrica y las alteraciones digestivas en la Anemia Perniciosa, y las numerosas investigaciones llevadas a cabo en los últimos años (178), (179), (180), (181), (182), han demostrado, irrefutablemente, que en esta enfermedad la aquilia gástrica es una alteración constante y de significado diagnóstico. Castle y sus colaboradores (132), en años recientes, han señalado el significado patogénico de esta alteración gástrica, sobre la que nos extendiremos en otro capítulo. Estudios, también recientes, han demostrado que la aclorhidria persiste aún después de la administración de histamina, poderoso estimulante secretor de la mucosa gástrica (182), (183), (184), (185), y que también está acompañada por una disminución o ausencia de los fermentos digestivos del estómago.

La frecuente presencia de aclorhidria e hipoclorhidria en otros procesos anémicos, caracterizados por macrocitosis o hipocromía, ha sido demostrada e interpretada como una alteración de importancia patológica y de significado terapéutico. Así Castle y sus colaboradores (174) en investigaciones realizadas en 65 casos de Sprue encontraron aclorhidria en 20 de ellos y verdadera aquilia en otros 12 casos. La anemia macrocítica de la Pelagra está frecuentemente asociada a una aquilia gástrica (186), e idéntica alteración existe en muchos casos de Anemia Macroscítica del Embarazo (187). En la anemia macrocítica asociada con la infección por el *Diphyllobothrium Latum* la aclorhidria es extremadamente frecuente. En las anemias de tipo hipocrómico la aclorhidria e hipoclorhidria son frecuentes y tienen carácter diagnóstico y patogénico. Han sido también evidenciadas en la Anemia Hipocrómica del Embarazo (187), y Wintrobe y Beebe (188) han mencionado, en una reciente monografía, que en la Anemia Idiopática Hipocrómica no encontraron secreción de HCl, después de la administración de una comida de prueba, en el 84 % de los casos. Fouts, Helmer y Zerfas (189), en un estudio integral de diversos procesos anémicos no pertenecientes al grupo pernicioso, encontraron en una gran mayoría disminución de la función secretora gástrica, con cierta relación proporcional entre el grado de anemia y la severidad de dicha alteración, siendo esto más evidente en casos de anemia severa.

Los recientes estudios de Manrique (190) en la Enfermedad de Carrión han demostrado que en un apreciable número de casos existe un estado de hipoclorhidria y de aclorhidria pero no se ha estudiado la respuesta secretora de la mucosa gástrica a la inyección de histamina, investigación que tiene valor en la diferenciación entre la llamada "falsa" y la "verdadera" aquilia, esta última persistente aún después de la administración de dicha substancia.

Hemos investigado la función secretora gástrica en la Enfermedad de Carrión en 24 observaciones hechas en casos con diferentes grados de anemia. La técnica empleada ha sido la

ANÁLISIS DE JUGO GÁSTRICO EN LA ENFERMEDAD DE CARRION
(Antes y después de la ingestión de 50 cc de alcohol al 7 %)
(17 observaciones)

Caso No.	Hemáties (mill. por mm ³)	Muestra en Ayunas						Muestra 20' después de alcohol			Muestra 40' después de alcohol		
		Cantidad (cc)	Acido láctico	Pepsinogeno	Pepsina	HCl libre N - NaOH 10	Acidez Total N - NaOH 10	HCl libre N - NaOH 10	Acidez Total N - NaOH 10	HCl libre N - NaOH 10	Acidez Total N - NaOH 10		
1	1.29	23	0	+	+	0	10	0	4	0	5		
1	1.32	7	0	+	-	0	12	0	12	0	16		
1	1.88	94	0	+	0	0	10	0	6	0	8		
1*	3.87	11	0	+	-	0	5	20	36	20	38		
3	1.42	35	0	++	++	0	9	20	28	18	28		
4	1.83	12	0	+	-	0	10	0	8	0	12		
5	1.34	36	0	+	+	0	12	20	26	20	32		
6	2.04	33	+	+	+	0	6	0	9	0	12		
8	1.02	34	0	+	+	0	12	0	6	0	7		
11	2.02	36	0	+	+	0	8	22	30	34	50		
12	3.43	42	0	+	+	0	6	0	5	0	7		
25	1.18	50	0	+	+	0	20	16	26	18	28		
27	0.62	20	0	+	+	0	32	8	18	6	20		
28	3.08	32	0	+	+	0	7	0	4	0	6		
30	2.44	33	0	+	+	0	7	13	20	20	30		
39*	4.40	35	0	+	+	0	24	34	44	48	52		
44*	3.35	97	0	+	+	0	17	12	33	10	22		

* En fase eruptiva.

lones de hematíes por mm^3 y 5.49 gramos de hemoglobina por 100 cc. En este caso también comprobamos la presencia de aclorhidria. El significado de este hallazgo no requiere mayor discusión puesto que la investigación fué negativa en el resto de los casos.

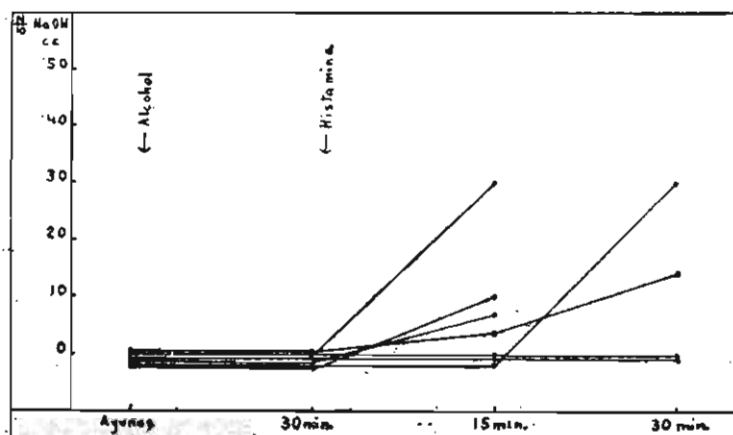


Figura 39

Cantidad de HCl libre (en cc. N/10 NaOH) en el jugo gástrico: en la muestra residual y 30 minutos después de la ingestión de 50 cc. de alcohol al 7 %; y 15 y 30 minutos después de la inyección subcutánea de 0.5 cc. de Fosf. de Histamina (1:1,000).

7 observaciones en la Enf. de Carrión.

Son interesantes los resultados obtenidos en el dosaje de HCl libre. De las 24 observaciones sólo una (Véase Figuras 38 y 39) reveló la presencia de HCl libre en la muestra residual. Esto ocurrió en un caso (N.º 39) estudiado durante la fase eruptiva y con anemia sólo moderada (4.40 millones de hematíes por mm^3). En todos los otros casos la muestra gástrica residual no contenía HCl libre. Bajo el estímulo de la ingestión de alcohol la aclorhidria persistió en 15 de las 24 observaciones o sea en un 62.5% de los casos. En las nueve restantes se demostró la presencia de HCl en las muestras obtenidas 20 y 40 minutos después de la administración de alcohol, pero en siete de ellas la cantidad de este ácido fué decididamente baja, o sea revelando un estado de hipoclorhidria.

No se observó relación alguna entre el grado de anemia y la presencia o ausencia de HCl. Así de los 15 casos en que no se produjo secreción de HCl, aún después de la administración de alcohol, siete correspondieron a una numeración menor a 2.00 millones de hematíes por mm^3 , y los otros ocho a una por

encima de esta cifra. Fué interesante observar que de los cuatro casos estudiados durante la fase eruptiva sólo uno mostró la persistencia de la aclorhidria después de la administración de alcohol.

Histamina, por vía subcutánea, y en la cantidad ya indicada, fué administrada a siete de los casos que mostraron la ausencia de HCl bajo el estímulo del alcohol (Figura 39). En cuatro de estos casos se comprobó la presencia de HCl libre en la muestra gástrica obtenida 15 minutos después de la inyección, y en un caso en la muestra correspondiente a 30 minutos después. Tres de estos cinco casos que respondieron al estímulo de la histamina mostraron una secreción decididamente baja, lo que se evidenció comparando las cifras obtenidas con las que se han observado en individuos normales después de la administración de Histamina (182).

Fué en extremo interesante comprobar que en dos de los siete casos estimulados con Histamina no se produjo secreción de HCl en las muestras obtenidas 15 y 30 minutos después de la inyección. Esta ausencia de HCl asociada a la falta de pepsina, también comprobada en estos casos, reveló la presencia de un estado de *aquilia* "verdadera" en estos dos casos. El evidente interés de este hallazgo demanda una breve consideración de los dos casos. Una de las observaciones fué hecha en el Caso 21, en un período inicial de la anemización, con una cifra de eritrocitos de 4.89 millones por mm³ y 15.33 gramos de Hb por 100 cc. Este caso progresó hasta un desenlace fatal y en la autopsia se comprobó, aparte de la infección verrucosa, la presencia de una tuberculosis generalizada. La otra observación fué hecha en el Caso 38, en plena fase eruptiva, con una numeración de 5.22 millones de hematíes por mm³ y con 12.93 gramos de Hb por 100 cc. La presencia de una *aquilia* "verdadera" en este caso, en la fase eruptiva y después de haber pasado por la fase grave de la enfermedad, indica la persistencia ocasional de las lesiones gástricas responsables de esta disminución en el poder secretor de la mucosa.

La acidez total fué correspondientemente baja en casi todos los casos estudiados, tal como puede apreciarse en el Cuadro 45, siendo esta alteración más evidente en la muestra residual.

Con respecto al pepsinógeno, fermento del que se deriva la pepsina, la investigación fué negativa en dos de las diecinueve observaciones hechas. En el primer caso, la concentración de hematíes fué 3.43 millones por mm³ y en el segundo 4.89 millones. En ambos casos también se comprobó la presencia

CUADRO 46

ANÁLISIS DE JUGO GÁSTRICO EN LA MEDAD DE CARRION

(Antes y después de la ingestión de 50 Jcohol al 7 % y de la administración subcutánea de 0. de histamina)

(7 observaciones)

Caso No.	Hematies (mill por mm ³)	Muestra en Ayunas						Muestra 30' después alcohol			Muestra 15' después histamina		Muestra 30' después histamina	
		Cantidad (cc)	Acido láctico	Pepsinógeno	Pepsina	HCl libre N NaOH 10	Acid HCl libre Total N NaOH 10	Acidez Total N NaOH 10	HCl libre N NaOH 10	Acidez Total N NaOH 10	HCl libre N NaOH 10	Acidez Total N NaOH 10		
20	2.52	—	—	—	—	—	0	7	30	44	0	4		
21	4.89	47	0	0	0	0	4	4	0	5	0	4		
23	1.85	53	0	+++	+	0	4	4	7	20	7	20		
24	2.39	20	0	++	0	0	10	10	4	20	4	20		
31	2.04	15	0	+	0	0	5	5	0	6	0	30		
32	1.96	18	0	—	—	0	4	4	10	32	10	48		
38 *	5.22	48	0	+	0	0	2	2	0	4	0	5		

* En fase empírica.

de aclorhidria, y en el segundo de los mencionados ésta persistió después de la administración de histamina.

La investigación por pepsina en la muestra residual fué hecha en 19 observaciones, revelando la ausencia de este fermento en 11 de ellas o sea en un 58 %. No se comprobó relación alguna entre la ausencia de este fermento y el grado de anemia, pues esta alteración se encontró en un caso con 0.62 millones de hematíes por mm³ y en otro con 5.22 millones. Sin embargo, de una manera general, se observó, con mayor frecuencia, una falta de pepsina en los casos con numeraciones por encima de 2.00 millones por mm³. En 10 de los 11 casos que mostraron falta de este fermento también pudo comprobarse un estado de aclorhidria bajo el estímulo del alcohol, y persistiendo esta alteración, en dos de los casos, aún después de la administración de histamina. Estas observaciones revelan que la ausencia de pepsina está generalmente asociada a un estado de aclorhidria.

Los resultados que acabamos de exponer indican, claramente, que la función secretora gástrica está disminuída en casi todos los casos de Enfermedad de Carrión; y, que ocasionalmente, la aquilia corresponde a un tipo "verdadero". La importancia patogénica y terapéutica de esta alteración será discutida más adelante. Es importante mencionar que Mackehnie (191) ha observado procesos de atrofia en la mucosa gástrica de casos de Enfermedad de Carrión fallecidos durante el estado anémico, lo que sugiere que las alteraciones secretoras que hemos observado tienen una substratum anatómico.

TERAPIA HEPÁTICA

Las observaciones experimentales de Whipple y sus colaboradores (192), (193), en perros hechos anémicos por sangrías repetidas, demostraron la potencia eritropoyética de los extractos hepáticos. La aplicación por Minot y Murphy (194), (195), de estos conocimientos al tratamiento de la Anemia Perniciosa abrió una nueva era en la terapia, antes desesperada y angustiosa, de esta enfermedad, trazando nuevos rumbos en el campo hematológico al indicar el frecuente rol primordial de mecanismo de carencia y deficiencia en la patogenia de las anemias. Los trabajos de Castle y sus colaboradores (196), (197), (198), (199), (200), de Harvard, iniciados en el año 1929, proporcionaron la explicación fisiopatológica del mecanismo anemizante en la Anemia Perniciosa y en otras anemias

macrocíticas, y explicaron el por qué de la acción benéfica de los preparados hepáticos.

Reservando para más tarde una más amplia discusión de la posible importancia que tengan factores hepáticos en la patogenia de la anemia carriónica, es conveniente a este punto presentar las observaciones hechas en algunos casos sometidos a una terapéutica intensa con extracto hepático.

La investigación del valor terapéutico de preparados hepáticos requiere ciertas precauciones fundamentales que han sido tomadas en cuenta en esta investigación: el extracto empleado debe ser de potencia ya conocida; la dosis máxima y suficiente, y, finalmente, debe descartarse la posibilidad de una deficiente absorción.

El Extracto Hepático No. 343 (Eli Lilly Co.,) usado en nuestras investigaciones, es preparado bajo la vigilancia del Comité de Anemia Perniciosa de la Universidad de Harvard, y fué aprobado, en 1923, por el Consejo de Farmacia y Química de la Asociación Médica Americana (201). (°) Seis centímetros cúbicos de este extracto poseen un efecto comparable al que resulta de la ingestión de 1,400 a 2,100 gramos de hígado fresco, conteniendo el producto final hepático necesario para la hematopoyesis, producto de estrecha similitud con la fracción 'G' aislada por Cohn, Minot y sus colaboradores (202), y también el supuesto facto extrínscico (203).

Las observaciones de Minot, Cohn, Murphy y Lawson (204) y de Zervas (205) en el tratamiento de 190 casos de Anemia Perniciosa con este extracto han demostrado su efectividad en producir una intensa actividad medular con regeneración de eritrocitos y hemoglobina.

La administración intramuscular excluye la posibilidad de una deficiente absorción en el canal digestivo, factor que puede estar presente en algunos casos de Verruga. Las ventajas de la administración parenteral de los extractos hepáticos ha sido ya señalada por algunos investigadores (206).

Los efectos de la administración de extracto hepático en la evolución de la anemia de la Enfermedad de Carrión han sido estudiados en seis casos, los que denominaremos A, B, C, D, E y F. La dosis administrada fué de 2 a 5 cc diarios, por vía intramuscular. Los resultados obtenidos en las observaciones diarias, o interdiarias, del número de hematíes por mm^3 , gramos de hemoglobina por 100 cc y número de reticulocitos están consignados en el Cuadro 47, y pueden ser analizados desde varios puntos de vista.

Prevención de la anemia.—En tres de los casos: B, C y F, la administración de extracto hepático fué principiada durante la fase de anemización, y sin embargo no impidió el descenso posterior en la concentración de eritrocitos. Así el Caso B con 3.41 millones de hematíes por mm^3 y 9.79 gramos de Hb por 100 cc, al inicio del tratamiento, falleció 33 días más tar-

(°) Agradecemos al Dr. León G. Zervas y a la Casa Eli Lilly Co., la cortesía de enviarnos directamente este producto.

TERAPIA HEPÁTICA (EXTRACTO DE HIGADO N.º 38-ELI LILLY Co. INCUBADO POR VÍA INTRAVENOSA) EN LA ENFERMEDAD DE CARRION
(6 CASOS)

Días de observación	CASO A					CASO B					CASO C					CASO D					CASO E					CASO F				
	Ce de Extracto	Hematias (mill por mm ³)	Hemoglobi- nos (gms. %)	Batuculos- tos (Miles por mm ³)	Ce de Extracto	Hematias (mill por mm ³)	Hemoglobi- nos (gms. %)	Batuculos- tos (Miles por mm ³)	Ce de Extracto	Hematias (mill por mm ³)	Hemoglobi- nos (gms. %)	Batuculos- tos (Miles por mm ³)	Ce de Extracto	Hematias (mill por mm ³)	Hemoglobi- nos (gms. %)	Batuculos- tos (Miles por mm ³)	Ce de Extracto	Hematias (mill por mm ³)	Hemoglobi- nos (gms. %)	Batuculos- tos (Miles por mm ³)	Ce de extracto	Hematias (mill por mm ³)	Hemoglobi- nos (gms. %)	Batuculos- tos (Miles por mm ³)						
0		426	13.47	0		439	15.22	0		239	8.19	71		1.85	7.33	166.5		2.32	7.65	0		1.96	6.24	78.4						
1		377	12.12	22.6		484	13.90	0		214	42.7	42.7		2.44	8.88	97.6		2.36	7.68	14.2		1.82	6.24	117.4						
2		367	11.17	22.6		329	11.13	28.7		239	5.31	59.9		2.72	10.44	97.9		2.36	7.68	14.2		1.87	6.24	116.9						
3																														
4																														
5																														
6																														
7																														
8																														
9																														
10																														
11																														
12																														
13																														
14																														
15																														
16																														
17																														
18																														
19																														
20																														
21																														
22																														
23																														
24																														
25																														
26																														
27																														
28																														
29																														
30																														
31																														
32																														
33																														
34																														
35																														
36																														
37																														
38																														
39																														

* Suplementado con 3.20 gms de Vitrolo Amoniacal de Hierro por vía oral.

de con 2.01 millones y 6.24 gramos (Figura 40); el examen postmortem, de este sujeto comprobó la existencia de un proceso de tuberculosis miliar asociado a la infección verrucosa, factor que posiblemente tuvo una influencia importante en la ineroxabilidad de la anemización y en la falta de respuesta medular. En el Caso C, la terapéutica hepática fué principiada con una concentración de 2.39 millones de hemáties y 8.19 gramos de Hb, por mm³ y 100 cc respectivamente, y 11 días más tarde aquellas cifras habían descendido a 1.12 millones y 4.55 gramos, iniciándose sólo entonces el ascenso en estas determinaciones. Finalmente en el Caso F las cifras de 1.96 millones de hemáties y 6.24 gramos de Hb al iniciarse el tratamiento, descendieron, seis días más tarde, a 1.18 millones y 4.68 gramos de Hb.

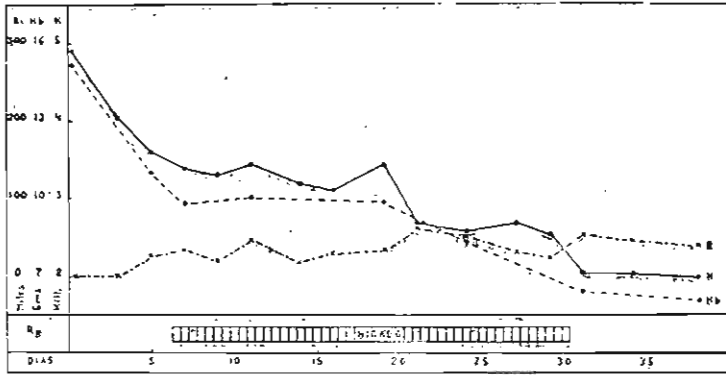


Figura 40

Anemización progresiva y deficiente reacción reticulocitaria en un caso de Enf. de Carrión tratado intensamente con extracto hepático (Caso B). El examen post-mortem reveló la asociación con un proceso de Tuberculosis generalizada.

(H = hemáties en mill. por mm³; Hb = hemoglobina en gms. por 100 cc. y R = reticulocitos en miles por mm³).

Las observaciones que acabamos de presentar indican que la administración de extracto hepático no impidió en estos casos la acentuación de la anemia.

Actividad reticulocitaria.—En un capítulo anterior hemos mencionado que el grado de actividad medular está representado en la sangre circulante por la presencia de hemáties inmaduros (reticulocitos). Hemos indicado igualmente que la administración de extracto hepático en la Anemia Perniciosa produce un aumento en estos hemáties, aumento cuya intensidad está en relación con la efectividad de la acción te-

rapeuta. Tiene pues interés especial en nuestros casos la investigación de la respuesta reticulocitaria a la administración del extracto hepático.

En la Figura 41 hemos representado gráficamente el número de reticulocitos por mm^3 hallado en cada caso, durante el período de la terapia hepática, comparando las cifras obtenidas con las calculadas sobre la base de las observaciones hechas en los casos no tratados con hígado, en los que, como hemos demostrado, ocurre por lo general una intensa reticulocitosis en relación inversa con el número de hematíes por mm^3 . Puede apreciarse en esta Figura que la actividad reticulocitaria en el Caso B fué muy inferior a la calculada, lo que posiblemente se debe, en parte, a la infección tuberculosa asociada. En el Caso C, la actividad reticulocitaria fué ligeramente mayor a la predicha, especialmente en los últimos días de observación. En los Casos A, D y E, el número de reticulocitos por mm^3 fué sensiblemente superior a lo calculado, siendo este hecho más evidente en el Caso F. Es interesante observar que en este último caso, que recibió además Citrato Amoniacal de Hierro en dosis diarias de 3.20 gramos por vía oral, la curva reticulocitaria tuvo bastante similitud a la observada en casos de Anemia Perniciosa tratados con hígado (162).

Regeneración de eritrocitos.—En la Figura 42 hemos representado las variaciones observadas en la concentración de hematíes durante el período de terapia hepática. La iniciación de las curvas corresponde al día en que principió a observarse el aumento de hematíes, excluyéndose el Caso B que ya hemos discutido (Figura 40).

Las curvas observadas han sido comparadas con la que corresponde al promedio regenerativo de los casos no tratados con hígado, y que ya hemos considerado en un capítulo anterior. Esta comparación indica que hay una ligera acentuación regenerativa en algunos de los casos tratados con hígado, siendo esto más evidente en los Casos E, A, D y F. Calculando el promedio diario de regeneración globular en estos casos, encontramos que fué moderadamente mayor al obtenido en los casos sin tratamiento hepático. Así, con una numeración entre 1.00 y 1.99 millones por mm^3 el aumento diario de glóbulos tuvo un promedio de 92,000 hematíes por mm^3 en el grupo tratado con hígado, comparado con 85,000 en el grupo sin tratamiento. Entre 2.00 y 2.99 millones por mm^3 el valor medio por día fué de 76,000 hematíes por mm^3 , cifra superior a la de 55,000 observada en los casos que no recibieron la terapéutica que discutimos. Es interesante mencionar que estas cifras

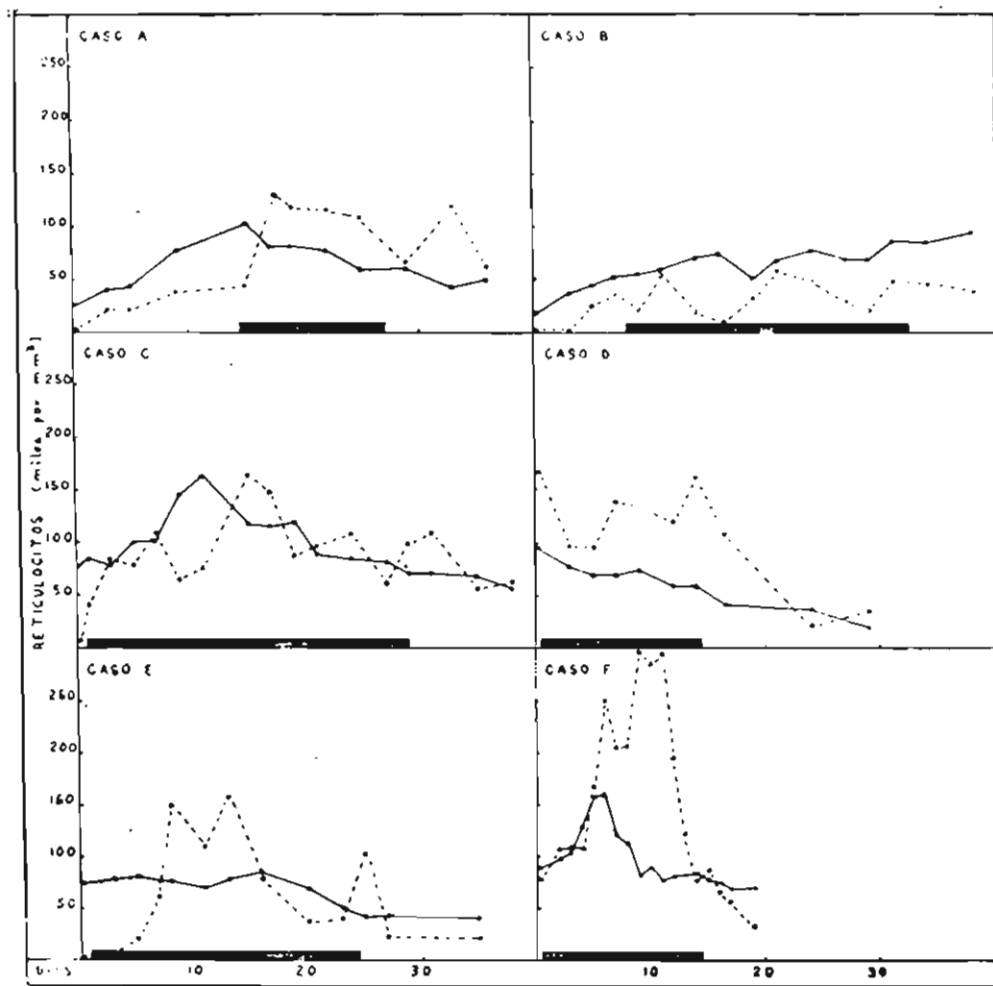


Figura 41

Grado de reticulocitosis en seis casos de Enf. de Carrión tratados intensamente con extracto hepático.

Las líneas interrumpidas corresponden al número de reticulocitos (en miles por mm³) observado; las líneas continuas al número de reticulocitos que debe encontrarse (calculados en relación con el grado de anemia y sobre la base de las investigaciones hechas en casos no tratados); y las líneas gruesas negras al período de terapia hepática.

El Caso F recibió además Citrato de Hierro Amónico, por vía oral, y en dosis diarias de 3.2 gramos.

son más elevadas que las encontradas por Zerfas (205) en los casos de Anemia Perniciosa tratados con el mismo extracto.

En el Caso F que recibió hierro como terapéutica adicional a la hepática, la regeneración de hematíes fué especialmente intensa, presentando un promedio de aumento diario de cerca de 170,000 hematíes por mm^3 .

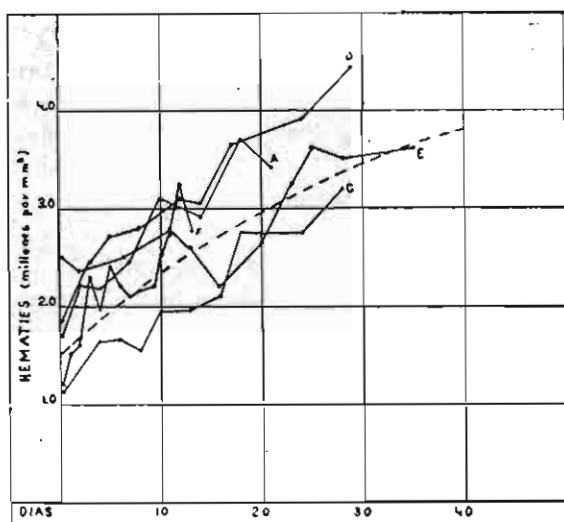


Figura 42

Concentración de hematíes (en millones por mm^3) en cinco casos de Enf. de Carrión observados durante un período de intensa terapia con extracto hepático (Caso F recibió adicionalmente Citrato de Hierro amoniacal, por vía oral y en dosis diarias de 3.2 gramos).

La línea curva interrumpida corresponde al promedio regenerativo observado en los casos no tratados.

Regeneración de hemoglobina.—El promedio diario de aumento de hemoglobina en estos casos ha sido igualmente comparado con el observado en los sujetos que no recibieron tratamiento hepático. Con excepción del Caso C en el que el aumento de hemoglobina fué exactamente igual al calculado, la regeneración fué moderadamente más activa en el grupo con tratamiento hepático. Entre 3.0 y 6.9 gramos de hemoglobina por 100 cc el promedio de aumento diario fué 0.25 gramos por 100 cc comparado con el de 0.22 gramos en los casos sin hígado; entre 7.0 y 9.9 gramos por 100 cc el aumento diario fué 0.20 gramos, cifra más alta que la de control: 0.15 gramos en el grupo no tratado.

Es interesante mencionar que el Caso F que recibió hierro por vía oral, además del extracto hepático, mostró el aumento

de Hb más rápido e intenso : 0.56 gramos de Hb por 100 cc y por día.

Volumen globular.—Comparando el volumen medio de los hematíes durante el período de terapia hepática con el observado en los casos no tratados pudo comprobarse una macrocitosis moderadamente más marcada en el primer grupo, especialmente a un nivel severo de anemia. Esta acentuación de la macrocitosis fué más evidente en los casos D, E y F, este último tratado además con hierro, casos que también mostraron una reticulocitosis bastante intensa, lo que sugiere que este aumento de volumen globular está estrechamente relacionado a una mayor actividad de los órganos eritropoyéticos, tal como se ha igualmente observado en los casos que no recibieron medicación antianémica.

Concentración de hemoglobina globular.—No se observaron variaciones apreciables y definidas en la concentración de hemoglobina en los hematíes circulantes de los sujetos tratados con hígado. Sólo se observó una ligera tendencia a una mayor pobreza de hemoglobina en los eritrocitos, con excepción del Caso F en el que la concentración de esa substancia fué ligeramente mayor a la observada en los casos sin tratamiento. El hecho de que este caso recibiera una terapia adicional de hierro añade interés a esta observación.

Recapitulando las observaciones que hemos hecho en estos casos tratados intensamente con extracto hepático, administrado por vía intramuscular, puede afirmarse que esta terapia no tuvo acción preventiva en la acentuación de la anemia, pero en cambio se encontró, en la mayoría de los casos, una moderada acentuación de la actividad reticulocitaria y en la regeneración de hematíes y hemoglobina, comparando los resultados obtenidos con aquellos observados en sujetos no tratados con hígado. Es interesante mencionar, nuevamente, que dichos procesos fueron más acentuados y favorables en el caso que recibió hierro como terapia adicional, y que en cambio el tratamiento fué totalmente inefectivo en un caso en el que el examen postmortem reveló la presencia de una infección tuberculosa asociada.

LEUCOCITOS Y FÓRMULA HEMO-LEUCOCITARIA

Los datos recogidos en la literatura referentes al número de leucocitos y la fórmula hemo-leucocitaria en la Enfermedad de Carrión acusan resultados contradictorios. Mientras que para unos (46), (53) la leucocitosis es el hallazgo cons-

tante, especialmente en los casos graves con anemia intensa, para otros (190) existen estados de leucopenia que pueden, ocasionalmente, persistir durante toda la evolución de la enfermedad. Esta discordancia en las observaciones se debe en gran parte a la dificultad de excluir la influencia de infecciones secundarias, que tan frecuentemente están asociadas al proceso verrucoso. La discusión pues de los resultados obtenidos en nuestros casos, exige una cuidadosa investigación de la existencia de factores ajenos a la enfermedad.

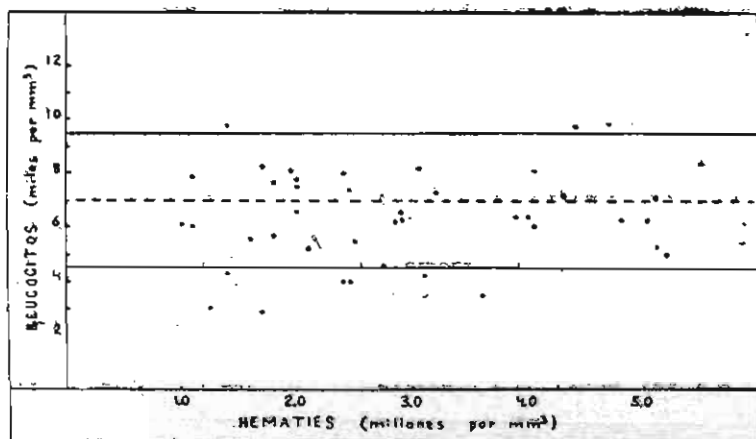


Figura 43

Número de leucocitos (miles por mm^3 .) en relación con el grado de anemia. 42 observaciones hechas en casos de Enf. de Carrión no complicados con una infección secundaria.

Cada punto corresponde a una observación; la zona entre las líneas transversales continuas a los límites de variación normal y la línea transversal interrumpida al valor medio normal.

Número de leucocitos por mm^3 .—De las observaciones que hemos hecho, más de un centenar, a diversos grados de anemia, sólo podemos considerar a 42 como correspondientes, con razonable posibilidad de certeza, a casos en los que no existió una infección secundaria asociada al proceso verrucoso. Hemos también eliminado las observaciones aisladas hechas en algunos casos.

Los resultados obtenidos están consignados en el Cuadro 48 y gráficamente en la Figura 43. El promedio obtenido en las 42 observaciones fué $6,480 \pm 179$ leucocitos por mm^3 , cifra algo más baja que la de $7,060 \pm 92$ obtenida en el grupo de sujetos normales. El grado de variación fué moderadamente

más alto en el grupo de enfermos carrionicos, como lo evidencia el coeficiente variación ligeramente más elevado.

En la Figura 43 puede apreciarse que siete de las 42 observaciones arrojaron cifras de leucocitos por debajo del límite de variación normal o sea correspondiendo a un estado de leucopenia. La cifra mínima encontrada en estos casos fué 2,890 por mm³ y en los seis restantes varió entre 3,040 y 4,290 por mm³. Del total de las observaciones sólo tres acusaron una ligera elevación sobre el límite de variación normal, siendo la concentración máxima 9,920 leucocitos por mm³. El resto de las observaciones correspondieron a concentraciones valoradas como normales.

CUADRO 48

NUMERO DE LEUCOCITOS EN CASOS DE ENFERMEDAD DE CARRION
NO COMPLICADOS CON INFECCION SECUNDARIA

	Media + E. P.	Desv. standard + E. P.	Coef. de Variación %	Variaciones extremas
Leucocitos (N.º por mm ³)	6,520+173	1,660+122	25.4	2,890—9,920

Puede también apreciarse en esta misma figura que en este grupo de casos sin infección secundaria no hubo relación entre el grado de anemia y la concentración de leucocitos, pues esta última presentó igual variación en los casos con más de 4.00 millones de hematíes por mm³, a la observada en los casos con anemia intensa. Las observaciones de leucopenia (siete) correspondieron a concentraciones de hematíes entre 1.26 y 3.60 millones por mm³.

La constancia de los resultados que acabamos de presentar indica la existencia de un número normal de leucocitos en la mayoría de los casos de Enfermedad de Carrion no infectados secundariamente, con el frecuente hallazgo (19 % en nuestra serie) de leucopenias generalmente moderadas, y que no tienen relación definida con determinada fase de la enfermedad y de la anemia, con la salvedad de que no hemos encontrado esta alteración en ninguno de los casos en la fase eruptiva. Una excepción interesante a estas observaciones la hemos encontrado en el Caso 23 (Véase Cuadro 49), en el que desde el inicio de nuestras observaciones a un grado de anemia de 1.85 millones de hematíes por mm³ y continuadas durante un pe-

ríodo de 21 días hasta que la concentración de eritrocitos alcanzó la cifra de 3.90 millones por mm^3 , la leucocitosis fué constante en todas las observaciones, fluctuando entre 10,280 y 15,700 leucocitos por mm^3 . Las diversas investigaciones que se hicieron en este caso para comprobar la posible existencia de una infección secundaria fueron negativas, y el sujeto abandonó el Hospital en aparente buen estado de salud. ¿Existen, ocasionalmente, casos no complicados de Verruga en los que la leucocitosis es un fenómeno constante?. Un mayor número de observaciones es necesario a este respecto.

Es interesante observar en el Cuadro 49 que en el Caso 22 el período inicial de anemización estuvo acompañado por una concentración de leucocitos ligeramente disminuída, pero sin alcanzar los límites de una leucopenia definida.

El Cuadro 49 que contiene los datos recogidos en algunos casos no infectados y observados seriadamente durante el período regenerativo hemático demuestra igualmente que el número de leucocitos por mm^3 no presentó variaciones definidas durante este período, manteniéndose entre límites normales, y con leucopenias ocasionales sin relación con un determinado grado de anemia.

La concentración de leucocitos por mm^3 en los casos complicados con una infección secundaria está representada gráficamente en la Figura 44 (Véase también Cuadros 49 y 50). De las catorce observaciones hechas en sujetos en los que se comprobó, por hemocultivo, una infección paratífica asociada, dos presentaron una leucocitosis intensa y en seis esta fué sólo moderada. Las seis observaciones restantes correspondieron a una concentración normal, siendo 11,400 leucocitos por mm^3 el promedio observado en estos casos. Estos resultados no demuestran una alteración definida correspondiente a la asociación de una infección paratífica: la leucocitosis es moderada en la mayoría de los casos, pero puede ser ocasionalmente intensa o no existir, más frecuente lo último.

De seis observaciones hechas en sujetos en los que se comprobó la existencia de un proceso asociado de Disentería Amebiana, cinco presentaron una concentración normal de leucocitos, y sólo una reveló una leucocitosis considerable, lo que sugiere la ausencia de esta alteración en la mayoría de los casos así complicados. El promedio obtenido en este grupo fué 9,300 leucocitos por mm^3 .

Las investigaciones hechas en enfermos carrionicos complicados con un proceso neumónico comprobaron la existencia,

casi constante, de leucocitosis, siendo 23,700 leucocitos por mm³, la cifra máxima encontrada. El promedio en este grupo fué 15,400 leucocitos por mm³. Finalmente, cuatro de las seis observaciones en los que se comprobó, por examen postmortem, la asociación de un proceso tuberculoso, revelaron una concentración normal de leucocitos por mm³, y las dos restantes correspondieron a una leucocitosis muy moderada. El valor medio obtenido en estos casos fué 8,300 leucocitos por mm³.

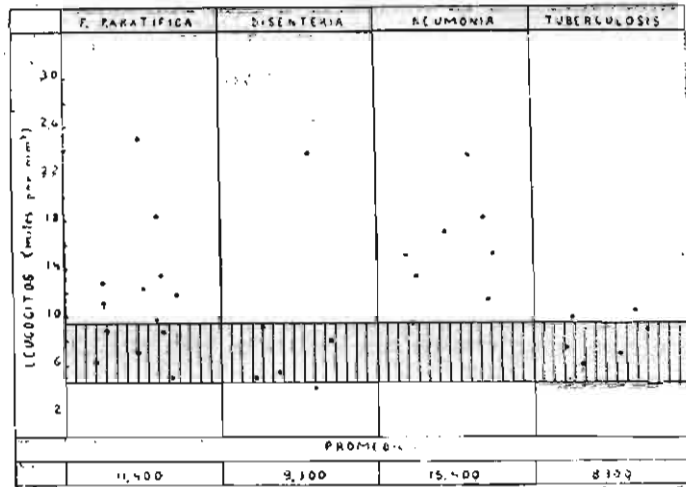


Figura 44

Número de leucocitos (miles por mm³.) en casos de Enf. de Carrión complicados con una infección secundaria. Cada punto corresponde a una observación; la zona rayada a los límites de variación normal.

Fórmula hemo-leucocitaria.—El estudio de la fórmula hemo-leucocitaria en la Enfermedad de Carrión, presenta aspectos de sumo interés relacionados con los procesos de defensa del organismo contra la invasión, rápida y severa, del agente patógeno. Monge (46), en 1910, notó el significado favorable de una monocitosis, y más tarde, este investigador y Weiss (53) afirmaron que esta desviación en la fórmula es el primer signo de la remisión hemática, que, hecho importante, no siempre guarda relación con la mejoría clínica del enfermo.

En nuestros estudios hemos empleado el llamado "Hemograma de Schilling" (60), y antes de entrar a la consideración de los resultados obtenidos es quizás conveniente hacer un breve comentario sobre la importancia de esta investigación.

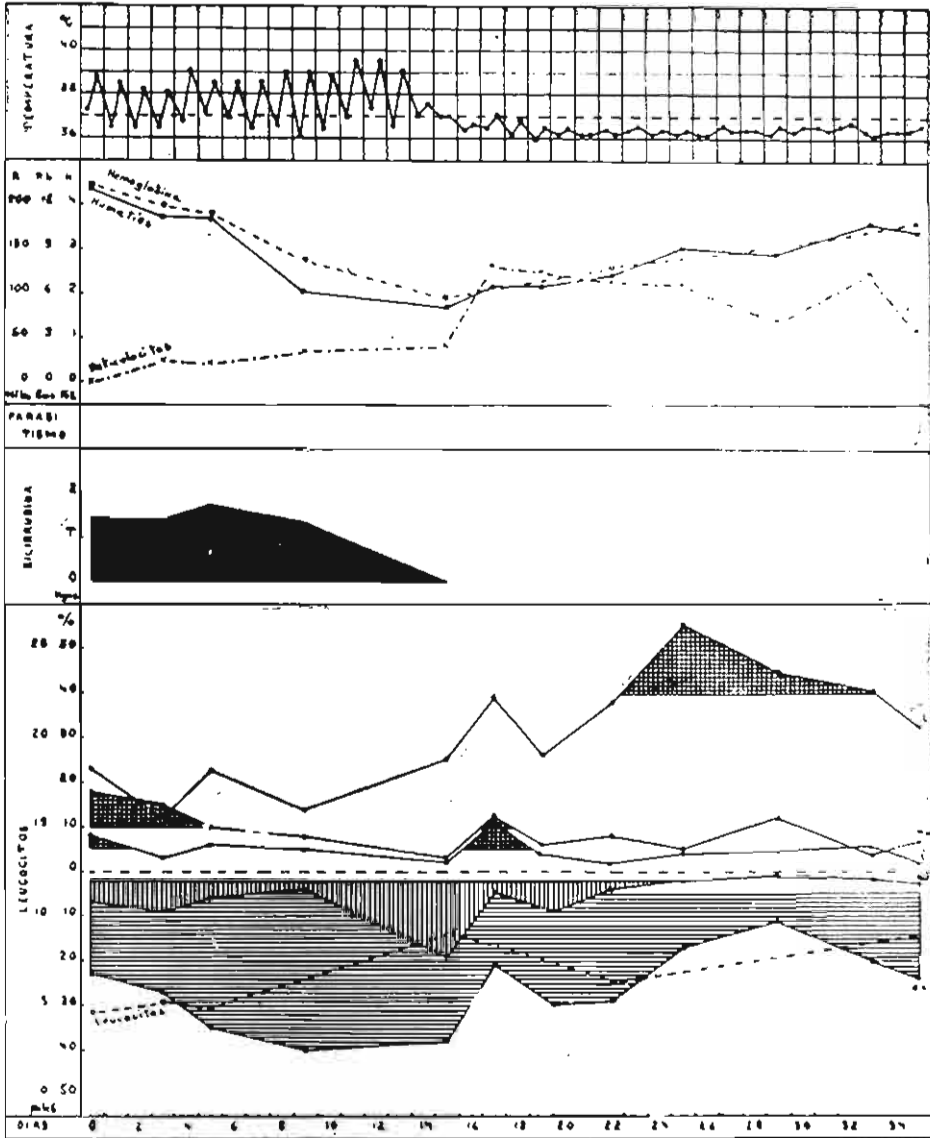





Figura 45

Curva de temperatura y diversas investigaciones hematológicas, incluyendo la fórmula hemo-leucocitaria (hemograma de Schilling) hechas en el Caso 22, observado desde un período inicial de la anemia y durante la regeneración hemática.

(En este diagrama, y en los otros similares, una concentración de linfocitos (L), monocitos (Mo) o eosinófilos (E) más elevada que la normal está indicada por una zona ; de neutrófilos abastados por  y de neutrófilos juveniles o mielocitos por .

(A la vuelta)

- Notar:
- a).—El brusco aumento en los reticulocitos cuando la fiebre desaparece;
 - b).—La cesación de la bilirrubinemia en el momento en que se inicia el ascenso de hematies;
 - c).—La presencia de reacciones 'regenerativa' y 'degenerativa', más intensa la primera durante el período de mayor anemia, y persistiendo la segunda aun con concentraciones elevadas de hematies y con una temperatura normal;
 - d).—La ocurrencia de una 'desviación derecha' en el período inicial de la anemización; y las características de la 'crisis hemática' iniciada por una monocitosis y eosinofilia discreta y seguida por una linfocitosis.

CUADRO 49

FORMULA HEMO-LEUCOCITARIA (SCHILLING), EN RELACION CON OTROS DATOS HEMATOLOGICOS, EN CASOS DE ENFERMEDAD DE CARRION OBSERVADOS SERIADAMENTE DURANTE EL PERIODO REGENERATIVO
(CIFRAS EN CURSIVA REPRESENTAN UN AUMENTO ANORMAL)

Caso No.	Días de observación	Hemáties (mill. por mm ³)	Eritrocitos (En % de hemáties)	Parasitismo	Leucocitos No. por mm ³)	IZQUIERDA				DERECHA				Observaciones
						Neutr. Miocitos	Neutr. Juveniles	Neutr. Segmentados	Neutr. Segmentados	Eosinófilos	Monocitos	Linfocitos	Easófilos	
						(0) %	(0-2) %	(0-5) %	(51-73) %	(0-5) %	(1-9) %	(17-38) %	(0-2) %	
1	0	1.08	11.5	+++	6,000	1	4	20	33	1	7	29	0	Febril desde día 10. Hemocultivo pos.: Parat. B. Pl. vivax. BROTE día 55
	8	0.98	24.6	+++	6,100	1	2	20	49	0	11	18	0	
	13	0.87	7.3	0	25,400	1	6	17	54	1	6	15	0	
	16	1.29	7.6	0	12,800	0	4	12	66	0	4	14	0	
	23	1.32	4.6	0	9,700	1	1	10	70	0	3	15	0	
	28	1.79	0.6	0	8,800	0	2	17	62	0	4	15	0	
	34	1.88	1.0	0	7,400	0	2	13	45	4	3	33	0	
	42	2.54	2.0	0	5,600	0	2	17	22	1	12	46	0	
	48	2.54	3.0	0	7,800	0	0	3	54	0	12	31	0	
	57	3.35	1.3	0	7,500	1	0	16	29	2	52	14	0	
4	65	3.87	1.3	0	7,400	0	2	15	39	0	36	8	0	BROTE día 55
	80	3.91	0.3	0	6,900	0	1	15	47	2	25	10	0	
	0	1.83	3.6	+++	7,700	0	6	23	26	2	4	34	0	
9	2.45	4.0	++	7,400	0	5	8	49	4	1	33	0		
14	2.91	2.0	+	6,300	0	3	13	33	6	3	38	1		
18	3.05	2.6	0	8,500	0	4	16	28	3	8	41	0		
24	3.24	0.6	+++	7,300	0	4	9	30	6	6	44	1		
32	4.05	1.6	0	6,000	0	2	19	18	6	3	52	0		
6	51	4.32	0	7,200	0	0	0	20	30	1	6	42	1	BROTE día 35
	0	2.04	4.3	++	7,500	1	5	3	53	3	4	31	0	
	9	1.58	9.0	++	5,800	1	4	4	55	6	9	22	1	
	33	2.70	4.0	+	4,200	0	2	6	34	7	6	43	2	
	41	2.74	0	0	4,800	0	0	5	25	11	5	53	1	
15	60	4.04	0.3	0	8,100	1	3	4	56	2	1	32	1	Sin complicaciones.
	0	2.41	6.3	0	8,000	0	3	16	43	1	7	30	0	
	4	2.75	3.0	0	4,600	0	0	0	32	2	13	42	0	
	10	2.88	2.3	0	6,500	0	0	7	48	1	11	33	0	
	18	4.00	0.3	0	6,400	0	0	5	37	2	8	48	0	
20	26	4.78	0	6,300	0	1	13	35	1	6	42	0	BROTE día 42	
	0	2.52	0	5,500	0	2	29	47	0	8	14	0		
	20	2.64	1.3	0	—	0	2	20	4	6	41	0		
	23	3.26	1.2	0	8,000	0	2	8	20	1	4	65		0
	25	3.63	2.8	0	—	0	6	12	20	4	6	52		0
	28	3.50	0.6	0	8,000	0	2	22	28	2	4	40		2
	32	3.62	0.6	0	—	0	2	26	24	2	1	41		0
	32	4.80	0	0	6,100	0	5	21	43	2	2	26		1
22	0	4.36	0	4,700	0	7	23	21	8	12	23	0	Sin complicaciones.	
	3	3.77	0.6	5,100	0	3	27	32	3	15	12	2		
	5	3.67	0.8	4,700	0	5	35	20	6	10	23	0		
	9	2.56	1.4	—	0	1	40	28	5	8	14	1		
	15	1.71	2.5	0	8,300	1	19	33	12	2	3	25		0
	17	2.22	6.0	0	—	0	5	21	12	11	12	39		0
	19	2.17	5.6	0	—	0	8	30	26	4	6	26		0
	22	2.44	4.8	0	6,900	0	4	29	19	2	1	38		0
	25	3.11	3.6	0	—	0	2	17	16	4	5	56		0
	27	3.23	3.6	0	—	0	3	20	18	8	10	41		0
	29	2.92	3.4	0	—	0	0	11	26	5	12	45		1
	33	3.68	3.4	0	—	0	2	30	26	6	4	41		1
	34	3.40	1.8	0	8,600	0	3	24	31	2	7	33		0
	28	0	1.85	9.0	+	13,100	0	2	18	26	0	10		44
3		2.44	4.0	+	13,300	0	3	28	24	0	2	31	2	
5		2.72	3.6	+	15,800	0	2	22	26	0	6	44	0	
8		2.81	5.0	+	—	0	2	21	21	0	10	46	0	
9		2.71	5.0	+	12,200	0	1	18	20	0	12	54	0	
12		3.12	4.0	+	10,300	0	5	16	13	0	9	50	2	
14		3.05	5.4	0	—	0	5	25	16	2	10	48	0	
17		3.64	3.6	0	12,800	0	2	17	15	4	5	57	0	
21		3.90	0.6	0	14,200	0	1	26	12	1	3	54	0	
32	0	1.96	4.0	++++	8,100	0	2	16	41	0	9	32	0	Hipertirexia -- Hemocultivo pos. Parat. B. Exitus letalis día 19.
	1	1.83	6.4	++++	—	0	1	31	30	0	1	29	0	
	2	1.64	7.0	++++	—	0	2	25	35	1	2	25	0	
	3	1.44	8.2	++++	—	0	1	16	33	0	19	30	0	
	4	1.26	13.2	++++	—	0	0	10	12	0	2	63	2	
	5	1.18	21.2	++++	—	0	0	35	22	0	3	50	0	
	6	1.53	13.6	++	—	0	0	21	31	0	5	38	0	
	7	1.61	13.2	++	—	0	1	35	15	0	5	33	0	
	8	2.29	13.4	+	—	0	0	24	31	0	6	35	0	
	9	1.96	14.8	+	—	0	1	29	25	0	4	39	0	
	10	2.41	12.8	+	—	0	0	27	22	4	6	40	0	
	11	2.22	8.8	+	—	0	0	28	24	1	6	46	0	
	12	2.10	6.0	0	6,900	0	2	27	28	3	3	37	0	
	13	2.21	3.6	0	—	0	0	2	33	0	7	28	0	
	14	2.22	4.0	0	—	0	0	22	40	2	4	30	0	
	15	2.51	2.8	++	—	0	0	16	35	0	5	18	0	
	16	2.73	2.0	0	—	0	0	37	35	0	3	17	0	
	17	3.26	0.8	0	12,400	0	0	13	21	0	1	20	0	
18	2.74	1.2	0	6,100	4	10	20	12	0	2	24	0		

* Variaciones normales.

En 1904 Arneth (207) llamó la atención sobre el significado de las variaciones en la morfología nuclear de los leucocitos neutrófilos, en relación con la severidad de la infección, y las incidencias de la lucha entre el organismo invadido y el agente invasor. La clasificación propuesta por este investigador adolecía de graves inconvenientes para su utilización práctica, en virtud de la complejidad de las variaciones descritas. Schilling (60), siguiendo los lineamientos generales propuestos por Arneth, introdujo, años más tarde, reformas substanciales e hizo posible la aplicación clínica de aquellos principios. Para Schilling el mantenimiento normal en la sangre circulante de los eritrocitos y leucocitos, en sus diferentes clases, es el resultado del equilibrio existente entre la regeneración fisiológica en la médula, tejido linfoide y sistema reticulo-endotelial, y la destrucción, también fisiológica, de estas células en el bazo y otros tejidos (208).

Bajo el estímulo de una infección ocurre en la sangre una 'desviación izquierda' en la fórmula hemo-leucocitaria, evidenciada por un aumento en los neutrófilos abastados, constituyendo este proceso la llamada 'reacción degenerativa' que indica una leucocitosis defectiva, hallada principalmente en las infecciones severas. Con la continuación del proceso infeccioso la 'desviación izquierda' se acentúa, apareciendo un aumento en las formas inmaduras de los neutrófilos, o sea las formas juveniles y mielocitos. Esto constituye la 'reacción regenerativa', que a menudo está asociada a la persistencia de la 'reacción degenerativa'. Coincidiendo con la iniciación de las alteraciones citadas ocurre, con frecuencia, una disminución en el número de linfocitos.

Las reacciones que acabamos de describir, y que son evidentes en los momentos en que la invasión infecciosa es definida, corresponden a la 'fase de batalla'. Si la infección persiste y el organismo debilita su resistencia la 'desviación izquierda' se acentúa aún más; la 'reacción regenerativa' se hace más intensa, la linfopenia se agrava y en vísperas del desenlace fatal se aprecia, frecuentemente, una invasión de la sangre periférica por formas leucocitarias muy inmaduras. Esto último constituye lo que simbólicamente se ha denominado la 'fase de inundación' o sea la rotura del dique medular, y tiene un grave significado pronóstico.

En cambio, en los casos en los que la resistencia orgánica vence a la infección la 'desviación izquierda' principia a disminuir, y puede ocurrir, bruscamente, un aumento en los monocitos ('fase de defensa'), ocasionalmente precedida por un aumento en los eosinófilos ('aurora de la convalecencia'). Con la mejoría del enfermo se acentúa la 'desviación derecha'; los linfocitos aumentan decididamente en número, con o sin asociación a una monocitosis. Corresponde este período a la 'fase de cura'.

El hemograma así concebido por Schilling representa pues la reacción biológica a la infección, y permite apreciar las incidencias de la lucha entre el organismo invadido y el germen invasor. Tiene su interpretación significado pronóstico, pero es importante mencionar que carece de importancia específica, y, aunque verdadera y fiel desde un punto de vista general, tiene necesariamente, que estar subordinada al estudio integral del proceso infeccioso.

En los Casos 21 y 22, observados desde un período temprano de la enfermedad (Cuadro 49 y Figura 45) ocurrió, coincidiendo con el inicio de la anemización y parasitismo globular, un aumento temporal y moderado de los monocitos, acompañado en uno de ellos por una eosinofilia discreta. Este hecho interesante nos revela una "fase de defensa" temprana,

como primera reacción a la invasión del torrente circulatorio por el agente patógeno, y asociada, en ambos casos, a reacciones degenerativas y regenerativas, intensas y moderadas respectivamente. Con la acentuación clínica de la enfermedad y el progreso de la anemización la "desviación izquierda" se intensificó rápidamente desapareciendo la monocitosis y eosinofilia (Véase Figura 45).

El resto de nuestras investigaciones se refieren a casos estudiados en la fase severa de la anemia, y observados, algunos de ellos, durante todo el período de regeneración hemática.

Para la debida apreciación de las alteraciones observadas en la fórmula hemo-leucocitaria preciso es considerar sólo aquellos casos libres de infecciones secundarias. Los resultados obtenidos en estos sujetos (43 observaciones en total) están consignados en el Cuadro 51 y gráficamente en la Figura 46. En general, con una anemia correspondiente a una concentración de eritrocitos menor a 2.50 millones por mm^3 , la fórmula hemo-leucocitaria está caracterizada por una "desviación izquierda", ocasionada por un decidido aumento en los neutrófilos abastoados, y la aparición de formas juveniles y aún mielocitos, estos últimos en número más escaso. Hay pues en este período de anemia severa una "reacción mixta degenerativa-regenerativa", con marcada disminución en el número de neutrófilos segmentados. No hemos encontrado en este período linfopenia o monopenia definida, aunque en algunos casos el promedio porcentual de linfocitos y monocitos fué menor al valor medio normal.

La presencia de mielocitos en la sangre circulante tiene también interés desde el punto de vista de actividad medular. Se encontraron estas células en 48 de las 106 observaciones hechas (número total de investigaciones en los casos no infectados e infectados secundariamente) o sea en el 45.3 por ciento. De estas 48 observaciones positivas, 13 o sea el 27.0 % correspondieron a casos no asociados a una infección secundaria, y el resto a casos así complicados. La mielocitosis estuvo acompañada por un aumento en la cifra total de leucocitos en el 35.4 por ciento de los casos.

La presencia de mielocitos en la sangre circulante fué mucho más frecuente a grados severos de anemia, aunque ocurrió, ocasionalmente, después de los 3.00 millones de hematíes por mm^3 .

En las 48 observaciones positivas por mielocitos se comprobó la existencia de normoblastosis en el 67 por ciento y de megaloblastosis en el 23 por ciento, lo que indica que una in-

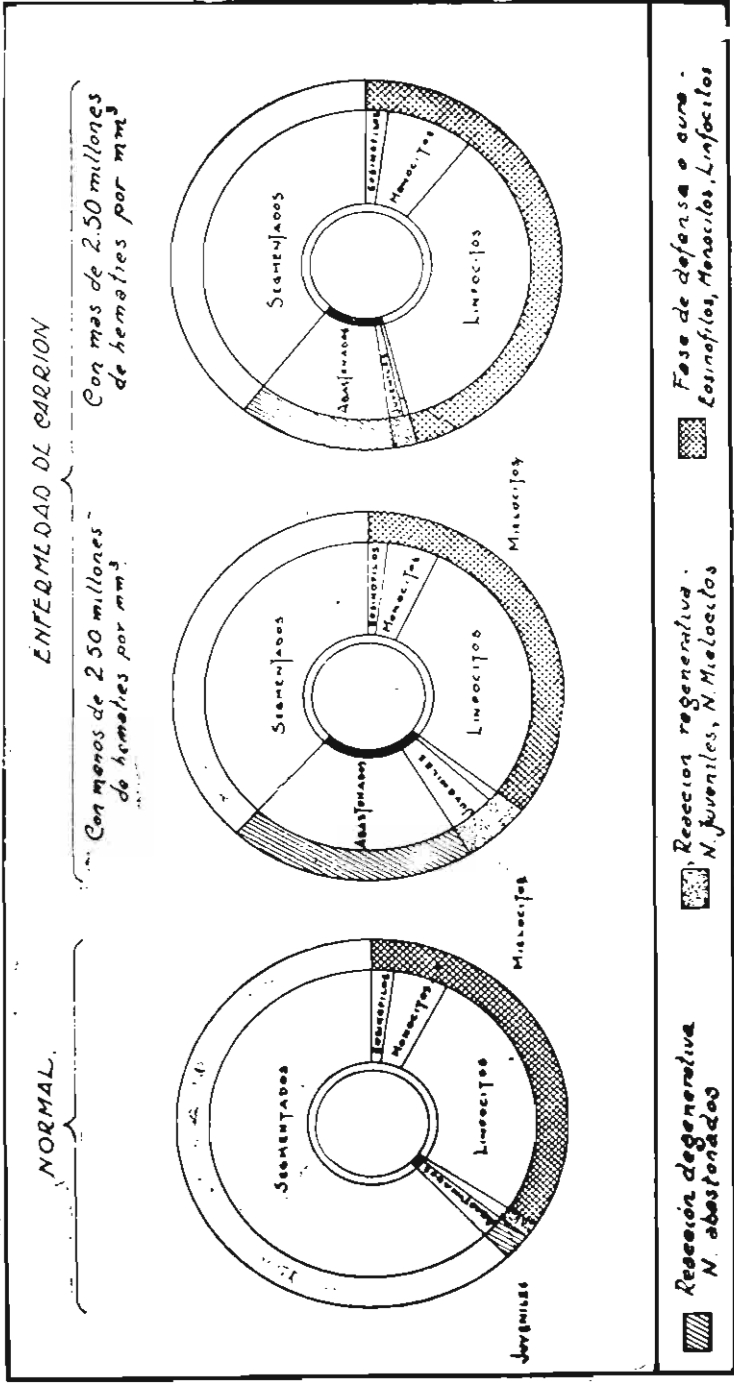


Figura 46

Fórmula hemo-leucocitaria (Hemograma de Schilling) en los casos de Enf. de Carrion, no complicados con una infección secundaria, y divididos en dos grupos según la concentración de hematies por mm³, sea menos o más de 2.50 millones.

Las proporciones porcentuales de los diversos elementos leucocitarios corresponden a los promedios obtenidos en 42 observaciones.

CUADRO 50

FORMULA HEMOLEUCOCITARIA (SCHILLING), EN RELACION CON OTROS DATOS HEMATOLOGICOS, EN CASOS DE ENFERMEDAD DE CARRION, COMPLICADOS CON UNA INFECCION SECUNDARIA
(Cifras en cursiva representan un aumento anormal)

Caso No.	Dias de obseya- cion	Hematis (mill. por mm ³)	Reticulocitos (En % de hematis)	Parasitismo	Leucocitos (No. por mm ³)	IZQUIERDA					DERECHA					OBSERVACIONES					
						Neutr. Mielocitos		Neutr. Juvenculos		Neutr. Abastonados		Neutr. Segmentados		Eosinofilos			Monocitos		Linfocitos		Basofilos
						(0) %	*	(0-2) %		(0-5) %		(51-73) %		(0-5) %			(1-9) %		(17-38) %		(0-2) %
3	0	1.42	20.2	+++++	17,000	3		10	26	28	1	4	24	0	Normonia						
	2	1.25	12.2	+++++	11,300	3		15	24	32	1	6	19	0							
	4	1.40	12.0	+++++	9,300	0		3	25	54	0	2	16	0							
	6	1.05	18.6	+++++	13,400	0		1	11	60	0	5	23	0		Septicemia—Meningitis					
	8	1.04	23.3	+++++	23,700	6		17	23	34	0	1	17	0							
	11	1.33	24.3	+++++	15,300	4		6	20	56	0	1	13	0							
12	13	1.02	3.6	+++	16,000	1		16	30	40	0	3	11	0	Exitus letalis dia 14. <i>Disenteria amebiana</i>						
	0	3.43	1.6	++	23,700	8		57	21	14	0	8	18	0							
	22	2.53	4.0	0	9,100	0		6	14	41	5	6	28	0							
18	0	0.90	23.8	+++++	4,300	3		13	30	27	0	7	22	0	Hiporplexia Hemocultivo pos.: Parat. B. Exitus letalis dia 39.						
	9	1.39	14.7	+++++	8,300	0		3	10	41	0	6	33	0							
	11	1.66	10.8	++++	8,300	0		6	28	42	0	4	38	0							
	15	1.61	9.8	+++	11,900	0		6	28	31	2	3	30	0							
	19	1.68	5.4	++	11,200	1		4	32	38	0	5	20	0							
	24	1.47	1.7	+	13,500	2		4	18	30	0	1	24	1							

* Variaciones normales.

tensa actividad regenerativa medular de la serie blanca, aunque frecuentemente asociada a la misma actividad en la serie roja, puede existir independientemente en un apreciable porcentaje de casos.

En el grupo de casos con más de 2.50 millones de hemáticas por mm³ la fórmula hemo-leucocitaria presentó variaciones importantes (Véase Cuadro 51 y Figura 46). En este período de anemia menos intensa, la "reacción regenerativa" fué mucho menos evidente, observándose una disminución en los neutrófilos juveniles y la casi desaparición de los mielocitos. La "reacción degenerativa" fué también menos marcada, pero es interesante mencionar que esta última reacción persistió aún con concentraciones normales de eritrocitos. A este período correspondió la aparición de la "desviación derecha", indicada por un aumento en los monocitos y linfocitos. La linfocitosis fué más frecuente que la monocitosis en el período ya considerado como de "cura" en la Enfermedad de Carrión, y esto puede comprobarse en el Cuadro 52. En cuatro de las diez observaciones hechas en el período eruptivo se comprobó la presencia de una linfocitosis (sin monocitosis), y en otros dos de una monocitosis (sin linfocitosis). En los cuatro casos restantes el porcentaje de linfocitos y monocitos fué normal. El estudio detenido de la llamada "crisis hemática" ("desviación derecha") tiene aspectos interesantes. En cuatro de los nueve casos observados seriadamente durante el período de regeneración hemática, la "desviación derecha" se inició por el aumento simultáneo de linfocitos y monocitos; en dos por una eosinofilia aislada y en los tres restantes: por una simple monocitosis; una monocitosis aislada, y, en el último de los casos, por un aumento simultáneo de linfocitos, monocitos y eosinófilos. Debe mencionarse que las observaciones hemáticas en estos casos no fueron hechas diariamente, y por lo tanto es posible que las variaciones que acabamos de citar no representen, fielmente, la secuencia inicial de lo que constituye la "crisis hemática".

En la mayoría de los casos, la linfocitosis se desarrolló bruscamente, mientras que la monocitosis fué por un aumento paulatino en la mitad de los casos, y en la otra mitad por un brusco aumento. Se observó también una mayor persistencia de la linfocitosis una vez producida, en contraste con el carácter más temporal del aumento de monocitos, con excepción del Caso 1 (Figura 47) en el que la monocitosis persistió durante toda la fase pre-eruptiva y eruptiva, siendo la linfocitosis muy moderada y temporal.

CUADRO 51
 FORMULA HEMO-LEUCOCITARIA (SCHILLING) EN LA ENFERMEDAD
 DE CARRION (CASOS SIN INFECCION SECUNDARIA)

	No. de observaciones	Eosinófilos (%)	Basófilos (%)	NEUTROFILOS				Linfocitos (%)	Monocitos (%)
				Mielocitos (%)	Juveniles (%)	Abastoados (%)	Segmentados (%)		
Grupo I*	21								
Media		2.0	0.1	1.0	5.5	20.0	37.0	28.5	6.0
Variaciones		(0-6)	(0-1)	(0-11)	(1-19)	(3-48)	(9-69)	(18-46)	(1-11)
Grupo II**	22								
Media		2.5	0.2	0.3	2.0	13.0	39.3	34.5	8.2
Variaciones		(0-11)	(0-1)	(0-2)	(2-5)	(1-29)	(18-58)	(6-52)	(1-58)
Sujetos Normales	50								
Media		2.3	0.5	0	1.1	2.2	62.0	27.7	5.0
Variaciones		(0-5)	(0-2)		(0-2)	(0-5)	(51-73)	(17-38)	(1-9)

* Grupo I = Casos con menos de 2.50 millones de hematíes por mm³.

** Grupo II = Casos con más de 2.50 millones de hematíes por mm³.

Las variaciones en los casos de Enfermedad de Carrion representan los valores extremos obtenidos en cada grupo.—En los sujetos normales las variaciones representan la Media \pm (Desv. standard \times 2).

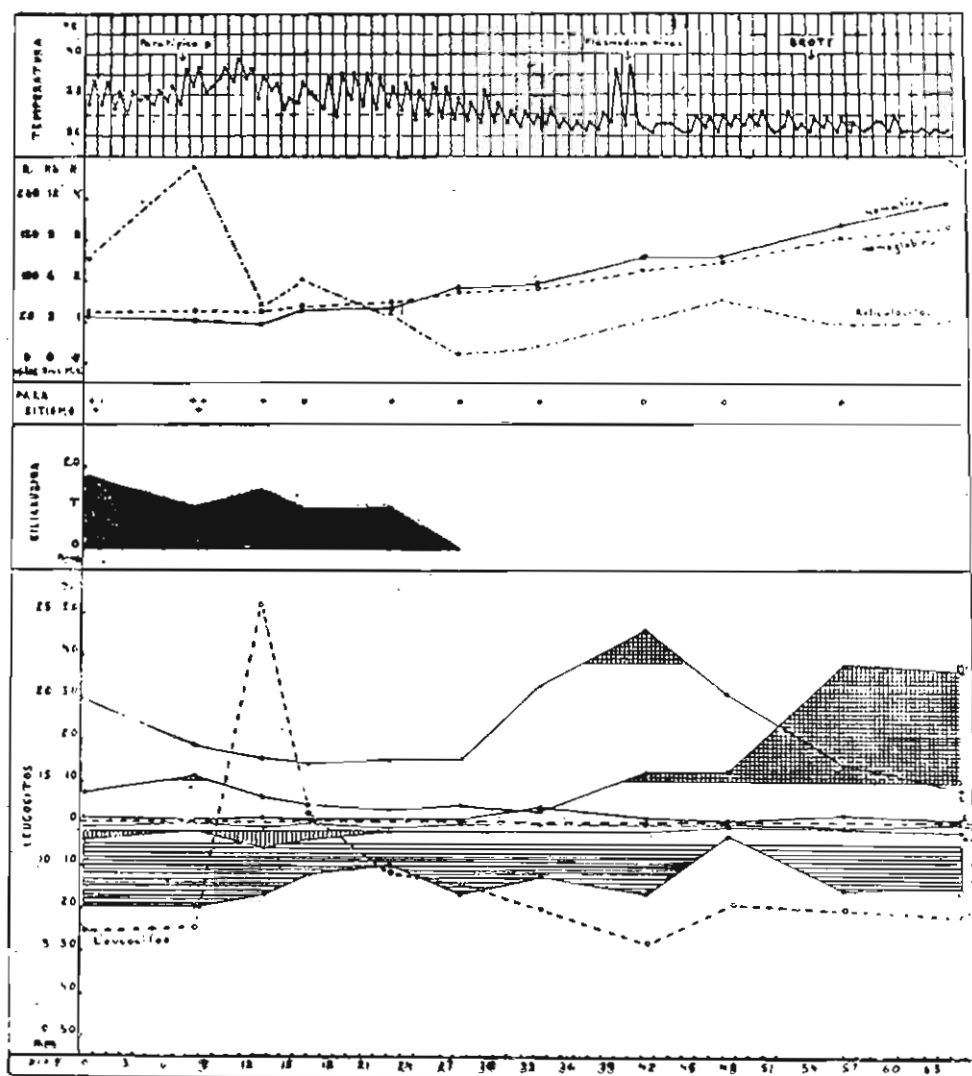


Figura 47

Curva de temperatura y diversas investigaciones hematológicas hechas en el Caso 1 observado durante el período regenerativo.

- Notar: a).—La ocurrencia de infecciones secundarias (Paratífico B y Plasmodium vivax) durante la evolución de la enfermedad;
- b).—La relación entre la aparición del 'brote' (período eruptivo) y los datos hematológicos;
- c).—La desaparición progresiva del parasitismo globular;
- d).—La cesación de la bilirrubinemia al iniciarse el ascenso de hemáties;
- e).—La presencia de una reacción 'regenerativa' durante el período de mayor anemia, y la persistencia de una reacción 'degenerativa'; y
- f).—Las características de la 'crisis hemática' iniciada por un aumento en linfocitos y monocitos, y consolidada por una alza definitiva de estas últimas células.

En algunos casos fué interesante observar aumentos moderados y *temporales* en el número de linfocitos, monocitos, y con menos frecuencia en los eosinófilos. El carácter transitorio de estas alteraciones sugiere su clasificación como "pseudocrisis hemáticas", de evidente importancia en la observación sistemática de los enfermos carrionicos, pues pueden orientar hacia un falso pronóstico. Estas observaciones indican la necesidad de interpretar con cautela una simple observación hemo-leucocitaria.

Es interesante relacionar las variaciones en la fórmula hemo-leucocitaria con los signos de actividad medular referentes a la regeneración eritrocítica. En los Casos 21 y 22 observados desde un período inicial de la anemización la "reacción mixta degenerativa-regenerativa", fué evidente antes de la aparición de los hematíes reticulados en la sangre circulante. En el resto de los casos, observados durante el período de regeneración globular, la desaparición paulatina de estos hematíes inmaduros fué más o menos paralela, con algunas variaciones, a la disminución de los neutrófilos juveniles, pero exhibió entera independencia del número de neutrófilos abastoados, los que, como ya lo hemos mencionado, persistieron aún con concentraciones normales de eritrocitos.

En todos los casos la actividad eritropoyética representada por un incremento de hematíes reticulados en la sangre periférica, se inició antes de la "crisis hemática", y aún fué evidente en los casos fatales en los que jamás se produjo la "desviación derecha", evidenciando así entera independencia entre la actividad eritropoyética y las variaciones en la fórmula hemo-leucocitaria (Véase Figura 31).

La Figura 48 muestra, en siete casos estudiados seriadamente durante el período regenerativo, la relación existente entre la "crisis hemática" y la curva de concentración de hematíes por mm³. El estudio de estas curvas indica que no hay relación apreciable entre uno y otro proceso; el aumento de hematíes por mm³ se inició, en todos los casos, considerablemente antes de la crisis, y tampoco hemos encontrado evidencia definitiva de un brusco aumento en la concentración globular después de producida esta alteración en la fórmula hemo-leucocitaria, tal como ha sido observado por otros investigadores (35). En cambio es importante observar que la "crisis hemática" se efectuó a concentraciones de hematíes que fluctuaban entre 2.40 y 3.20 millones de hematíes por mm³ (Véase Figura. 48).

Es también interesante relacionar la fórmula hemo-leucocitaria con la presencia e intensidad del parasitismo globular. En los Casos 21 y 22 (Figura 45) las reacciones tempranas de defensa, con aumento de monocitos y eosinófilos, al inicio del proceso infeccioso, ocurrieron con presencia de Bartonellas en los hematíes circulantes, siendo el parasitismo muy intenso en uno de ellos. En cuatro de los casos observados durante toda la evolución del proceso carriónico la "crisis hemática", ocurrió cuando aún persistía el parasitismo globular (Figura 31); en el resto de los sujetos la desaparición del parasitismo precedió a la "desviación derecha".

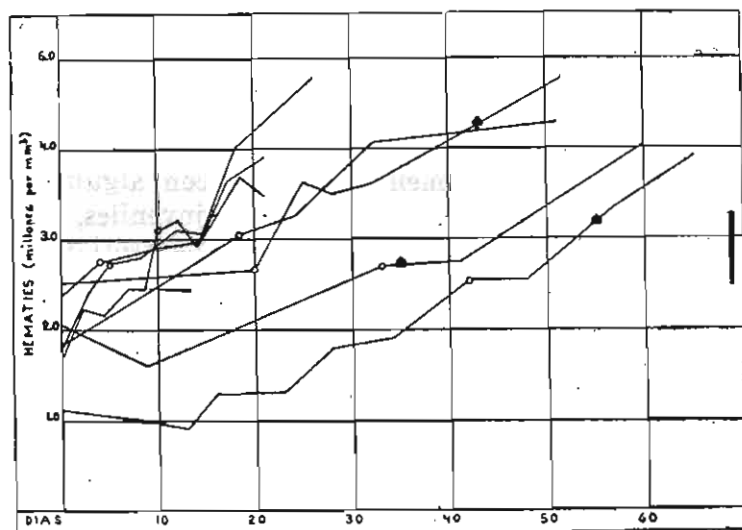


Figura 48

Relación entre la concentración de hematíes por mm^3 y la aparición de la "crisis hemática". 7 observaciones en la Enf. de Carrion.

Cada curva corresponde al número de hematíes por mm^3 observado en un caso y los círculos (°) indican el momento en que la "crisis hemática" fué observada (entre 2.40 y 3.20 millones de hematíes por mm^3 , límites indicados por la línea gruesa vertical).

Los rectángulos (◼) corresponden a la aparición del "brote" en tres de los casos.

En el Caso 32 (Figura 49), la iniciación de una infección secundaria (paratífico B) coincidió con un brusco descenso en el número de linfocitos y con la invasión del torrente circulatorio por la Bartonella. Pero una linfocitosis definida tampoco es incompatible con la presencia de un parasitismo intenso, tal como fué observado en el Caso 4 (Cuadro 49), en

el que una reaparición temporal, pero intensa, del parasitismo se produjo días después de la "crisis hemática".

CUADRO 52
**FRECUENCIA DE LINFOCITOSIS Y MONOCITOSIS EN
 CASOS DE ENF. DE CARRION CON MAS DE
 2.50 MILL. DE HEMATIES POR MM³ (22 OBSERVAC.)**

	% de observaciones
Con linfocitosis	45.4
Con monocitosis	18.0
Con linfocitosis y monocitosis	5.0
Sin linfocitosis o monocitosis .	31.6

Las alteraciones observadas en la fórmula hemo-leucocitaria en los casos con infección secundaria están consignadas en los Cuadros 49 y 50. Se observó una "desviación izquierda" con intensa "reacción degenerativa", y, en menor grado, "regenerativa". Mayor interés pronóstico tiene la investigación de esta fórmula en el período que precede a la infección secundaria con el objeto de averiguar si es posible predecir este serio acontecimiento, antes de que sean evidentes los signos clínicos (alza de la temperatura, toxemia, etc.). En los Casos 1 y 32 (Cuadro 49 y Figuras 47 y 49) pueden apreciarse los resultados de las investigaciones hechas durante el período de pre-infección secundaria, en ambos casos por el Paratífico B, siendo el resultado fatal en el Caso 32. En el Caso 1 se observó una disminución porcentual en los linfocitos, pocos días antes de la complicación, pero esta reducción fué oscurecida por un aumento simultáneo en los monocitos. Durante el período de infección secundaria se mantuvo reducido el número de linfocitos, y en menor grado el de monocitos, con acentuación moderada de la "reacción regenerativa": aumento de neutrófilos juveniles y aparición de uno y otro mielocito; y persistencia de la "reacción degenerativa". Simultáneamente con la desaparición de la fiebre se produjo en este caso un aumento en los linfocitos, seguido más tarde por una brusca e intensa acentuación en el porcentaje de monocitos (Véase Figura 47).

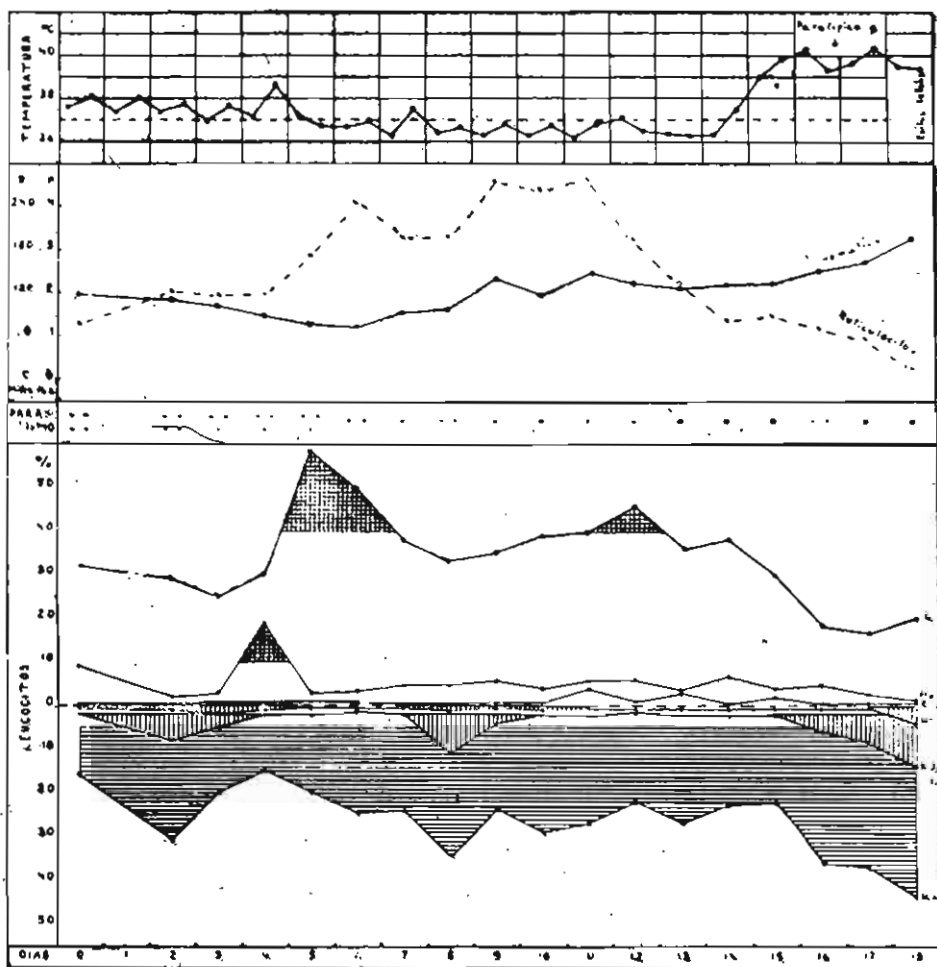


Figura 49.

Curva de temperatura y diversas investigaciones hematológicas hechas, diariamente, en el Caso 32.

- Notar: a).—La brusca implantación de una infección secundaria durante un período de activa regeneración eritropoyética;
 b).—La persistencia del parasitismo globular hasta poco antes del desenlace fatal;
 c).—La ocurrencia de 'pseudo-criisis hemática' evidenciada por aumentos temporales en los monocitos y linfocitos; y
 d).—La marcada acentuación en las reacciones 'regenerativa' y 'degenerativa' en los últimos días de vida ('fase de inundación' de Schilling).

ra Naegeli tales células pueden existir en la proporción de 1-2 por mil en hombres sanos, pero otros autores (208) niegan su presencia normal en el torrente circulatorio. Puede apreciarse la relación de estas células con el grado de anemia y leucocitosis, y con la proporción de otros elementos de la serie blanca, en el Cuadro 53. Cinco de los seis sujetos en los que se constató su presencia mostraron una infección secundaria (Paratífico B, Neumonía y Tbc Miliar), y el desenlace fué fatal en todos ellos. En todos los casos, la presencia de células plasmáticas estuvo asociada a un grado severo de anemia, con excepción del Caso 21 en el que se encontraron en una fase inicial de la anemización.

En cuatro observaciones (del total de 106 hechas) se comprobó la presencia de *histiocitos* en la sangre periférica. Estas células han sido catalogadas bajo diferentes nombres (elasmatocito de Ranvier, Sabin y Doan; hemohistioblasto de Ferrata; monoblasto de Merklen y Wolf, etc.) y su aparición en el torrente circulatorio está generalmente asociada a estados de irritación e hiperactividad del sistema reticulo-endotelial, con monocitosis asociada (209). Los histiocitos fueron hallados en la proporción de 1 por 100 leucocitos en los Casos 1 y 4 en plena fase regenerativa, con numeraciones de hemáties de 2.54 y 2.45 millones; y 5,600 y 7,400 leucocitos por mm³ respectivamente. En el Caso 18 los histiocitos fueron encontrados en las dos observaciones hechas en los últimos días de vida, con concentraciones de hemáties de 1.68 y 1.47 millones por mm³ y 11,180 y 13,510 leucocitos por mm³. En sola una de las cuatro observaciones fué comprobado un aumento en los monocitos, siendo el promedio 11 %; en los otros casos la monocitosis varió entre 1 y 5 %.

En los Casos 3, 26 y 28 fué notada la degeneración vacuolada del protoplasma neutrófilo, en observaciones hechas poco antes de la muerte.

Las observaciones que hemos presentado en este capítulo indican, que, desde un punto de vista global, las variaciones de la fórmula hemo-leucocitaria en la Enfermedad de Carrión corresponden a las incidencias de la lucha entre el organismo invadido y el germen invasor, y que interpretadas con cautela y en relación con los otros datos de laboratorio y clínica, pueden tener verdadero valor pronóstico. Pero es también evidente que existen variaciones individuales y, al parecer, carecen de valor en la predicción de una posible infección secundaria, complicación de tan grave significado para el enfermo carriónico. No es demás insistir en que el cono-

cimiento de la fórmula hemo-leucocitaria es tanto más valiosa cuanto más numerosas son las observaciones hechas durante la evolución de la enfermedad; no es la desviación del momento la que puede servir de guía importante, sino es la persistencia de la "desviación derecha" o "izquierda" la que puede indicar, con cierta probabilidad de certeza, la victoria o derrota.

CUADRO 53
CASOS DE ENFERMEDAD DE CARRION EN LOS CUALES
SE ENCONTRO CELULAS PLASMATICAS EN LA
SANGRE CIRCULANTE

Caso No.	Hemáties (mill. por mm ³)	Leucocitos (No. por mm ³)	Células Plasmáticas	En % de leucocitos			
				Mielocitos	Linfocitos	Normo- blastos	
3	1.42	17,000	1.0	3.0	24.0	29.0	
3	1.40	9,300	2.0	0	16.0	37.0	
3	1.05	13,400	1.0	0	23.0	54.0	
13	1.01	9,800	2.0	4.0	30.0	50.0	
17	1.35	7,000	1.0	3.0	22.0	8.0	
19	1.62	8,700	2.0	2.0	4.0	52.0	
21	4.04	7,200	1.0	1.0	36.0	0	
25	1.07	3,700	2.0	8.0	12.0	19.0	

Finalmente, es importante mencionar que las variaciones observadas en la fórmula hemo-leucocitaria en la Enfermedad de Carrión no tienen carácter específico, pues se conforman, en sus modalidades de reacción a la infección, con los postulados generales de Schilling (60).

PARTE V

Relación entre los datos hematológicos y la evolución de la enfermedad

El concepto clásico de la enfermedad que estudiamos la divide en un período de anemia intensa o *Fiebre grave de Carrión* y en otro de lesiones eruptivas o *Verruga Peruana*, separados ambos por un período intercalar de duración variable. Weiss (35), en 1927, basándose en conceptos cito-bacteriológicos e inmunológicos, modificó este concepto y dividió la Enfermedad de Carrión en *Fase Hemática* y *Fase Histióide* con o sin erupción macrocópica esta última, siendo el momento de transición de una fase o otra la llamada "crisis hemática" de la que se ocupó Monge (46) y Monge y Weiss (53), estando caracterizadas ambas fases, pero más la segunda, por una intensa actividad del sistema reticulo-endotelial. Siendo esta concepción de importancia para la apreciación integral del proceso carriónico, es interesante investigar si otros caracteres hematológicos, aparte de la llamada "crisis hemática" corresponden a estas distintas etapas.

En el Cuadro 54 hemos agrupado las observaciones hechas sobre el número de hematíes por mm³, según correspondan al período no eruptivo o eruptivo de la enfermedad. Los resultados indican la mayor intensidad de la anemia durante el período no eruptivo, hecho ya ampliamente conocido por clínicos e investigadores. El promedio obtenido en los casos de este último grupo fué 2.26 millones de hematíes por mm³, cifra considerablemente inferior a la de 4.04 millones que correspondió a los casos con lesiones eruptivas. De estos últimos un 81 % mostraron numeraciones por encima de los 3.00 millones por mm³, mientras que sólo un 22.3 % de los primeros alcanzaron esta concentración de eritrocitos. Fué interesante observar en los Casos 41 y 43, con abundantes lesiones eruptivas,

un apreciable grado de anemia: 1.93 y 1.69 millones de hematies por mm³ respectivamente, así como una moderada reacción reticulocitaria, macrocitosis e hipocromía. Uno de estos casos (N.º 43) presentaba un absceso en la pierna izquierda, con hipertermia y leucocitosis. Sin embargo no fué posible dilucidar, con certeza, si la anemia en estos casos dependía únicamente del proceso carriónico, o si en parte era también debida a una infección malárica secundaria, aunque en ninguno de ellos se encontró Plasmodium en las láminas de sangre.

CUADRO 54

**NUMERO DE HEMATIES POR MM³ EN LOS
PERIODOS NO ERUPTIVO Y ERUPTIVO DE
LA ENFERMEDAD DE CARRION**

(106 observaciones)

HEMATIES (mill. por mm ³)	Período no eruptivo	Período eruptivo
	85 observaciones	21 observaciones
0 — 0.99	7.1 %	0 %
1.0 — 1.99	48.2	9.5
2.0 — 2.99	22.3	9.5
3.0 — 3.99	12.9	28.6
4.0 — 4.99	9.4	23.3
5.0 — 5.99	0	28.6
Promedio (mill. por mm ³)	2.26	4.04

La relación entre el tiempo de aparición de las lesiones eruptivas y las características hematológicas tiene bastante interés. En tres de nuestros casos dicha aparición se efectuó durante el período de observación hospitalaria, y por consiguiente fué posible observar las variaciones hematológicas pre-eruptivas. En uno de ellos, más o menos 15 días antes del brote, se observó una linfocitosis temporal, seguida casi inmediatamente por una monocitosis, persistiendo esta última y haciéndose más acentuada en los días que siguieron a la aparición de las

lesiones eruptivas (véase Figura 47). En otro caso, 22 días antes de iniciarse la fase eruptiva, ocurrió una linfocitosis, sin monocitosis, que también fué persistente; e idéntico proceso fué observado en el último de los casos, aunque no pudo determinarse la relación exacta de tiempo. Estas observaciones indican la ocurrencia de una "desviación derecha" en el período pre-eruptivo. Sin embargo en el capítulo anterior hemos indicado que del total de 10 observaciones hechas en casos con erupción cuatro no presentaron linfocitosis o monocitosis definida, lo que sugiere que la "desviación derecha", observada en el período que antecede al brote, no siempre persiste durante la evolución de las lesiones eruptivas.

La determinación del grado de anemia en el momento del brote es también interesante. En dos casos (Nos. 1 y 6), la relación pudo ser establecida con certeza, y la concentración de hematíes por mm^3 fué de 3.35 y 2.72 millones respectivamente al iniciarse las lesiones eruptivas (Figura 48). En otros dos casos (Nos. 20 y 40) el brote se presentó entre los 3.00 y 4.50 millones de hematíes por mm^3 pero la relación exacta no fué observada.

Es importante mencionar que las lesiones eruptivas no son secuencia obligada a determinado nivel de concentración globular, pues dos de nuestros casos (Nos. 4 y 15) abandonaron el Hospital con numeraciones globulares por encima de los 4.00 millones por mm^3 y sin lesiones eruptivas visibles.

Weiss (35), en 1927, discutió la importancia de la frecuencia de infecciones secundarias como factor importante en la evolución y desenlace final de la Enfermedad de Carrión. Para Weiss dicha frecuencia está asociada a un proceso de *anergia* que se hace más intenso durante el período inicial de la fase histioide, cuando el sistema reticulo-endotelial asume el rol preponderante de fijar la Bartonella que desaparece de la sangre circulante, y como argumento a favor de esta idea cita la frecuente contaminación de los enfermos, en plena fase regenerativa hemática, cuando la creciente concentración de hematíes ha alcanzado ya cifras halagadoras. Con tal opinión concuerdan las observaciones hechas en nuestros casos. El Caso 28 con 3.32 millones de hematíes por mm^3 desarrolló, bruscamente, una infección Paratífico B y murió días después; el Caso 32 con 2.20 millones de hematíes desarrolló igual infección que también condujo a un desenlace fatal (Figura 49); el Caso 12 falleció con Disentería Amebiana, como infección asociada, cuando la concentración de eritrocitos era 2.53 millones de hematíes, y finalmente el Caso 20, con 2.80 millo-

nes de eritrocitos presentó un período de hiperpirexia y toxemia cuya naturaleza no fué posible determinar (Véase Figura 33).

Las observaciones que acabamos de presentar señalan la fragilidad inmunológica del carriónico en el período que corresponde a la transición de la fase hemática a la fase histioide. Es interesante mencionar que los Casos 1 y 5, con 0.87 y 1.34 millones de hematíes por mm³, o sea con anemias severas, presentaron una complicación paratífica pero resistieron victoriosamente dicha complicación. ¿Puede pensarse quizás que en estos momentos de aparente mayor gravedad clínica hay mayores probabilidades de soportar una infección secundaria que en el período pre-histioide?. Futuras observaciones a este respecto son necesarias.

Si se hace una rápida revisión de las características hematológicas que corresponden al período en el que la "crisis hemática" ocurre con mayor frecuencia (entre 2.40 y 3.20 millones de hematíes por mm³ en nuestros casos), o sea en el momento de transición de la fase hemática a la fase histioide, según Weiss, puede apreciarse la ocurrencia de alteraciones importantes. Es en este período, más o menos, que el aumento compensatorio del plasma circulante alcanza su mayor intensidad, ocasionando, en la mayoría de los casos, una hipervolemia oligocitémica; la macrocitosis desaparece y los signos de mayor actividad eritropoyética y de una más intensa destrucción globular se hacen ya casi imperceptibles, evidenciado por un menor número de reticulocitos circulantes y por la desaparición de los frecuentes estados de hiperbilirrubinemia. Corresponde también a este período la desaparición de la Bartonnella de los hematíes circulantes.

Algunas observaciones que hemos hecho sobre **velocidad de sedimentación** de los eritrocitos indican, que cuando esta es corregida por el grado de anemia y comparada con los valores normales, la mayor velocidad de sedimentación corresponde igualmente a este período. La relación establecida, en otros procesos infecciosos, entre esta determinación y los caracteres evolutivos de la infección, añade especial interés a estos resultados.

Esta evidente discordancia entre los signos favorables de orden hematológico y la mayor fragilidad inmunológica demuestra, con la lógica de los hechos, que el problema fisiopatológico y terapéutico *integral* de la Enfermedad de Carrión, debe necesariamente ser aproximado por el estudio de los factores relacionados con la implantación y desarrollo de la *infección bartonelósica*, y de aquellos asociados con la *anemia* y

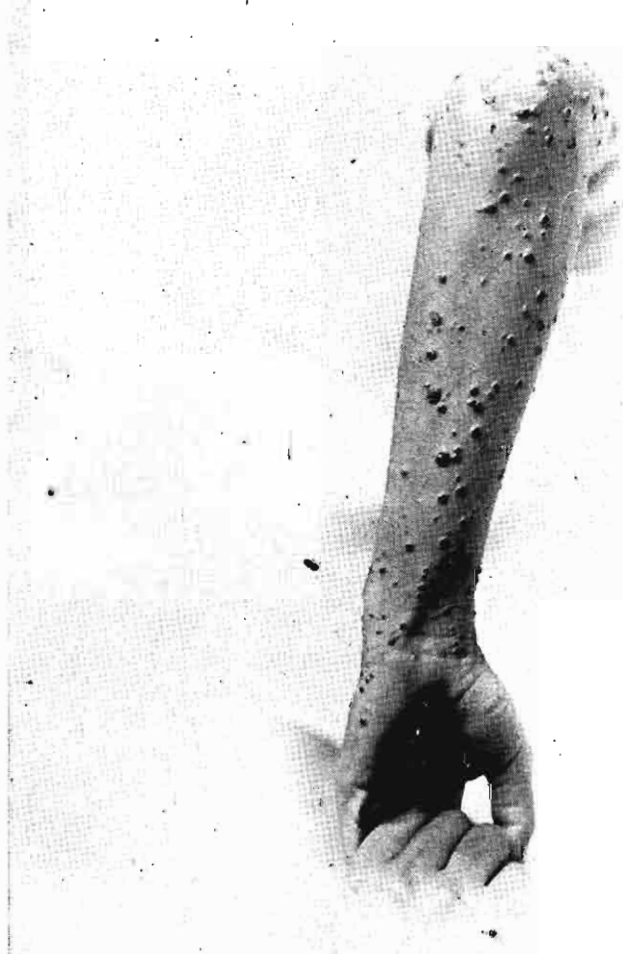


Figura 50

Verrucomas cutáneos en la Enfermedad de Carrion (fase eruptiva).

otras alteraciones hemáticas. Este doble aspecto impide interpretar el cuadro evolutivo de la enfermedad en simples términos hematológicos.

LA HEMATOLOGÍA DESDE UN PUNTO DE VISTA CLÍNICO

Diagnóstico.—La procedencia del enfermo, el cuadro clínico de anemia e infección junto con el frecuente hallazgo de la *Bartonella bacilliformis* en la láminas de sangre, permiten hacer un diagnóstico adecuado en la mayoría de los casos que se encuentran en el acmé de la fase hemática. Pero ocurre, con relativa frecuencia, que el diagnóstico se hace difícil en los casos apiréticos, con anemia sólo moderada y con investigaciones bacteriológicas negativas. En estos sujetos la verdadera naturaleza de la enfermedad pasa a menudo desapercibida, sospechándose la presencia de un proceso malárico, debido a que las zonas verrucosas, de donde procede el enfermo, son también, con frecuencia, zonas palúdicas. En estas condiciones el enfermo abandona el Hospital para regresar, un tiempo después, con las lesiones eruptivas de la Verruga, las que entonces hacen evidente el diagnóstico, antes solo sospechado en el mejor de los casos.

Por estas razones es preciso realizar en todos los casos sospechosos un detallado examen hematológico, que aunque no posee en sus resultados un carácter patognomónico, puede sin embargo servir de valiosa orientación clínica. La aparente ausencia entre nosotros de casos de Anemia Perniciosa o Enfermedad de Biermer permiten eliminar, por ahora, este aspecto de diagnóstico diferencial. Generalmente este problema se refiere a la posible existencia de un proceso palúdico, problema que se complica por la dificultad de encontrar el parásito malárico en los intervalos alejados de los accesos febriles, y por la frecuente asociación de Verruga y Paludismo, tal como ya lo hemos señalado en nuestros casos. La confirmación de uno u otro diagnóstico no excluye por consiguiente, de una manera definitiva, la posible infección mixta.

Hemos creído conveniente hacer un estudio comparativo de la hematología carriónica con los datos aportados por la investigación de 17 casos de Paludismo, de los cuales once fueron debidos a la infección con *Plasmodium Vivax* y seis con *Plasmodium Falciparum*. El grado de anemia varió, en estos casos, entre 1.62 y 4.12 millones de hematíes por mm^3 ; en cuatro casos era inferior a 2.00 millones y en ocho la concentración globular variaba entre 2.00 y 3.00 millones por mm^3 El

promedio fué 2.69 ± 0.13 millones, cifra casi exacta al valor medio de 2.55 ± 0.08 en el grupo de enfermos carriónicos, similitud que añade valor a este estudio comparativo.

Los resultados obtenidos en esta investigación están consignados en el Cuadro 55. Aunque el número de casos no es suficiente para establecer conclusiones definitivas, los datos presentados tienen, sin embargo, interés en la apreciación de las modalidades hematológicas de cada enfermedad, prestando ayuda al diagnóstico diferencial.

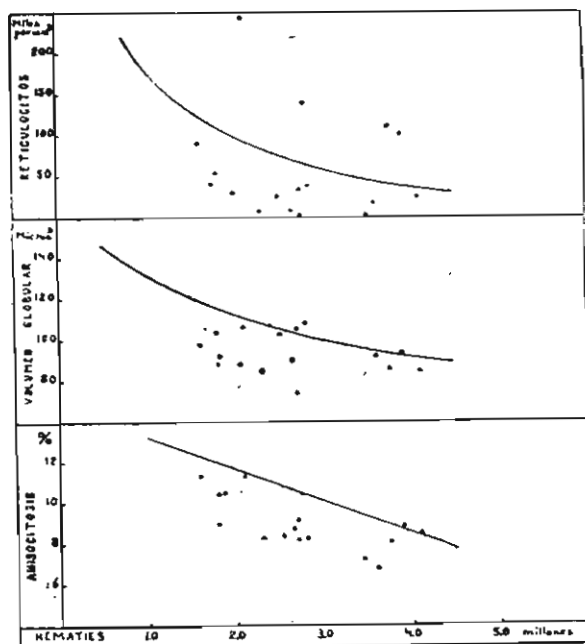


Figura 51

Investigaciones hematológicas, en relación con el grado de anemia, hechas en 17 casos de Paludismo.

Cada punto corresponde a una observación, y las líneas curvas y recta a los promedios obtenidos en casos de Enf. de Carrión.

Notar la menor intensidad en la actividad reticulocitaria, el grado de anisocitosis y en el aumento del volumen medio globular en la mayoría de los casos de anemia palúdica, en comparación con lo observado en la anemia carriónica.

Con respecto a la morfología globular, es evidente que la anemia palúdica presenta una menor tendencia a la macrocitosis. Sólo cinco de los casos estudiados (29.3 %) mostraron un aumento moderado en el volumen globular, y de los cuatro casos con menos de 2.00 millones de hemátios por mm^3 , sólo uno de ellos excedió ligeramente el límite de 100 micras³. Considerados en su totalidad: en catorce de las diecisiete observacio-

nes hechas (82.3 %) el volumen globular encontrado fué menor que el que le correspondería a un caso de Enfermedad de Carrión con idéntico grado de anemia (Véase Figura 51). Es interesante también mencionar que el grosor globular fué menor en los casos de anemia palúdica.

CUADRO 55

OBSERVACIONES HEMATOLOGICAS HECHAS EN 17 CASOS DE ANEMIA PALUDICA

(Sumario de los resultados obtenidos)

	Media + E. P.	Desv. standard + E. P.	Coefficiente de variación %	Variaciones extremas
Hematies (mill. por mm ³)	2.69 + 0.13	0.79 + 0.09	29.3	1.02 — 4.12
Hemoglobina (gms por 100 cc)	7.72 + 0.35	2.11 + 0.25	27.3	4.68 — 11.95
Hematoerito (hematies %)	24.8 + 1.15	6.8 + 0.81	27.4	15.9 — 36.0
Volumen globular (micras ³)	93.1 + 1.53	9.5 + 1.08	10.2	74.5 — 108.6
Diámetro " (micras)	7.52 + 0.04	0.27 + 0.03	3.5	7.10 — 8.01
Grosor " (micras)	2.10 + 0.03	0.2 + 0.02	9.5	1.65 — 2.34
Hemoglobina globular (micromicrogms)	29.1 + 0.52	3.1 + 0.36	10.6	25.0 — 32.9
Conc. de Hb. globular (%)	31.3 + 0.40	2.4 + 0.28	7.6	25.2 — 36.6
Reticulocitos * (Por ciento)	2.8 + 0.75	4.5 + 0.54	160.7	0 — 19.6
" (miles por mm ³)	67.0 + 15.8	94.0 + 11.2	140.2	0 — 240
Bilirrubina ** (mgms por 100 cc plasma)	1.61 + 0.10	0.61 + 0.07	37.9	0 — 2.94
Leucocitos (No. por mm ³)	4,740 + 294	1,570 + 207	33.1	3,200 — 8,520

* En dos casos no se encontraron reticulocitos.

** En un caso no se encontró bilirrubina, y en cuatro sólo "trazas" (no dosable). Los resultados consignados en este cuadro corresponden a los casos restantes.

El grado de anisocitosis, apreciado cuantitativamente por el coeficiente de variación hallado en la medición del diáme-

tro de 300 hematíes en cada caso, fué más bajo en el Paludismo. Tal cosa puede apreciarse gráficamente en la Figura 51. Sólo en dos casos este coeficiente alcanzó una cifra casi igual a la correspondiente a casos de Verruga con igual anemia, y en los quince restantes el coeficiente de variación fué menor. La anisocitosis es pues menos evidente en la anemia palúdica comparada con la anemia carriónica.

Se observó también una menor tendencia a la hipocromía en el Paludismo. El promedio de concentración de Hb globular en estos casos correspondió a una cifra entre límites de variación normal, y de los cuatro casos con menos de 2.00 millones de hematíes por mm³ sólo en dos se obtuvo una ligera reducción en la concentración de Hb en los hematíes, y en todos los casos entre 2.00 y 3.00 millones la concentración observada fué normal.

La reticulocitosis, expresada en porcentaje de hematíes reticulados y en concentración absoluta de reticulocitos por mm³, fué menor en los casos de anemia palúdica, tal como puede apreciarse en la Figura 51. Sólo en cuatro observaciones, de las diecisiete llevadas a cabo, la reacción reticulocitaria excedió a la generalmente observada en los casos de Verruga con igual concentración globular.

La investigación por bilirrubinemia fué negativa en 29.3 % de los sujetos palúdicos, o la cantidad del pigmento hallado correspondió a "no dosable", porcentaje menor al observado en los casos de Enfermedad de Carrión (47.3 %). El promedio de la cantidad de bilirrubina dosable fué inferior al encontrado en los carriónicos. Estos resultados indican una mayor frecuencia de encontrar bilirrubina en cantidad dosable en el Paludismo, pero no hay sin embargo una diferenciación definida y constante entre las dos anemias. Es interesante mencionar a este respecto que se ha demostrado (210) en el Paludismo, que en los períodos alejados de los accesos febriles, la bilirrubinemia no excede la concentración normal en la mayoría de los casos, observación que está de acuerdo con los datos obtenidos en nuestras investigaciones. Este hecho disminuye el valor de emplear la investigación de la bilirrubinemia como dato diferencial entre los dos procesos anémicos.

Finalmente, mencionaremos la mayor frecuencia de hallar procesos de leucopenia en la anemia palúdica. Nueve de las catorce observaciones hechas en nuestros casos, o sea el 64.3 % arrojaron una cifra de leucocitos por mm³ inferior al límite de variación normal (4,500 leucocitos por mm³), y en sólo dos, de la totalidad de las observaciones hechas, la cifra en-

contrada fué mayor al promedio normal, aún que sin llegar a corresponder a un estado de leucocitosis. En los casos de Verruga, sin infección secundaria, verdaderos procesos de leucopenia sólo se encontraron en un 19 %, y en cambio todos los sujetos con Paludismo, y una concentración globular inferior a 2.50 millones de hematíes por mm³, presentaron dicha alteración.

Las anteriores observaciones demuestran que, aunque no existen datos hematológicos que permitan establecer una diferenciación absoluta entre la anemia carriónica y la anemia palúdica, es si posible, mediante un estudio hematológico minucioso, establecer ciertos caracteres que auxilién en la orientación diagnóstica. La presencia de macrocitosis, hipocromía, reticulocitosis, anisocitosis marcada y una concentración leucocitaria normal estarían a favor del diagnóstico de Enfermedad de Carrión.

Sintomatología.—Es evidente que algunos de los síntomas y signos clínicos que presentan los casos de Enfermedad de Carrión pueden ser atribuidos, directa o indirectamente, a la anemia *per se*. A esto posiblemente contribuye la rapidéz de la anemización que impide el establecimiento de mecanismos compensadores eficientes. La sintomatología del carriónico se asemeja a la que se desarrolla después de una hemorragia severa, cuando ya se ha restablecido el volumen circulante por aumento de plasma.

Los signos y síntomas dependientes de la anemia son causados por la disminución en la cantidad de hemoglobina circulante, substancia portadora del oxígeno, lo que ocasiona un estado de *anoxia anémica* con deficiente aprovisionamiento de dicho gas a los tejidos.

La palidez del enfermo puede aparecer más intensa que lo que corresponde al grado de disminución de la hemoglobina, debido a la contracción capilar periférica que se realiza como un intento de desviación del mayor volumen circulatorio posible hacia los órganos vitales.

El aspecto icterico que presentan algunos enfermos proviene de la acumulación de pigmentos hemáticos resultantes de la mayor destrucción globular o del insuficiente poder excretor del hígado. Los síntomas relacionados con el psiquismo y el sistema nervioso, tales como la confusión, irritabilidad, cefalgia, alteraciones visuales, vértigo, etc. aparte de tener evidente relación con los factores de infección y toxemia, son también influenciados, en grado apreciable, por la deficiente oxigenación del tejido nervioso, que, como es bien sabido, pre-

senta extrema susceptibilidad a los estados de anoxemia. Algunas de las alteraciones en el sistema circulatorio, tales como la taquicardia, palpitaciones, etc., pueden también estar relacionadas con el esfuerzo compensatorio de enviar a los tejidos la mayor cantidad posible de hemoglobina en un tiempo dado, pues se ha demostrado (211) que en estados anémicos ocurre, como adaptación circulatoria, un aumento en la cantidad de sangre puesta en movimiento por el corazón (volumen de expulsión). La hipotensión, los soplos funcionales sistólicos pueden también estar relacionados con la disminución de la masa globular circulante.

La disnea, que hemos notado ser bastante intensa en algunos de nuestros casos, debe en parte ser interpretada como el resultado del estímulo del centro respiratorio por la anoxemia, estímulo que es intensificado por los factores tóxicos e infeccioso, y por el aumento de metabolismo, este último ocasionado por la temperatura elevada, y, en menor grado, por los procesos exagerados de destrucción globular. Los síntomas gastro intestinales: náuseas, vómitos, diarrea, etc., pueden también estar relacionados con el proceso anémico, y es posible que el último síntoma sea influenciado, u ocasionado, directamente por los procesos de hipoclorhidria y aquilia, que como hemos demostrado son frecuentes en los enfermos carriónicos.

De mayor interés fisiopatológico es el edema generalizado o localizado en la cara y extremidades, que con frecuencia se nota en estos enfermos, y que no ha podido ser relacionado con alteraciones en el funcionalismo cardíaco o renal. La frecuencia del *edema pre-eruptivo* ha sido ya señalada por los clínicos (50), y a este respecto es interesante considerar el aumento de volumen plasmático que alcanza su cifra máxima en el grupo de casos con concentraciones de hematíes entre 3.00 y 4.00 millones por mm³, o sea precisamente en el período en que es más frecuente la aparición de las lesiones eruptivas. Diversos investigadores (212), (213), (214), (215), (216), (217), han indicado la frecuencia de encontrar en las anemias una disminución de las sero-proteínas, especialmente de la fracción albúmina, lo que origina una reducción en la tensión csmótica del plasma circulante, alteración de indudable importancia patogénica en el edema tan frecuentemente asociado a los estados anémicos.

Las investigaciones preliminares de uno de nosotros (C.M.) (°) indican que la anemia carriónica no es excepción a

(°) Los resultados preliminares de estas investigaciones fueron pre-

esta alteración, pues se ha hallado, en la mayoría de los casos estudiados, una evidente reducción en la fracción albúmina, con frecuente aumento de la globulina e inversión de la relación albúmina-globulina. Es pues posible que la menor tensión osmótica en el plasma circulante, resultante de las alteraciones citadas, desempeñe un rol importante en el edema de los enfermos carriónicos.

Alteraciones en la permeabilidad de la pared capilar pueden también influir en la producción del edema. En los Casos 1, 3, 8 y 18, con concentraciones de hematíes entre 1.00 y 1.50 millones por mm³, o sea con anemias bastante severas, se observó la presencia de edema, y Landis (218) ha demostrado la existencia de una mayor permeabilidad capilar en estados de anoxemia. Es pues posible que, en estos casos con tan intensa reducción de la hemoglobina circulante, ocurran alteraciones funcionales o anatómicas en la pared de los capilares que permitan el escape de líquido a los tejidos. Esta posibilidad se refuerza en los estudios histológicos de Weiss (35), quién ha descrito alteraciones en la pared capilar en la Enfermedad de Carrión. En resumen, puede afirmarse que cualesquiera que sean los mecanismos fundamentales que operen en la producción del edema carriónico, parece evidente que las alteraciones hemáticas y la anemia *per se* desempeñan, directa o indirectamente, un rol importante.

Pronóstico.—¿Pueden los datos hematológicos aportados por el laboratorio establecer el pronóstico favorable o desfavorable en un caso dado?. De acuerdo con las investigaciones que hemos presentado en los capítulos anteriores, la respuesta debe ser en gran parte negativa, y se explica este hecho si recordamos que el proceso anémico es un episodio, importante es verdad, pero sólo uno de los tantos que ocurren en el organismo como consecuencia de la infección por la *Bartonella bacilliformis*. Hemos ya visto como un carriónico puede, en plena fase regenerativa hemática, cuando la médula está respondiendo adecuadamente al estímulo de la anemia enviando a la sangre circulante un considerable número de hematíes inmaduros, pero útiles, desarrollar una infección secundaria y morir en un corto plazo. El hecho de que el carriónico sea un individuo *anérgico*, especialmente durante cierto período de la enfermedad, hace pensar que el pronóstico no depende esencialmente de los datos de orden hematológico, sino que quizás debe ser

sentados al Centro de Estudiantes de Medicina el día 5 de Octubre, 1937, y serán incluidos en un próximo trabajo que contendrá un mayor número de observaciones.

formulado, con mayor precisión, por investigaciones de orden inmunológico, tal como lo ha expresado Weiss (35) hace algunos años. Tales estudios, no iniciados todavía, presentan un aspecto promisor a la investigación.

Los datos hematológicos obtenidos en un grupo de casos, 24 horas o menos antes del fallecimiento (Cuadro 56) revelan la falta de uniformidad y relación entre aquellos y el momento en que ocurre el desenlace fatal. Este puede corresponder a estados muy severos o sólo moderados de anemia, y la actividad reticulocitaria totalmente ausente en algunos casos es, en cambio, intensa en otros. El parasitismo puede o no estar presente, y, finalmente, el grado de bilirrubinemia es también variable. Estas variaciones complican, naturalmente, el significado pronóstico de los datos hematológicos.

Indudablemente que tampoco es posible dejar de admitir que las observaciones hematológicas aporten un significado evolutivo y pronóstico. Ya hemos visto que las alteraciones hemáticas corresponden, más o menos, a determinadas fases de la enfermedad, y que las variaciones en la fórmula hemo-leucocitaria pueden indicar la posible aproximidad de una victoria sobre el germen invasor. Es también evidente que es más favorable, desde un punto de vista general, una médula potente en su reacción formativa que otra hipoactiva o aplásica, y que es también más alentador una reacción rica en reticulocitos que otra evidenciada por la salida de elementos muy inmaduros de la serie roja, pues lo último corresponde, en parte, a un desesperado intento de regeneración hemática. La desaparición progresiva de los gérmenes de la sangre circulante, indicio de la esterilización hemática por el sistema reticuloendotelial y la disminución de un proceso de hiperbilirrubinemia son signos de evolución favorable en la infección bartonelósica.

Lo expuesto en los párrafos anteriores indica que la apreciación de los datos hematológicos puede contribuir a la formación de un criterio pronóstico. Pero es también evidente que este criterio tiene determinados límites, y que por lo tanto debe interpretarse con reserva, recordando que es representación más fiel de la actividad hematopoyética que del estado de inmunidad del organismo, factor este último de importancia básica en la suerte final del carriónico.

Estudio comparativo con la anemia de la Bartonelosis experimental

Los procesos anémicos estudiados en animales infectados con Bartonellas del mismo género que la *B. bacilliformis*, pero

CUADRO 56

DATOS HEMATOLOGICOS OBTENIDOS 24 HORAS O MENOS, ANTES DEL FALLECIMIENTO
(8 casos de Enf. de Carrion)

Caso No.	Hemates (mill. por mm ³)	Hb gms por 100 cc)	Reticulocto (miles por mm ³)	Normo- blastos (miles por mm ³)	Megalo- blastos (miles por mm ³)	Bilirrubina (mgms por 100 cc)	Parasitismo	Leucocitos (miles por mm ³)	Formula Hemo-leucocitaria	Complicación
3	1.02	4.54	37	8.28	1.59	3.77	++	36,700	R. regenerativa ++ R. degenerativa +++ Linfopenia ++	Neumonía
7	1.46	4.26	555	4.19	0	T	+++	22,440	R. regenerativa + R. degenerativa + Linfopenia +++	Neumonía
13	1.01	3.66	96	4.88	0.29	6.33	+++	14,960	R. regenerativa ++ R. degenerativa +	?
14	0.55	2.34	377	—	—	8.49	—	—	—	?
25	1.07	4.52	86	0.61	0.04	1.92	++	4,480	R. regenerativa +++ R. degenerativa + Linfopenia ++	?
26	2.50	8.30	0	0.08	0	2.93	0	4,320	R. regenerativa ++ R. degenerativa ++	?
28	3.61	10.91	0	0	0	2.34	0	4,600	R. degenerativa +++ R. regenerativa +++	Paratífico B.
32	2.75	—	33	0	0	—	0	6,000	R. regenerativa +++ R. regenerativa ++	Paratífico B.

de distintas especies, tienen interés relacionado con la dilucidación de los diversos problemas que hemos discutido en los capítulos anteriores. Desde un punto de vista general, la Bartonelosis experimental difiere fundamentalmente de la infección humana en la necesidad de extirpar previamente el bazo o someter a los animales a un previo estado de avitaminosis A y C (219) para que se produzca el proceso anemizante, y, además, en que la infección animal carece de la fase de erupción macroscópica tan típica de la Enfermedad de Carrión. Sin embargo, como las alteraciones hemáticas observadas tienen bastante similitud a la anemia carriónica es importante discutir las brevemente.

La reciente monografía de Weinman (220), contiene un excelente resumen de las Bartonelosis experimentales, estudiadas principalmente desde un punto de vista inmunológico y para determinar el rol del bazo en el organismo, pero hay también observaciones hematológicas que demuestran que la invasión del torrente circulatorio por los parásitos produce una disminución de los hematíes y hemoglobina circulantes que acentúa la anemia temporal producida por la previa extirpación del bazo (221). Las observaciones de Lauda (222), Ford y Elliot (223), Schwartz (224), Sorina (225), Jaffé y Willis (226), Mayer, Borchardt y Kikuth (227) y Perla y Rivero (228) en ratas blancas esplenectomizadas e infectadas con la *B. Muris ratti*, han demostrado que la anemia producida se caracteriza por la rapidez de su desarrollo y que está asociada a un valor globular elevado, aumento de plaquetas, "desviación izquierda" hemo-leucocitaria, con leucocitosis e intensa reacción medular, evidenciada esta última por reticulocitosis, policromatofilia y la aparición de formas inmaduras de eritrocitos (normoblastos). Lauda (222) han encontrado la Reacción de Van den Bergh directa e indirecta positiva en los animales infectados severamente. Las observaciones hematológicas llevadas a cabo por Higgins y Stasney (229) en los mismos animales infectados con la *B. Muris ratti*, permiten apreciar que el proceso anémico, además de presentar las alteraciones que acabamos de mencionar, está también caracterizada, tal como sucede en la Bartonelosis humana, por macrocitosis, con un marcado aumento del volumen globular que depende más del aumento del grosor que del diámetro, y por hipocromía representada por una reducción en la concentración de Hb globular (calculada con los datos publicados por los investigadores citados), alteraciones morfológicas del hematíe que son tanto más marcadas, cuanto más severa es la anemia. Final-

mente, estos investigadores observaron en sus ratas una intensa reacción medular en la serie eritrocítica, caracterizada por el aumento de normoblastos.

Entre nosotros la Bartonelosis en ratas ha sido estudiada por Battistini y Weiss (230) y por Colichón (231), quienes han señalado algunas de las características de la anemia que se desarrolla después de la esplenectomía.

Es interesante mencionar que Weinman (220), ha encontrado una decidida predilección del parasitismo por los hematíes policromáticos.

La infección producida por la Bartonella Canis en perros previamente esplenectomizados, ha sido estudiada por algunos investigadores, quienes han señalado el desarrollo de un proceso anémico en estas condiciones. Weiss y Pons (232) han publicado, recientemente, observaciones hematológicas referentes a esta anemia, de las que se deduce que está también caracterizada por macrocitosis, hipocromía moderada, reticulocitosis, normoblastosis, "desviación izquierda" hemoleucocitaria que estuvo asociada, en dos de sus tres observaciones, a una leucopenia en el período inicial de la infección.

Munch (233) en estudios anátomo patológico en perros con igual infección, encontró que el período infeccioso, tanto en su fase temprana como tardía, está caracterizada por alteraciones casi exclusivamente relacionadas con el sistema retículo-endotelial, con intensa hiperplasia de las células que componen este sistema, especialmente en el hígado, donde encontró evidencia de actividad fagocítica. Señaló también este investigador la existencia de alteraciones degenerativas en el hígado y riñones, y una actividad hiperplástica, compensadora, de la médula ósea.

Weinman (220), en su monografía, revisa las observaciones hechas sobre el tratamiento hepático de la Bartonelosis experimental, y menciona que aunque algunos autores afirman la eficacia de este tratamiento, y aún la prevención de la anemia con la administración de extractos hepáticos, la mayoría de los investigadores han obtenido resultados negativos.

Es importante la semejanza que hemos señalado entre algunas de las características de la anemia humana, causada por infección con la *B. bacilliformis* y de las anemias experimentales resultantes de la infección por la *B. muris* y *B. canis* porque proporciona nuevos métodos de estudio para la dilucidación final de los problemas por resolverse en la Enfermedad de Carrión.

PARTE VI

Mecanismo patogénico de la anemia

En los capítulos anteriores se ha señalado la frecuencia con que la Enfermedad de Carrión está acompañada de un proceso de anemia, de grado variable, pero a menudo muy severo.

Hemos indicado igualmente el rápido desarrollo de esta anemia, cuyo inicio coincide, en la mayoría de los casos, con la aparición del agente patógeno, la *Bartonella bacilliformis*, en los hematíes circulantes. Las determinaciones de volumen total de sangre comprueban la intensa reducción en la masa globular circulante, así como en la cantidad de hemoglobina, y como características morfológicas del hematíe se ha encontrado una evidente macrocitosi e hipocromía, alteraciones que son tanto más marcadas, cuanto más severa es la anemia, y que desaparecen cuando la concentración globular se aproxima a los límites normales. Se ha observado también un ligero aumento en la fragilidad de los hematíes en el período de mayor anemia, y evidencia, incontrovertible, de una mayor actividad eritropoyética en casi todos los casos, actividad que también guarda relación con la severidad del proceso anémico pues es más intensa cuando la anemia es más severa. En un apreciable número de casos las alteraciones que acabamos de citar están asociadas a un aumento en la bilirrubina plasmática, especialmente durante el período de anemia severa.

Resta ahora considerar globalmente las observaciones hematológicas presentadas con detalle, e investigar si es posible, utilizando los datos obtenidos, intentar la explicación del posible mecanismo o mecanismos patogénicos responsables de esta intensa anemia. Es necesario indicar, claramente, que nues-

tras consideraciones se refieren exclusivamente al *mecanismo* o *mecanismos anemizantes* sin considerar los factores que pueden determinar la infección e invasión del organismo por la *Bartonella bacilliformis*, aspecto este último que corresponde a investigaciones de distinta naturaleza. Al discutir pues la fisiopatología del proceso anémico se presupone la existencia de la infección verrucosa.

La severidad del proceso anémico, unida a las características globulares de macrocitosis y *aparente* hipereromía (valor globular elevado), y a la frecuencia de hallar estados de aquilia e hipoclorhidria en la Enfermedad de Carrión, ha hecho que se considere probable que en la anemia carriónica operen los mismos factores patogénicos que en la Enfermedad de Biermer o Anemia Perniciosa (190). Es indudable que algunas de las características morfológicas del hematíe circulante poseen cierto grado de identidad a las observadas en la Enfermedad de Biermer (130), y que además el grado de anisocitosis en ambos procesos tiene igual relación matemática con el grado de anemia (apreciado esto último por la comparación de nuestros resultados con los obtenidos por Price-Jones (61) en la Anemia Perniciosa). Pero aparte de esta similitud, parcial, hematológica y de la analogía de ciertos síntomas y signos clínicos, que por lo demás son comunes a todo proceso anémico, pues dependen de la reducción en la cantidad de hemoglobina circulante, existen diferencias fundamentales entre ambos procesos.

Sin insistir mayormente en la importancia esencial del factor infeccioso, presente en la Enfermedad de Carrión y ausente en la Enfermedad de Biermer, es importante mencionar que el primero de estos procesos carece de las características clínicas principales que identifican al segundo, o sea el principio insidioso y lento, las alteraciones neurológicas y la atrofia lingual, alteraciones estas últimas que también son comunes a otros estados anémicos de patogenia similar a la de la Enfermedad de Biermer.

La consideración de los principales aspectos hematológicos en ambas enfermedades requiere una breve revisión de las contribuciones más recientes sobre el mecanismo anemizante en la Anemia Perniciosa.

Castle y sus colaboradores (196), (197), (198), (199), (200), en una serie de estudios experimentales, iniciados en 1929, han agregado un nuevo capítulo a la fisiología de los sistemas gastro-intestinal y hematopoyético; demostrando la relación existente entre ambos. Sus observaciones sugieren que en la Enf. de Biermer la secreción gástrica carece de un principio o factor (**factor intrínscico**), presente en el jugo

gástrico de personas normales, y el que unido a otra substancia o principio, contenido en los alimentos (factor extrínscico), produce el factor hematínico (llamado también de Castle), que es almacenado principalmente en el hígado de donde es liberado para ser utilizado por la médula ósea en la maduración eritrocítica, o más específicamente, en la transformación del megaloblasto a normoblasto. El mecanismo aue-mizante en la Anemia Perniciosa fué explicado, por los investigadores citados, por la ausencia del factor intrínscico, y por consiguiente, falta de producción del factor hematínico lo que resulta en la paralización evolutiva del hematíe al estado megalobástico.

Los extractos preparados con hígados de enfermos fallecidos con esta enfermedad probaron ser inertes como estímulo hematopoyético (234), en contraste con aquellos preparados con hígados de individuos quienes en vida no presentaron alteraciones hemáticas, demostrándose así la falta de almacenamiento del factor hematínico en los primeros.

La verdadera naturaleza del factor intrínscico permanece todavía en el misterio, pues se ha demostrado que no es HCl ni tampoco alguno de los fermentos conocidos (197), (198), y, lo que es interesante para nuestra discusión, este factor puede existir en la secreción gástrica de individuos que presentando aclorhidria no tienen anemia (199) o que presentan anemia de distinta naturaleza a la encontrada en la Enfermedad de Biermer (199), (235), (236).

Las investigaciones de Meulengracht y sus colaboradores (237), (238), (239), sugieren que el factor intrínscico está contenido principalmente en la región pilórica del estómago; y Sharp y otros (240) y Cheney (241) han demostrado que el duodeno también contiene este principio.

Tampoco ha sido dilucidada la verdadera naturaleza del factor extrínscico. Strauss y Castle (242), en 1932, sugirieron su identidad o estrecha relación a la Vitamina B 2(G), pero las investigaciones de Lasseu (243), Wills y Naish (244), Diehl y Kühnau (245), Brand, West y Stucky (246) y Miller y Rhoads (247) han refutado esta opinión. Lo que sí se ha demostrado es que ciertos productos son ricos en su contenido de factor extrínscico: carne de vaca (187); huevos (247), (248); levadura (242), (244); cáscara de arroz (200), (247); semilla de trigo (200) e hígado (189), (249).

Las investigaciones llevadas acabo para la identificación del factor hematínico, producto de la interacción de los factores extrínscico e intrínscico, tampoco han tenido resultados satisfactorios (250). Sturgis e Isaacs (251), en 1929, demostraron el valor terapéutico de la administración de extracto gástrico en la Anemia Perniciosa, y Wilkinson y sus colaboradores (252), (253), (254), han demostrado que este órga no contiene normalmente los factores extrínscico e intrínscico, lo que explica su acción favorable en dicha enfermedad.

Los diversos procesos que intervienen en la formación del factor hematínico indican que varias pueden ser las causas que dificulten su producción o impidan su utilización por el sistema hematopoyético. Aparte de la falta del factor intrínscico, aparente mecanismo patogénico en la Anemia Perniciosa, también puede intervenir la ausencia del factor extrínscico, ya sea por una defectuosa alimentación, pobre en su contenido de este factor y prolongada por largo tiempo, tal como sucede posiblemente en el desarrollo de la Anemia Macrofítica de los Trópicos (255), en la Anemia Perniciosa del Embarazo (187) y, a lo menos parcialmente, en el Sprue (174) y en la Pelagra (132); o por alteraciones en la permeabilidad y absorción intestinal dependientes de causas orgánicas (256), (257), (258), (259), (260); o de estados de diarrea, proceso este último que contribuye a la producción de la anemia en el Sprue (174) y en la Esteatorrea Idiopática o Enfermedad de Gee. (261).

Otro mecanismo, también conducente a la carencia del factor hematínico para los procesos normales de hematopoyesis, puede originarse de alteraciones anatómicas en el hígado que impiden el almacenamiento de dicho factor. La anemia macrocítica que tan frecuentemente se encuentra en la Cirrosis Hepática ha sido así explicada (262), correspondiendo las alteraciones medulares de esta enfermedad a las encontradas en la Anemia Perniciosa (169). Igual mecanismo de deficiente almacenamiento hepático del factor hematínico ha sido sugerido por Spies y Chinn (263) como posible contribuyente patogénico de la anemia que tan a menudo se observa en los casos de Pelagra.

Finalmente, Goldhamer, Isaacs y Sturgis (264) han indicado que el hígado puede contener el factor hematínico, pero que debido a la existencia de alteraciones anatómicas en este órgano se dificulta o se impide su liberación, y por consiguiente su ulterior utilización por la médula, mecanismo este de un elevado interés, y que incidentalmente indica la imposibilidad de llegar a un exacto conocimiento de la disponibilidad del factor hematínico por la médula ósea por la simple investigación biológica de extractos preparados con hígados de sujetos o animales que en vida han presentado procesos de anemia.

Las observaciones de Castle y sus colaboradores han sido objeto de crítica y de diferentes interpretaciones (265), (266), pero parece evidente que los mecanismos patogénicos descritos, u otros muy estrechamente relacionados, explican satisfactoriamente el desarrollo de la anemia en la Enfermedad de Biermer y en otros procesos hemáticos vinculados, como dependientes de un factor de **carencia** con la consiguiente evolución imperfecta e insuficiente de la serie eritrocítica (°).

La aquilia gástrica en la Anemia Perniciosa es una alteración *constante* y que persiste aún después de la administración de histamina, lo que hace catalogarla como una "aquilia verdadera". La ausencia del factor intrínseco en esta enfermedad está pues asociada a esta alteración secretora del estómago, lo que frecuentemente da lugar a la errónea interpretación de que la falta de secreción de HCl y fermentos presupone siempre la carencia de dicho factor. Ya hemos mencionado que estos trastornos funcionales del estómago se presentan frecuentemente en otros procesos anémicos no relacionados con la Anemia Perniciosa, y que el factor intrínseco no es HCl ni alguno de los fermentos conocidos. Aún más, la presencia de aquilia o anaclorhidria no es incompatible con una actividad eritropoyética exagerada °°. En la Enfermedad de Carrión, si bien la anaclorhidria e hipoclorhidria son extremadamente frecuentes, y puede existir, ocasionalmente, una "aquilia verdadera", tal como lo hemos demostrado, no tiene sin embargo esta alteración el mismo carácter de constancia como sucede

(°) Los recientes estudios de Dobriner y Rhoads (267) sugieren que procesos de exagerada destrucción globular contribuyen también a la anemización en la Enf. de Biermer, tal como fué mencionado por Peabody y Brown (268) en 1925.

(°°) Uno de nosotros (A. H.), en observaciones hechas en las alturas, ha encontrado frecuente 'aquilia verdadera' en sujetos con intensa policitemia.

en la Anemia Perniciosa. Además, las investigaciones experimentales de Guzmán Barrón (269), han demostrado la presencia del factor intrínseco en el estómago de sujetos fallecidos con Enfermedad de Carrión.

El mayor volumen globular, o macrocitosis, aunque constituye una característica morfológica de las anemias desarrolladas por carencia, es también resultante de una mayor actividad hematopoyética (138), (229), y su presencia en la anemia carriónica está indudablemente relacionada con dicho pro-

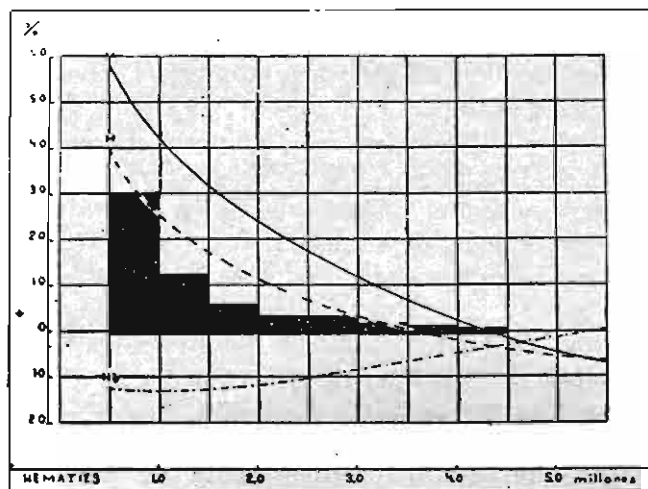


Figura 52

Curvas correspondientes al volumen (V), hemoglobina (H) y concentración de Hb (Hb) globular, expresadas en por ciento de lo normal, y en relación con el grado de anemia y la actividad reticulocitaria (columnas negras indican el % de hematíes reticulados) en la Enfermedad de Carrión.

Notar la evidente relación proporcional entre la actividad eritropoyética y las alteraciones morfológicas del hematíe circulante: macrocitosis e hipocromía.

ceso, pues hemos demostrado que su intensidad tiene relación proporcional con el grado de anemia, siendo tanto más marcada cuanto más severa es aquélla, y alcanzando su máximo valor en el período al que también corresponde una intensa actividad regenerativa globular (presencia en la sangre circulante de reticulocitos y hematíes nucleados), y desaparece cuando la concentración globular se aproxima a los límites normales (Figura 52).

Es interesante mencionar que la macrocitosis ha sido también relacionada (262) con la presencia de focos extraue-

dulares de actividad hematopoyética, y Mackehenie (36) ha observado dichos focos en el hígado y bazo de sujetos fallecidos con la Enfermedad de Carrión. Finalmente, algunos investigadores (270) han explicado el mayor volumen de los eritrocitos circulantes, frecuentemente observado en asociación con alteraciones hepáticas, por la hipo-proteinemia que origina una disminución en la presión osmótica del plasma circulante y consiguiente hinchazón de los hematíes. La presencia de esta alteración en la Enfermedad de Carrión tiene pues importancia al respecto.

Las observaciones que acabamos de mencionar sugieren que la macrocitosis en la anemia carriónica no es necesariamente un signo de defectuosa hematopoyesis, sino que depende, fundamentalmente, de una mayor actividad eritropoyética.

Además, hay diferencias morfológicas entre el macrocito de la anemia de Biermer y el encontrado en el proceso carriónico. Mientras que en el primero la forma es ovalada (167), y el aumento de volumen depende en gran parte de un aumento en el diámetro, en el segundo, la forma es redonda y el mayor volumen se basa principalmente en un aumento en el grosor globular (Tabla 56). Hay también poiquilocitosis más marcada en la Anemia Perniciosa; el eritrocito de la anemia carriónica conserva más regularidad de forma, aún durante el período de mayor anemia.

Otras diferencias morfológicas acentúan aún más la falta de similitud entre ambos procesos. El hematíe de la Enfermedad de Carrión es esencialmente hipocrómico, como lo hemos demostrado (Figura 53), y en cambio en la Enfermedad de Biermer hay una relación normal entre el volumen y el contenido de hemoglobina del glóbulo rojo, siendo este, por lo tanto, normocrómico (Cuadro 57).

Por último, los estudios que se han verificado sobre la constitución celular de la médula ósea en ambas enfermedades, acusan discrepancias de carácter fundamental. En la Anemia Perniciosa hay un predominio de megaloblastos (132), mientras que en la Enfermedad de Carrión la reacción medular es típicamente de carácter normoblástico (47), o sea correspondiente a una hiperactividad más cercana a los límites de respuesta fisiológica.

El examen de material medular obtenido por punción del esternón en un niño de 5 años de edad, con una anemia carriónica severa, indicó un aumento en los elementos eritrocíticos, especialmente normoblastos, confirmando previas observaciones (47). Los datos hematológicos, al tiempo de la punción, fueron los siguientes: 0.92 millones de



Figura 53

Hematíe circulante en la anemia carriónica (derecha) comparado con el eritrocito normal (izquierda).

CUADRO 57
 ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS VARIACIONES MORFOLÓGICAS DEL HEMATIE CIRCULANTE A
 DIVERSOS GRADOS DE ANEMIA EN LA ENFERMEDAD DE CARRIÓN Y
 EN LA ANEMIA PERNICIOSA (ENFERMEDAD DE BIERMER)*

Hematíes (mill. por mm ³)	Volumen Globular (micras ³)		Diámetro Globular (micras)		Grosor Globular (micras)		Hemoglobina Globular (micromicogramos)		Conc. de Hb Globular %	
	Enf. de Carrión	Anemia Perniciosa	Enf. de Carrión	Anemia Perniciosa	Enf. de Carrión	Anemia Perniciosa	Enf. de Carrión	Anemia Perniciosa	Enf. de Carrión	Anemia Perniciosa
0—0.99	143	121	7.95	8.68	2.87	2.10	41	42	29	35
1.0—1.99	124	117	7.77	8.58	2.58	2.07	36	39	29	35
2.0—2.99	103	108	7.71	8.50	2.19	1.95	31	39	30	30
3.0—3.99	96	94	7.74	7.66	2.06	1.82	30	31	31	33
4.0—4.99	90	89	7.61	8.25	1.97	1.68	29	29	32	33
5.0—5.99	83	79	7.39		1.94		28	30	34	38

* Los valores correspondientes a la Anemia Perniciosa han sido tomados de un trabajo publicado por Wintrobe (129), y corresponden a 64 observaciones sobre volumen y hemoglobina globular y 20 observaciones sobre diámetro y grosor globular.

hematíes por mm³; 3.20 gramos de hemoglobina por 100 cc; 39 % de reticulocitos; 2 % de normoblastos ortocromáticos y 54 % de normoblastos policromáticos; 2 % de megaloblastos; índice i. $\frac{3.20}{39} = 8.2$; 10,690 leucocitos por mm³. con fórmula hemo-leucocitaria índice $\frac{10690}{39} = 274.1$ a presencia de reacciones regenerativa y degenerativa, moderada y $\frac{10690}{39} = 274.1$ ena respectivamente; y, finalmente, abundante parasitismo globular.

Las observaciones obtenidas en el tratamiento hepático de algunos casos están de acuerdo con la falta de similitud entre ambos procesos. La administración parenteral de extracto de hígado debe, teóricamente, suministrar el factor hematínico de Castle, cualquiera que sea el mecanismo patogénico que cause la carencia de este factor (ausencia de factor extrínico o intrínico y falta de almacenamiento y liberación del factor hematínico). Hemos demostrado que la administración del extracto en un período en que la anemia se inicia, o que sólo está moderadamente acentuada, no impide su progresiva acentuación, resultado este en franco contraste con lo observado en la Anemia Perniciosa. La moderada acentuación de los procesos regenerativos notada en los casos sometidos a este tratamiento, comparados con aquellos no sujetos a terapia hepática, no implica necesariamente la carencia de los factores citados, pues se ha demostrado (271) que aún en procesos de anemia de tipo secundario la administración parenteral de extracto hepático posee cierta acción beneficiosa.

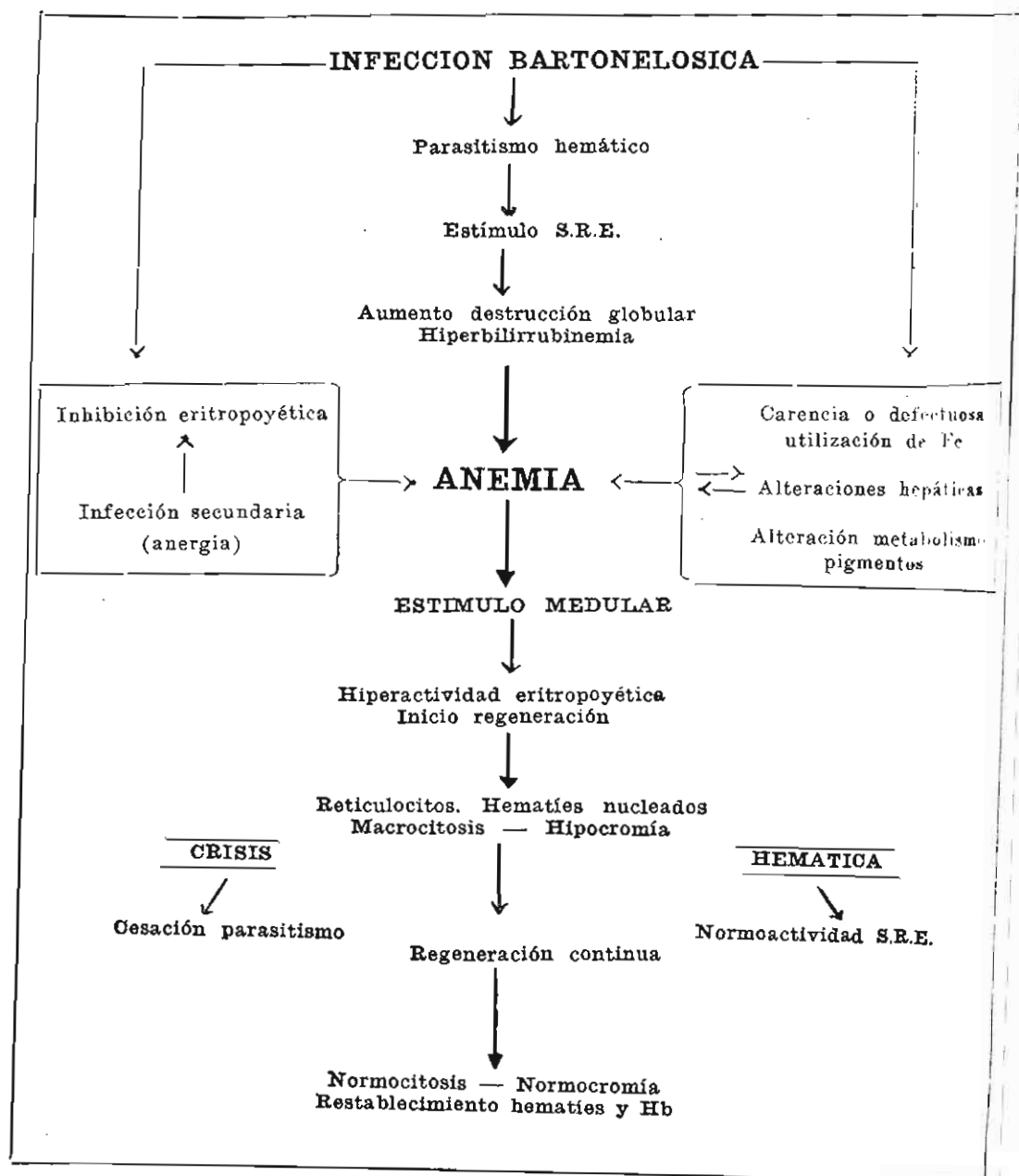
Consideraciones generales indican igualmente la falta de similitud entre la anemia de la Enfermedad de Carrión y aquellas producidas por carencia de algunos de los principios o sustancias necesarias para la hematopoyesis. Precisamente lo que caracteriza a las anemias de este último grupo es el principio insidioso y lento que corresponde a la progresiva disminución o agotamiento de dichos principios o factores, y en cambio en la Enfermedad de Carrión la anemia se desarrolla bruscamente y la evolución de la anemización tiene caracteres de dramática intensidad y rapidez. Además en la anemia por carencia la respuesta medular al estímulo de la anoxia anémica es pobre y defectuosa, y sólo aparece una reacción reticulocitaria bajo el estímulo específico de la administración de la sustancia o principio carente. En cambio, la anemia carriónica posee como una de sus características más constantes y fundamentales la intensa reacción medular evidenciada por la salida al torrente circulatorio de formas inmaduras de la serie roja. El esfuerzo compensatorio de la médula ósea es pues normal en la mayoría de los casos de Enfermedad de Carrión.

Finalmente, consideraciones de orden cuantitativo, basadas en las observaciones que hemos presentado en los capítulos anteriores indican, claramente, que el mecanismo patogénico esencial de la anemia en la Enfermedad de Carrión se basa sobre una *acentuación o aceleración de los procesos de destrucción globular*. Teniendo en cuenta que la vida del eritrocito circulante no excede, con toda probabilidad, de un período de 100 días, es lógico aceptar que todo proceso de anemia en el que hay una marcada reducción en la masa total de hematíes y hemoglobina circulantes, en un tiempo menor al citado, tal como lo hemos demostrado ocurrir en nuestros casos por medio de determinaciones de volumen total de sangre, debe necesariamente ser causado, en su mayor parte, por alteraciones relacionadas con una mayor destrucción globular. Bastaría citar como ejemplo lo observado en el Caso 22, en el que en un período de 15 días la masa globular circulante se redujo a más o menos la mitad. Además, hemos ya mencionado que el cálculo de la pérdida diaria de hemoglobina circulante en uno de nuestros casos observados desde un período inicial de la anemia, excede a la cantidad de esta substancia fabricada por día por la médula ósea, de tal manera que ni aún un proceso de aplasia total medular alcanzaría a explicar el proceso de anemización carriónica. La lógica cuantitativa de los hechos indica pues la necesidad de aceptar una mayor destrucción globular como mecanismo patogénico fundamental de la anemia que discutimos.

La anemia de la Enfermedad de Carrión muestra también, y de una manera definida, la "respuesta fisiológica graduada" de que habla Castle y Minot (132) como característica fundamental de los procesos anémicos debidos a una mayor destrucción globular. Consiste aquella en una relación proporcional entre los signos de mayor actividad medular (reticulocitos, normoblastos y megaloblastos) y el grado de anemia, relación ampliamente demostrada en nuestros casos en los capítulos que tratan de la actividad medular. Constituyendo la anemia *per se*, en virtud de la anoxia derivada de la disminución de hemoglobina circulante el estímulo más potente para la función de los órganos hematopoyéticos (192), es lógico aceptar que la respuesta, a tal estímulo, de una médula no alterada fundamentalmente en su integridad anatómica o funcional, tiene que ser tanto más intensa cuanto más potente sea el estímulo. Tal proceso se constata en la anemia carriónica: la actividad medular es más intensa en el período de mayor ane-

CUADRO 58

REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL MECANISMO PATOGENICO DE LA ANEMIA CARRIONICA



Mecanismos fundamentales en letra gruesa.—Factores secundarios o eventuales que pueden influenciar la prolongación de la anemia en letra delgada.

mización y disminuye progresivamente al retorno hacia una concentración globular normal.

Idéntico proceso de una activa regeneración hematopoyética se ha observado en las anemias experimentales por Bartonelosis, anemias cuya similitud morfológica a la causada en el hombre por la *B. bacilliformis* hemos ya señalado. Munch (233) en sus estudios sobre la anemia producida en perros por la *B. canis*, menciona que "evidencia de regeneración hemática se presentó mano a mano con la destrucción globular", y Weiss y Pons (232) observaron una evidente reticulocitosis en sus perros esplenectomizados e infectados con la misma Bartonella. Higgins y Stasney (229) han llamado igualmente la atención sobre los signos de actividad medular en ratas infectadas con la *B. muris ratti*.

Desde un punto de vista anatómico hay evidencia de que ocurren procesos de exagerada destrucción globular, tanto en la anemia humana causada por la *B. bacilliformis* como en las anemias experimentales relacionadas con otras Bartonellas. Los estudios de Weiss (35) y Mackehenie (36) en la Enfermedad de Carrión demuestran el profundo compromiso del sistema reticulo-endotelial en esta enfermedad, y el primero de los investigadores citados la define como una reticulo-endoteliosis esencialmente. Munch (233) en estudios anatómicos en perros infectados con la *B. canis* observó, que tanto el período infeccioso inicial, como las últimas manifestaciones de la infección, están caracterizadas por alteraciones restringidas casi exclusivamente al sistema reticulo-endotelial. Hay pues suficiente evidencia acumulada para considerar la Enfermedad de Carrión, desde un punto de vista anatómico, como un profundo compromiso de este sistema esparcido por casi todo el organismo.

La importancia de estas observaciones, en relación con el mecanismo patogénico de la anemia carriónica, es obvia. Desde los trabajos de Lepehne (272) y Aschoff (273), quienes señalaron el rol fagocítico de las células que componen el S. R. E., todos los investigadores están de acuerdo en asignar a este sistema el rol principal en los mecanismos de destrucción y muerte de los eritrocitos circulantes en el ocaso de su corta vida. Las observaciones pues referentes al compromiso de este sistema en la infección bartonelósica tiene un significado patogénico evidente, y más si tomamos en consideración que tanto en la Bartonelosis humana, como en la experimental, se han observado inmensas cantidades de pigmento y hierro libre

(35), (233) en los diversos órganos, depósitos que sólo pueden provenir de una acelerada y masiva destrucción globular.

La evidencia hemática de una aceleración de los procesos de destrucción globular consiste en un aumento de la bilirrubina plasmática, pigmento que se deriva, junto con el hierro, de la fragmentación de los hematíes y el subsecuente desdoblamiento de la hemoglobina que contienen. En el capítulo respectivo hemos demostrado que en la mayoría de los casos de Enfermedad de Carrión se encuentra un exceso de este pigmento circulante y que esta alteración tiende a ser más frecuente e intensa durante el período de mayor anemia. Hay pues también, evidencia metabólica que en la Enfermedad de Carrión ocurre una aceleración de los procesos de destrucción globular. Hay sin embargo ciertos aspectos que demandan una breve aclaración. Hemos también comprobado que en algunos casos, a pesar de la existencia de una anemia severa, no se encuentra una hiperbilirrubinemia asociada y que en algunos sujetos seguidos seriadamente la **curva** de esta investigación tiende a hacerse normal, paralelamente a la acentuación de la anemia, observaciones estas que a primera vista pueden resultar paradójales a la aceptación de una mayor destrucción globular como causal del proceso anemizante. Pero preciso es recordar que la cantidad de bilirrubina plasmática no depende únicamente de la intensidad de los procesos formativos, sino que necesariamente está influenciada por el poder excretor de la célula hepática. Hemos ya mencionado que la mayoría de los investigadores (56), (91), (139), considerando el enorme poder de reserva del hígado, se inclinan a creer que todo estado de hiperbilirrubinemia implica necesariamente el compromiso del poder excretor de este órgano, por intensos que sean los procesos de hemólisis y destrucción globular. Snell y Magath (274), en su reciente publicación, aún son más radicales, y, después de revisar los conocimientos acumulados, expresan que no hay posiblemente icterias puras hemolíticas, hepáticas u obstructivas sino que siempre intervienen varios factores en la producción de la hiperbilirrubinemia. No es pues ilógico suponer que la ausencia de esta alteración en algunos de los casos estudiados, y durante determinado período de la enfermedad, esté motivada por la retención del poder excretor de la célula hepática, que sólo se altera cuando la anemia alcanza un grado severo, o cuando la infección corresponde a una grave intensidad, o, finalmente, cuando estos últimos factores están asociados a una intensa destrucción globular.

En el capítulo respectivo hemos demostrado que en la producción de la hiperbilirrubinemia encontrada en la Enfermedad de Carrión intervienen alteraciones en el poder excretor de la célula hepática, y que esta alteración funcional está, posiblemente, relacionada con las alteraciones anatómicas originadas por la anoxemia (Figura 21). En la Bartonelosis experimental se ha observado (233) iguales lesiones degenerativas en el hígado, y Knutti y Hawkins (275), en estudios realizados en perros esplenectomizados e infectados con la *B. canis*, notaron períodos de anemia asociados con una sobreproducción de pigmentos biliares, una evidencia más de la existencia de procesos acelerados de destrucción globular en la anemia bartonelósica.

Ciertos aspectos relacionados con los procesos de destrucción globular, en la Enfermedad de Carrión, requieren una mejor dilucidación. La destrucción exagerada de los hematíes circulantes tiene necesariamente que depender de una alteración que los hace más fácilmente destruibles o de una exageración de la función fagocitaria y destructible de las células del S. R. E. Entre los primeros factores debemos considerar la moderada acentuación de la fragilidad globular, notada en algunos casos durante el período de mayor anemia, alteración que quizás influya una más fácil destrucción de los eritrocitos, aunque la importancia de este factor no es al parecer de carácter fundamental.

Las consideraciones de orden cuantitativo que hemos hecho en el capítulo de parasitismo hemático indican que no es posible aceptar que todo hematíe parasitado es necesariamente destruido, pues tal suposición estaría en conflicto con el frecuente hallazgo de variaciones masivas en el número de glóbulos portadores de la Bartonella sin una correspondiente variación en la concentración globular. El mecanismo íntimo de la exagerada destrucción globular en la Enfermedad de Carrión requiere pues un mayor estudio, tarea no fácil si consideramos que aún no están enteramente dilucidados los problemas relacionados con la destrucción de los hematíes en el sujeto sano (167).

Aceptando que el mecanismo fundamental de la anemia carriónica sea una destrucción globular mayor que la normal, no es posible dejar de considerar la posible existencia de ciertos factores que sin tener un rol patogénico fundamental, pueden sin embargo influenciar la prolongación del estado anémico o causar una defectuosa respuesta medular al estímulo de la anemia. Las observaciones hechas en nuestros casos demues-

tran que la gran mayoría exhiben una actividad eritropoyética adecuada y potente, pero que ocasionalmente se observa una pobre reacción reticulocitaria (Véase Figura 27) a pesar de existir una anemia severa. Esta hipoactividad regenerativa ocasional, observada con mayor frecuencia durante el período de mayor severidad en la infección, depende, probablemente, del *factor infeccioso*. No constituye este hecho un mecanismo novel, pues se ha demostrado (132), (276), (277), (278), (279), que infecciones, de carácter agudo o crónico, pueden inhibir el funcionamiento medular y originar una regeneración mucho más lenta que la normal. Es interesante a este respecto mencionar que en el Caso 22 observado desde un período inicial de la enfermedad, la reticulocitosis fué sólo evidente en el momento en que la fiebre desapareció (Figura 44), o sea coincidiendo con la mejoría clínica de la infección bartonelósica. La presencia de una infección secundaria puede, indudablemente, inhibir aún más la actividad hematopoyética, y tal influencia la hemos notado en algunos de nuestros casos (Figura 39).

Las alteraciones anatómicas en el hígado, observadas en sujetos fallecidos con anemia severa y prolongada, puede quizás originar una dificultad en la liberación del factor hematínico almacenado en ese órgano, y en consecuencia dificultar también la respuesta hematopoyética. Este mecanismo, ya observado en otros procesos anémicos (264), no sería naturalmente el responsable de la anemización a la que se ha llegado por una exagerada destrucción globular, pero puede, en cambio, influenciar la regeneración hematopoyética. Esta posibilidad sugiere la conveniencia de instituir una terapia hepática en aquellos casos en que la anemia alcanza límites severos y se prolonga por un largo tiempo.

Otros factores pueden también influir en una regeneración globular hipoactiva. Entre las diversas funciones del sistema reticulo-endotelial una de las más importantes es la producción y conservación de los pigmentos y diversos productos, provenientes de la destrucción de hematíes, para ser utilizados en la producción de nuevos eritrocitos y hemoglobina. En párrafos anteriores hemos indicado que desde un punto de vista anatómico la Enfermedad de Carrión es esencialmente una reticulo-endoteliosis, y es por lo tanto posible que las alteraciones de este sistema tengan como consecuencia una deficiencia en aquellas funciones tan esenciales para la hematopoyesis. Cierta evidencia experimental a este respecto la tenemos en las observaciones de Perla y Gottesman (280) sobre las lesiones

patológicas ocasionadas por la *B. muris* en ratas. Estos investigadores hallaron evidencia anatómica de hiperactividad, y más tarde agotamiento, de los elementos endoteliales. Pueden pues, las alteraciones del S. R. E. influir igualmente en el cuadro de regeneración hemática, y, lo que también tiene un elevado interés teórico, explicar, a lo menos en parte, la ausencia de bilirrubinemia en algunos casos, pues los procesos evolutivos en la formación de este pigmento pueden ser anormalmente lentos.

Hemos demostrado que durante el período de anemia severa los hematíes circulantes muestran una pobre concentración de hemoglobina. Coincide esta hipocromía con la mayor actividad medular, y por consiguiente esta falta de equilibrio entre la producción de la hemoglobina y los hematíes puede simplemente corresponder al hecho, inicialmente observado por Osler (281), en 1885, y más tarde comprobado por otros investigadores (138), (162), que en todo proceso regenerativo hemático la producción de hemoglobina es siempre menos completa y más lenta que la formación del estroma eritrocítico. Otros factores pueden, sin embargo, intervenir en la patogenia de este proceso hipocrómico, pues hemos observado su persistencia ocasional con concentraciones casi normales de hematíes y cuando hay poca evidencia de actividad regenerativa. Es posible que el organismo pierda cierta cantidad de hierro proveniente de la exagerada destrucción globular y por consiguiente la médula carezca de esta substancia necesaria para la formación de hemoglobina, o que alteraciones en el metabolismo pigmentario, por razones ya discutidas, impidan, aunque sea temporalmente, su utilización. Estudios metabólicos, de evidente importancia, aclararán debidamente estos aspectos tan llenos de interés. Pueden también intervenir factores constitucionales; en muchos de los casos de Enfermedad de Carrión hay antecedentes de malaria crónica y es posible que este proceso, mediante la anemia que causa, agote en algo las reservas orgánicas de hierro.

El carácter hipocrómico de la anemia carriónica sugiere la conveniencia de la administración terapéutica de hierro, sobretodo si se toma en cuenta que las alteraciones de anaclorhidria e hipoclorhidria, tan frecuentes en la Enfermedad de Carrión, dificultan la absorción de esta substancia contenida en los alimentos, de acuerdo con investigaciones hechas en otros procesos anémicos (165), (282), (283), (284), (285), (286).

Sería incompleto terminar la consideración de los diversos factores que pueden ocasionar un prolongamiento del proceso anémico en la Enfermedad de Carrión sin mencionar la ocurrencia de hemorragias provenientes de las lesiones eruptivas, especialmente de las de tipo "mular", y que ocasionalmente son persistentes y considerables. Esta continua pérdida de hierro circulante puede naturalmente causar una demora en el retorno a una concentración normal de hematíes y hemoglobina.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

Las investigaciones de morfología hemática, presentadas en este trabajo, corresponden al estudio de 46 casos de Enfermedad de Carrión o Verruga Peruana, observados algunos de ellos en diferentes períodos de la enfermedad. Los resultados han sido comparados con los obtenidos en la investigación de 100 sujetos normales, y agrupados conforme al siguiente plan: a)—caracteres generales de la anemia: frecuencia, intensidad y rapidez de su evolución; b)—apreciación cualitativa y cuantitativa de los procesos de actividad hematopoyética y destrucción globular; c)—características morfológicas del hematíe circulante; d)—asociación con alteraciones en el quimismo gástrico; e)—relación con el parasitismo hemático y el proceso evolutivo y clínico de la enfermedad; y f)—mecanismo patogénico de la anemia.

Las observaciones hechas justifican las siguientes conclusiones:

- 1)—La anemia es frecuente y severa en la Enfermedad de Carrión y se caracteriza por la intensa rapidez de su desarrollo.
- 2)—Desde un punto de vista de morfología globular la anemia carriónica puede clasificarse como *macrocítica* e *hipocrómica*. Estas alteraciones morfológicas, así como la anisocitosis, tienen una relación proporcional con el grado de anemia, siendo tanto más marcadas cuanto más severa en esta y desapareciendo cuando la concentración globular se aproxima a cifras normales.
- 3)—El mayor volumen globular se debe más a un aumento en el grosor que en el diámetro; el hematíe tiende a tener una forma esférica.
- 4)—La determinación del volumen total de sangre revela una intensa reducción en la masa total de hematíes y hemoglobina circulantes, con un aumento compensatorio

en la cantidad de plasma. Frecuentemente, y en especial durante cierto período de la anemia, este aumento excede a la pérdida globular, ocasionando un proceso de dilución hemática, lo que introduce un moderado error en la apreciación de la severidad de la anemia cuando esta es sólo investigada por el número de hematíes por mm^3 .

Además, las investigaciones del volumen total de sangre indican que en la mayoría de los casos se restablece la normalidad en la masa total de hematíes circulantes cuando la concentración de estos por mm^3 es aproximadamente 4.00 millones. El aumento posterior de esta cifra se hace entonces por un proceso de concentración hemática y no por una hiperactividad eritropoyética.

- 5)—Se observa un proceso de hiperbilirrubinemia en la mayoría de los casos. Esta alteración es más frecuente e intensa durante el período de mayor anemia, pero no tiene relación proporcional exacta con el número de hematíes por mm^3 . En los casos fatales ocurre, con frecuencia, una acentuación de la bilirrubinemia durante los últimos días de vida.

Consideraciones de orden cualitativo y cuantitativo indican que en la patogenia de la ictericia carriónica intervienen factores relacionados con una mayor destrucción globular y con una disminución en el poder excretor de la célula hepática; esto último posiblemente causado por alteraciones anatómicas que se han observado en el hígado.

- 6)—Se observa, con alguna frecuencia, un ligero aumento en la fragilidad globular en el período de intensa anemia.
- 7)—El parasitismo de los hematíes circulantes por la *B. bacilliformis* es casi constante durante el período de anemia severa. Hay cierta tendencia a que el parasitismo afecte principalmente a los eritrocitos de tamaño normal o disminuído, respetando a los macrocitos, y esto es más evidente en el momento en que el número de parásitos se hace escaso.
- 8)—La mayoría de los casos muestran signos de intensa actividad eritropoyética, en relación proporcional al grado de anemia, siendo tanto más marcados cuanto más severa es la reducción en los hematíes y hemoglobina circulantes.
- 9)—La mayor actividad eritropoyética durante el período de anemia es responsable de las alteraciones morfológicas del hematíe circulante (macrocitosis e hipocromía) y de

- la aparición en la sangre circulante de formas inmaduras de los eritrocitos (reticulocitos, y en menor número, normoblastos y megaloblastos).
- 10)—La rapidez en la regeneración de hematíes y hemoglobina en los casos no tratados se compara favorablemente con la observada en otros procesos anémicos sometidos a una terapia específica.
 - 11)—En la mayoría de los casos de Enfermedad de Carrión se constata una hipofunción secretora del estómago, evidenciada por anaclorhidria e hipoclorhidria. Hemos también comprobado la presencia de una "aquilia verdadera" en dos de nuestras observaciones.
 - 12)—La terapia hepática no detiene el proceso anemizante; pero se observa una moderada acentuación de la actividad regenerativa en los casos así tratados.
 - 13)—Los casos no complicados de Enfermedad de Carrión, presentan una concentración normal de leucocitos por mm³, y ocasionalmente se observa un proceso leucopénico que no tiene relación con el grado de anemia. La mayoría de los casos con infecciones secundarias exhiben leucocitosis.
La fórmula hemo-leucocitaria presenta cierta relación general con la evolución de la infección bartonelósica. Durante el período de mayor anemia ocurre una "reacción regenerativa" moderada y una "reacción degenerativa" más intensa; esta última persiste, aunque en menor grado, con una concentración normal de hematíes por mm³.
En los casos en que se observó la llamada "crisis hemática", esta ocurrió con concentraciones de hematíes entre 2.40 y 3.20 millones por mm³, pero sin tener relación apreciable con la actividad medular o con una brusca acentuación de la regeneración eritrocítica. Por lo general esta "desviación derecha" o "crisis hemática" corresponde, con ciertas variantes, al momento en que desaparece el parasitismo y los signos de una destrucción globular anormal.
 - 14)—La aparición de las lesiones eruptivas macroscópicas en la Enfermedad de Carrión no corresponde a determinado nivel de hematíes por mm³, pero estuvo precedida, en los tres casos observados, por la "crisis hemática"
 - 15)—La utilización de los datos hematológicos en el pronóstico de la enfermedad se dificulta por el aparente estado de anergia de los enfermos carriónicos, especialmente en

el período pre-eruptivo, que los hace susceptible al desarrollo de infecciones secundarias de muy grave significado.

- 16)—Un estudio detenido de las principales características morfológicas de la sangre tiene valor en el diagnóstico diferencial entre la anemia carriónica y la anemia palúdica.
- 17)—Las anemias producidas por la Bartonelosis (*B. canis* y *B. muris*) experimental en animales tienen similitud morfológica con la observada en la Enfermedad de Carrión; y
- 18)—La apreciación cualitativa y cuantitativa de los datos recogidos en nuestras observaciones indica que el mecanismo patogénico de la anemia carriónica consiste fundamentalmente en una acentuación patológica de los procesos de destrucción globular. Hay evidencia anatómica y metabólica a favor de esta conclusión. Como factores secundarios, no esencialmente patogénicos, pero que pueden ocasionar una respuesta defectuosa de la médula al estímulo de la anemia, o prolongar esta, hay que considerar: a)—el efecto inhibitorio que sobre la actividad hematopoyética puede tener la infección bartonelósica *per se* o una infección asociada; b)—la carencia de hierro motivada por la pérdida de esta substancia o la dificultad en su utilización, y c)—una posible dificultad de liberación del factor hematínico, causada por las alteraciones hepáticas que ocurren en este proceso; factor este en realidad más teórico y menos probable que los citados anteriormente.

Estas últimas consideraciones, unidas al carácter hipocrómico de la anemia, sugieren la conveniencia de incluir en la terapia de la Enfermedad de Carrión, la administración de extractos hepáticos y hierro, especialmente el último, por la posible dificultad de absorción de este mineral contenido en los alimentos en virtud de las alteraciones en el quimismo gástrico.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Weis P.—Rev. Méd. Lat. Am. Buenos Aires, 1933, 18, 214.
- (2) Fox H.—The J. of the Am. Med. Ass., 1935, 104, 985.
- (3) Mackehenie D.—An. Fac. Cienc. Méd., Lima, 1936, 18, 245.
- (4) Rebagliati R.—An. Fac. Cienc. Méd., Lima, 1935, 17, 63.
- (5) Rebagliati R.—Rev. Méd. Per., Lima, 1935, 7, 595.
- (6) Rebagliati R.—La Geografía de La Verruga Peruana, Lima, 1938.
- (7) Gago de Vadilla P.—Citado por Rebagliati (4), 1630.
- (8) Espinal F.—Citado por Rebagliati (4), 1872.
- (9) Alcedán M.—La Crón. Méd., Lima, 1886, 3, 381.
- (10) Strong E. P.; Tyzzer E. E.; Sellards A. W.; Brues C. T. y Gasti-
burú J. C.—Harvard School of Tropical Medicine.—Report of last
Expedition to South América, Cambridge, Mass., 1915.
- (11) Nota preliminar del trabajo en el Perú de la Exped. Richard P.
Strong. Univ. de Harvard. Actual. Méd. Per., Lima, 1937, 2, 441.
- (12) Pinkerton H. y Weinman H.—Proc. of the Soc. for Exper. Biol.
and Med., 1937, 37, 587.
- (13) Odriozola E.—La Maladie de Carrión. George S. Carré et Cie.
Ed. Paris, 1898.
- (14) Ribeyro R.—La Crón. Méd. Lima, 1932, 49, 341.
- (15) Gonzáles Olachea M.—Citado por Rebagliati (4)
- (16) Monge C. y Mackehenie D.—La Crón. Méd., Lima, 1933, 838, 123.
La Crón. Méd., Lima, 1933, 839, 158.
La Crón. Méd., Lima, 1933, 840, 200.
- (17) Lastres J. B.—Rev. Méd. Per., Lima, 1934, No. 63, 1690.
- (18) Barton A.—La Crón. Méd., Lima, 1909, 26, 7.
- (19) Mayer M.; da Rocha Lima H. y Werner H.—München. med.
Wehusehr., 1913, 60, 739.
- (20) Mackehenie D. y Battistini T.—Bol. Soc. Per. Prog. Cienc., Lima,
1912.
- (21) Mackehenie D. y Weiss P.—Beihefte z. Archiv. f. Schiffs. u. Tropen.
Hyg., 1925, 29, 211.
- (22) Battistini T.—Anales Fac. de Med., Lima, 1925.—Informe a la
Dirección de Salubridad. Boletín de la Dir. de Salubridad, 1926.
- (23) Battistini T.—Rev. Sud. Am. de Med. et chir. 1931, 2, 719.
- (24) Herculles O.—An. Fac. Med., Lima, 1925.
- (25) Noguchi H.—J. Exper. Med., 1927, 45, 781.
- (26) Aldana L.—La Crón. Méd., Lima, 1929, 46, 235.
- (27) Herculles O.—Rev. Méd. Per., Lima, 1935, 7, 235.
- (28) Townsend C. H.—Am. J. Trop. Dis., 1915, 3, 16.
- (29) Shanon R. C.—Am. J. Hyg., 1929, 10, 79.
- (30) Weiss P.—Informe a EE. AA., Lima, Dic. 7, 1928.
- (31) Maldonado A.—La Crón. Méd., Lima, 1930, 47, 38.

- (32) Mackehenie D. y Coronado D.—Rev. Méd. Per., Lima, 1933, 5, 803.
- (33) Rocha Lima H.—Verh. d. Deutsch. Pathol., 1913, 100, 409, Meuse Handb. der Trop., 1926, 4, 4.
- (34) Herculles O.—La Crón. Méd., Lima, 1914, 31, 67.
- (35) Weis P.—Hacia una Concepción de la Verruga Peruana. Tesis Doctoral, Fac. de Med., Lima, 1927.
- (36) Mackehenie D.—Mesénquima y Enf. de Carrión, Fac. de Cienc. Méd., Lima, 1930.
- (37) Mackehenie D.—An. Fac. de Cienc. Méd., Lima, 1935, 18, 245.
- (38) Mackehenie D.—La Ref. Méd., Lima, 1935, 11, 64.
- (39) Mackehenie D.—Rev. Sud. Am. de Med. et Chir., 1934, 4, 746.
- (40) Herculles O.—La Crón. Méd., Lima, 1898, 15.
- (41) Tamayo M. O.—La Crón. Méd., Lima, 1898, 15, 337.
- (42) Herculles O.—La Crón. Méd., Lima, 1900, No. 287, 353.
- (43) Gastiaború J.—La Crón. Méd., Lima, 1903.
- (44) Biffi V.—La Crón. Méd., Lima, 1903, 19, 113.
La Crón. Méd., Lima, 1903, 19, 132.
La Crón. Méd., Lima, 1903, 19, 149.
- (45) Gastiaború J. y Rebagliati E.—La Crón. Méd., Lima, 1909.
- (46) Monge C.—Algunos puntos de la Hematología de la Enf. de Carrión. Tesis para Bachiller, Fac. de Med., Lima, 1910. (Publicada en La Crón. Méd., 1914, No. 602, 17).
- (47) Carvallo C.—La Crón. Méd., Lima, 1911-12, 28, 41.
- (48) Monge C.—La Crón. Méd., Lima, 1912, 31, 657.
- (49) Arce J.—La Crón. Méd., Lima, 1913, 30, 430.
- (50) Arce J.—Contribución al estudio de la Patología Nacional.—La Enf. de Carrión o Verruga Peruana, Lima, 1920.
- (51) Weiss P.—Gaceta Méd. Per., Lima, 1925, No. 17, 42.
- (52) Guzmán Barrón A.—La R. de Van den Bergh, hemoaglutininas y hemolisinas en la Enf. de Carrión, Tesis para Bachiller, Fac. de Med., Lima, 1926.
- (53) Monge C. y Weiss P.—An. Fac. de Med., Lima, 1927, No. 2, 97.
- (54) Mackehenie D.—Anales Hospit., Lima, 1929, 2, 1.
- (55) Monge C. y Mackehenie D.—La Crón. Méd., Lima, 1933, No. 838, 123.
- (56) Guzmán Barrón E.—Medicine, 1931, 10, 77.
- (57) Wintrobe M. M.—The Am. J. of the Med. Sc., 1933, 85, 58.
- (58) Peters J. P. y Van Slyke D. D.—Quant. Clin. Chemistry, Vol. II, Methods, The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1932.
- (59) Wintrobe M. M.—The J. of Lab. and Clin. Med., 1932, 17, 889.
- (60) Schilling V.—El Cuadro Hemático y su valor en la Clínica. Edición Labor, Barcelona, 1931.
- (61) Price-Jones C.—Red blood cell diameter. Oxford Med. Public., London, 1933.
- (62) Keith N. M.; Rowntree L. G. y Gerarthy J. T.—Arch. Int. Med., 1915, 16, 547.
- (63) Hooper C. W.; Smith H. P.; Belt A. E. y Whipple G. H.—The Am. J. of Physiol., 1920, 51, 205.
- (64) Todd J. C.—Clinical Diagnosis by Lab. Methods, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1923.
- (65) Pearl R.—Introduction to Medical Biometry and Statistics, W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1930.
- (66) Hurtado A.; Pons J. y Merino C.—An. de la Fac. Cienc. Méd., Lima, 1936, 19, 1.
- (67) Wintrobe M. M.—Bull. Johns Hopk. Hosp., 1933, 53, 118.
- (68) Osgood E. E.—Arch. Int. Med., 1935, 56, 849.
- (69) Walters O. J.—The J. Lab. and Clin. Med., 1934, 19, 851.

- (70) Price-Jones C.; Vaughan J. M. y Goddard H. M.—The J. of Pathol. and Bacter., 1935, 40, 503.
- (71) McGeorge M.—The J. of Pathol. and Bacter., 1936, 42, 67.
- (72) Parodi A. S.—Rev. Soc. Arg. Biol., 1930, 6, 426.
- (73) Linnebergh L. L. y Schartmun-Hansen H.—Norstk. Mag. for Lægevidenskaben, Oslo, 1935, 96, 793.
- (74) Wardlaw H. S.; Barry H. S.; McDonald I. W. y McIntyre H. K.—Austr. J. Exper. Biol. & Med. Sc., 1935, 13, 1.
- (75) Wintrobe M. M.—Arch. Int. Med., 1934, 54, 256.
- (76) Grosh L. C. y Stifel J. L.—Arch. Int. Med., 1925, 16, 874.
- (77) Bell J. B.; Thomas F. K. y Means J. H.—The J. of Clin. Invest., 1926, 3, 229.
- (78) Medearis R. N. y Minot G. R.—The J. of Clin. Investig., 1927, 3, 543.
- (79) Ohno M. y Gisevus O.—Pflüger's Archiv., 1925, 210, 315.
- (80) Pohle K.—Zeitschr. f. klin. Med., 1927, 106, 651.
- (81) Wischnewsky W.—Russian J. Trop. Med., 1928, 6, 137.
- (82) Emmons W. F.—The J. of Physiol., 1927-28, 64, 215.
- (83) Ponder E.—The Mammalian red cell, Berlin & Leipzig.
- (84) Gram H. C.—Acta Med. Skand., 1927, 66, 295.
- (85) Friedlander A. y Wiedemer C.—Arch. Int. Med., 1929, 44, 209.
- (86) Musser J. H. y Wintrobe M. M.—Diseases of the Blood, Tice's Practice of Medicine, 1930, 5, 739.
- (87) Orten J. M.—Yale J. of Biol. & Med., 1933-34, 6, 519.
- (88) Osgood E. E.; Barker E. L. y Wilhem M. M.—The Am. J. of Clin. Pathol., 1934, 4, 292.
- (89) Van den Bergh H.—Die Gallenfarbstoffe im Blute, Leipzig, 1918.
- (90) Hasselhorst G.—Münich med. Woch., 1921, 62, 174.
- (91) Soffer J. L.—Medicine, 1935, 14, 185.
- (92) Forster J.—Klinisch. Woch., 1925, 4, 1869.
- (93) Perkins F. S.—Arch. Int. Med., 1927, 40, 195.
- (94) Pepper F. O. H. y Farley D. L.—Practical Haematological Diagnosis, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1934.
- (95) Daland G. A. y Worthley K.—The J. of Lab. & Clin. Med., 1935, 20, 1122.
- (96) Wintrobe M. M. y Lansberg W.—The Am. J. of the Med. Sc., 1935, 189, 102.
- (97) Garvey W. F. y Brown E. W.—Physiol. Rev., 1935, 15, 597.
- (98) Galambos A.—Fol. Haematol., 1912, 13, 153.
- (99) Feinblatt H. W.—The J. of the Am. Med. Ass., 1923, 80, 613.
- (100) Farley D. H.—The Med. J. of Austr., 1923, 6, 55.
- (101) Sabin F. E.; Cunningham R. S.; Doan C. A. y Kindwall J. A.—Bull. Johns Hopk. Hosp., 1925, 37, 14.
- (102) Bryan W. R.; Chatain L. L. y Garver W. E.—The Am. J. of Physiol., 1935, 113, 416.
- (103) Schweizer M.—The Am. J. of Physiol., 1933, 105, 217.
- (104) Rowntree L. G. y Brown G. E.—The volumen of the blood and plasma in health and disease. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1929.
- (105) Kaltreider N. L.; Hurtado A. y Brooks W. D. W.—The J. of Clin. Invest., 1934, 13, 999.
- (106) Sparks M. I. y Haden E. L.—The Am. J. of the Med. Sc., 1932, 184, 753.
- (107) Goldbloom A. A. y Libin I.—Arch. Int. Med., 1935, 55, 484.
- (108) Looney J. M. y Freeman H.—Arch. Neurol. & Psych., 1935, 34, 956.
- (109) Menderhaussen A.—Ztschr. f. klin. med., 1923, 97, 468.
- (110) Seyderhelm R. y Lanje W.—Ztschr. f. ges. exper. med., 1923, 35, 177.

- (111) **Rusznýk S.**—Deutsch. Arch. f. klin. med., 1927, 157, 186.
- (112) **Uhlenbruck P.**—Ztschr. f. klin. med., 1931, 118, 172.
- (113) **Van Leewenhoek A.**—Citado por Jorgensen y Warburg E. J.—Acta med. Skand., 1927, 66, 109.
- (114) **Hewson H.**—Citado por Gulliver G.—Life and Works of W. Hewson, 1846.
- (115) **Welcker H.**—Ztschr. f. rat. med., 1863, 3. R, 20, 257.
- (116) **Sorensen S. T.**—Undersøgersen om Antallet af røde og hvide Bloodlegemer under forskjellige physiologiske og patologiske Tils tande. Copenhagen, 1876.
- (117) **Malassez P.**—Compt. Rend. Soc. Biol., 1889, 9.
- (118) **Hedin S. O.**—Skand. Archiv. f. Physiol., 1890, 2, 134.
- (119) **Herz M.**—Virchow's Arch. f. pathol. anat., 1893, 133, 339.
- (120) **Capps J. A.**—The J. of Med. Res., 1903, 10, 367.
- (121) **Price-Jones C.**—Brit. Med. J., 1910, 2, 1418.
- (122) **Haden E. L.**—Arch. Int. Med., 1923, 31, 766.
- (123) **Haden E. L.**—The J. of the Am. Med. Ass., 1924, 83, 671.
- (124) **Haden E. L.**—The Am. J. of the Med. Sc., 1931, 181, 597.
- (125) **Haden E. L.**—Arch. Int. Med., 1932, 49, 1032.
- (126) **Osgood E. E.**—Arch. Int. Med., 1926, 37, 685.
- (127) **Osgood E. E.; Hoskins H. D. y Trotman F. E.**—The J. of Lab. & Clin. Med., 1932, 17, 859.
- (128) **Wintrobe M. M.**—Medicine, 1930, 9, 195.
- (129) **Wintrobe M. M.**—The Am. J. of the Med. Sc., 1929, 177, 513.
- (130) **Wintrobe M. M.**—The Am. J. of the Med. Sc., 1931, 181, 217.
- (131) **Wintrobe M. M.**—Arch. Int. Med., 1934, 54, 256.
- (132) **Castle W. B. y Minot G. E.**—Pathological Physiology and Clinical Description of the Anemias. Oxford Univ. Press, N. Y., 1936.
- (133) **Best C. H. y Taylor N. B.**—The Physiological Basis of Medical Practice, William & Wood Co., 1937.
- (134) **Keith N. M.**—The Am. J. of the Med. Sc., 1923, 165, 174.
- (135) **Wesselow O. L. V. y Bamforth J.**—The Lancet, 1928, 1, 1066.
- (136) **Braunlik J. y Janousek S.**—Arch. des mal. du Coeur, etc., 1931, 24, 65.
- (137) **Gibson 2.º J. G. y Murphy W. P.**—The J. of Clin. Investig., 1937, 16, 680.
- (138) **Haden E. L.**—The J. of Lab. & Clin. Med., 1937, 22, 439.
- (139) **Rich A. E.**—Bull. Johns Hopk. Hosp., 1930, 48, 338.
- (140) **Barcroft J.**—The Respiratory function of the Blood. Cambridge Univ. Press, 1925.
- (141) **Filo E.**—Fol. Haematol., 1931, 44, 368.
- (142) **Meulengracht E.**—Deutsch. Archiv. f. klin. med., 1920, 132, 285.
- (143) **Elton N. W.**—The J. of Lab. & Clin. Med., 1931, 17, 1.
- (144) **Giordano A. S. y Eager D.**—The Am. J. of Clin. Patol., 1936, 6, 286.
- (145) **Hamburger H. J.**—Proces verbal der Koninklyke Academie von Wetenschappen te Amsterdam, Zitting van 29, 1883.
- (146) **Haden E. L.**—The Am. J. of the Med. Sc., 1934, 188, 441.
- (147) **Chauffard A.**—Semaine med., 1907, 27, 25.
- (148) **Cathala V. y Daunoy R.**—Compt. Rend. Soc. de Biol., 1908, 64, 801.
- (149) **Goldbloom A. y Gottlieb R.**—Am. J. of Dis., Child, 1929, 38, 57.
- (150) **Snapper J.**—Biochem. Ztsch., 1912, 43, 256.
- (151) **Bauer J. y Asner B.**—Arch. f. klin. med., 1919, 130, 172.
- (152) **Simmel H.**—Deutsch. Arch. f. klin. med., 1923, 142, 252.
- (153) **Smith T. y Brown H. K.**—J. of Med. Res., 1906, 15, 425.
- (154) **Pepper O. H. y Peet M. M.**—Arch. Int. Med., 1913, 12, 81.
- (155) **Key J. A.**—Arch. Int. Med., 1921, 28, 511.
- (156) **Meulengracht E.**—Der chronische hereditaire hämolytische Ikterus. Leipzig klin. khart., No. 44, 1922.

- (157) Castle W. B. y Daland G.—The Am. J. of Physiol., 1937, 120, 371.
(158) Daland G. A. y Zetzel L.—The Am. J. of the Med. Sc., 1936, 191, 467.
(159) Williams H. H.; Erickson B. N.; Bernstein S.; Hummel F. C. y Macy I. G.—J. Biol. Chem., 1937, 118, 599.
(160) Mermod C. y Dock W.—Arch. Int. Med., 1935, 55, 52.
(161) Minot G. R.; Murphy W. P. y Stetson R. P.—The Am. J. of the Med. Sc., 1928, 175, 581.
(162) Minot G. R. y Castle W. B.—The Lancet, 1935. Supplement Aug. 10, 319.
(163) Bethell F. H. y Goldhamer M. S.—The Am. J. of the Med. Sc., 1933, 196, 480.
(164) Bethell F. H.—The Am. J. of the Med. Sc., 1934, 188, 476.
(165) Minot G. R. y Heath C. W.—The Am. J. of the Med. Sc., 1932, 188, 110.
(166) Kato K.—The J. of Lab. and Clin. Med., 1935, 20, 1243.
(167) Isaacs R.—Physiol. Rev., 1937, 17, 291.
(168) Peabody F. W.—The Am. J. of Pathol., 1927, 3, 179.
(169) Isaacs R.—The Am. J. of the Med. Sc., 1937, 193, 181.
(170) Young B. H. y Osgood E. H.—Arch. Int. Med., 1935, 55, 186.
(171) Arinkin M. I.—Fol. Haematol., 1929, 38, 233.
(172) Holmes W. F. y Broun G. O.—Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1933, 30, 1306.
(173) Naegeli O.—Tratado de Hematología Clínica. Ed. Labor, 1934.
(174) Castle W. B.; Rhoads C. P.; Lawson H. A. y Payne G. C.—Arch. Int. Med., 1935, 56, 629.
(175) Heath C. W. y Daland G. A.—Arch. Int. Med., 1930, 46, 532.
(176) Zerfas L. G.—Arch. Int. Med., 1931, 47, 135.
(177) Flint A.—Am. Med. Times, 1860, 1, 181.
(178) Levine S. A. y Ladd W. S.—Bull. Johns Hopk. Hosp., 1922, 32, 254.
(179) Faber K. y Gram H. C.—Arch. Int. Med., 1924, 34, 658.
(180) Hurst A. F.—The Lancet, 1923, 1, 3.
(181) Wilkinson J. F.—Quart. J. Med., 1932, 25, 361.
(182) Helmer O. M.; Fouts P. J. y Zerfas L. G.—The J. of Clin. Investig., 1932, 2, 1129.
(183) Bloomfield A. L. y Polland W. S.—The J. of the Am. Med. Ass., 1929, 92, 1508.
(184) Bloomfield A. L. y Polland W. S.—Gastric anacidity: its relation to Disease. Macmillan Co., New York, 1933.
(185) Gompertz L. M. y Vorhans M. G.—The J. of Lab. & Clin. Med., 1925, 2, 14.
(186) Mulholland H. B. y King R. L.—The J. of the Am. Med. Ass., 1933, 101, 576.
(187) Strauss M. B. y Castle W. W.—The Am. J. of The Med. Sc., 1933, 185, 539.
(188) Wintrobe M. M. y Beebe R. T.—Medicine, 1933, 12, 187.
(189) Fouts P. J.; Helmer O. M. y Zerfas L. G.—The Am. J. of Dig. Dis. and Nutrition, 1934, 1, 677.
(190) Manrique B.—La Ref. Méd., Lima, 1937, 23, 661.
(191) Mackehenie D.—La Ref. Med., Lima, 1935, No. 221, 841.
(192) Robscheit-Robbins F. S.—Physiol. Rev., 1929, 9, 666.
(193) Whipple G. H.—The J. of the Am. Med. Ass., 1935, 104, 791.
(194) Minot G. R. y Murphy W. P.—The J. of the Am. Med. Ass., 1926, 87, 470.
(195) Minot G. R. y Murphy W. P.—The J. of the Am. Med. Ass., 1927, 89, 759.
(196) Castle W. B.—The Am. J. of the Med. Sc., 1929, 167, 748.
(197) Castle W. B. y Townsend W. C.—The Am. J. of the Med. Sc., 1929, 167, 764.

- (198) Castle W. B.; Townsend W. O. y Hearsh C. W.—The Am. J. of the Med. Sc., 1930, 180, 305.
- (199) Castle W. B.; Heath C. W. y Strauss M. B.—The Am. J. of the Med. Sc., 182, 741
- (200) Castle W. B.—Ann. Int. Med., 1933, 7, 1.
- (201) The J. of the Am. Med. Ass., 1928, 90, 2102.
- (202) Cohns E. J.; Minot G. R.; Alles G. A. y Salter W. T.—J. Biol. Chem. 1928, 77, 325.
- (203) Fouts P. J.; Helmer O. M. y Zerfas L. G.—Ann. Int. Med., 1935, 8, 790.
- (204) Minot G. R.; Cohns E. J.; Murphy W. P. y Lawson H. A.—The Am. J. of the Med. Sc., 1928, 175, 599.
- (205) Zerfas L. G.—Arch. Int. Med., 1931, 47, 135.
- (206) Murphy W. P.—The Am. J. of the Med. Sc., 1933, 186, 361.
- (207) Arneth J.—Die neutrophilen weissen Blutkoerperchen bei Infektionskrankheiten. Jena, G. Fischer, 1904.
- (208) Gradwohl E. B. H.—Clinical Laboratory Methods & Diagnosis. The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1935.
- (209) Dameshek W.—Arch. Int. Med., 1931, 47, 968.
- (210) Wolski M. E. y Schewelega E. M.—Archiv. für Schiffs-und Tropen Hyg., 1929, 33, 193.
- (211) Stewart J. H.; Crane F. N. y Deitrick S. E.—The G. of Clin. Investig. 1937, 16, 431.
- (212) Rowe A. H.—Arch. Int. Med., 1917, 19, 354.
- (213) Kahn M. y Borsky J.—Arch. Int. Med., 1919, 23, 334.
- (214) Gettler A. O. y Lindenman E.—Arch. Int. Med., 1920, 26, 453.
- (215) Peters J. P.; Einseman A. J. y Bulger H. A.—The J. of Clin. Investig. 1925, 1, 435.
- (216) Moschowitz E.—The J. of the Am. Med. Ass., 1933, 100, 1086.
- (217) Keefer C. S.—Internat. Clinics, 1933, 2, 85.
- (218) Landis E. M.—The Am. J. of Physiol., 1928, 83, 528.
- (219) Willis L. y Mehta M. M.—Indian J. Med. Res., 1930, 18, 663.
- (220) Weinman O.—Les Parasites érythrocytaires révélés par la splénectomie: Bartonella et epérythrozon. A. Legrand Co., Paris, 1935.
- (221) Krumbhaar E. P.—The Am. J. of the Med. Sc., 1932, 184, 215.
- (222) Lauda E.—Hand. Path. Mikroorg. (Kolle y Wasserman).—3r. Ed., 1930.
- (223) Ford W. W. y Elliot C. P.—The J. of the Am. Med. Ass., 1928, 90, 2136.
- (224) Schwartz L.—Fol. Haematol., 1929, 39, 133.
- (225) Sorina W.—Virch. Arch., 1929, 270, 698.
- (226) Jaffé E. y Willis D.—Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1927-28, 25, 242.
- (227) Mayer M.; Borchardt W. y Kikuth W.—Klin. Woch., 1926, 559.
- (228) Perla D. y Rivero A.—Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1933, 31, 93.
- (229) Higgins G. M. y Stasney J.—Fol. Haematol., 1936, 56, 189.
- (230) Battistini T. y Weiss P.—Fac. De Med., Lima, Lab. de Inv., 1926.
- (231) Colichón H.—Rev. Méd. Per., Lima, 1934, 6, 1611.
- (232) Weis P. y Pons J.—Actual. Méd. Per., Lima, 1936, 2, 230.
- (233) Munch O.—The Am. J. of the Med. Sc., 1936, 191, 388.
- (234) Richter O.; Ivy A. C. y Kim M. S.—Proc. Soc. Exper. Biol., Med., 1932, 29, 1093.
- (235) Reinman F.; Salus F. y Weil E.—Ztschr. f. klin. Med., 1934, 125, 579.
- (236) Hartfall S. T. y Witts L. J.—Guys Hopp. Rep., 1933, 83, 24.
- (237) Meulengracht E.—Acta Med. Skand., 1934, 82, 353.
- (238) Meulengracht E. y Schiødt E.—Acta Méd. Skand., 1934, 82, 375.
- (239) Meulengracht E. y Ohlsen S. A.—Acta Méd. Skand., 1934, 82, 384.

- (240) Sharp E. A.; McKean R. M. y Vonder Heide E. C.—Arch. Int. Med., 1931, 4, 1282.
- (241) Cheney L.—Am. J. Digest. Dis. & Nutrt., 1936, 3, 541.
- (242) Strauss M. B. y Castle W. B.—New England J. of Med., 1932, 208, 55.
- (243) Lassen H. C. A. y Lassen H. K.—The Am. J. of the Med. Sc., 1934, 188, 461.
- (244) Wills L. y Naish A.—The Lancet, 1933, 1, 1286.
- (245) Diehl F. y Kuhnau J.—Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1933, 176, 149.
- (246) Brand E.; West R. y Stucky C. J.—Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1933, 30, 1382.
- (247) Miller D. K. y Rhoads C. P.—The J. of Exper. Med., 1934, 59, 35. New England, J. of Med., 1934, 211, 921.
- (248) Singer K.—Wien. klin. wehnschr., 1932, 45, 1063.
- (249) Reinmann F.—Klin. wehnschr., 1934, 13, 413.
- (250) West R.—The J. of the Am. Med. Ass., 1935, 105, 432.
- (251) Sturgis C. C. y Isaacs R.—The J. of the Am. Med. Ass., 1929, 93, 747.
- (252) Wilkinson J. F. y Klein L.—The Lancet, 1932, 1, 719.
- (253) Wilkinson J. F. y Klein L.—The Lancet, 1933, 2, 629.
- (254) Klein L. y Wilkinson J. F.—Biochem. J., 1933, 27, 600.
- (255) Wills L.—Brist. Med. J., 1931, 1, 1059.
- (256) Faber K.—Berlin klin. wehnschr., 1897, 34, 643.
- (257) Hurst A.—Guy's Hosp. Rep., 1933, 83, 47.
- (258) Meulengracht E.—Acta Med. Skand., 1929, 72, 231.
- (259) Little W. D.; Zerfas L. G.; y Trusler H. M.—The J. of the Am. Med. Ass., 1929, 93, 1290.
- (260) Fairley N. H. y Kilner P.—The Lancet, 1931, 2, 1355.
- (261) Bennett T. I.; Hunter D. y Vaughan J. M.—Quart. J. of Med., 1932, 25, 603.
- (262) Wintrobe M. M.—Arch. Int. Med., 1936, 57, 289.
- (263) Spies T. D. y Chinn A. B.—The J. of the Clin. Investig. 1935, 14, 941.
- (264) Goldhamer S. M.; Isaacs R. y Sturgis C. C.—The Am. J. of the Med. Sc., 1934, 188, 193.
- (265) Greenspoon E. A.—The J. of the Am. Med. Ass., 1936, 106, 266.
- (266) Morris R. S.; Schiff L.; Foulger J. H.; Rich M. L. y Sherman J. E.—The J. of the Am. Med. Ass., 1933, 100, 171.
- (267) Dobriner K. y Rhoads C. P.—The J. of Clin. Investig., 1938, 17, 95.
- (268) Peabody F. W. y Broun G. O.—The Am. J. of Pathol., 1925, 1, 169.
- (269) Guzmán Barrón A.—Jornadas Med. Quir., Soc. Daniel A. Carrión, Lima, 1937.
- (270) Higgins G. M. y Stasney J.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin, 1935, 10, 429.
- (271) Murphy W. P.—Arch. Int. Med., 1933, 51, 656.
- (272) Lepehens G.—Ergebn. d. inn. med. u. Kinderh., 1921, 20, 221.
- (273) Aschoff L.—Münch med. wehnschr., 1922, 69, 1352.
- (274) Snell A. M. y Magath T. B.—The J. of the Am. Med. Ass., 1938, 110, 67.
- (275) Knutti R. E. y Hawkins W. B.—The J. Exper. Med., 1935, 61, 115.
- (276) Douglas A. H. y Tannenbaum H.—Arch. Int. Med., 1930, 45, 248.
- (277) Kugelinas I. N. y Lampe M.—The Am. J. Dis. Child., 1932, 43, 291.
- (278) Rhoads S. P.; Castle W. B.; Payne G. C. y Lawson H. A.—Medicine, 1934, 13, 317.
- (279) Heath C. W. y Patek A. J. Jr.—Medicine, 1937, 16, 267.
- (280) Perla D. y Gottesman J. M.—The J. Exper. Med., 1931, 53, 869.

- (281) **Osler W.**—Diseases of the Blood and Blood-glandular system. A System of Practical Medicine, Pepper W. y Starr J., Philadelphia, Lea & Brothers Co., 1885, 3, 882.
- (282) **Dameshek W.**—The J. of the Am. Med. Ass., 1933, 100, 540.
- (283) **Brock J. F. y Taylor F. H. L.**—Biochem J., 1934, 28, 447.
- (284) **Barer A. P. y Fowler W. B.**—Arch. Int. Med., 1937, 59, 785.
- (285) **Mettler S. E. y Minot G. E.**—The Am. J. of the Med. Sc., 1931, 181, 25.
- (286) **Mettler S. E.; Kellog F. y Rinehart J. F.**—The Am. of the Med. Sc., 1933, 186, 694.