

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

Editorial Científico-Médica

TOMO XXXII

31 DE MARZO DE 1949

NUM. 6

## REVISIONES DE CONJUNTO

### A N E M I A S H E M O L I T I C A S

V. DE LA LOMA

Instituto de Biología y Sueroterapia. Madrid. Director:  
A. RUIZ FALCÓ.

Las anemias hemolíticas se caracterizan por un aumento de la eritrocateresis o destrucción de los glóbulos rojos, acompañada de una serie de síntomas (esplenomegalia, ictericia, etc.), más o menos manifiestos en las distintas formas, y que están ocasionados por la hiperhemolisis.

La hemolisis puede realizarse de una manera brusca, en forma de crisis (en las hemoglobinurias, por ejemplo), y, entonces, se libera en la sangre tal cantidad de hemoglobina, que excede la capacidad de absorción del sistema reticuloendotelial, circulando libremente en el plasma (hemoglobinemia). Cuando alcanza una gran concentración (si supera los 100-140 mgr. por 100 c. c. de plasma), se elimina rápidamente por la orina (hemoglobinuria), y al no persistir mucho tiempo no se forman pigmentos biliares, y por ésto, a pesar de la hiperhemolisis no hay ictericia. Si los accesos hemolíticos tienen lugar con grandes intermitencias, la anemia es muy ligera, porque da tiempo a que se repongan las pérdidas globulares, y sólo existe con intensidad inmediatamente después de las crisis hemolíticas. Si la hemolisis es muy acentuada, los síntomas clínicos son graves, debido, sobre todo, a la anoxemia aguda.

Cuando la hemolisis se realiza de una manera continua (como ocurre, por ejemplo, en la ictericia hemolítica), se origina una anemia que puede ser más o menos acentuada; en la sangre no se alcanza un gran nivel de hemoglobina libre, pero su persistencia da lugar a que se forme gran cantidad de pigmentos biliares. De esta manera se explica la aparición de ictericia y la falta, en cambio, de hemoglobinuria.

La hemolisis tiene lugar por diferentes mecanismos, según sea la causa que la origine: la intoxicación saturnina y los hematozoarios del paludismo ac-

túan directamente sobre los eritrocitos; el veneno de serpiente y el frío no producen, por el contrario, hemolisis por acción directa sobre los glóbulos, sino que liberan ciertas hemolisinas que, en condiciones normales, existen en el plasma en estado inactivo; en la ictericia constitucional está disminuida la resistencia globular por la esferocitosis; en las transfusiones de sangre con incompatibilidad de grupos, la hemolisis tiene lugar por una reacción antígeno-anticuerpo.

Es sabido que la transformación de hemoglobina en bilirrubina se realiza en el sistema reticuloendotelial; por ello en los procesos hiperhemolíticos existe esplenomegalia y, a veces, hepatomegalia, observándose también en las células reticuloendoteliales, hemosiderosis y eritrofagocitosis.

La disminución de la cantidad de hemoglobina provoca, por anoxemia, una reacción medular con intensa eritropoyesis, que se manifiesta por reticulocitosis en la sangre periférica.

Las anemias hemolíticas pueden ser debidas a una causa conocida, y ser consecuencia de ella (anemias hemolíticas secundarias); o bien su mecanismo patogénico puede no conocerse claramente (anemias hemolíticas primitivas). Según su curso, las anemias hemolíticas primitivas o intrínsecas pueden clasificarse en agudas, subagudas y crónicas. En el grupo de las anemias agudas incluimos la anemia hemolítica de Lederer, las hemoglobinurias por el frío y por esfuerzos físicos, la hemoglobinuria nocturna de Marchiafava-Michelli y la mioglobinuria paralítica; las subagudas abarcan la anemia hemolítica macrocitaria y la macrocitaria del embarazo, y dentro del grupo de las crónicas, estudiaremos la ictericia hemolítica familiar, la anemia hemolítica de células falciformes, la eliptocitosis, la enfermedad de Cooley, el síndrome de von Jaksh y la panhematopenia de Doan y Wright.

Las anemias hemolíticas secundarias pueden ser debidas a una causa infecciosa, tóxica o alérgica. Las anemias infecciosas abarcan: la anemia hemolítica por anaerobios, por estreptococo hemolítico, por plasmódios y por bartonellas. Se deben a una causa tóxica, la anemia hemolítica por sulfonamidas, por el plomo y por fenilhidracina. Y dentro del grupo de las alérgicas comprendemos la anemia hemolítica

del fabismo, de la enfermedad del cáñamo y de la caña, las debidas a incompatibilidad de grupos en las transfusiones de sangre y la eritroblastosis fetal.

En el cuadro que reproducimos a continuación puede verse esta clasificación de las anemias hemolíticas:

## ANEMIAS HEMOLÍTICAS AGUDAS.

En el capítulo de anemias hemolíticas primitivas agudas vamos a estudiar la enfermedad de Lederer, las hemoglobinurias paroxísticas ("a frigore", nocturna, de esfuerzo) y la mioglobinuria paralítica. Son todas ellas enfermedades poco corrientes, con caracteres hematológicos comunes.

## ANEMIA HEMOLÍTICA AGUDA DE LEDERER.

La anemia hemolítica aguda de Lederer fué estudiada por dicho autor en 1925. En la actualidad se incluyen bajo su denominación la anemia hemolítica de Chauffard, Vincent y Troissier, y la ictericia hemolítica adquirida de Hayem-Vidal, Abrami y Brulé. Algunos investigadores opinan también que se puede identificar con la anemia hemolítica del embarazo.

Se trata de una enfermedad poco conocida y no frecuente, de la cual se han publicado muchos casos en los últimos años, debido o a que en realidad abunda más de lo que se pensaba o a que ahora se diagnostican más casos que antes. Se presenta en todas las edades, pero, desde luego, es mucho más corriente en los niños.

### Etiología.

La causa de la anemia hemolítica de Lederer no se conoce todavía; algunos investigadores opinan que cualquier infección puede ocasionarla, siempre que exista cierta disposición por alteraciones del sistema eritrocítico; para otros se trataría de una infección específica debida a un bacilo del grupo de las bartonellas; otros, en fin, creen que se debe a una superproducción de isohemolisinás de la sangre.

Desde luego, la hemólisis se produce en el interior

de los vasos, por la acción de alguna hemolisina; CHAUFFARD, WIDAL, etc. han encontrado autohemolisinas en el plasma de algunos enfermos (de ahí la denominación de anemia hemolisínica) y, posteriormente, DAMESHEK opina que en los casos en que no se encuentran puede ser que estén fijadas en los hematíes o en las células del sistema retículoendotelial. También se ha observado que, en ciertas ocasiones, es positivo el fenómeno de autoaglutinación de los glóbulos rojos.

Basándose en la gran eficacia de la transfusión de sangre en esta anemia, GREENWALD supone que en la sangre de estos enfermos falta algún principio antihemolítico desconocido, que existiría en condiciones normales.

### *Sintomas.*

Clinicamente se caracteriza la enfermedad por un cuadro infeccioso agudo, con subictericia y palidez. Cuando el acceso hemolítico es intenso, aparece fiebre alta, después de un escalofrío, cefalalgia, vómitos, diarrea, hemoglobinuria e inmediatamente anemia. Con frecuencia se observan síntomas nerviosos, consistentes en excitación o estupor, e incluso, paresias o parálisis. Algunas veces se presentan hemorragias (epistaxis, púrpura cutánea, etc.). El bazo suele estar aumentado de volumen, y en la orina, que es de color pardo oscuro, además de hemoglobina, se encuentra urobilina y albúmina.

### *Alteraciones hemáticas.*

En la sangre de estos enfermos se observa una anemia caracterizada por la rapidez con que se establece, que puede ser muy intensa. En los niños suele ser macrocítica e hipercrómica; en los adultos, normocítica y aun microcítica, según el estado de los depósitos de principio antianémico del hígado

o de hierro. Desde el primer momento, después del acceso hemolítico, existe un gran aumento de la cifra de reticulocitos. Se observa también anisocitosis, poiquilocitosis y hematies, con cuerpos de Jolly y anillos de Cabot. Según el tipo de anemia de que se trate, se encuentran formas inmaduras de la serie roja. En los niños pequeños aparecen células grandes, no siendo raro encontrar eritroblastos en número elevado; en cambio, en los adultos es raro el hallazgo de estas células, predominando, por el contrario, los normoblastos.

En la serie blanca se observa leucocitosis, que no suele faltar casi nunca, pero cuya intensidad varía mucho de unos casos a otros, pudiendo ser ligera o muy intensa. La fórmula leucocitaria se caracteriza por neutrofilia con desviación del Arneth hacia la izquierda, apareciendo metamielocitos, mielocitos, promielocitos y, en algunos casos, mieloblastos. Este cuadro leucémico suele presentarse en los niños de corta edad, siendo entonces muy difícil establecer el diagnóstico diferencial con la leucemia aguda; la respuesta ante la transfusión de sangre nos da, muchas veces, la clave para establecerla. Para diferenciarla de la ictericia hemolítica constitucional, tendremos en cuenta que en la enfermedad de Lederer falta la esferocitosis, y, generalmente, la resistencia globular es normal.

**TRATAMIENTO.**—El tratamiento de elección de la anemia aguda hemolítica de Lederer es la transfusión de sangre. Esta debe efectuarse en cuanto se haya establecido el diagnóstico, obteniéndose generalmente un resultado excelente, pues además de la regresión de la anemia desaparece rápidamente la fiebre, mejora el estado general y se obtiene la curación en plazo breve. El volumen de la sangre transfundida dependerá, como es lógico, sobre todo de la intensidad de la anemia, y cuando sea necesario podrá aconsejarse su repetición.

Si no se consiguen resultados favorables con la transfusión, cosa que ocurre desgraciadamente, en cierto número de casos, se recomienda la esplenectomía, que está especialmente indicada si la hemólisis es muy intensa.

El pronóstico de la enfermedad depende de la rapidez en que se haga el diagnóstico y se efectúe la transfusión de sangre. Si ésta se realiza, pierde generalmente su gravedad, y la curación suele ser la regla.

#### HEMOGLBINURIAS PAROXÍSTICAS.

La hemoglobinuria, es decir, la presencia de hemoglobina extraglobular en la orina, es un síntoma que se observa en la mayor parte de las anemias hemolíticas.

Existe además un grupo de enfermedades poco corrientes llamadas hemoglobinurias paroxísticas, que se caracterizan por la presencia de hemoglobina en la orina y por una serie de manifestaciones clínicas, etiológicas y patogénicas que las separan de las hemoglobinurias sintomáticas. Este grupo comprende la hemoglobinuria paroxística por el frío, la enfermedad de Marchiafava-Michelli, la hemoglobinuria de esfuerzo y la mioglobinuria paralítica.

#### HEMOGLBINURIA PAROXÍSTICA POR EL FRÍO.

La hemoglobinuria paroxística por el frío o "a frio" es una enfermedad que se caracteriza por crisis hemolíticas intravasculares, acompañadas de he-

moglobinuria y hemoglobinemia (es decir, hemoglobina extraglobular en el plasma sanguíneo), desencadenadas por un enfriamiento. Se presenta, con gran preferencia, en el sexo masculino, generalmente entre los veinte y cuarenta años.

#### Etiología.

La causa de esta enfermedad es, indudablemente, el frío, bastando para provocarla la inmersión de las manos o de los pies en agua fría o la ingestión de una bebida helada. Parece ser que la lúes es uno de los factores etiológicos de esta enfermedad, ya que se ha encontrado Wassermann positivo en un gran número de casos, y aun los negativos responden, generalmente, ante un tratamiento específico.

#### Sintomatología.

Después del enfriamiento se presentan escalofrios, fiebre, dolores musculares, cefalalgia y mal estado general, con vómitos, diarrea y hemoglobinuria. Además, existe una vasoconstricción periférica y vasodilatación central.

Generalmente, el acceso hemolítico dura poco tiempo, y la mejoría empieza a las veinticuatro horas después de la crisis, restableciéndose progresivamente la normalidad. La orina toma color rojizo oscuro, y en ella se encuentra hemoglobina, metahemoglobina y albúmina. La hemoglobina en su totalidad es de procedencia sanguínea y no muscular (mioglobina).

#### Alteraciones hemáticas.

En la sangre nos encontramos con una anemia más o menos intensa, que se presenta inmediatamente después de la crisis hemolítica, y que regresa muy rápidamente, apareciendo reticulocitos en gran cantidad. Si los accesos se repiten, la anemia puede llegar a ser muy acentuada.

Durante el ataque existe en el plasma metahemoglobina y hematina; después aumenta la cantidad de bilirrubina, haciéndose positiva la reacción indirecta de Hijmans van den Bergh.

DONATH y LANDSTEINER descubrieron en la sangre de los enfermos de hemoglobinuria paroxística por el frío una autohemolisina que se activa por la acción de la baja temperatura. Observaron que si se pone en contacto "in vitro", plasma de estos enfermos con hematies, no se produce hemólisis, pero, en cambio, se realiza si se ponen en un baño helado durante quince-veinte minutos y luego se llevan a la estufa a 37° C. Esta prueba, llamada de Donath y Landsteiner, tiene un gran valor para el diagnóstico de la enfermedad, y se explica porque la hemolisina funciona como un amboceptor que se fija a los glóbulos sólo a baja temperatura, y a 37° fija el complemento y tiene lugar la reacción hemolítica.

**TRATAMIENTO.**—El tratamiento es principalmente evitar los enfriamientos, y en algunos casos se han conseguido éxitos con los antilúeticos. LOTZE comunica haber empleado con resultado la vitamina C en grandes dosis, habiendo conseguido, incluso, negativizar la reacción de Donath y Landsteiner, lo cual debe atribuirse, sin duda, al efecto inhibidor que ejerce el ácido ascórbico sobre la hemólisis "in vitro".

## ENFERMEDAD DE MARCHIAFAVA-MICHELLI.

La enfermedad de Marchiafava-Michelli, anemia hemolítica con hemosiderinuria o hemoglobinuria paroxística nocturna, es una anemia hemolítica grave, cuyos accesos tienen lugar casi siempre por la noche, que se acompaña de hemoglobinuria, hemosiderinuria e ictericia.

Generalmente se presenta en el sexo masculino alrededor de los treinta años de edad.

*Etiología.*

La hemólisis nocturna se debe, según HAM, a que los eritrocitos, por una sensibilidad especial a las variaciones del pH, se hemolizarían durante la noche a causa de la acidosis fisiológica nocturna. Por esta razón, la administración de bicarbonato sódico reduce la hemoglobina y, por el contrario, los acidificantes la aumentan.

*Síntomas.*

Clinicamente se caracteriza la enfermedad por crisis hemolíticas nocturnas, que se repiten con cierta frecuencia y ocasionan palidez, ictericia, esplenomegalia y, a veces, hepatomegalia. En la orina se encuentra hemoglobina y hemosiderina, la cual persiste en los intervalos de las crisis.

*Alteraciones hemáticas.*

En la sangre se observa una anemia, generalmente macrocítica, con anisocitosis, poiquilocitosis e intensa reticulocitosis. Hay además neutropenia con linfocitosis relativa y trombocitopenia. La bilirrubinemia está aumentada, no se han encontrado isohemolisinas y la reacción de Donath-Landsteiner es negativa.

En la médula ósea se ha comprobado una intensa eritropoyesis, y en el riñón se encuentra hemosiderosis con cierta frecuencia.

Debido a la ictericia, antiguamente se confundía esta enfermedad con la ictericia hemolítica familiar. Desde los trabajos de MARCHIAFAVA y MICHELLI se ha separado como entidad independiente, sabiéndose que los hematies no son esferocíticos y que la resistencia globular es normal.

**TRATAMIENTO.**—El tratamiento consistirá en procurar evitar las crisis hemolíticas nocturnas mediante la administración de alcalinos. Cuando existe esplenomegalia se ha ensayado la extirpación del bazo, aunque, según parece, sin éxito.

En algunos casos la enfermedad evoluciona espontáneamente hacia la curación, pero al cabo de varios años sobreviene generalmente la muerte por anemia.

## HEMOGLOBINURIA DE ESFUERZO.

La hemoglobinuria de esfuerzo o de las marchas es una enfermedad que se caracteriza por hemoglobinuria y albuminuria, a consecuencia de esfuerzos físicos. Se presenta, generalmente, en hombres jóvenes, en atletas y soldados, después de grandes esfuerzos corporales, especialmente marchas forzadas, observándose en la orina hemoglobina y albúmina, con anemia muy poco intensa.

El pronóstico es benigno y la enfermedad suele cesar con la edad, aunque parece ser que la razón

es más bien la falta de esfuerzos físicos que el aumento de los años.

Las modernas investigaciones de GILLIGAN y colaboradores, en atletas de todas las edades, demuestran la existencia de una cierta hemoglobinemía y hemoglobinuria fisiológicas, que cesan después del ejercicio.

## MOGLOBINURIA PARALÍTICA.

La mioglobinuria paralítica o paroxística es una enfermedad sumamente rara, que se caracteriza también por hemoglobinuria. Pero en este caso la hemoglobina que se elimina por la orina no procede de la sangre, sino de los músculos.

Clinicamente se manifiesta por crisis hemoglobinúricas, acompañadas de hinchazón y de dolor muscular, seguidas luego por astenia, parálisis y trastornos tróficos, con abolición de los reflejos tendinosos. Estos trastornos se atribuyen a una producción excesiva de ácido láctico que actuaría sobre las fibras musculares.

Esta enfermedad se debe, probablemente, a un trastorno postural por alteración de la circulación renal; es decir, algo semejante a lo que ocurre en la albuminuria ortostática.

## ANEMIAS HEMOLÍTICAS SUBAGUDAS.

Dentro de este grupo se describen una serie de anemias hemolíticas muy semejantes a la enfermedad de Lederer, pero cuyo curso es mucho menos agudo y la intensidad de las crisis hemolíticas es menor. Comprende la anemia hemolítica macrocitaria y la anemia hemolítica macrocitaria del embarazo.

## ANEMIA HEMOLÍTICA MACROCITARIA.

JIMÉNEZ DÍAZ, de acuerdo con las observaciones de WITTS, O'DONOOGHUE, DAVIDSON, LOVIBANG, DYKE y YOUNG, opina que existe un tipo de anemia hemolítica perfectamente definido, que se caracteriza por ser macrocitaria. Afecta a personas de unos treinta años de edad.

Clinicamente, se observa palidez, astenia, febrícula y subictericia. En los momentos agudos de la crisis hemolítica, el bazo está aumentado de tamaño, la temperatura se eleva intensamente y el estado general es malo, llegando incluso a delirio y coma.

En la orina las reacciones de urobilina son positivas y existe un aumento del urobilinógeno fecal. En las mucosas se observa tendencia hemorrágica.

La sangre de estos enfermos revela una anemia intensa macrocitaria. Los glóbulos rojos son megalocíticos e hipercrómicos, pero no se ven megaloblastos; el número de reticulocitos está muy elevado, hay anisocitosis, poiquilocitosis y, algunas veces, hematies nucleados de la serie normoblastica. La resistencia globular generalmente está disminuida. Las alteraciones de la serie blanca consisten en leucopenia, que puede llegar a ser muy intensa, con linfocitosis relativa. La bilirrubinemia está aumentada.

Por las características de esta enfermedad que acabamos de resumir vemos que se parece, por un lado, a la ictericia hemolítica familiar (ictericia, anemia hemolítica, esplenomegalia, hiperbilirrubinemia, urobilinuria, disminución de la resistencia globular, etcétera); por otro lado, a la anemia perniciosa (anemia macrocitaria, hipercromía, leucopenia). El diagnóstico diferencial con la primera se hará teniendo

en cuenta que no existe esferocitosis ni microplasia, sino todo lo contrario (macrocitosis). No se encuentra el carácter familiar de la ictericia hemolítica, la ictericia nunca es muy intensa y existen hemorragias de las mucosas, que nunca se observa en aquéllas. Con la anemia perniciosa se diferencia, sobre todo, en que los enfermos de anemia hemolítica macrocitaria no responden, en absoluto, a los extractos hepáticos ni al ácido fólico; no se encuentran en la sangre megaloblastos, la resistencia globular está disminuida y no se presentan las alteraciones digestivas y nerviosas típicas de la anemia perniciosa. Por lo tanto, el diagnóstico de la anemia hemolítica macrocitaria se puede establecer perfectamente.

No existe un tratamiento bien definido en este tipo de anemia, se han empleado transfusiones repetidas, hierro, etc., con resultados poco favorables; en algunos casos se aconseja la esplenectomía. El pronóstico suele ser malo.

#### ANEMIA HEMOLÍTICA MACROCITARIA DEL EMBARAZO.

Durante el embarazo se presenta algunas veces un tipo de anemia hemolítica de carácter macrocitario, que algunos investigadores (VARELA, etc.) equiparan a la anemia de Lederer, y que otros, por el contrario (JIMÉNEZ DÍAZ, etc.) consideran como una enfermedad independiente.

Se trata de una anemia hemolítica de curso subagudo y evolución en forma de crisis, que se caracteriza por anemia macrocitaria intensa que no responde a los extractos hepáticos, el ácido fólico ni la timina, con aumento de la bilirrubinemia, urobilinuria, aumento del urobilinógeno fecal y palidez con ligero tinte icterico.

El tratamiento indicado en esta enfermedad son las transfusiones de sangre. El pronóstico suele ser favorable.

#### ANEMIAS HEMOLÍTICAS CRÓNICAS.

En este grupo vamos a estudiar una serie de anemias hemolíticas que, aparte de su mismo curso crónico, tienen todas ellas una serie de particularidades comunes: carácter familiar, alteraciones de estructura de los glóbulos rojos, etc. Comprende la ictericia hemolítica familiar, la anemia de células falciformes, la eliptocitosis y la anemia mediterránea de Cooley.

Además de estas anemias, creemos que se deben incluir en este grupo el estudio del síndrome de von Jaksch y la panhematopenia de Doan y Wrigth. El primero se confunde muchas veces con la enfermedad de Cooley, aunque creemos, con JIMÉNEZ DÍAZ, que deben ser consideradas como entidades diferentes. La segunda se caracteriza por una actividad fagocitaria del bazo, anormalmente elevada.

#### ICTERICIA HEMOLÍTICA FAMILIAR.

La ictericia hemolítica familiar, llamada también anemia esferocítica, ictericia acolúrica y anemia hemolítica constitucional, es una enfermedad congénita y familiar, caracterizada por anemia, ictericia y esplenomegalia, de curso crónico y benigno, que se interrumpe por crisis hemolíticas más o menos intensas. El carácter familiar es evidente; se transmite y se hereda por uno y otro sexo como un carácter mendeliano dominante. Desde los trabajos de

MEULENGRACHT y GÄSSLER quedó demostrado que sólo la padecen la descendencia de los enfermos, siendo atacados generalmente la mitad del número de los hijos, si uno de los padres es portador de la enfermedad.

#### Etiología y patogenia.

Existe en estos enfermos un factor constitucional de gran importancia, predominando los tipos asténicos y leptosomáticos que con gran frecuencia presentan el llamado "cráneo en torre". NAEGELI ha observado que la esferocitosis propia de estos enfermos se presenta en sus descendientes, aunque no padeczan anemia.

En la actualidad se acepta que la ictericia hemolítica familiar o constitucional se debe a una mutación, en virtud de la cual los hematíes se destruyen más intensamente que en condiciones normales, apareciendo como signo de la hiperhemolisis la esferocitosis, y debiéndose este aumento de la hemolisis a una superproducción de sustancias inhibidoras de la misma. DAMESHEK y SCHWARTZ, en sus trabajos experimentales en conejos, pudieron demostrar que la acción de las hemolisinas produce esferocitosis antes de destruir los glóbulos, por lo cual esta alteración de la morfología eritrocítica representa únicamente un síntoma de la existencia de una gran actividad hemolítica.

Por el aumento del tamaño del bazo se pensó que la hiperfunción del mismo sería la causa de la hiperhemolisis, ya que es indudable la acción esplénica en la destrucción globular como parte esencial del sistema reticuloendotelial. A pesar de esto, se han descrito varios casos en los cuales continuaba la anemia después de la esplenectomía. JOSEPS descubrió un factor antihemolítico en el plasma de la sangre del cerdo, opinando que la falta de esta sustancia inhibidora de la hemolisis sería la causa de la hiperdestrucción eritrocítica.

Para intentar conocer el proceso hemolítico en esta enfermedad, DACIE y MOLLISON han estudiado el tiempo de supervivencia de los hematíes transfundidos. No encuentran ningún mecanismo anormal en la destrucción de los glóbulos, y llegan a la conclusión de que la causa de la anemia hemolítica familiar es la formación de hematíes con una tendencia a la hemolisis aumentada. Han realizado sus trabajos inyectando hematíes del grupo O a enfermos de los grupos A o B, y de esta manera pueden reconocer los glóbulos transfundidos y observar el tiempo que tardan en destruirse en la sangre del enfermo; en sus experiencias, los eritrocitos dieron un tiempo normal (de cien a ciento treinta días). DACIE ha estudiado la resistencia globular después de practicar la esplenectomía, y ha observado que se normaliza. Los bazos extirpados mostraron la pulpa distendida y llena de hematíes, encontrándose grandes cantidades de pigmento contenido hierro y núcleos fibrosideróticos, faltando la eritrofagocitosis y la hiperplasia de las células reticulares. Opina que la esferocitosis representa un trastorno primario de la eritropoyesis, o bien es la consecuencia de la hemolisis anormal. Este investigador se inclina por la primera hipótesis.

A consecuencia de la hiperhemolisis se forma una cantidad excesiva de bilirrubina que, en parte, se elimina por la bilis y en parte permanece en la sangre, dando lugar a una hiperbilirrubinemia que ocasiona la ictericia. Además aumenta la estercobilina y el urobilinógeno.

Debido a la mayor destrucción de los glóbulos rojos, se origina una anemia que, a su vez, hace reaccionar a la médula ósea, activando la eritropoiesis, reacción que se manifiesta por un aumento de los reticulocitos de la sangre, según veremos luego.

#### Síntomas y signos clínicos.

Anemia, ictericia y esplenomegalia son los tres signos que caracterizan esta enfermedad, y pueden ser más o menos acusados, según los casos. NAEGELI establece tres formas diferentes: una, de anemia crónica, con ictericia ligera; otra, de ictericia intensa, con anemia muy poco acentuada, y una tercera, de gran esplenomegalia. Sin embargo, lo más corriente es que se presenten asociados los tres síntomas que acabamos de citar, no faltando ninguno de ellos en un grado más o menos intenso.

Generalmente la enfermedad evoluciona despacio, y de vez en cuando se presentan intensas crisis hemolíticas, que determinan ictericia acentuada, agudización de la anemia y aumento del volumen del bazo. Las crisis hemolíticas pueden tener una intensidad muy variable: unas veces se reducen a una ictericia con febrícula y decaimiento general; otras empiezan con un escalofrío y fiebre alta, dolor abdominal agudo, disminuyendo el número de hematíes rápidamente y aumentando la bilirrubinemia. En la orina se acentúan la cantidad de pigmentos y las reacciones de urobilina, y las heces se hacen más pigmentadas. El bazo y el hígado aumentan de tamaño y son dolorosos a la palpación, originándose algunas veces espasmos de las vías biliares, que dan el aspecto clínico de cólicos hepáticos, apareciendo las heces más o menos acólicas. Estos trastornos se realizan en forma de crisis y pasan rápidamente, pudiendo ser provocados por esfuerzos físicos, enfriamientos, excitaciones psíquicas e incluso el embarazo.

Aparte de las crisis hemolíticas, la ictericia, aunque suele ser muy manifiesta, se tolera perfectamente; por eso decía CHAUFFARD de estos enfermos: "ils sont plus icteriques que malades". El color de la piel muestra desde un tinte muy pálido a un tono amarillo muy intenso, según el momento de la enfermedad, sin existir prurito. La ictericia es acolérica, llamando la atención de los clínicos la falta de bilirrubina y ácidos biliares en la orina. En cambio, existe urobilina y urobilinógeno en gran cantidad, por lo cual la orina tiene color oscuro. Las heces también son muy coloreadas por la gran cantidad de estercobilina que poseen.

El hígado suele conservar su tamaño normal, sorprendiendo generalmente la buena función hepática de estos enfermos ictericos. El bazo, por el contrario, suele estar muy aumentado de volumen, y la esplenomegalia es casi constante, variando mucho de unos casos a otros, y aun en el mismo caso, según el momento de la enfermedad. Durante las crisis hemolíticas suele ser dolorosa. En ocasiones presentan estos enfermos úlceras en las piernas de evolución tórpida.

#### Cuadro hemático.

La anemia es una de las características de la ictericia hemolítica familiar; ya hemos dicho que puede ser más o menos intensa, pero generalmente no es muy acentuada, excepto en los momentos de crisis hemolítica. Se caracteriza esta anemia por la esferocitosis; es decir, la tendencia a la forma esférica de los glóbulos rojos. CHAUFFARD observó por

primera vez que los hematíes tenían el diámetro menor de lo normal, a pesar de lo cual el volumen se conserva en los límites fisiológicos. Por esto algunos hematólogos describieron una microcitosis que no existe en realidad, ya que en todo caso debían haber hablado de micronanmia. NAEGELI describió la esferocitosis interpretándola como anomalía de carácter constitucional, asignándola un gran valor desde el punto del diagnóstico y la patogenia. Por esta razón llamó a la ictericia hemolítica anemia esferocítica. Experimentalmente se ha comprobado después que la esferocitosis es una alteración previa de la hemólisis.

A parte de la esferocitosis se encuentra, muchas veces anisocitosis y policromatofilia. El número de reticulocitos suele estar muy aumentado, lo que nos indica la hiperactividad de la médula ósea. Su cifra depende del grado de intensidad de la anemia y del momento reaccional de la médula: pero además, en cualquier momento de la enfermedad, siempre están elevados, pues la médula ósea tiene una hiperfunción continua para compensar el aumento de la eritrocateresis del bazo. Nunca se encuentran megaloblastos ni megalocitos; la separación entre esta enfermedad y la anemia perniciosa está perfectamente establecida, desde el punto de vista hematológico. La cantidad de hemoglobina está disminuida más o menos intensamente, según el grado de anemia, pero proporcionalmente al número de glóbulos rojos esta disminución es igual o algo menor, de tal modo, que el valor globular suele ser normal o ligeramente aumentado. Se trata, por consiguiente, de una anemia normocrómica o hipocrómica poco intensa.

Es muy importante la disminución de la resistencia globular, que ya fué descrita por CHAUFFARD. Esta fragilidad de los eritrocitos se hace muy acentuada durante las crisis hemolíticas, y puede llegar a desaparecer en los períodos de compensación; suele empezar entre 0.6-0.7 por 100 (en lugar de 0.48-0.50 por 100 que es lo normal), estando en relación con la esferocitosis. En la actualidad parece ser que está establecido, sin ninguna duda, el paralelismo entre disminución de resistencia globular y esferocitosis. Según SINGER, los hematíes en la ictericia hemolítica son más frágiles a la acción de la lisolecitina del plasma, que los glóbulos normales. CHAUFFARD ha llamado la atención sobre la frecuencia con que se observa la autoaglutinación de los hematíes.

La cifra de los leucocitos se conserva algunas veces dentro de los límites fisiológicos; otras, se observa leucocitosis, que suele ser más intensa durante las crisis hemolíticas, pero que generalmente no pasa de 15.000-20.000 glóbulos blancos por milímetro cúbico. La fórmula leucocitaria nos muestra un aumento de neutrófilos con aparición, algunas veces, de mielocitos y metamielocitos, lo cual nos indica la respuesta hematopoética de la médula ósea, no observándose neutrófilos hipersegmentados; el número de basófilos también suele estar aumentado; la cifra de monocitos es, generalmente, un poco elevada. Las plaquetas se conservan dentro de los límites normales.

El dato del recuento de leucocitos y plaquetas es de gran interés para establecer el diagnóstico diferencial con la anemia perniciosa, pues en ésta se encuentran siempre disminuidos y abundan, entre los neutrófilos, las formas hipersegmentadas (pleocariocitosis).

El suero sanguíneo posee color nardo amarillento y contiene abundantes pigmentos biliares. Con el método de Hijmans van den Bergh se obtienen siempre

cifras muy elevadas de bilirrubina y la reacción diazoica es indirecta. Se ha comprobado que en la sangre de las venas esplénicas existe mayor cantidad de materia colorante de la bilis que en el resto de la sangre venosa y arterial.

El mielograma nos demuestra la gran actividad de la médula ósea, que se pone de manifiesto por una intensa reacción eritropoyética de tipo normoblastico. Esta actividad llega a estar tan aumentada, en ciertos casos, que la médula ósea roja activa se extiende por todos los huesos, e incluso a veces se han observado focos de eritropoyesis extramedulares en el hígado, bazo, riñón, etc.

El estudio citológico de la pulpa esplénica revela gran cantidad de linfocitos, ligera monocitosis y células plasmáticas. Sólo en algunos casos se ven signos de eritrofagia, pero la reacción del hierro suele ser positiva. El bazo de estos enfermos es de gran volumen, tratándose de un órgano blando, lleno de sangre, que no tiene aumento del tejido conectivo.

En el hígado existe aumento e hipertrofia de las células de Kupffer, en las cuales se observa intensa eritrofagia (restos de hematies y hemosiderina).

#### Diagnóstico.

El diagnóstico de la ictericia hemolítica se basa en la ictericia acolúrica y la esplenomegalia, acompañadas de una anemia generalmente no muy intensa, con esferocitosis, reticulocitosis, disminución de la resistencia globular y aumento de bilirrubina en la sangre, con reacción de Hijmans van den Bergh indirecta. El hallazgo de las crisis hemolíticas y la demostración del carácter familiar refuerzan el diagnóstico. SINGER propone la prueba de la resistencia globular a la lisolecitina, como un medio seguro de diagnóstico, ya que, según sus observaciones, es normal en los casos de síndrome hemolítico que no son ictericia hemolítica familiar.

Las cirrosis esplenomegálicas que cursan con ictericia, se diferencian de la anemia hemolítica familiar por la hepatomegalia, la orina colúrica, la resistencia globular normal y la reacción de Hijmans van den Bergh directa. El diagnóstico diferencial con la anemia perniciosa es claro; se basa en los distintos cuadros hemáticos que poseen ambas enfermedades.

**TRATAMIENTO.**—Una vez conocida la importancia del sistema reticuloendotelial en la eritrocateresis, se pretendió realizar su bloqueo por medio de la colesterina, para evitar la hiperdestrucción globular; los resultados, sin embargo, no parecen que dieron resultado.

Tampoco se obtuvo éxito con los ensayos realizados con hierro, arsénico y extractos hepáticos. Modernamente hemos probado, como era de esperar, con el mismo resultado negativo, el ácido fólico.

Durante las crisis hemolíticas se prescribirá reposo absoluto, y si a consecuencia de ellas la anemia es muy intensa, se emplearán transfusiones de sangre, pero con grandes precauciones, porque muchas veces se toleran mal. Si las crisis hemolíticas no son muy intensas ni numerosas, la anemia se soporta bien y la enfermedad no es muy grave. (Ya hemos citado antes que estos ictéricos no parecen enfermos.) Pero, en cambio, si la anemia es muy intensa y las crisis hemolíticas se repiten con frecuencia, el tratamiento de elección es la esplenectomía. El pronóstico de la enfermedad ha mejorado notablemente desde que se practica esta intervención quirúrgica.

La esplenectomía da lugar a una mejoría notable e inmediata, haciendo desaparecer la ictericia y la anemia; la urobilinuria cesa y la bilirrubinemia se normaliza. Sólo persiste la esferocitosis y la disminución de la resistencia globular. La curación obtenida parece que es definitiva, y únicamente en algunos casos la ictericia reaparece al cabo de cierto tiempo con una anemia muy ligera (NAEGELI). La esplenectomía es una intervención quirúrgica que ahora se realiza con relativa facilidad; pero hay que tener en cuenta la posible complicación hemorrágica por la presencia de adherencias entre el bazo y el diafragma.

VALDONI propone la ligadura de la arteria esplénica para los casos en que es imposible realizar la extirpación del bazo, pero los resultados no parecen ser muy satisfactorios.

#### ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES.

La anemia de células falciformes, llamada también drepanocitemia, anemia de hematies semilunares o "sickle cell" anemia, es una enfermedad rara en España, que se presenta siempre en individuos de la raza negra o mulatos de origen americano. Es dudoso que la padecan los negros de África, y en los casos, muy raros, citados en personas blancas, parece ser que siempre se ha podido demostrar el ascendiente negro.

Fué descrita en 1910 por HERRICK; se trata de una anemia constitucional que se caracteriza porque se observan en la sangre de los enfermos hematies con forma de hoz, guadaña o semiluna; es decir, eritrocitos muy alargados, incurvados y con los extremos afilados. Se transmite como un carácter mendeliano dominante no ligado al sexo, y clínicamente se parece mucho a la anemia hemolítica familiar, presentándose crisis hemolíticas con fiebre, anemia, ictericia, urobilinuria intensa y hepatomegalia. A veces existe también esplenomegalia, adenopatías y lesiones ulcerosas en las piernas.

La característica hemática de esta anemia hemolítica es, como hemos dicho, la presencia de eritrocitos falciformes o semilunares, con la particularidad de que las células rojas de la médula ósea son circulares y sólo se deforman cuando pasan a la sangre, aunque experimentalmente se ha comprobado que el plasma de los enfermos de anemia falciforme no cambia la forma de los hematies normales. HAHN y GILLESPIE señalaron la influencia que ejerce la tensión de oxígeno del plasma sobre la forma eritrocítica; si colocamos una gota de sangre de estos enfermos entre porta y cubre parañando el borde de éste, observamos que al principio la mayoría de los glóbulos tiene la forma normal y sólo algunos de ellos son semilunares; pero a medida que va pasando el tiempo, los hematies van alargándose y tomando forma de hoz, y al cabo de doce-veinticuatro horas, la transformación es completa. Si entonces despegamos el cubreobjetos y dejamos que la sangre se oxigene, la mayoría de los glóbulos rojos recuperan su forma primitiva.

Aparte de esta peculiaridad, existe en la sangre una anemia de tipo normoblastico y normocrómico con reticulocitosis muy intensa. Según DIGGS y MAC CARTHY, la resistencia globular está aumentada e incluso algunos eritrocitos resisten a la hemólisis hasta en agua destilada. La bilirrubinemia es mayor que lo normal y la reacción de Hijmans van den Bergh es indirecta.

Experimentalmente, HOGAN, RICHARDSON y JOHN-

SON observaron en las palomas una anemia de estas mismas características morfológicas, que se cura administrando levadura de cerveza y que, en cambio, nocede con ninguna de las vitaminas del complejo B. Ante este hecho, pensaron que este tipo de anemia se debe a la falta de un factor especial existente en la levadura, y opinaron que tal vez la anemia de células falciformes de los negros tendría la misma etiología. Sin embargo, no concuerda fácilmente la idea de que una enfermedad de carácter racial y hereditario se deba sencillamente a la carencia de un factor alimenticio.

El tratamiento consiste en luchar contra la anemia por medio de transfusiones repetidas. Se han empleado también el hierro y los extractos hepáticos, y en algunas ocasiones se ha realizado la esplenectomía con resultado diverso. El pronóstico de la enfermedad suele ser desfavorable.

#### ANEMIA OVALOCÍTICA.

La anemia ovalocítica se caracteriza por la presencia en la sangre de hematíes de forma oval o elíptica. La intensidad de la anemia suele ser muy ligera, y a veces se acompaña de ictericia. La resistencia globular se conserva normal o está ligeramente disminuida.

La eliptocitosis puede además observarse en personas que no padecen ningún trastorno, y sólo se descubre casualmente cuando por algún motivo se realiza un examen morfológico de la sangre. Fué descrita en 1904 por DRESBACH; desde entonces se conocen unos centenares de casos. Esta anomalía es de tipo familiar y se hereda como un carácter mendeliano dominante, no ligado al sexo.

Al observar la sangre de los enfermos de anemia ovalocítica, se encuentran todos los hematíes de forma elíptica; parece que se está observando una extensión de sangre de camello, dromedario, llama, etcétera en lugar de humana. Por eso se habla en estos casos de una degeneración "cámaloide" de los glóbulos rojos. Es una particularidad extraña el que no se hayan hecho observaciones parciales de esta alteración, pues se ha comprobado que es total o no se presenta.

Si se efectúa una punción de la médula ósea se observa que los eritrocitos juveniles son de forma normal, y sólo se hacen elípticos cuando pasan a la sangre circulante.

De la misma manera que ocurre en la drepanocitemia, si ponemos plasma de los portadores de ovalocitos en presencia de hematíes normales, éstos no se deforman, y por su parte los eliptocitos se conservan iguales en el plasma de personas sanas. Esto demuestra que la causa de la alteración morfológica globular está en el mismo hematíe.

El tratamiento de los enfermos de anemia ovalocítica consiste en luchar contra la anemia en los casos raros en que ésta es intensa; generalmente no hace falta adoptar ninguna terapéutica. Se cita, sin embargo, en la literatura, algún caso en que se realizó la esplenectomía, por existir crisis hemolíticas intensas.

#### ANEMIA DE COOLEY.

La anemia de Cooley, talasemia, anemia mediterránea o anemia de células en diana ("target cell" anemia), es una anemia hemolítica grave, con reacción eritroblástica, esplenomegalia y trastornos óseos.

Se trata de una enfermedad de curso crónico, carácter congénito y familiar, cuya característica hemática consiste en que se encuentran eritrocitos que tienen el aspecto de las dianas del tiro al blanco. Por esta particularidad se agrupa con la ictericia hemolítica familiar, la eliptocitosis y la anemia de células falciformes.

Esta enfermedad fué descrita por COOLEY, en 1925, y solamente la padecen los niños de los países mediterráneos. Unicamente se cita en la literatura un caso en una persona adulta; siempre son niños o niñas italianos, griegos, sirios o descendientes de oriundos de estos países. Se citan numerosos casos en varios miembros de una misma familia. JASO, ALÉS y PARDO publican, en 1942, el primer caso de anemia de Cooley en España, en una niña cuya abuela paterna era italiana.

#### Etiología.

La mayoría de los investigadores opinan que existen factores constitucionales de gran importancia etiológica en esta enfermedad, pero no se sabe cuál es la causa verdadera y el mecanismo de su formación. Unicamente están de acuerdo en considerar a la hemólisis como la causa evidente de la anemia sobre una anomalía congénita.

#### Síntomas.

Clínicamente se observa en estos enfermos una palidez amarillenta con esplenomegalia y alteraciones óseas. La cara tiene un aspecto mongólico, debido al color y a los trastornos óseos, consistentes en malares muy prominentes y cráneo grande con *enfoscias frontales y parietales muy marcadas*.

A consecuencia de la intensa hiperplasia medular existen alteraciones del esqueleto, presentando los huesos un aspecto esponjoso. Las radiografías revelan en los huesos largos una serie de trabéculas transversales y un proceso osteolítico de los mismos. En el cráneo se describe un espesamiento del diáfragma de los huesos de la bóveda, con un aspecto espinoso de la superficie semejando un acerico. La deformación de la cara la considera CAMINOPETROS como un carácter racial, ya que si se estudia el árbol genealógico de estos enfermos se observa que son descendientes de habitantes de Asia Menor.

La esplenomegalia suele ser muy acentuada y se acompaña, generalmente, de hepatomegalia e hipertrrofia ganglionar. En la orina existe urobilina, y la estercobilina fecal está aumentada.

#### Alteraciones hemáticas.

La anemia es de intensidad variable, y se caracteiza por ser de tipo hipoerómico, con anisocitosis, poiquilocitosis, microcitosis y aparición de numerosos normoblastos y eritroblastos. Los hematíes tienen la hemoglobina distribuida de una forma irregular, y muchas veces se condensa en el centro y en la periferia (en forma de anillos), a lo cual deben el aspecto de diana de tiro al blanco, de rodela o de escaranelo, que sólo se observa en esta enfermedad. Los reticulocitos son muy abundantes, y se suelen encontrar también glóbulos con cuerpos de Jolly. La resistencia globular está, generalmente, muy aumentada, hecho que se relaciona con la presencia de los hematíes en diana.

El número de leucocitos es elevado, y, en muchas ocasiones la leucocitosis es muy intensa y se acompaña de neutrofilia, desviación del Arneth a la iz-

quierda y aparición de formas inmaduras (mielocitos y mieloblastos).

Existe una gran hiperplasia de la médula ósea; con frecuencia se observan focos eritropoyéticos extramedulares.

La bilirrubinemia está aumentada con reacción de Hijmans van den Bergh indirecta. Segundo algunos investigadores, la calcemia y la fosfatemia son normales; otros dicen haber encontrado cifras altas de calcio y bajas de fósforo, como ocurre en las afecciones raquítmicas.

#### Pronóstico y tratamiento.

El curso de la anemia mediterránea es progresivo y fatal, no existiendo un tratamiento eficaz. Se emplean transfusiones de sangre y terapéutica ferrosa, con mejorías transitorias. En algunas ocasiones se ha realizado la esplenectomía, pero los resultados no han sido satisfactorios; generalmente, a consecuencia de ella, la eritroblastosis aumenta y el curso de la enfermedad se agrava. También se ha ensayado la paludización, que, según CAMINOPETROS, produce buenos resultados. En ocasiones se han conseguido mejorías pasajeras mediante el empleo de quinina a grandes dosis.

#### SÍNDROME DE VON JAKSCH-HAYEM.

En 1889 describió von JAKSCH una anemia hipocrómica que se presenta en los niños de corta edad; HAYEM hizo el estudio hematológico de la misma, y más tarde, se conoce también con el nombre de anemia pseudoleucémica infantil.

Se caracteriza esta enfermedad por anemia de tipo hemolítico con esplenomegalia, aumento del tamaño del hígado, urobilinuria e hiperplasia de ganglios linfáticos, que se presenta en la primera infancia en niños muy desnutridos y muchas veces raquítmicos.

En la sangre se observan alteraciones de la serie roja y de la serie blanca, con signos evidentes de reacción eritro y leucopoyética. Existe, en efecto, una disminución del número de hematíes, con anisocitosis, poiquilocitosis, policromasia y presencia de elementos jóvenes (normoblastos y a veces eritroblastos). Además, el número de leucocitos está generalmente muy aumentado, apareciendo abundantes formas inmaduras. Existe, por lo tanto, un cuadro anémico-leucémico, con predominio de uno de los dos procesos, según el caso de que se trate.

Muchas veces son niños heredoléticos; otras son raquítmicos o mal alimentados, y, en ocasiones, se hace responsable de la enfermedad a los parásitos intestinales (oxiuros, áscaris, etc.).

El tratamiento de estos enfermos es únicamente transfusiones de sangre.

#### PANHEMATOPENIA DE DOAN Y WRIGHT.

DOAN y WRIGHT han descrito con el nombre de panhematopenia una anemia de tipo pseudoaplasítico, que se acompaña de esplenomegalia y médula ósea hiperplástica, y que se caracteriza por una actividad fagocitaria del bazo muy intensa. Por ello creemos que debe de incluirse dentro del grupo de las anemias con hiperdestrucción globular.

En la sangre de estos enfermos se observa eritropenia, leucopenia y trombocitopenia, pero la médula ósea es intensamente hiperplástica, conservando la citología normal y los signos de regeneración glo-

bular (policromatofilia y reticulocitosis). Lo que caracteriza esta enfermedad es el bazo de gran tamaño, repleto de células sanguíneas, en el cual existen signos de una intensa macrofagia (en las células reticulares de la pulpa se encuentran fagocitados elementos sanguíneos de las distintas variedades). La prueba de la esplenomegalias es intensamente positiva.

La esplenectomía produce la curación radical del cuadro clínico y hematológico.

#### ANEMIAS HEMOLÍTICAS INFECCIOSAS.

Algunos agentes infecciosos son capaces de originar anemias de tipo hemolítico. Otros, por el contrario (estafilococos, estreptococos, meningococos, neumococos), cuando ocasionan una anemia, lo hacen actuando los productos de origen bacteriano sobre la médula ósea, dando lugar, por lo tanto, a una anemia mielotóxica.

La infección palúdica, la septicemia por anaerobios, la sepsis por estreptococo hemolítico son las principales causas de la anemia hemolítica infecciosa.

#### ANEMIA HEMOLÍTICA POR ANAEROBIOS.

Los trabajos de SCHOTTMÜLLER, BINGOLD, FRAENKEL, LEHMANN, SCHULTEN, etc. han establecido que la septicemia por anaerobios (especialmente la sepsis puerperal) es capaz de provocar una anemia hemolítica. En efecto, los gérmenes anaerobios, y sobre todo el bacilo de Fraenkel de la gangrena gaseosa, pueden originar hiperhemolisis; la puerta de entrada en el organismo suelen ser heridas cutáneas o uterinas a consecuencia del parto y aborto.

El cuadro clínico empieza con escalofrío y fiebre muy alta, y luego se presenta ictericia y palidez moro-parduzca. El color característico de estos enfermos se debe a la presencia, en el plasma sanguíneo, de bilirrubina en gran cantidad, hemoglobina y hematina. En la orina las reacciones de urobilina son muy intensas, y algunas veces también hay hemoglobina y metahemoglobina. La toxemia y anoxemia provocan alteraciones en las células renales y hepáticas. Generalmente el curso de la enfermedad es muy rápido y el pronóstico muy grave; los casos que sobreviven al intenso proceso hemolítico están expuestos al peligro de insuficiencia renal y uremia.

En la sangre encontramos una anemia acentuada y progresiva, con cifras bajas de hematíes y hemoglobina y valor globular normal, que se acompaña de leucocitosis intensa, a veces de tipo leucemioide.

El tratamiento consiste en eliminar el foco séptico, administrar suero antigangrenoso, penicilina o estreptomicina y transfusiones de sangre para reponer las pérdidas sanguíneas.

#### ANEMIA POR ESTREPTOCOCO HEMOLÍTICO.

A pesar de que algunos investigadores no admiten que el estreptococo hemolítico sea capaz de aumentar la eritrocateresis (aunque en los cultivos destruye la materia colorante de la sangre), otros, por el contrario, opinan que puede ocasionar un cuadro de anemia hemolítica, si bien es verdad que además actúa sobre la médula ósea inhibiendo la eritropoyesis.

Este tipo de anemia hemolítica, semejante a los que ya hemos descrito, se trata con sulfonamidas, teniendo cuidado, naturalmente, con el empleo de estos fármacos, porque ellos, a su vez, pueden ser (como ya hemos dicho) agentes tóxicos que provoquen la hiperdestrucción globular.

#### ANEMIA HEMOLÍTICA PALÚDICA.

La infección palúdica es la causa más importante de anemias hemolíticas infecciosas. Generalmente se presenta en casos crónicos y puede ocasionarla el plasmodium vivax, plasmodium malarie y laverania malarie, siendo este último el que desencadena la hemólisis más intensa. Existe una enfermedad llamada fiebre hemoglobínuria o fiebre de aguas negras ("Blackwater fever"), que se caracteriza por el color oscuro de la orina, y que es la forma más acentuada. Algunos investigadores han querido explicar la génesis de estas anemias por la presencia de leptospiras en la sangre de los enfermos, además de los plasmodios. No parece, sin embargo, que este hallazgo se haya confirmado.

El cuadro clínico de la anemia hemolítica palúdica se manifiesta por escalofríos y fiebre, acompañados por vómitos y diarrea, y seguidos por ictericia, esplenomegalia y hepatomegalia. La orina contiene abundante cantidad de oxihemoglobina y metahemoglobina, a lo cual debe su color oscuro, que recuerda a la cerveza negra.

En la sangre existe una anemia intensa, con cifras bajas de hematíes y hemoglobina y reticulocitosis muy acentuada, que indica una gran reacción medular. El acceso hemolítico puede evolucionar hacia la normalidad o complicarse con alteración renal por la excesiva eliminación de hemoglobina, en cuyo caso puede ser mortal. La brusquedad del ataque, y el hecho de que su aparición coincide con la administración de quinina, hace pensar que la hemoglobinuria se deba a un verdadero choque anafilático por sensibilización medicamentosa. Esto pone de manifiesto la semejanza de esta anemia con el grupo de las hemolíticas alérgicas, que estudiamos más adelante.

El tratamiento de esta enfermedad consiste en reposo, cardiotónicos y grandes cantidades de suero fisiológico intravenoso para mantener una buena diuresis. Se suspenderá, desde luego, la quinina, y se administrará atebrina, etc. Si la anemia lo hace necesario, se efectuarán transfusiones de sangre.

#### ANEMIA HEMOLÍTICA POR BARTONELLAS.

En el Perú se ha descrito una enfermedad llamada fiebre de Oroya, que se debe a un bacilo del grupo de las Bartonellas, que se localiza también en el interior de los hematíes. Esta enfermedad se manifiesta por una anemia hemolítica de tipo macrocitario e intensa eritropoyesis, acompañada por ictericia y un cuadro infeccioso agudo.

En las ratas se ha conseguido provocar una anemia experimental por Bartonellas, si previamente se someten a una dieta deficiente o se les extirpa el bazo.

#### ANEMIAS HEMOLÍTICAS TÓXICAS.

Existe una serie de sustancias tóxicas de naturaleza química diversa, que son capaces de producir anemias hemolíticas muy semejantes entre sí. En-

tre estas sustancias se encuentran: el plomo, las sulfonamidas, fenilhidracina, arsenicales, saponina, fósforo, venenos de serpientes y arácnidos, ciertas especies de hongos, etc. Estos tóxicos actúan, generalmente, sobre los hematíes circulantes y respetan las células juveniles de la médula, por lo cual ocasionan una anemia con intensa reacción eritropoyética. En algunas ocasiones, sin embargo, ejercen una acción sobre la médula ósea, adoptando la enfermedad los caracteres de anemia aplástica o hiporegenerativa.

En las anemias hemolíticas tóxicas se observan muy frecuentemente alteraciones en los glóbulos rojos, que consisten en punteado basófilo y corpúsculos de Heinz-Ehrlich. En ocasiones, la anemia se acompaña de cianosis por la transformación de la hemoglobina en metahemoglobina, a consecuencia de la acción de las mismas sustancias tóxicas que originan la hemólisis.

De todos estos cuadros anémicos, nos interesan, especialmente, las anemias hemolíticas por sulfonamidas y la anemia hemolítica saturnina. La fenilhidracina se viene usando desde hace mucho tiempo para producir anemias experimentales en los animales de laboratorio.

#### ANEMIA HEMOLÍTICA POR SULFONAMIDAS.

Las sulfonamidas, tan empleadas en la clínica moderna en el tratamiento de gran número de enfermedades, pueden originar una hemólisis con metahemoglobinemia, tan intensa en algunos casos, que llega a ser mortal. Sin embargo, afortunadamente, no está demasiado extendida, ya que, según las estadísticas, se observan alrededor del 3 por 100 de los enfermos con tratamientos sulfonamídicos en adultos y del 10 por 100 en los niños. Aparte de la anemia hemolítica, pueden producir también una anemia no hemolítica, agranulocitos y trombocitopenia.

Generalmente, la anemia no guarda relación con el tipo de sulfonamida y la dosis empleada, sino que más bien parece que existen enfermos que tienen una especial predisposición para que en ellos se originen los trastornos hemolíticos y que se trata de un proceso de tipo alérgico. Sin embargo, se admite que no todas las sulfonamidas actúan con la misma intensidad, sino que la toxicidad va de mayor a menor en el orden siguiente: sulfanilamida, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfadiazina.

La anemia hemolítica por sulfonamidas se manifiesta clínicamente por palidez, ictericia y urobilinuria, con bilirrubinemia de reacción indirecta. En los casos muy acentuados existe hemoglobinuria y hemoglobina libre en el plasma sanguíneo. Puede aparecer en forma lenta y progresiva o de una manera brusca. Generalmente el bazo y el hígado se encuentran aumentados de volumen.

Las alteraciones hemáticas consisten en hipoglobulina más o menos acentuada, según el momento de la enfermedad y la intensidad de la misma, con gran aumento de los reticulocitos, y leucocitosis con predominio de formas jóvenes. Se observa autoaglutinación de los glóbulos rojos. En la médula ósea se comprueba reacción eritropoyética y leucopoyética intensa.

El tratamiento consiste en suspender la medicación sulfonamídica y administrar alcalinos y suero glucosado, por vía parenteral, para facilitar su eliminación. Si existe ya una anemia muy acentuada, se realizarán transfusiones de sangre. Generalmente

con este tratamiento la evolución de la enfermedad suele ser favorable, aunque se han citado algunos casos de muerte por insuficiencia renal y por la acción tóxica de las sulfonamidas.

#### ANEMIA HEMOLÍTICA SATURNINA.

La intoxicación por el plomo da origen a una anemia hemolítica muy típica, que se presenta entre los obreros que trabajan en industrias en las cuales se emplea dicho metal.

No existe criterio uniforme entre los distintos investigadores acerca de si la anemia se produce en estos enfermos por un proceso hemolítico o por deficiencia de la eritropoyesis; sin embargo, la hemólisis se demuestra por la urobilinuria, la eliminación de porfirinas por la orina, el aumento de pigmentos fecales y la siderosis de los órganos.

El plomo absorbido se fija en los huesos y en las células ricas en queratina (uñas, pelos), ahí se almacena como un compuesto inerte y luego se va liberando, poco a poco, y se elimina por la piel, el intestino y los riñones. En determinadas circunstancias (acidosis, infecciones) se movilizan los depósitos de plomo, pasa en cantidades excesivas a la sangre y da lugar a los fenómenos de intoxicación.

Clinicamente se caracteriza esta enfermedad por palidez, cólicos intestinales, neuritis y parálisis periféricas (especialmente del radial). En los casos muy graves se desarrolla un síndrome de hipertensión endocraneana llamado encefalopatía saturnina, que consiste en pérdida de conocimiento, convulsiones y excitación maníaca. Generalmente, la anemia hemolítica plúmbica se produce de una manera lenta, pero algunas veces existen crisis de hemólisis con formación muy rápida de anemia intensa, dolor abdominal, porfirinuria, etc. En las encías, a nivel del reborde dentario, se observa un ribete azulado; los dientes y las uñas están ennegrecidos.

Las alteraciones hemáticas se caracterizan por anemia moderada, ligeramente hipocrómica o normocrómica, normoblastica, con anisocitosis y poiquilocitosis, que se caracteriza por la existencia de hematies con punteado basófilo. Este, aunque no es exclusivo de esta enfermedad, se presenta en ella con extraordinaria frecuencia, y se atribuye a la aglutinación de la sustancia basófila de los glóbulos rojos, por la acción del plomo. Según JIMÉNEZ DÍAZ, los hematies con punteado basófilo son reticulocitos en los cuales la sustancia reticulofilamentosa está degenerada por el plomo. Este tóxico parece ser que precipita como sal insoluble sobre la membrana del hematíe, con lo cual se hace más quebradiza y, por ello, disminuye la resistencia globular y se facilita la hemólisis. Los reticulocitos están muy aumentados, lo cual indica una intensa regeneración eritrocítica. Además, la reticulocitosis es uno de los primeros signos de la enfermedad, observándose en muchos casos, en los cuales todavía no existe anemia ni ningún síntoma de intoxicación. Este dato es de tal importancia, que algunos investigadores proponen el recuento de reticulocitos sistemáticamente en todos los obreros que trabajan en profesiones expuestas a intoxicación por el plomo, como medida sanitaria preventiva. La reacción de Hijmans van dem Bergh es indirecta.

El diagnóstico de anemia hemolítica saturnina se hará basándose en las características hematológicas citadas y en la determinación de plomo en la orina. También con fines diagnósticos se utiliza la movilización de los depósitos de plomo por medio del

yoduro potásico, la parathormona o los extractos paratiroides.

El tratamiento consiste en alejamiento del foco de intoxicación y administración de hierro si la intensidad de la anemia lo requiere. En los casos agudos se procurará eliminar rápidamente el plomo de la sangre, facilitando su depósito en los huesos. Para ello se dará calcio y vitamina D en grandes dosis, con una dieta alcalina para conseguir el depósito de calcio y fosfato de plomo en el esqueleto. En las intoxicaciones crónicas muy atenuadas, algunos investigadores aconsejan la movilización de los depósitos de plomo y su eliminación, para lo cual se emplea una dieta ácida pobre en calcio y la parathormona. Esta indicación, sin embargo, es peligrosa, porque puede acarrear alteraciones del equilibrio calcio-fósforo, y, por ello, no está universalmente aceptada.

Al conocerse el buen resultado conseguido en las intoxicaciones por arsénico, mercurio, oro, etc. con el empleo del BAL (British Anti-Lewisite ó 2-3-dimercaptopropanol), se pensó que podría ser beneficioso en el envenenamiento por el plomo. Muy modernamente (junio de 1948), WEATHERALL ha conseguido con el BAL reducir la mortalidad en ratones intoxicados con inyecciones repetidas de acetato de plomo, y ha observado que, "in vitro", el 2-3-dimercaptopropanol disminuye la mayor fragilidad de los glóbulos rojos que produce el acetato de plomo. En los conejos intoxicados con esta misma sal de plomo, el BAL, aunque no modifica sensiblemente la mortalidad, mejora la anemia que padecen.

GINSBURG y WEATHERALL observan posteriormente (septiembre de 1948) que con el BAL disminuye la cantidad de plomo del hígado, médula ósea y hematies en los conejos con intoxicación saturnina experimental.

#### ANEMIAS HEMOLÍTICAS ALÉRGICAS.

Ya hemos dicho que existe un pequeño grupo de anemias hemolíticas debidas a un choque alérgico que se resuelve en una hemólisis aguda. En él se incluyen: la anemia del fabismo, las de los trabajadores del cáñamo y de la caña y las originadas por incompatibilidad de grupos sanguíneos. De éstas, la más importante es la ocasionada por la presencia del antígeno Rh, que da lugar a la llamada eritroblastosis fetal, que estudiaremos a continuación. Además, se pueden originar anemias hemolíticas a consecuencia de transfusiones de sangre cuando no se ha efectuado una determinación correcta de los grupos sanguíneos del dador y receptor. Por ello creemos de gran interés insistir en la necesidad de realizar la clasificación detenida de grupos, con lo cual se evita la mayoría de los accidentes. Si éstos se presentaran, deberá suspenderse inmediatamente la transfusión y emplear sangre compatible. A partir del hallazgo realizado por LANDSTEINER y WIENER del antígeno Rh se explicaron los, hasta entonces incomprensibles, accidentes observados durante las transfusiones de sangre cuando existía segura compatibilidad sanguínea con arreglo a la clasificación de los cuatro grupos establecidos. En este caso, los dadores son Rh positivos y los receptores poseen aglutininas Rh que se ponen en contacto con el aglutinógeno correspondiente (Rh), dando lugar a la hemólisis consiguiente. Es imprescindible entonces suspender la transfusión y emplear únicamente sangre Rh negativa; es decir, que no posea el antígeno Rh.

El fabismo se ha observado en algunas regiones

de Italia y Estados Unidos entre gente que consume una especie determinada de habas (*vicia faba*). En España esta enfermedad es muy poco frecuente, pero, en cambio, es muy corriente una muy semejante que presentan los trabajadores del cáñamo y de la caña, descrita por primera vez por JIMÉNEZ DÍAZ. En estos enfermos se producen crisis hemolíticas con escalofrío, fiebre alta, dolor de riñones, malestar y hemoglobinuria, acompañadas de anemia e hiperbilirrubinemia. En algunos casos existe un síndrome de disnea y urticaria, observándose a veces púrpura hemorrágica. Experimentalmente, MANAI ha producido la sensibilización de animales de laboratorio y el choque anafiláctico, utilizando como alergeno las proteínas frescas de las semillas de las habas.

#### ERITROBLASTOSIS FETAL.

Bajo la denominación de eritroblastosis fetal se incluye la ictericia grave del recién nacido, el edema generalizado del feto o hidropesia fetal y la anemia congénita del recién nacido, que antes se describían como cuadros patológicos diferentes, y que hoy se sabe que constituyen una sola enfermedad. Todas ellas son consecuencia de una anemia hemolítica por una reacción antígeno-anticuerpo, debido a la presencia del aglutinógeno Rh.

El 90 por 100 de las mujeres que tienen hijos con eritroblastosis son Rh negativas, mientras que sus esposos e hijos son Rh positivos. Al comprobar ésto surgió la hipótesis de que el aglutinógeno Rh del feto actúa a través de la placenta como antígeno en el organismo materno, engendrando, por ello, aglutininas Rh. Estas aglutininas pasan a la sangre del feto, y allí aglutinan el antígeno Rh., produciéndose la hemólisis consiguiente. A partir de esta anemia hemolítica se originan todas las manifestaciones de la eritroblastosis (ictericia, edema por lesiones del endotelio capilar, trastornos hepáticos debidos a la anoxemia, etc.).

Posteriormente a los trabajos que demostraron la existencia de antígeno Rh, LEDINE ha descubierto un nuevo factor sanguíneo, con capacidad antigenica, que ha denominado Hr, y que se observó en una mujer Rh positiva que tuvo un aborto de un feto con eritroblastosis. En este caso el padre era Rh negativo, y en la sangre de la madre se encontraron aglutininas que actuaban contra los glóbulos del marido y del hijo.

La ictericia grave del recién nacido se manifiesta por ictericia intensa, bilirrubinemia acentuada con reacción de Hijmans van dem Bergh indirecta, urobilinuria, esplenomegalia, hepatomegalia y anemia hipocrómica con reticulocitosis y eritroblastosis intensa. Existe también leucocitosis, observándose células blancas inmaduras.

En el bazo, hígado, riñón, etc. se encuentra metaplasia mieloide. Las células de Kupffer hepáticas están hipertróficas y repletas de hierro. En el cerebro se observan, a veces, lesiones degenerativas de las células nerviosas.

En la hidropesia fetal domina el cuadro hemolítico descrito y el edema es intenso y generalizado.

La anemia congénita del recién nacido se caracteiza por la palidez, hepatomegalia, esplenomegalia y los trastornos ocasionados por anoxemia.

#### Pronóstico y tratamiento.

El pronóstico de la eritroblastosis infantil es muy grave, observándose, generalmente, un 80 por 100

de mortalidad durante las primeras cuarenta y ocho horas de la vida.

El tratamiento consiste en sustituir la sangre del niño por otra que carezca del antígeno que ha dado lugar a la aglutinina materna. Por eso no se puede emplear para transfusión, en estos casos, sangre corriente, porque cada 7 donantes 6 son Rh positivos, y necesitamos precisamente sangre Rh negativa. La sangre Rh negativa no evita la hemólisis de los glóbulos del niño, pero proporciona células que no serán destruidas más rápidamente que en condiciones normales. Con este tratamiento se obtienen resultados magníficos, no necesitándose generalmente más de dos transfusiones. El volumen de sangre a administrar se calcula en centímetros cúbicos, aplicando la fórmula siguiente:

$$\frac{\% \text{ de aumento hemoglobina requerido}}{\text{volumen sanguíneo}} \times \text{volumen sanguíneo}$$

100

(El volumen sanguíneo es aproximadamente 88 centímetros cúbicos por kilogramo de peso.)

#### BIBLIOGRAFIA

- ASHBRY.—J. Exp. Med., 29, 267, 1919.
- AUBERT, BOORMAN, DODD y LOUTIT.—Brit. Med. J., 1, 659, 1942.
- BAHAMONDE.—Rev. Clin. Esp., 3, 70, 1941.
- BARRET.—Path. Bact., 46, 603, 1938.
- BOORMAN y DODD.—Jour. of Pat. and Bact., 55, 329, 1943.
- BOORMAN, DODD y MOLLISON.—Jour. of Obst. and Gynaec. of the Brit. Emp., 51, 1, 1944.
- BRADFORD, WHIPPLE.—Am. J. Dis. Child., 46, 455, 1936.
- BRICANTTI.—Hematológica Arch., 22, 325, 1940.
- BROWN, HAYWARD, POWELL y WITTS.—Jour. of Pathol. and Bact., 56, 81, 1944.
- BURUHAM, ENGLEWOOD.—Am. J. Obst. Gyn., 42, 389, 1941.
- CAMINOPETROS.—Bull. Mem. Soc. Med. Hosp. Paris, 1442, 1937.
- CAMINOPETROS.—Ann. Med., 43, 27, 1938.
- COOLEY.—Am. J. Dis. Child., 64, 190, 1942, y 33, 786, 1927.
- COOLEY.—Pract. of Pediatrics, 1938.
- COOLEY y LEE.—Am. J. Dis. Child., 43, 705, 1932.
- COOLEY, WITWER y LEE.—Am. J. Dis. Child., 34, 347, 1927.
- COOPER.—Ann. Int. Med., 15, 278, 1941.
- CREED.—J. Path. Bact., 46, 331, 1938.
- CURRIE.—Brit. Med. J., 2, 8, 1944.
- CHAUFFARD.—La Semaine Med., 25, 49, 1907.
- CHAUFFARD y VINCENT.—Semaine Med., 29, 601, 1909.
- CHINI y PÉROSA.—Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 26, 305, 1941.
- DACIE.—Quart. Jour. Med., 12, 101, 1943.
- DACIE y FIRTH.—Brit. Med. J., 1, 626, 1943.
- DACIE, ISRAELS y WILKINSON.—Lancet, 1, 479, 1938.
- DACIE y MOLLISON.—Lancet, 1, 550, 1943.
- DACIE y VAUGHAN.—J. Path. Bact., 46, 341, 1938.
- DAMESHEK.—Am. J. Med. Sci., 200, 445, 1940.
- DAMESHEK.—New England Jour. Med., 226, 339, 1942.
- DAMESHEK y SCHWERTZ.—Am. Jour. Med. Sci., 196, 769, 1938.
- DAVIDSON.—M. Clin. North Amer., 28, 232, 1944.
- DAVIDSON.—Jour. Amer. Med. Ass., 127, 633, 1945.
- DAVIS.—Edinb. Med. J., 50, 589, 1943.
- DAVIS.—Edinb. Med. J., 51, 70, 1944.
- DIGGS.—Amer. Jour. Med. Sci., 180, 521, 1934.
- DIGGS y BIBB.—Journ. Am. Med. Ass., 112, 695, 1939.
- DONATH y LANDSTEINER.—Münch. Med. Wschr., 36, 1590, 1904.
- DONATH y LANDSTEINER.—Z. Klin. Med., 58, 173, 1905.
- DRUMMOND.—Brit. Med. J., 1, 483, 1944.
- FAIRLEY.—Brit. Med. J., 2, 213, 1940.
- FAWDY.—Lancet, 1, 171, 1944.
- FOSTER.—Am. J. Dis. Child., 59, 828, 1940.
- GILLIGAN, ALTSCHULE y KATERSKY.—J. Clin. Invest., 20, 144 y 179, 1941.
- GILMOUR.—Archiv. Dis. Child., 19, 1944.
- GIMSON.—Brit. Med. J., 2, 293, 1943.
- GINSBURG y WEATHERALL.—Brit. Jour. of Pharm. Chem., 3, 223, 1948.
- GLODHAMER, STURGIS, BETHELL.—Arch. Int. Med., 67, 1177, 1941.
- GRAHAM y HOOD.—Brit. Jour. of Pharm. Chem., 3, 84, 1948.
- GRANDE.—Revista Ibyx, 6, 1948.
- HAHN y GILLESPIE.—Arch. Intern. Med., 39, 233, 1927.
- HAM.—Arch. Inter. Med., 64, 1271, 1939.
- HAM y DINGLE.—J. Clin. Invest., 18, 637, 1939.
- HARTMAN.—Z. Immun. Forsch., 93, 385, 1938.
- HAYEM.—Presse Med., 1, 121, 1898.
- HERRICK.—Arch. Intern. Med., 6, 517, 1910.
- HOARE.—Brit. Med. J., 2, 297, 1943.
- JAKSON.—Wien. Klin. Wschr., 12, 13, 1889; Prag. Med. Wschr., 1890 y 91.
- JASO, ALÉS y PARDO.—Rev. Clin. Esp., 4, 425, 1942.
- JAVERT.—Surg. Gynec. a. Obst., 74, 1, 1942.
- JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones de Patología Médica. Madrid, 1940.
- JOSEPHS.—Bull. Johns. Hopkins Hosp., 62, 2°, 1938.
- KOSJAKOV y TRIBULEV.—J. Immunol., 37, 297, 1940.
- LANDSTEINER y WIENER.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 43, 223, 1940.

- LANDSTEINER y WIENER.—J. Exp. Med., 74, 309, 1941.  
 LEDERER.—Amer. J. Med. Sci., 170, 500, 1925.  
 LEVINE.—Am. J. Obst. a. Gynec., 42, 165, 1941.  
 LEVINE, BURHAM, KATZIN y VOGEL.—Am. J. Obst. a. Gynec., 42, 925, 1941.  
 LEVINE y KATZIN.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 45, 243, 1940.  
 LEVINE, KATZIN y BURHAM.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 45, 346, 1940.  
 LEVINE, KATZIN y BURHAM.—Journ. Am. Med. Ass., 116, 825, 1941.  
 LEVINE, KATZIN, VOGEL y BURHAM.—Simposium of the American Human Serum Ass., Cleveland, 2 de junio de 1941.  
 LEVINE y POLAYES.—Ann. Int. Med., 14, 1903, 1941.  
 LEVINE y STETSON.—Journ. Am. Med. Ass., 113, 126, 1939.  
 LEVINE, VOGEL, KATZIN y BURHAM.—Science, 94, 371, 1941.  
 LINGER, MILLER, DAMESHEK.—Am. J. Med. Sci., 202, 171, 1941.  
 LLOYD.—D. M. thesis, Oxford, 1941.  
 MAGRAITH, MARTIN y FINDLAY.—Brit. J. Exp. Path., 24, 58, 1943.  
 MAC CALL, RACE y TAYLOR.—Lancet, 1, 214, 1944.  
 MARCIAPIAVA.—Policlínico, 3, 109, 1928.  
 Medical research Council, War Memorandum, núm. 1, H. M. Stationery Office, Londres, 1940.  
 MENDIZÁBAL, AMILIBIA y HARGUINDEY.—Rev. Clin. Esp., 9, 365, 1943.  
 MEULENGRACHT y GÖSSLER.—Der chronische hämolytische Ikerus, Leipzig, 1922.  
 MINKOWSKI.—Vergh. Kongr. inn. Med., 18, 316, 1900.  
 MOLLISON.—Brit. Med. J., 1, 529, 559, 1943.  
 MOLLISON y YOUNG.—Lancet, 2, 635, 1941.  
 MOLLISON y YOUNG.—Quart. J. Exp. Physiol., 31, 359, 1942.  
 NAGELI.—Hematología Clínica, Madrid, 1934.  
 RACE.—Annals of Eugenics, 11, 365, 1942.  
 RACE y TAYLOR.—Nature, 152, 300, 1943.  
 RACE, TAYLOR, BOORMAN y DODD.—Nature, 152, 563, 1943.  
 RACE, TAYLOR, CAPPELL y MCFARLANE.—Brit. Med. J., 2, 289, 1943.  
 RACE, TAYLOR, CAPPELL y MCFARLANE.—Nature, 153, 52, 1944.  
 RÖ.—Acta Chir. Scand., 80, 283, 1937.  
 ROSENWIE.—Enfermedad de la sangre, 1936.  
 ROTHSCHILD y COHEN.—Ann. Int. Med., 16, 152, 1942.  
 SCHOTTMÜLLER.—Münch. Med. Wschr., 5, 1914.  
 SCHULTEIN.—Lehrbuch der Klin. Hämat., Leipzig, 1939.  
 SINGER.—Am. J. Med. Sci., 199, 466, 1940.  
 SINGER y DAMESHEK.—Ann. Int. Med., 15, 544, 1941.  
 TAYLOR y RACE.—Brit. Med. J., 1, 288, 1944.  
 TIMPANO.—Policlínico, 1409, 1940.  
 VALDONI.—Policlínico, 36, 137, 1929.  
 VARELA.—Hematología clínica, Buenos Aires, 1946.  
 WEATHERALL.—Brit. Jour. of Pharm. Chem., 3, 137, 1948.  
 VIDAL.—Presse Méd., 641, 1907.  
 WIENER.—Arch. Path., 32, 227, 1941.  
 WIENER y FORER.—Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 47, 215, 1941.  
 WIENER, OREMILLAND, HYMAN y SAMWICK.—Amer. J. Clin. Path., 11, 102, 1941.  
 WIENER y PETERS.—Ann. Int. Med., 13, 2306, 1940.  
 WINTROBE, MATTHEWS, POLLASK y DOBYNS.—Journ. Am. Med. Ass., 114, 1530, 1940.  
 WITTS.—Lancet, 1, 601, 653, 1932, y 115, 1935.

## ORIGINALS

### ALGUNAS PARADOJAS EN EL PROBLEMA CLÍNICO Y PATOGENICO DE LAS ICTERICIAS

C. JIMÉNEZ DÍAZ, H. CASTRO MENDOZA  
y E. DOMÍNGUEZ DOMÍNGUEZ-ADAME

Clinicas Médicas de la Facultad de Medicina y del Hospital General e Instituto de Investigaciones Médicas. Sección de Bioquímica. Madrid.

Tratamos solamente en este trabajo de enumerar algunas paradojas que se encuentran en el estudio clínico de las ictericias y en la investigación experimental del recambio de pigmentos biliares, que nos demuestran hasta qué punto se debe considerar aún como inseguro lo que sabemos acerca de ello. Es necesario verlo así para que se comprenda la necesidad de un estudio ulterior de estas cuestiones que pueden parecer tan firmemente adquiridas y seguras. En una serie ulterior de trabajos desarrollaremos cada uno de los aspectos que hoy nos limitamos a señalar y sus posibles explicaciones.

1. La colemia normal se considera como debida posiblemente a la necesidad de un dintel sobre el cual la célula hepática trabaja para eliminar los pigmentos con la bilis; cabe la posibilidad señalada por varios autores de que algunos casos de hipercolemia constitucional sean sencillamente expresión de una elevación de este umbral, de carácter constitucional. Siendo el pigmento biliar (bilirrubinato sódico) una molécula de tamaño no excesivo, es necesario ex-

plicarse normalmente por qué no sale por la orina, al tiempo que por el hígado, bilirrubina. Esto parece que podría hallar su explicación si se acepta que la bilirrubina indirecta (hemorrubina) es el pigmento ligado a una proteína, y en ese caso la molécula resulta lo bastante grande para no ser eliminada por la filtración glomerular, como ocurre con las proteínas del plasma, según el actual concepto. Solamente en el hígado, cuando la célula hepática deshace esa unión, el bilirrubinato es captado y encarrilado a los capilares biliares. El hecho de que la sangre normal dé la reacción de H. v. d. BERGH<sup>1</sup> indirecta favorece este punto de vista.

Pero cuando se hace sistemáticamente la determinación de las colemias en el hombre normal, se ve que ya en el sujeto normal existe una parte de hemorrubina y otra parte de colemia directa o por colerrubina. Es más, aunque sean poco frecuentes, existen algunos casos, seis en nuestra serie de 200 normales, en los que falta la hemorrubina y toda la colemia estimable en el suero es directa. ¿Por qué no tienen estos sujetos bilirrubinuria? Con el método utilizado en nuestro Instituto para la determinación de bilirrubinas, en ninguno de estos individuos hemos encontrado pigmento biliar en la orina.

El perro es un animal que apenas tiene colemia normal, como si sus células hepáticas fueran de un dintel muy bajo; sin embargo, en muchos de ellos puede determinarse con suficiente seguridad. Pues bien, nosotros encontramos que la colemia en estos animales es, en algunos