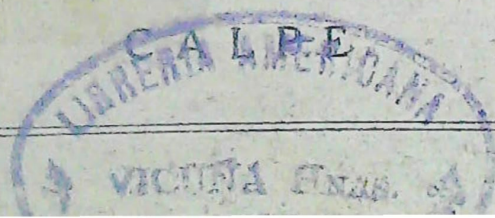


MANUALES "CALPE" DE CIENCIAS MEDICAS

ENFERMEDADES  
DE LA SANGRE  
Y HEMATOLOGÍA CLÍNICA

POR

GUSTAVO PITTALUGA





7 80.-

25 Ptas

MANUALES CALPE  
DE CIENCIAS MÉDICAS

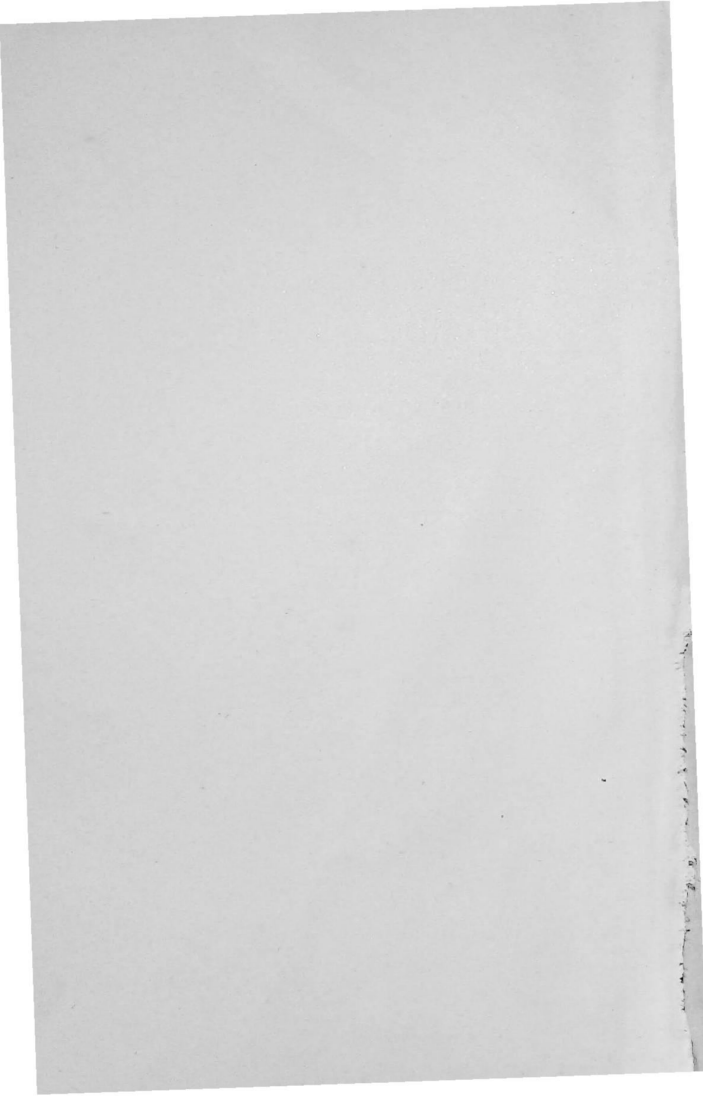
PUBLICADOS BAJO LA DIRECCIÓN DE

D. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

D. JUAN MADINAVEITIA, D. JOSÉ GOYANES,

D. GUSTAVO PITTALUGA, D. GONZALO R. LAFORA

IV



ENFERMEDADES DE LA SANGRE

---

ES PROPIEDAD  
Copyright by Calpe. Madrid, 1922.

---

---

Papel fabricado expresamente por LA PAPELERA ESPAÑOLA.

ENFERMEDADES  
DE LA SANGRE  
Y  
HEMATOLOGÍA CLÍNICA

POR

G. PITTALUGA

Catedrático de la Universidad Central,  
Jefe de consulta de enfermedades de la sangre en la Facultad de Madrid,  
Académico de número de la Real A. Nac. de Medicina,  
Consejero de Sanidad.

CON CUATRO LÁMINAS EN COLORES Y 82 FIGURAS EN EL TEXTO





## PRÓLOGO

---

Durante los últimos seis años, esto es, desde 1915, en que yo redacté el texto de la Monografía sobre «Enfermedades de la sangre» para el *Manual de Medicina interna*, de MARAÑÓN y HERNAN-DO (edit. Ruiz hermanos, t. III, págs. 111 a 266, con 5 láminas en colores y 88 fotograbados), sin que se haya operado un cambio radical en nuestras ideas fundamentales acerca de las Hemopatías, han aparecido, sin embargo, aportaciones y trabajos de gran interés, que hacen prever rápidas y profundas modificaciones en nuestra concepción etiológica y patogenética de este grupo de enfermedades.

Algunas orientaciones, recientemente afianzadas por la autoridad de NAEGELI y de otros observadores, habían sido expuestas ya, con criterio original, en aquella Monografía. Me refiero principalmente a las que atañen a las relaciones entre las Hemopatías y las actividades de las glándulas de secreción interna, y que me sugirieron entonces la formación del grupo de las *Hemodistrofias*.

Los lectores de este MANUAL encontrarán en ese capítulo las referencias de nuevos datos personales y de las comprobaciones y aportaciones ajenas al estudio de esta cuestión, una de las más interesantes de la fisiopatología de la sangre. El último trabajo de PAPPENHEIM (publicación póstuma, en *Folia haematologica*, 1919, XXIII, 4), dedicado a la etiología de la anemia perniciosa progresiva, intenta explicar también la intervención indudable del factor endocrino en la patogenia de esta enfermedad.

En la parte propiamente hematológica, la doctrina de WRIGHT sobre el origen de las *plaquetas*, que ha dado lugar en estos últimos diez años a tantas discusiones, merecía un examen crítico, contenido forzosamente en los límites y proporciones de este MANUAL, pero suficiente para dar cuenta del estado actual de la cuestión. Aceptamos las ideas de FERRATA acerca del origen de los *monocitos*, considerándolos como una tercera serie leucocitaria al lado de los linfoides y de los mieloides, y ponemos de relieve, como verá el lector, su significación en los procesos endocrinos y su probable formación en los tejidos (*hemohistiocitos*) en relación con las variaciones de la constitución bioquímica del plasma intersticial.

Ha sido mi propósito el escribir un libro práctico, que, sin embargo, proporcione a médicos y estudiantes el medio de hacerse cargo exacto de los problemas científicos, aun de los más difíciles,

que esperan todavía su resolución y que, de momento, estorban, por tanto, nuestros intentos de clasificación, nuestros esfuerzos de ordenamiento lógico de las lesiones, de los síndromes y de los procesos que constituyen la Hemopatología.

La confesada y desde luego excesiva ambición de los propósitos me hará perdonar por los lectores benévolos las muchas deficiencias. A pesar de las cuales espero que este MANUAL pueda ser de alguna utilidad en los ambientes universitarios y profesionales de lengua española.

He suprimido la extensísima lista bibliográfica que supone la enorme literatura de los últimos lustros del siglo XIX y de estos primeros del siglo XX. Sólo he reunido, al principio, las indicaciones de los Tratados y de las Publicaciones periódicas fundamentales a que deben acudir los que deseen estudiar a fondo algunas de las cuestiones, apenas esbozadas en este libro, que se refieren sobre todo a la histogenia, a la bioquímica y a la fisiopatología de la sangre, de los vasos y de los órganos hematopoyéticos. Y a pie de página he citado los trabajos de mayor actualidad, o de más vivo interés científico o polémico, y en particular los de autores españoles, que atañen a cada uno de los capítulos que integran el MANUAL.

GUSTAVO PITTALUGA.

Agosto de 1921.



## INDICACIONES BIBLIOGRÁFICAS

Los periódicos más importantes son:

*Folia haematologica* (fund. por PAPPENHEIM; dirigido por NAEGLI e HIRSCHFELD).—Werner Klinkhardt, edit., Leipzig; XXVI tomes en 1921.

*Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang* (fundado y dirigido por el prof. VAQUEZ).—Paris, XIII año, 1921.

*Haematologica*, Archivio italiano di Ematologia e Sierologia (dirigido por FERRATA y MORESCHI).—Nápoli, tipogr. Jovene editore; II año, 1921.

*Archivos de Cardiología y Hematología* (directores: G. PITTALUGA y L. CALANDRE).—Madrid, año II, 1921.

*The Journal of experimental Medicine*, Rockefeller Inst. (FLEXNER, director).—Vol. XXXIV, 1921.

*Pathologica* (director, M. SEGALE).—Génova, año VII, 1921.

*Archiv für Mikroskopische Anatomie*, año XCIII, 1921.

*Comptes Rendus Société de Biologie*, Paris.

*Annales de l'Institut Pasteur*, Paris.

*Archivio italiano di Biologia*, etc., y las más conocidas Revistas Clínicas alemanas, inglesas, norteamericanas, francesas e italianas.

Las obras de Hematología que debe consultar el estudioso de esta materia, a más de las monografías citadas en el texto, son las siguientes:

ARNETH (J.).—*Die qualitative Blutlehre* (con 32 láminas, un tomo de 660 páginas). Leipzig, edit. Werner Klinkhardt, 1920.

ASCHOFF.—*Pathologische Anatomie*.—Jena, G. Fischer, edit., 1912 (capítulo de órganos hematopoyéticos, escrito por SCHRIDDE, y el de sangre por NAEGLI).

BANTI.—*Anatomia Patológica*, vol. I. Milano, Soc. editr. libreria, 1907.

BÉTANCÈS (L. M.).—*La granulation azurophile*. (Un tomo de 448 páginas con 3 láminas.) Paris, ed. Le François, 1918.

BEZANÇON et LABBÉ.—*Traité d'Hematologie*. (Un grueso tomo de 960 páginas in 4.º, con figuras y láminas.) Paris, Steinheil editeur, 1904.

CHAMPY (Christ.).—*Le sang et les maladies du sang*. (Adaptación francesa del *Atlas* de SCHLEIP; 46 láminas.) Paris, Soc. ed. Scient. med., F. Gittler, 1913.

DECASTELLO (A. von) und KRJUKOFF.—*Untersuch. über die Struktur der Blutzellen* (con 8 lám.). Urban y Schwarzenberg, edit., 1911.

DOMARUS (Dr. A. von).—*Methodik der Blutuntersuchung, mit einem Anhang zytodiagnostische Technik* (con 196 figuras en el texto y una lámina; un tomo de 490 páginas in 8.º grande; con extensa bibliografía, que comprende más de 400 autores). Berlin, J. Springer edit., 1921.

EHRlich (P.).—*Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes*. Berlin, Hirschwald edit., 1891.

EHRlich (P.) und LAZARUS.—*Die Anaemie* (Monografía del *Tratado de Patología especial y Terapéutica* de Nothnagel). 1898.

EPPINGER y RANZI.—*Die Hepatolienalen Erkrankungen* (en *Enzyklopaedie der Klin. Mediz.*, Berlín, J. Springer edit., 1920, con extensa bibliografía).

EWING.—*Clinical pathology of the Blood*. Londres, 1901.

FERRATA.—*Le Emopatie*, vol. I. Milano, Soc. editrice libreria, 1918 (con extensa bibliografía).

FERRATA.—*Morfologia del Sangue norm. e patologico*. Milano, Soc. ed. libreria, 1914.

FOÀ (Prof. Pio).—*Malattie del Sangue* (Trattato ital. di Patologia generale. Torino, Unione tipogr. editr., 1919).

GILBERT et WEINBERG.—*Traité du sang.*, vol. I, Paris, 1913, Baillière edit. (trad. española, Calleja, 1915) y vol. II, 1921.

GIUDICEANDREA (Dr. Vincenzo).—*Tecnica e diagnosi ematologica*. (Un tomo de 438 páginas, con 82 figuras y 7 láminas.) Milano, Vallardi edit., 1919.

GRAWITZ (Ernst).—*Klinische Pathologie des Blutes*. (Un grueso tomo de 1012 páginas, con figuras y láminas.) 4.ª edición. Leipzig, G. Thieme edit., 1911.

GRUNER (O. C.).—*The Biology of the Blood-cells (with a Glossary of haematological terms.)* (Un tomo de 620 páginas, con numerosas láminas y figuras; texto muy esquemático y muy discutible en sus afirmaciones.) Bristol, John Wright and Sons, edit., 1913.

HAYEM.—*Du sang et de ses altérations anatomiques*. Paris, Masson edit., 1889.

HIRSCHFELD (Hans).—*Lehrbuch der Blutkrankheiten*. (Un tomo de 224 páginas.) Berlin, Hirschwald edit., 1918.

HIRSCHFELD (Hans).—*Die Erkrankungen der Milz* (en *Enzyklopedie der Klinischen Medizin*. Berlin, Jul. Springer edit., 1920).

KREHL (L.) und MARCHAND (F.).—*Handbuch der allgem. Pathologie*. Leipzig, edit. S. Hirzel, 1912 (2.º tomo, primer capítulo: *Die Pathol. des Blutes*, por PALTAUF y STERNBERG).

LEVADITI.—*Le leucocyte et ses granulations*. Paris, edit. Scientia, 1902.

LIMBECK.—*Grundriss einer Klinische Pathologie des Blutes*. Jena, 1892.

MAC CALLUM (W. G.).—*A text-book of Pathology* (un tomo de 1086 páginas con 575 figuras). W. B. Saunders Co. edit., Philadelphia-Londres, 1919 (véanse cap. XXXIX a XLI).

MARTELLI (Prof. Carlo D.).—*Le malattie del sangue e degli organi emopoietici* (602 páginas con 191 figuras). Torino, Unione tipografica edit. torin., 1913.

MEYER (E.) und RIEDER (H.).—*Atlas der Klinische Mikroskopie des Blutes* (XXVI láminas en colores, con texto explicativo). Leipzig, Vogel edit., 1907.

MORAWITZ.—*Blut und Blutkrankheiten* (Monografía en el *Handbuch d. inneren Mediz.*, de MOHR y STAEHELIN, IV Bd., Berlin, 1912).

NAEGELI.—*Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*. (Un tomo de 860 páginas, con 10 láminas en colores y figuras; extensa bibliografía al final de cada capítulo.) Berlin y Leipzig, 3.ª edición, 1919.

PAPPENHEIM (A.).—*Technik der Klinischen Blutuntersuchung für Studierende und Aerzte*. Berlin, Springer edit., 1911.

RIEUX.—*Précis d'Hématologie et de Cytologie*. Paris, 1911.

SCHILLING-TORGAU.—*Das Blutbild und Seine Klinische Verwertung*. Jena, Fischer edit., 1912.

SCHRIDDE und NAEGELI.—*Die hämatologische Technik*. Jena, Fischer edit., 1921 (150 páginas con 28 figuras y 3 láminas).

TENDELOO.—*Allgemeine Pathologie*. J. Springer ed., Berlin, 1919 (pág. 592 a 649: *Das Blut und die Blutverteilung*).



## INTRODUCCIÓN

Cuando se habla, en términos generales, de «enfermedades de la sangre» se confunden casi siempre procesos de muy distinto origen y de variada significación clínica. La sangre es, en efecto, un tejido *sui generis*, con su histología y fisiología peculiares; pero a la vez constituye el «medio interno» en que se vierten todos los productos de las actividades, normales o perturbadas, de los demás tejidos y de los órganos. Esta relación íntima de la sangre con los parénquimas altera, a veces profundamente, la constitución bioquímica y, de rechazo, la morfología de la sangre misma, y aun la actividad de los tejidos hematopoyéticos. Sin embargo, en la mayor parte de los casos trátase de alteraciones puramente *sintomáticas, transitorias*, o de todos modos *secundarias*, que no pueden ser consideradas como verdaderas *Hemopatías*, a menos que la causa etiológica primitiva, a pesar de haber actuado indirectamente, no haya llegado a establecer lesiones definitivas de los tejidos eritropoyéticos y leucopoyéticos.

Por eso, el estudio sistemático de las enfermedades de la sangre es, desde luego, difícil, y no siempre satisface al espíritu crítico que hoy domina en la patología etiológica y experimental.

Para entendernos de una vez, nosotros estudiaremos bajo el nombre de *Hemopatías* (BANTI) aquellos *procesos morbosos que directamente son determinados o indirectamente de-*

penden de una alteración de las funciones hematopoyéticas. Sólo en un capítulo adicional estudiaremos aquellas alteraciones de la sangre (morfológicas, bioquímicas, etc.) que se deben a procesos infecciosos o parasitarios, aun cuando éstos se hallen directamente localizados en el medio hemático. Finalmente, daremos brevisimas indicaciones acerca de las modificaciones que las enfermedades generales inducen en los órganos hematopoyéticos y en la sangre. Estas *alteraciones hemáticas secundarias* o *sintomáticas* deben, en realidad, estudiarse como parte integrante del síndrome de las enfermedades correspondientes.

Para el estudio de las *hemopatías propiamente dichas* (enfermedades de la sangre *strictiori sensu*) disponemos de un medio de exploración muy importante: el *examen hematológico*. En estos últimos años, después de las clásicas investigaciones de KÖLLIKER, HIS, HAYEM, BIZZOZERO, a partir de los trabajos de EHRLICH, una larga serie de observadores ha aportado datos en extremo interesantes al estudio de la histogénesis y de la estructura normal y patológica de la sangre. A ellos deben añadirse los resultados de las pesquisas encaminadas a determinar los caracteres físico-químicos de la sangre y singularmente del plasma o del suero; o las variaciones bioquímicas que las enfermedades generales, las infecciosas en particular, y las lesiones de los órganos hemoleucopoyéticos acarrear en el equilibrio de los materiales proteicos, de los fermentos, de los lipoides, etc., contenidos en el plasma. Bien es verdad que no existe todavía un paralelismo, una coincidencia constante de fenómenos que permita establecer una relación de causa y efecto entre los datos morfológicos y los datos bioquímicos en lo que atañe a la sangre normal y patológica.

De todos modos, sería un grave error creer que la *Hematología* (entendiendo con esta palabra el estudio de la Morfología normal y patológica de la sangre) y la *Serología* puedan resolver de suyo los problemas inherentes al origen y a la

causa de las principales hemopatías. Por ahora carecemos en gran parte de los datos *etiológicos*, que son los que permitirían establecer una clasificación racional de las enfermedades de la sangre.

Nadie ignora que, exceptuadas las lesiones del sistema linfático, ligadas, directa o indirectamente, con los grandes estados infecciosos crónicos (tuberculosis, sífilis); exceptuadas, por otro lado, las verdaderas formas neoplásticas (tumores) de los órganos hematopoyéticos; exceptuadas, finalmente, las anemias post-hemorrágicas en todas sus variedades, las post-infecciosas y las tóxicas, bien poco sabemos, en realidad, acerca de las causas que determinan los síndromes leucémicos, las linfosis o mielosis aleucémicas, las anemias displásticas, las diátesis hemorrágicas, etc. Puede intentarse una clasificación fundada en los datos anatomopatológicos; y es esta, en efecto, la tendencia bien manifiesta de los que en estos últimos años se han ocupado del estudio de las hemopatías. Puede aceptarse, como síntesis de este criterio, la definición de PAPPENHEIM, que considera las enfermedades de la sangre como síntomas o expresión clínica de enfermedades orgánicas (lesiones) de los órganos hematopoyéticos, acompañadas a veces, pero no necesariamente, por la presencia de células patológicas en la sangre periférica. Sin embargo, las lesiones de los órganos hematopoyéticos, que constituyen el *substratum* anatomopatológico de la Hemopatía, pueden, a su vez, ser determinadas, como antes decíamos, por agentes etiológicos, ya directos, ya indirectos, que actúan sobre los órganos hematopoyéticos después de haber actuado sobre el organismo en general. Trátase entonces de procesos morbosos, que desde luego deben estudiarse entre las hemopatías; pero deben separarse, por ahora, de las *idiopáticas* o *primitivas*, en las cuales la lesión del órgano hematopoyético aparece como espontánea, inmediata, sin que podamos atribuirle de momento a ninguno de los agentes etiológicos que actúan sobre el organismo humano *in toto* desde el ambiente exterior,

y sin que existan todavía pruebas fehacientes para atribuirla a una localización primaria, directa y exclusiva de un determinado agente patógeno (virus) en el tejido eritroleucopoyético.

Por otra parte, los órganos hematopoyéticos (médula ósea, bazo, ganglios linfáticos, etc.) no están constituidos exclusivamente de elementos propios del tejido mieloide o del tejido linfoide, sino, además, de tejido intersticial, mal llamado de sostén (tejido conectivo) y de vasos (elementos endoteliales). Y de la íntima relación que se entabla entre el conectivo, los vasos y la sangre, no sólo en el parénquima eritroleucopoyético, sino en el organismo entero, nacen, por la capacidad citógena del conectivo mismo, constantes modificaciones del contenido celular de los plasmas intersticiales y del plasma hemático, en el cual se encuentran, por tanto, células histioides, esto es, elementos procedentes de un tejido no propiamente hematopoyético; elementos que han adquirido en estos últimos años considerable importancia para los estudios hematólogicos, sobre todo a consecuencia de los trabajos de FERRATA y de su escuela (FRANCO y otros). Las alteraciones cuantitativas y cualitativas de los monocitos histioides, su diferenciación hematológica de las células mononucleares mieloides o linfoides, sus relaciones con la actividad de las glándulas de secreción interna, constituyen problemas interesantísimos y de gran actualidad en el estudio de las Hemopatias.

RIBBERT, MÉNÉTRIER, MARTELLI y otros han intentado establecer una definitiva distinción entre las *hiperplasias, metaplasias y neoplasias de los elementos propios del tejido linfoide o del tejido mieloide* propiamente dichos, y las *hiperplasias, metaplasias o neoplasias de los elementos conectivos o endoteliales* de los órganos hematopoyéticos. Aun desde el punto de vista estrictamente histopatológico, esta distinción es posible tan sólo en cuanto se refiere a los primeros períodos de evolución del proceso morboso, que más tarde se complica siempre por la intervención más o menos

tumultuosa de todos los tejidos que integran los órganos hematopoyéticos interesados. No sería tan fácil establecer la situación de las llamadas «hiperplasias fibroadénicas» o «fibroadenias» que constituyen el fundamento anatomopatológico común a los síndromes de GRIESINGER (anemia esplénica de los adultos) y de CARDARELLI y VON JAKSCH (anemia pseudo-leucémica de los niños) y, finalmente, a la enfermedad de BANTI. La lesión histopatológica asienta primitivamente en el retículo adenoideo de los órganos linfoides en general, principalmente de los folículos linfoides del bazo, que se transforma progresivamente en una recia red de trabéculas, modificando la nutrición y proliferación de los elementos linfoides. Como es natural, éstos participan bien pronto a la marcha de la lesión: primero con reacciones hiperplásticas, por lo general poco acentuadas, y luego con procesos degenerativos y metaplásticos.

En las hemopatías clásicas del tipo de las *leucemias*, una sencilla distinción relacionada con el origen linfoide o mieloiide de una reacción hiperplástica del tejido leucopoyético no satisface ya, en modo alguno, a los estudiosos. Casi siempre la leucemia es la expresión hemática de una actividad regresiva, metaplástica, de los tejidos leucopoyéticos, los cuales, por tanto, pierden la significación que corresponde a los elementos diferenciados—mieloides o linfoides—que producen en condiciones normales. Lo que importa es, por tanto, el grado de la regresión, el alcance de la «desdiferenciación» en la producción celular, que puede llegar a veces hasta la anaplasia y la neoplasia, o bien ofrecer todos los grados intermedios, con presencia en la sangre de células leucocitarias de un solo tipo, o de una mezcla de elementos en diversas fases del proceso de maduración celular.

Más adelante, al empezar el estudio sistemático de las Hemopatías, expondremos someramente el criterio que ha de servirnos de base para una clasificación de estas enfermedades. De momento, hemos querido hacer resaltar las dificultades

que entraña el mismo estudio hematológico, y por ende *la necesidad imprescindible de conocer bien la técnica* y de saber interpretar correctamente los datos de la investigación, puesto que, de todos modos, en ese estudio hematológico hemos de buscar los más valiosos elementos de juicio para un buen diagnóstico.

# PARTE PRIMERA

## HEMATOLOGÍA CLÍNICA

### CAPÍTULO PRIMERO

#### **Histogénesis de la sangre y fisiopatología de los órganos hematopoyéticos y de las células hemáticas.**

##### 1.º HISTOGÉNESIS

Suelen distinguirse tres fases sucesivas en la histogénesis de la sangre, durante la evolución embrionaria. La primera es la *fase embrionaria prehepática*, propia de los periodos iniciales del desarrollo del embrión, en que las *células mesoblásticas polimorfas* (MAXIMOW) dan lugar indiferentemente a los endotelios de los vasos primitivos y a los elementos sanguíneos (megaloblastos, linfoidoblastos). La segunda es la *fase premedular o hepática*, caracterizada por la aparición de una actividad hematogena, eritroleucopoyética, de tipo mieloide, en el conectivo perivascular del parénquima hepático embrionario. La tercera es la *fase linfomieloide sistematizada*, o *fase medular*, que da comienzo a fines del tercer mes de la vida intrauterina (feto humano), y durante la cual se diferencia el tejido linfoide y se localiza la actividad eritro-

citica y granulocítica en la medula ósea. Naturalmente, las tres fases no ofrecen un paso brusco de la una a la otra. Persisten, por ejemplo, manifestaciones de la actividad hematogena hepática en el desarrollo ulterior del feto; y cuando se forman los órganos linfoides (timo, ganglios linfáticos, bazo), el tejido esplénico aparece también dotado de actividad eritropoyética, por tanto, de tipo mieloide, que pierde más tarde poco a poco.

De todos modos, los *tejidos hematopoyéticos* propiamente dichos (tejidos productores de sangre) se forman tardamente en el embrión de los animales superiores y de los mamíferos.

Los esbozos hemovasculares constitúyense, en los primeros períodos de la vida embrionaria, como células mesenquimales o agrupaciones celulares (*islotos* de WOLFF y PANDER) entre el entoderma y la lámina visceral del mesoderma (mesoblasto). Entre tales agrupaciones celulares entáblanse relaciones sinciciales que agrandan rápidamente el área de los esbozos hemovasculares. Los elementos de las capas periféricas adelgázanse, aplástanse y adquieren por concomitantes modificaciones nucleares el aspecto de *células endoteliales* (1), formándose así la pared de los vasos primitivos; las células centrales, en cambio, pierden sus conexiones, transfórmanse en elementos libres y hállanse, por fin, aisladas en una reducida cantidad de líquido rico en albúmina, producto de la secreción de las propias células parietales y centrales, que constituye el *plasma*. Los elementos libres contenidos en la cavidad vascular primitiva, apenas diferenciados de las células parietales (endoteliales), casi identificables todavía con éstas por gran número de caracteres morfológicos, así citoplásmicos como nucleares, representan las *células primitivas*

---

(1) CAJAL (*Soc. Esp. de Biología*, marzo de 1915) ha descrito interesantes aspectos del aparato de GOLGI en consonancia con la orientación de las funciones celulares y con sus relaciones con el medio ambiente en que han de verterse los productos de la actividad citoplásmica. En los elementos endoteliales de las paredes vasculares primitivas, la orientación hacia el medio hemático aparece evidente.

de la sangre» (MAXIMOW), y carecen por completo de pigmento hemoglobínico. Son éstas las «células de la pared vasal primitiva» de SCHRIDDE y NAEGELI («*primäre Wanderzellen*» de SAXER), o *proto-metrocitos* de ENGEL y CIACCIO, sólo en parte identificables con el *hematogonio* de PAPPENHEIM (*hemogonio* de MARTELLI) y con el *hemocitoblasto* de FERRATA.

La función hematopoyética, o, con otras palabras, la formación de los elementos celulares de la sangre, una vez superado el período inicial de los esbozos hemovasculares, cumplesse, como se ha indicado, en las paredes de los vasos, principalmente del hígado, y posteriormente del bazo (1). Más tarde se establece una a modo de sistematización del tejido linfoide y del mieloide, sin que pueda hablarse todavía de *órganos* exclusivamente *linfoides* y de *órganos* exclusivamente *mieloides* (DOMINICI). Trátase de una diferenciación de *órganos eritro-leuco-poyéticos* («formadores de glóbulos rojos y blancos»); y entre ellos, el tejido mieloide, rico en células adiposas, abunda en la medula ósea, y aun en el bazo y en el hígado; el tejido linfoide, propiamente dicho, constituye la mayor parte del parénquima esplénico, los ganglios linfáticos (exceptuados algunos restos mieloides que permanecen, en circunstancias normales, en estado latente), los folículos cerrados, las placas de PEYER y, en parte, el timo.

Más tarde, los territorios residuales de tejido mieloide desaparecen totalmente del parénquima hepático, y en el niño, durante los primeros años de la vida extrauterina, también del bazo (salvo algunos elementos o agrupaciones celulares indiferenciadas, capaces de transformarse en tejido mieloide). El

---

(1) Los trabajos más importantes de embriología de la sangre, durante los años últimos, se deben a MAXIMOW, *Ziegler's Beitr.*, 1902-1907; *Arch. für mikrosk. Anat.* 1906-1909-1910; *Folia haematologica*, 1909; a la DANTSCHAKOFF, *Arch. f. mikrosk. Anat.*, 1908-1909; a JOLLY (1898-1905); a NAEGELI y SCHRIDDE, etc. Deben consultarse principalmente: NAEGELI (OTTO): «Beiträge zur Embriologie der blutbildenden Organe», Congreso de Medicina interna de 1906; JOLLY: «Recherches sur la valeur morphologique et la signification des différents types de globules blancs», *Arch. Méd. experim. et Anat. path.*, 1898.

tejido mieloide se reduce, por tanto, a la medula ósea (medula roja) encargada durante la vida extrauterina de la producción de los hematíes (*hematopoyesis* propiamente dicha, o *eritropoyesis*) y de gran parte de la *leucopoyesis* (formación de los glóbulos blancos de la serie granulosa o *granulocitos*). Finalmente, la medula roja se transforma en un tejido adiposo (medula ósea amarilla) en la mayoría de los huesos largos, particularmente en la diáfisis (NEUMANN). En el hombre adulto consérvanse restos, a veces importantes, de medula roja, en actividad hematopoyética, en las epífisis del húmero y del fémur, y desde luego en las costillas, los cuerpos de las vértebras, el esternón y los huesos del cráneo (1).

Los tres sistemas: eritropoyético, mieloide y linfoide, en el adulto y en condiciones normales, no son ya reversibles.

Durante los primeros tres o cuatro meses de la vida embrionaria todos los hematíes del embrión humano son nucleados; a partir del cuarto o quinto mes, aparecen los hematíes sin núcleo. Podemos admitir hoy, como demostrado, que la formación de los glóbulos rojos de la sangre humana (y de los mamíferos) se verifica por dos procedimientos (PAPPENHEIM): 1.º, en pequeña parte por división carioquinética de hematíes nucleados preformados (*formación homoplástica*); 2.º, en mayor parte por transformación de células peculiares del tejido mieloide, capaces de dar lugar a la serie hemoglobínica por un lado y a la serie leucocitaria por otro; células que conservan el tipo morfológico del *hematogonio* de PAPPENHEIM, o *hemogonio* de MARTELLI, y que nosotros llamaremos, desde ahora en

---

(1) Véanse los trabajos de NEUMANN: *Zentralbl. mediz. Wissensch.*, 1898; *Arch. f. Heilkunde*, etc., *Virchow's Arch.*, Bd. CXLIII y sig., 1896-1903.—MEYER E.: «Weitere Unters. über extrauterine Blutbildung», *Munch. med. Wochenschr.*, 1908, y las excelentes monografías de CIACCIO: «Fisiopatologia dei tessuti ematopoietici», *Folia haematologica*, 1909, páginas 135 a 321; y de CIARAMELLI: «Sull'ematopoiesi». Nápoles, 1911, con una extensa bibliografía.

Véase también el capítulo sobre «Órganos hematopoyéticos» debido a RUBENS-DUVAL (un discípulo de DOMINICI) en el *Traité du sang*, de GILBERT y WEINBERG (Baillière, Paris, 1913).

adelante, de acuerdo en esto con FERRATA, *hemocitoblastos*.

Una *teoría dualista* que arranca de los estudios de EHRLICH y de sus discípulos, sostiene que el tejido mieloide existe exclusivamente en la médula ósea y produce sólo elementos mieloides, mientras el tejido linfoide hállase exclusivamente en órganos linfáticos peculiares y produce tan sólo células linfoides, agranulosas, del tipo de los linfocitos y de los grandes mononucleares.

Los mantenedores de la *teoría unicista* sostienen que en los órganos linfoides fórmanse o consérvanse también elementos mieloides. Una opinión intermedia (DOMINICI) admite, en nuestro entender con grandes fundamentos de verdad, que territorios de tejido linfoide y mieloide pueden permanecer en estado latente respectivamente en órganos de tipo mieloide y en órganos de tipo linfoide, aun cuando en los individuos adultos existe una especialización al parecer definitiva de los órganos de uno y otro tipo. Algunos procesos patológicos demuestran, en efecto, que tales restos de tejidos latentes en órganos heterólogos pueden revivir de improviso y recobrar aptitudes y funciones del período embrionario; tipo clásico de tales desviaciones es la metaplasia mieloide del parénquima esplénico, que da lugar a las gravísimas formas de leucemia esplenomieloide. Células primitivas, indiferenciadas, generadoras de la serie hemoglobínica y de la serie leucocitaria (*hemocitoblastos*), permanecen, por tanto, durante toda la vida extrauterina en los órganos hemoleucopoyéticos, ya sean de tipo linfoide (glándulas linfáticas, etc.), ya sean de tipo mieloide; y pueden, a consecuencia de estímulos peculiares de naturaleza hasta ahora desconocida (quizá infecciosa o parasitaria), dar lugar a una proliferación intensa de elementos diferenciados del tipo mieloide o linfoide.

Es más: células primitivas del tipo hemocitoblástico, potencialmente capaces de transformarse en elementos sanguíneos, existen en todos los órganos, en el tejido conectivo, y muy principalmente en el conectivo perivascular. Podemos

indicar estas células con el nombre de *hemohistioblastos* (FERRATA), y los elementos sanguíneos por ellas engendrados y vertidos en el plasma con el nombre de *hemohistiocitos* (PITTALUGA). En condiciones normales, el producto de la actividad hemohistioblástica está representado, en nuestra opinión, por el *monocito* (célula representativa, por consiguiente, de una *tercera serie leucocitaria*), que, en efecto, conserva caracteres citoplásmicos, ergastoplásmicos y nucleares primarios, relativamente poco diferenciados. En condiciones patológicas todos los territorios de tejidos hemohistioblásticos pueden dar lugar a elementos de tipo mieloide (promielocitos, mielocitos, hasta granulocitos) o linfoide.

Durante la eritrogénesis prehepática, del primer período embrionario, se verifica el siguiente proceso de diferenciación celular:

1.—Células mesenquimales polimorfas (hemohistioblastos primitivos o mesocitoblastos de MÀS y MAGRO).

2 a.—Hemohistioblastos parietales o células endoteliales primitivas.

2 b. Hemohistioblastos promegaloblásticos.

3.—Promegaloblastos.

4.—Megaloblastos basófilos (con citoplasma linfoide sin hemoglobina).

5.—Megaloblastos policromatófilos.

6.—Megaloblastos ortocromáticos (hemoglobíniferos).

Esta serie celular no se presenta jamás en las fases ulteriores del desarrollo del feto ni del individuo humano, salvo los casos de hondo trastorno de la eritropoyesis propios de las anemias displásticas (anemia perniciosa progresiva) en que vuelven a aparecer células megaloblásticas con todos los caracteres de la serie embrionaria (gruesas células con núcleo eritroblástico, cromatina radiada, citoplasma primitivamente basófilo, más o menos hemoglobínifero). (Lám. I, fig. 21 a 25.)

Estas nociones son de extraordinaria importancia para el estudio hematológico, porque el hallazgo y la proporción de

los diferentes tipos celulares en la sangre periférica sirve como indicio del grado de perturbación de las funciones hematopoyéticas y del alcance de las lesiones (ya hiperplásticas, ya degenerativas o metaplásticas) de los tejidos mieloide y linfoide, localizados en los órganos hematopoyéticos.

Se impone una revisión de la nomenclatura de toda la serie celular que a partir de las células primitivas llega hasta los

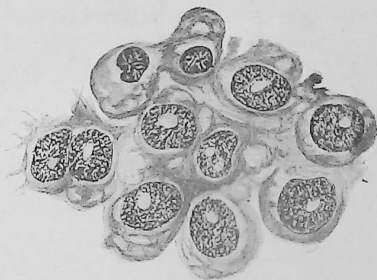


FIG. 1.<sup>a</sup>

Masa celular de elementos indiferenciados del *área vascular primitiva* de un embrión de conejo de 2 mm. de largo, con una carioquinesis. (NEGREIROS-RINALDI)

leucocitos y glóbulos rojos de la sangre periférica. Se han empleado, en efecto, denominaciones distintas para un mismo tipo celular; o viceversa, idéntico nombre para elementos diferentes por sus caracteres morfológicos y por su significación en la histogenia de las células hemáticas. En las páginas siguientes indicaremos someramente las sinonimias y fijaremos los nombres por nosotros aceptados y empleados en el resto de este capítulo.

La «célula indiferente de la pared vasal primitiva», propia de los periodos embrionarios de la hematopoyesis, no existe como tal—huelga decirlo—en ningún momento de la histogé-

nesis de la sangre en la vida extrauterina de la especie humana. No puede, pues, establecerse una identidad absoluta, una homología entre este tipo de células (*hematogonios*, de PAPPENHEIM; *hemogonios*, de MARTELLI), y las células originarias de los elementos hemáticos en el niño y en el hombre adulto, aunque tales células (llamadas *linfoidocitos*, por PAP-

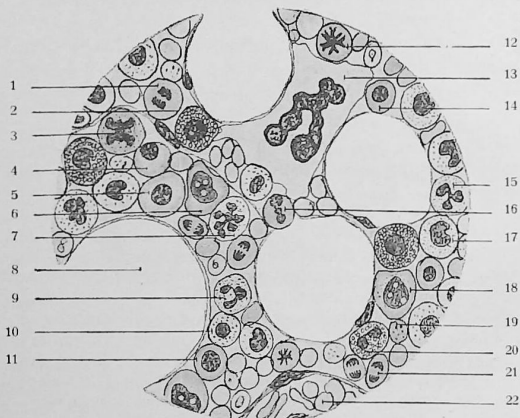


FIG. 2.<sup>a</sup>

*Esquema de un campo microscópico de medula ósea:* 1, proeritroblasto (mitosis); 2, mielocito eosinófilo; 3, mitosis promielocítica; 4, eritroblasto policromatófilo; 5, proeritroblasto; 6, hemocitoblasto; 7, pleocariocito; 8, célula adiposa; 9, granulocito neutrófilo trilobulado; 10, mielocito neutrófilo; 11, eritroblasto basófilo; 12, proeritroblasto (mitosis); 13, megacariocito; 14, eritroblasto; 15, granulocito neutrófilo trilobulado; 16, eritroblasto policromatófilo (mitosis atípica); 17, metamielocito neutrófilo; 18, mieloblasto; 19, hematie con granulaciones basiófilas; 20, granulocito eosinófilo; 21, eritroblastos y normoblastos (eritroblastos ortocromáticos) en mitosis; 22, vaso con hematies.

PENHEIM; *mieloblastos* por los dualistas, en particular por SCHRIDDE y NAEGELI; *mielogonios*, por BENDA; *hemocitoblastos*, por FERRATA, etc.), sean igualmente indiferenciadas, sin

caracteres específicos de la serie hemoglobínica o de la serie leucocitaria.

De todos modos, es el hecho que los elementos hemáticos en general (salvo las *plaquetas*) (1), proceden todos, en la vida extrauterina, de células morfológicamente muy parecidas a los hemogonios de las paredes vasculares primitivas (*primitive farblose Blutzelle*, de NAEGELI), y que nosotros llamaremos *hemocitoblastos*, aunque limitando algo el significado que FERRATA atribuye a esta denominación (fig. 1 de las láminas I y II).

El *hemocitoblasto* es una célula incolora, sin traza alguna de contenido hemoglobínico ni de granulaciones citoplásmicas de ninguna clase, con protoplasma basófilo y con un grueso núcleo vesiculoso, esférico u ovoide, en que se aprecian un fino retículo de cromatina, muy apretado, y, con apropiados métodos de coloración (pironina verde-metilo de PAPPENHEIM), dos o más nucleolos. Tales células, de dimensiones variables entre las de un grueso linfocito (10  $\mu$ . de diámetro) y las de un mononuclear grande (15-16  $\mu$  de diámetro), hállanse en el tejido mieloide (medula ósea), mezcladas en buen número con elementos ya diferenciados (*eritroblastos*, *normoblastos* y *normocitos*, o sea hematíes, por un lado; *mielocitos* y *granulocitos* por otro) entre las células adiposas y el delicado retículo conjuntivo (véase fig. 2.<sup>a</sup>). Apresurémonos a decir que también en el tejido linfoide (ganglios linfáticos, corpúsculos de MALPIGHI del bazo, etc.) se encuentran en buen número elementos celulares, dotados de alta capacidad proliferativa, identificables en absoluto con los hemocitoblastos (*linfoidocitos* de PAPPENHEIM); son éstas las células *germinativas* de FLEMMING, que los dualistas llaman *linfoblastos* (*linfogonios* de BENDA). Sus caracteres morfológicos corresponden del todo a los ya indicados para la somera descripción del hemocitoblasto.

Estudiaremos ahora por separado la formación de los hematíes (serie hemoglobínica) y de los leucocitos (serie leucocitaria).

---

(1) Del origen probable de las *plaquetas* y de su significación hablaremos más adelante.

**Serie hemoglobinica** (*formación de los glóbulos rojos*).—Todos los hemocitoblastos se multiplican por carioquinesis. Las células engendradas por estas divisiones sucesivas se convierten, o bien en nuevos hemocitoblastos identificables con las células originarias, o bien en elementos levemente diferenciados por caracteres principalmente nucleares, en principio. Se forman así, en el tejido mieloide (medula ósea), por un lado los *proeritroblastos* (*hemoblasto linfoide* de PAPPENHEIM), por otro lado los *leucoblastos*. Los *proeritroblastos* son todavía células incoloras, sin contenido hemoglobínico, mas con núcleo caracterizado por radiaciones de materiales cromáticos más densos, más compactos que los de la red cromática del hemocitoblasto (1). Por definitivas modificaciones del núcleo, que adquiere tipo francamente eritroblástico (véase lámina I, figs. 2 y 3), fórmanse los *eritroblastos basófilos*, de los cuales proceden, por aparición de los primeros indicios del cromoproteido (hemoglobina) los *eritroblastos policromatófilos*, y, finalmente, los *eritroblastos ortocromáticos* o *normoblastos*, en que el citoplasma (espongioplasma), impregnado de hemoglobina, es francamente eosinófilo y orangeófilo (DOMINICI). Comienzan entonces los fenómenos de cariólisis y cariorexis, que dan lugar a las fragmentaciones nucleares, a la formación de los *cuerpos de JOLLY* (figs. 7 a 14, lám. I) y de los gránulos y restos cromáticos endoglobulares; y por fin, expulsados totalmente estos residuos del núcleo, aparecen los *hematies* o eritrocitos normales (*normocitos*) tales como se encuentran en la sangre periférica del hombre sano.

En el hombre adulto, en condiciones normales, los hematies se forman, al parecer, *exclusivamente* en la medula ósea,

---

(1) JOLLY: *Arch. d'Anat. microsc.*, IX, 1907, p. 179.—WEIDENREICH: Capítulo sobre el *glóbulo rojo normal* del *Tratado de Hematología* de GILBERT y WEINBERG.—Muy importante es el trabajo de A. MAXIMOW (1907): «Experimentelle Unters. z. postfoetalen Hystogenese des Myeloid. Gewebes», *Beitr. z. path. Anat. und allg. Path.*, tomo XLI, pág. 122.—Véase la excelente Monografía de NEGREIROS-RINALDI: «Morfologia normale e patologica dei globuli rossi» Napoli, *Folia medica*, edit. 1916; con X láminas en colores.

siguiendo el proceso que acabamos de indicar, durante el cual toda la serie nucleada, a partir del proeritroblasto hasta el normoblasto o eritroblasto ortocromático, es capaz de reproducirse por mitosis. En condiciones patológicas, el bazo participa desde luego, a veces activamente, en la producción de hematias; núcleos del tejido mieloide, o sencillamente hemocitoblastos esparcidos en el parénquima esplénico, y que en condiciones normales dan lugar probablemente a leucoblastos y a leucocitos de tipo mieloide (DOMINICI), proliferan entonces intensamente y engendran proeritroblastos y sucesivamente toda la serie hemoglobínica. Sin embargo, conviene desechar la opinión común, repetida todavía por muchos, acerca de la función eritropoyética del bazo en el hombre normal adulto. Las funciones que con certeza podemos asignar al bazo son: una función *hemocaterética* (BANTI), por la cual los viejos hematias son destruidos, y fijados los materiales hemoglobínicos destinados a ulteriores elaboraciones; una función *hemolítica* propiamente dicha; una función *hemocatonística* (BOTTAZZI) o *hemocatatónica*, esto es, reguladora de la fijación de la hemoglobina en los hematias, y principalmente del metabolismo eritroplástico (HIRSCHFELD); finalmente, funciones *antitóxicas* y *endocrinas*, ligadas con el fundamental proceso *leucopoyético* (formación de leucocitos de tipo linfoide), y por tanto con la actividad de los corpúsculos de MALPIGHI (1).

En resumen, los elementos de la serie hemoglobínica se forman en el tejido mieloide (medula ósea), con la siguiente filiación:

a) *Hemocitoblasto indiferenciado*. — b) *Proeritroblasto*. — c) *Eritroblasto basófilo*. — d) *Eritroblasto policromatófilo*. — e) *Eritroblasto orto-*

---

(1) NAEGELI, en el Tratado ya citado, refiere una buena bibliografía (pág. 321) acerca de las funciones del bazo. Véase particularmente los trabajos de BOTTAZZI: «Ricerche ematologiche», *Lo sperimentale*, 1895, V-VII. MARañÓN ha demostrado la acción hemolítica de los extractos de bazo (*Soc. españ. de Biol.*, 1913). Véase también PITTALUGA: «Antígenos hemolíticos», *Soc. españ. de Biol.*, abril, 1912. Véase por fin la Monografía de HIRSCHFELD. «Die Splenomegalien», en el tomo VIII del *Tratado de Patología interna* de KRAUS y BRUGSCH (págs. 149-284), que contiene extensas listas bibliográficas.

*cromático* (acidófilo) o *Normoblasto*.—f) *Hematie* con restos nucleares.—g) *Hematie* de la sangre normal o *Normocito* (*Eritrocito*, glóbulo rojo).

Todas estas formas intermedias pueden hallarse en la sangre periférica en las graves hemopatías del grupo de las anemias, y también en muchos casos de leucemia. Su importancia diagnóstica y pronóstica es considerable.

El proceso de expulsión nuclear o de maduración de los eritroblastos es al parecer idéntico en la serie embrionaria (megaloblastos) y en la serie definitiva (normoblastos), contrariamente a la opinión sostenida por EHRlich y RINDFLEISCH, que admitían para los megaloblastos exclusivamente un proceso de cariólisis intracelular. En realidad, no se trata de un solo procedimiento: no sería posible sostener las opiniones unilaterales de MAXIMOW, que admitía tan sólo el proceso de expulsión *in toto* del núcleo picnótico, o la de WEIDENREICH y JOLLY, que pensaban tratarse de una cariorexis intraplasmática y sucesiva expulsión de los fragmentos nucleares; o la de ISRAEL y PAPPENHEIM, que veían fenómenos de cariólisis en todas las fases sucesivas de la maduración eritroblástica. Los tres procedimientos se verifican en varia medida, y de los tres podemos encontrar pruebas objetivas estudiando las preparaciones, en particular de las fases embrionarias en que la hematopoyesis es intensa y la maduración eritroblástica es tumultuosa. En los eritroblastos de la serie definitiva (normoblastos) predomina, sin embargo, la cromatolisis y la expulsión del núcleo más o menos reducido de volumen y picnótico. De ello hay pruebas evidentes en el hallazgo frecuente de núcleos fagocitados por macrófagos o libres. La menos frecuente de las modalidades de maduración del normocito parece ser (NEGREIROS-RINALDI) la de cariólisis hasta disolución total de los materiales nucleares o reducción a la forma y tamaño de un pequeño cuerpo de JOLLY, que a veces persiste algún tiempo y aparece, como es sabido, en la sangre periférica. Estas conclusiones han sido confirmadas recientemente por MÁs y MAGRO en el gato recién nacido (1).

(1) F. MÁs y MAGRO: «El mecanismo de la enucleación de los eritroblastos de los mamíferos» (con 2 figuras). *El Siglo Médico*, Madrid, 4 agosto 1917.

PAPPENHEIM: «Ueber Entwicklung und Ausbildung der Erythroblasten» (*Virchow's Arch.*, 1893, Bd. 145); — Idem: «Ueber lymphoide basophile Vorstufen der Erythroblasten» (*Folia haematol.*, Bd. V, 1908).

NEGREIROS-RINALDI: «Morfología normale e patologica dei globuli rossi».—Un tomo con X láminas. Napoli, *Folia med.*, ed. 1916.

Importa ahora fijar el significado de las alteraciones de los hematíes debidas a una incompleta o patológica maduración de la célula hemoglobínica, y tales como se encuentran con frecuencia en la sangre periférica, en muchos procesos morbosos. Son éstas: la *basofilia* del estroma globular y la *polieromatofilia* (GABRITCHEWSKY), que acercan el espongioplasma de estos hematíes al eritroblasto y proeritroblasto; la *substancia granulo-filamentosa ortocromática* de CESARIS-DEMEL y la *substancia metacromática*, demostrables con las coloraciones vitales (brillant-cresylblau); la *polieromatofilia azurófila* (FERRATA y VIGLIOLI), debida a una cariólisis de carácter patológico, de la cromatina del núcleo eritroblástico, fenómeno frecuente en las formas graves, terminales, de anemias perniciosas y tóxicas. Representan verdaderos restos nucleares, en los hematíes: los *cuerpos de JOLLY*, ya aislados, ya múltiples, que adquieren la típica coloración de la cromatina nuclear (morado o rojo-violado con el método de GIEMSA; verde con el método de PAPPENHEIM al verde-metilo-pironina); las *granulaciones azurófilas*, del mismo tipo; probablemente las *granulaciones basiófilas* del estroma globular (SABRAZÉS, NAEGELI, BLUMENTHAL, MORAWITZ, FERRATA), quizá derivadas de las paracromatinas o basiplastinas nucleares; finalmente, los *cuerpos anulares de CABOT*, que parecen restos de la membrana nuclear. (Todas estas formas están representadas en las figuras 10 a 20 de nuestra lám. I).

La presencia de verdaderos *megaloblastos* embrionarios es propia de los procesos regresivos de la eritropoyesis, como las anemias displásticas del tipo BIERMER. Recientemente también NAEGELI (3.<sup>a</sup> edición de su Tratado, 1919) modifica sus antiguos puntos de vista y confirma que ni en la sangre periférica, ni tampoco en la medula ósea humana se ven megaloblastos mas que en la anemia perniciosa progresiva; en otras formas (anemias infantiles, aunque graves; leucemias en su fase aguda; neoplasias con metastasis mieloides) sólo se ven

macronormoblastos, diferenciables de los megaloblastos por los caracteres de la estructura nuclear.

En algunas formas de leucemia o de leucanemia (eritroleucemias) se observan formas celulares basófilas con núcleo nucleolado excéntrico, con algunos caracteres eritroblásticos. Evidentemente debe tratarse de formas intermedias entre la célula primitiva indiferenciada eritro-leuco-blástica (bien sea un hemocitoblasto en el sentido de FERRATA, o bien una célula histioide) y los proeritroblastos. La existencia de estas células y su exacta significación en la ontogenia eritroblástica es objeto de controversia.

Falsas imágenes (precipitados, coloraciones o impregnaciones de partes centrales del estroma globular, etc.) de estructuras nucleares en los hematíes humanos se obtienen a veces con distintos procedimientos (1). La opinión de los hematólogos es unánime en considerar a los normocitos (hematíes normales de la sangre circulante) como elementos anucleados, constituidos por un estroma (espongioplasma) de estructura reticular o alveolar, que contiene el cromoproteido (hemoglobina) y por una membrana probablemente de materiales lipoides. WEIDENREICH considera el glóbulo rojo como un simple involucro membranoso con contenido líquido (2).

**Serie leucocitaria.** — Una célula identificable con el hemocitoblasto (véase pág. 17 y figs. 1 y 2 de la lám. II) es el punto de partida de la serie leucocitaria, así en el tejido mielóide (medula ósea) como en el tejido linfóide (ganglios linfáticos, bazo, etc.) y en los conectivos hemohistioblásticos. La primera diferenciación, en realidad inapreciable en absoluto desde el punto de vista histológico, de esos elementos iniciales, como progenitores de leucocitos, puede indicarse con el nombre de *leucoblasto*; los dualistas, sin embargo (EHRlich y sus discípulos; más recientemente los neodualistas, como

(1) Véase el reciente trabajo de GOLGI: «Sulla struttura dei globuli rossi dell'uomo e di altri animali» (*Haematologica*, I, 1, enero 1920).

(2) GAMNA (Carlos): «Sulla costituzione dei globuli rossi nel sangue normale e patol.» (*Pathologica*, núm. 269, febrero 1920).

SCHRIDDE, NAEGELI, en parte TÜRK), sostienen que entre los elementos formadores de leucocitos en el tejido mieloide (medula ósea) y los elementos formadores de los leucocitos del tejido linfoide no hay comunidad alguna, aunque sean en extremo reducidas las diferencias morfológicas; y llaman a los primeros *mieloblastos* (*mielogonios* de BENDA); a los segundos, *linfoblastos* (*linfogonios* de BENDA).

a) **Leucocitos del grupo mieloide (Granulocitos).**—Los leucoblastos de la medula ósea (*mieloblastos*), primera diferenciación de los hemocitoblastos, son elementos celulares no muy voluminosos (12-18  $\mu$  de diámetro), ovoides o esferoidales, con grueso núcleo vesiculoso, dotado de un delicado retículo de cromatina y de tres o cuatro nucleolos muy evidentes y con un citoplasma muy reducido, basiófilo, homogéneo, en que se aprecian con los métodos adecuados una o dos agrupaciones de mitocondrias (CIACCIO) y tal vez raras granulaciones azurófilas (FERRATA), aunque este último carácter morfológico es negado por PAPPENHEIM, a nuestro entender con razón (véase pág. 17 la descripción del hemocitoblasto).

Ulteriores modificaciones nucleares (red cromatinica espesa, raros nucleolos) y la presencia constante de granulaciones en parte azurófilas, reunidas en algunos puntos del citoplasma, en parte específicas, esto es, neutrófilas o acidófilas, transforman el mieloblasto en un *promielocito* (PAPPENHEIM); el citoplasma del promielocito es todavía resueltamente basiófilo.

Los *mielocitos* propiamente dichos proceden de los promielocitos por una definitiva modificación de la estructura nuclear (masas cromáticas densas, con pequeños espacios de carioplasma incoloro, sin nucleolos); por el aumento considerable de las granulaciones del citoplasma (granulaciones numerosas, específicas, ya *neutrófilas*, ya *eosinófilas* o *acidófilas*); finalmente, por un cambio de la afinidad basiófila del citoplasma, que se hace ligeramente acidófilo. Mieloblastos, promielocitos y mielocitos neutrófilos o acidófilos sólo se encuentran, en condiciones normales, en la medula ósea. En con-

diciones patológicas, como veremos, pueden invadir el torrente circulatorio y perturbar profundamente el aspecto de la leucocitosis. A este proceso de formación del mielocito sigue una fase de maduración, durante la cual el núcleo ovoide del mielocito desarrolla una superficie de contacto con el citoplasma progresivamente mayor con relación a la masa; en principio, el núcleo mielocítico se hace reniforme o arriñonado, encorvado, adquiere el aspecto de herradura (véase figs. 6 a 9, lám. II). Se forman así los *granulocitos de transición* o formas de paso de la serie mieloide o, con mayor brevedad, *metamielocitos*, ya neutrófilos, ya eosinófilos, que a veces aparecen en la sangre periférica del hombre sano.

Por sucesiva complicación de las lobulaciones nucleares, que obedecen probablemente a mayor actividad de los cambios moleculares entre el núcleo y el citoplasma, fórmanse luego los *granulocitos* adultos propiamente dichos o *polinucleares neutrófilos* y *eosinófilos*, según las granulaciones citoplásmicas sean de tipo neutrófilo, finas, apretadas, algo desiguales (figs. 9 a 14, lám. II), o de tipo acidófilo, gruesas, refringentes, uniformes, apretadas (figs. 3 a 6, lám. III). El origen de los llamados *polinucleares basiófilos* con gruesas granulaciones irregulares basiófilas y metacromáticas (Mastleucozyten, mastzellen, células cebadas), no está completamente aclarado, aunque la mayoría de los hematólogos admite la existencia de mielocitos basiófilos y por tanto su origen mieloide.

*b) Leucocitos del grupo linfoide.*—Los *linfoblastos* (leucoblastos del tejido linfoide), localizados en el hombre adulto en los ganglios linfáticos, folículos, placas de PEYER y corpúsculos de MALPIGHI del bazo, producen elementos del tipo linfoide, principalmente *linfocitos* propiamente dichos, caracterizados por un núcleo grande, con gruesas masas cromáticas compactas, intensamente teñidas por los colorantes electivos, con nucleolo persistente, casi siempre único, y con filamentos y haces fibrilares de basiplastina intranucleares; y por citoplasma rela-

tivamente escaso, más o menos reducido respecto al volumen del núcleo, fuertemente basófilo, agranuloso o con raras granulaciones exclusivamente azurófilas. Formas cercanas a los linfocitos propiamente dichos, probablemente más diferenciadas, maduras (ASKANAZY, PAPPENHEIM) son los que PAPPENHEIM llama *leucocitoides linfocitos* (con núcleo reniforme; véase figs. 2 y 3, lám. IV).

Corresponden a la serie linfoide un gran número de formas de paso (*microlinfocitos*, *mesolinfocitos*, *macrolinfocitos*) que parecen conducir del típico *elemento linfático parvicelular* (VIRCHOW) al *grueso mononuclear* (*monocito* de TÜRK), *grueso leucocito hialino* de SHERRINGTON, *macrocito* o *macrofago* de METSCHNIKOFF, -en parte identificable por sus caracteres morfológicos con células a las cuales se atribuye ya desde hace tiempo distinta significación, como el *hemomacrofago* de DOMINICI, el *esplenocito* de HELLY, la misma célula endotelial libre de PATELLA. En realidad, la inmensa mayoría de estos *gruesos mononucleares* pertenece a una tercera serie leucocitaria, la serie *monocítica*.

c) **Monocitos.**—La individualidad de los *monocitos* como serie leucocitaria distinta de las células propiamente mieloides o linfoides ha venido afirmándose en estos últimos años con los trabajos más recientes de PAPPENHEIM (†), de la escuela de ASCHOFF, de BANTI, en particular de FERRATA; y a esta concepción se ha asociado recientemente NAEGELI (1919), aun cuando este último parece asignar exclusivamente un origen mieloides a las células monocíticas, contrariamente a lo que demuestran numerosas observaciones, en particular las de las escuelas de ASCHOFF y de BANTI, acerca de su formación en el retículo adenóideo (células reticulo-endoteliales) de todos los órganos intensamente vascularizados, desde luego de todos los tejidos hematopoyéticos, y aun de todo el conectivo perivascular dotado de capacidad hemohistiopoyética. Nuestra opinión es resueltamente esta última. En los mismos tejidos leucopoyéticos diferenciados (mieloide o linfoide) los monocitos propia-

mente dichos se forman, a nuestro modo de ver, no como células primitivamente leucoblásticas, sino siempre como células primitivamente sarcoblásticas, bien parietales (endotelioides), bien perivasculares (conectivales).

En cuanto a la formación de elementos celulares de tipo mieloide diferenciados, o con otras palabras de células granulocíticas fuera del tejido mieloide, como acontece en las leucemias granulocíticas, puede resumirse del modo siguiente, conforme a las conclusiones de los más recientes trabajos de FERRATA: el conectivo hemohistioblástico (perivascular) no sólo produce verdaderos hemocitoblastos idénticos a los de los órganos hematopoyéticos normales, y por ende mieloblastos, promielocitos y mielocitos propiamente dichos, que invaden en gran número la sangre leucémica, sino, además, engendra y vierte en el plasma células clasmatocitoides o endotelioides (hemohistioblastos y hemohistiocitos), que, a pesar de alcanzar la plena diferenciación citoplásmica por la formación de granulaciones neutrófilas o eosinófilas desde las primitivas mitocondrias azurófilas, conservan, sin embargo, los caracteres originarios, en particular los nucleares, de su origen inmediato. Estas células son, en suma, identificables en gran parte con los clasmatocitos de RANVIER, las células emigrantes de MAXIMOW, las células adventiciales de MARCHAND. Hay, además, una estrecha relación entre estos elementos y las células del retículo adenoideo de los ganglios linfáticos, del bazo, y las células de KUPFFER del hígado. FERRATA indica desde hace tiempo, con gran acierto, todos estos tipos celulares con el nombre de hemohistioblastos, y comprende en ellos también a los fibroblastos, considerando desde luego a todo este grupo de células, no ya, según MAXIMOW, como elementos linfoides emigrados de los vasos, sino, al contrario, como resultado de adaptaciones funcionales polimorfas y reversibles de la célula conectiva mesenquimal, que en el embrión da lugar a los eritroblastos, a los mieloblastos y a los linfoblastos. Por supuesto, esta génesis histioide de elementos

hemáticos de la serie leucocitaria, típicos y atípicos, está confirmada también por todos los trabajos recientes sobre el origen de las infiltraciones perivasculares inflamatorias en los procesos infecciosos subagudos o crónicos.

d) **Leucocitos atípicos, de los estados patológicos.**—Se aprecian desviaciones del tipo normal de desarrollo, ya protoplásmico, ya nuclear, de los leucocitos, en muchos estados patológicos (1). Nosotros indicamos con el nombre de *dismorfocariocitos* (elementos celulares con núcleos atípicos, desviados de la forma normal) a las llamadas *células* de RIEDER, que algunos (BANTI, STERNBERG) consideran como elementos neoplásticos, propios de las graves hemopatías leucémicas y de las granulomatosis (véase figs. 13 y 14 de la lám. III); proceden por evolución atípica del hemocitoblasto, y particularmente, en nuestro entender, en contra de la opinión de NAEGELI, de los mieloblastos; son, por tanto, expresión de una perturbación del desarrollo de la serie mieloide desde sus primeros comienzos.

La literatura hematológica no abunda en trabajos especiales acerca de las llamadas «células de RIEDER», a pesar de que todos los tratados generales (NAEGELI, GRAWITZ, FERRATA, VON DECASTELLO, MARTELLI, PAPPENHEIM, etc.) dedican a su estudio e interpretación buen número de páginas. Hace años, el Dr. REGUEIRO LÓPEZ, en nuestro laboratorio, practicó una serie de observaciones acerca de estos elementos morfológicos en la sangre de personas enfermas de diversos procesos (principalmente tumores malignos, tuberculosis, estados infecciosos y post-infecciosos y hemopatías propiamente dichas), publicadas luego en el *Boletín de la Sociedad Española de Biología* (1915). Hemos proseguido a partir de entonces el estudio de esta cuestión, y quisiéramos dar a conocer cuál es la opinión que nos hemos formado acerca de ella.

Desde el punto de vista morfológico, puede decirse que no hay grandes discrepancias entre los varios observadores. Las células de

---

(1) Véase: SABRAZES, en la monografía «Leucocytes à l'état pathologique» en el *Tratado* de GILBERT y WEINBERG, tomo I, 1913.—Fundamentales son los trabajos de PAPPENHEIM publicados en *Folia haematologica*, entre 1905 y 1914; y para la estructura de las *Plasmazellen*, los de UNNA (1902-1905), de R. Y CAJAL (1908, etc.), de MAXIMOW, HODARA, FOA, etc.

RIEDER, así llamadas en recuerdo del que primero las describió, son leucocitos patológicos, que se encuentran en la sangre periférica de enfermos de diversos procesos morbosos, todos ellos graves, bien por su etiología, bien por la fase o momento avanzado de la evolución clínica a que han llegado; se hallan en proporciones variables entre 1 a 2 por 100 y un máximo de 8 a 10 por 100 leucocitos. En rarísimos casos se encuentran en mayor número. Quizá la proporción máxima sea la que suele presentarse en la sangre de los cancerosos, salvo los casos de hemopatías del grupo de las lesiones neoplastiformes, como el leucosarcoma (linfosarcoma), en que ya STERNBERG puso de relieve su presencia constante y su abundancia hasta el punto de considerarlas como típicas, patognomónicas del proceso metáplastico-neoplástico, y probablemente derivadas de los propios territorios celulares en proliferación atípica, constitutivos del linfosarcoma. Esta opinión de STERNBERG es desde luego inaceptable hoy día; pero tiene su valor para indicar que las células de RIEDER aparecen principalmente, y en número más considerable, en las graves afecciones capaces de perturbar profundamente los órganos leucopoyéticos, bien directamente (hemopatías), bien indirectamente (neoplasias, procesos infecciosos graves).

Trátase de células del tipo de los grandes mononucleares, aunque muchas veces se presentan con dimensiones correspondientes a los linfocitos; de protoplasma más o menos intensamente, pero constantemente basófilo; en su mayor número con algunas granulaciones azurófilas, casi siempre finas, o de tipo intermedio, semejante a las granulaciones de las células mieloides primitivas, sobre todo de los promielocitos o de los mieloblastos en el sentido en que FERRATA emplea esta palabra; y, finalmente, con un núcleo deforme, extraordinariamente complicado a veces; trilobulado (fig. 3, números 3, 4, 5, 12) con lobulaciones desiguales, gruesas, desproporcionadas; tetralobulado (núm. 9); con apéndices múltiples (núm. 11); con lóbulos separados (núm. 2) o reunidos por filamentos (núm. 8); en suma, desarrollado en modo atípico respecto a todas las formas normales de los núcleos leucocitarios, bien sean de la serie mieloi-de (polinucleares), bien sean de la serie linfoide y monocítica. Desde luego este carácter del núcleo es el que llama más la atención y permite distinguir con cierta facilidad relativa estas formas leucocitarias en las sangres en que se encuentran. Por eso las hemos llamado y seguimos designándolas en nuestra escuela con el nombre de *dismorfocariocitos* (= células con núcleos deformes). Sin embargo, una definición exacta de estas células no sería posible sin el estudio detenido de sus caracteres citoplásmicos; y su interés, o mejor dicho,



FIG. 3.<sup>o</sup>

Células de RIEDER (*dismorfocariocitos*) (observaciones y dibujos originales).

el interés del problema histogénico y del significado de los dismorfocariocitos estriba precisamente en las relaciones entre la estructura citoplásmica y la nuclear. En efecto, se trata de células de tipo linfoide en cuanto al citoplasma, que aparece siempre uniformemente basiófilo (con la pironina, en rojo pálido, casi siempre más pálido que el citoplasma de los linfocitos; con el azul de metileno o las mezclas de Romanowsky, como el Giemsa o el May-Grunwald-Giemsa, azulado no muy intenso). Contienen, además, granulaciones de un tipo intermedio entre las que se encuentran en los grandes monocitos azurófilos y las pequeñas granulaciones azurófilas rodeadas de halo claro, que a veces presentan los linfocitos. En realidad, suelen ser bastante más numerosas, desde luego más finas que las de los monocitos azurófilos, a veces verdaderamente abundantes, más uniformes que las granulaciones neutrófilas de los polinucleares, esferoidales o puntiformes, más desiguales en el tamaño que las eosinófilas de los granulocitos de este tipo, y claro está, mucho menos compactas, mucho más separadas las unas de las otras en el citoplasma (figura 3.<sup>a</sup>, números 1, 2, 5, 7, 9, 10). No faltan algunos ejemplares de células de RIEDER, en que no se logra poner de relieve ninguna clase de granulaciones (fig. 3.<sup>a</sup>, números 3, 4, 6, 8, 11, 12; y fig. 4.<sup>a</sup>, N, O, P, Q, R, RR, S, T, U, V).

Sin embargo, la mayor parte encierra, aunque a veces en muy corto número, las típicas granulaciones antes descritas. No difieren éstas, en suma, mas que por el número, de las granulaciones azurofilas de las células mieloides ya mencionadas; esto es, de los mieloblastos proneutrófilos o proeosinófilos y de los promielocitos. Por tanto, las células de RIEDER son, en realidad, *células de tipo linfoide con granulaciones del tipo promielocítico y núcleos deformes de tipo metamielocítico o granulocítico*. Acerca de este último extremo, las opiniones de los observadores andan en realidad muy discordes. Nosotros creemos, por las observaciones practicadas personalmente y las que en nuestro laboratorio han realizado los señores REGUEIRO LÓPEZ, S. DE BUEN, JIMÉNEZ ASÚA y otros, que el modo con que se presentan los filamentos de la red cromatinica, las masas cromáticas, las zonas acromáticas nucleares, la extremada rareza del hallazgo de nucleolos, corresponden a un tipo nuclear de leucocito mieloides adulto, salvo, naturalmente, las alteraciones o desviaciones de la forma y del volumen, que crean hondas diferencias entre estos núcleos de los dismorfocariocitos y los de los polinucleares, en cuanto a la superficie de contacto con el citoplasma. FERRATA opina que «la estructura nuclear recuerda de cerca la de los monocitos de la sangre normal, y en menor grado la de los linfocitos.» Esta opinión corresponde en

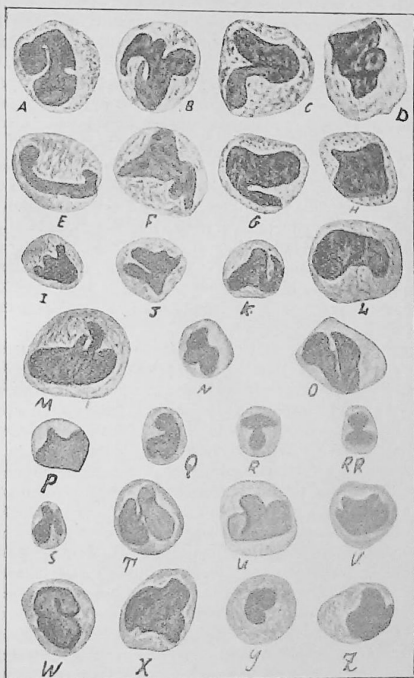


FIG. 4.º

Diferentes aspectos de las células de RIEDER (*dismorphocariocitos*) en sangre de enfermos de distintos procesos morbosos graves (observaciones y dibujos de REGUEIRO LÓPEZ, Laborat. de Parasitología de la Fac. de Medic. de Madrid).

parte a la de NAEGELI, que en forma todavía más resuelta sostiene la naturaleza exclusivamente linfoide de las células de RIEDER, que considera, por tanto, como verdaderos «linfocitos patológicos». La opinión de FERRATA, en lo que atañe a la estructura nuclear, no corresponde, sin embargo, del todo a sus mismas láminas. Algunas de sus figuras representan dismorfocariocitos con núcleos constituidos por zonas de cromatina bastante compacta, reunidas por filamentos recios, teñidas intensamente con el método de GIEMSA, tales como, en efecto, se aprecian en la mayoría de las formas observadas por nosotros en gran número de preparaciones; y esos caracteres corresponden a la estructura de los núcleos de los metamielocitos, en la transición entre la estructura del núcleo mieloblástico al núcleo del granulocito adulto. Es verdad que a veces se encuentran formas de RIEDER con núcleos de aspecto hemocitoblástico, con uno o más nucléolos; pero esto no hace más que avalorar la interpretación que nosotros creemos debe adjudicarse al origen y al significado de estas células.

Desde luego, la interpretación de NAEGELI no puede sostenerse, porque, como observa también FERRATA, las células de RIEDER se encuentran a veces en gran número en las leucemias mieloides en que las formas linfoides se hallan reducidas en la sangre a un minimum a veces insignificante (salvo las formas linfoides primitivas del tipo hemocitoblástico) respecto a las formas mieloides. Por tanto, no es probable que las células de RIEDER procedan en estos casos, y pertenezcan de suyo, al tejido linfoide. Nosotros hemos visto un gran número de elementos celulares de este tipo (dismorfocariocitos) en algunas leucemias esplenomieloides. Además, en algunos casos de procesos infecciosos graves sépticos, en que el estado toxihémico había alcanzado una fase cuasi caquética, hemos visto aparecer en buen número las células de RIEDER. En estos casos el tejido leucopoyético excitado y luego agotado por la infección era el tejido mieloides; una polinucleosis intensa había acompañado el desenvolvimiento del proceso séptico; la fórmula de ARNETH (véase más adelante) había ido poco a poco cambiando hacia la izquierda; las formas inmaduras de la serie mieloides habían aparecido en la sangre desde hace tiempo (metamielocitos, mielocitos y promielocitos, mieloblastos). El tejido linfoide apenas había participado al proceso. ANAU, en un trabajo del año 1913 (1), expone el resultado de investigaciones personales que en gran parte coinciden con las nuestras, y considera, por tanto,

---

(1) ANAU: «Morfología della cellule di RIEDER e di TÜRK.» (*Lo Sperimentale*, 1913.)

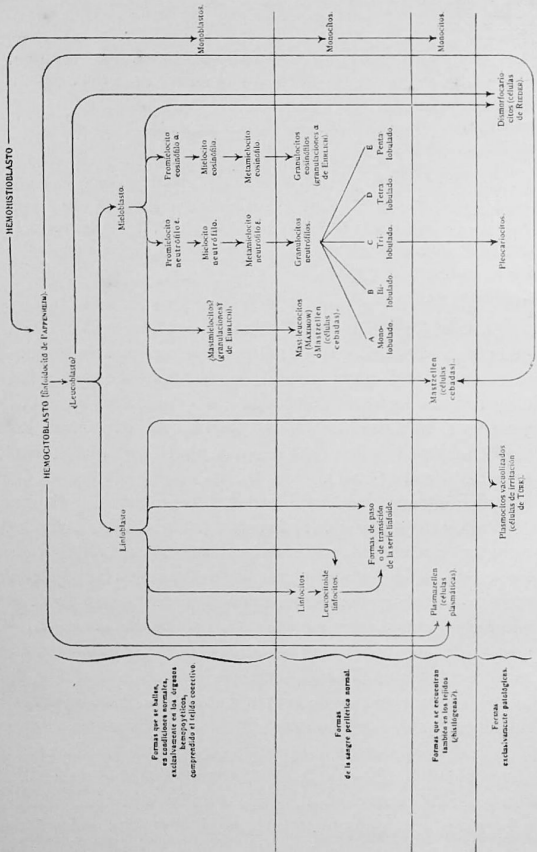
a las células de RIEDER como elementos de origen mieloide, producto de una maduración precipitada del mieloblasto. Finalmente, la formación y la penetración en la sangre circulante de células de RIEDER relativamente numerosas pueden provocarse experimentalmente por medio de intoxicaciones violentas o infecciones capaces de movilizar en modo rápido, agudo, las energías leucopoyéticas del tejido mieloide.

Estas razones y otras muchas que derivan del estudio de las relaciones que existen en la sangre de diversos estados morbosos, entre las células de RIEDER y los demás elementos leucocitarios, nos han llevado a la conclusión siguiente: que *las células de RIEDER se engendran por un proceso de rápida maduración nuclear asincrónica respecto a la evolución citoplásmica*; que se trata, en suma, de elementos mieloblásticos, o, si se prefiere, hemocitoblásticos, en evolución atípica y tumultuosa.

En cambio, las llamadas *células de irritación* de TÜRK, que nosotros indicaremos con el nombre de *plasmocitos vacuolizados*, representan probablemente formas aberrantes, patológicas, de elementos linfocitoides, muy parecidos en su origen a los elementos linfocitoides del tejido conectivo, conocidos con el nombre de «*plasmazellen*» o *células plasmáticas (células cianófilas* de CAJAL).

Las células plasmáticas (*plasmazellen* propiamente dichas, de UNNA y MARSCHALKÓ, *células cianófilas* de CAJAL), ofrecen estructura nuclear y caracteres citoplásmicos constantes, a saber: esférulas o gránulos de cromatina dispuestos en rueda en contacto de la membrana nuclear (núcleo en rueda); halo claro perinuclear más o menos evidente, y citoplasma alveolar intensamente basiófilo (véase figs. 10 a 12, lám. III). Son elementos derivados, aun en condiciones perfectamente normales, de los tejidos conectivos y de los parénquimas hematopoyéticos; no deben confundirse con los elementos mieloblásticos o linfoblásticos atípicos, como hace al parecer NAEGELI. Las llamadas «*formas de irritación*» («*plasmocitos vacuolizados*» de TÜRK), son probablemente células cianófilas en fases involutivas.

Finalmente, por complicaciones atípicas de las lobulaciones nucleares de los granulocitos (polinucleares neutrófilos), de ca-



rácter degenerativo, aparecen las formas de *pleocariocitos*, representadas en las figuras 15 a 18 de la lámina II, las cuales, como indica el nombre con que las hemos designado, exhiben un número de lóbulos nucleares considerable, siempre superior a los cinco.

A las nociones que hemos expuesto someramente acerca de la histogénesis de los elementos morfológicos de la sangre debe añadirse la de la probable *persistencia de gérmenes hemocitoblásticos (células germinativas linfoides) en todos los tejidos, principalmente en el tejido conectivo de todos los órganos*. A estos elementos, capaces de intensa actividad proliferativa, se debe la formación local de células de tipo leucocitario, tales como las células plasmáticas (*plasmocitos, plasmazellen*) por un lado; las células cebadas (*mastzellen*) por otro; en algunos casos también de células eosinófilas, como las que se acumulan *in situ* alrededor de los antígenos parasitarios (quiste hidatídico, etc.) y de algunas lesiones granulomatosas (linfogranuloma, lesiones tuberculosas, etc.).

En resumen, y de un modo esquemático, podemos representar en el cuadro que aparece en la página anterior la histogénesis normal y patológica de los leucocitos.

**Megacariocitos y plaquetas.**—De los elementos celulares primordiales del tejido mieloide fórmanse, además de los proeritroblastos (progenitores de la serie hemoglobínica) y de los leucoblastos o mieloblastos (formadores de granulocitos), otras gruesas células conocidas con el nombre de *megacariocitos*, que cumplen toda su evolución en la médula ósea, y que ofrecen, empero, singular interés, por estar relacionadas, al parecer, con la histogénesis de las *plaquetas (hematoblastos)*, tercer elemento morfológico de la sangre circulante (1).

(1) Dr. CORRADO TOMMASI: «Contributo allo studio delle cellule giganti del midollo osseo» (*Lo sperimentale*, Firenze, año LX, n.º IV, julio-agosto 1906). Trabajo de la Escuela de Patología general de Padua, muy documentado, con extensa bibliografía (48 citas) sin clara interpretación acerca de la fisiología de los megacariocitos; pero el autor se inclina a pensar que se trata de células de origen conjuntivo y no propiamente mieloide.

La formación de las células del tipo megacariocítico en el tejido mieloide atraviesa fases distintas, desde el megacarioblasto (célula inmediatamente derivada de un hemogonio leucoblástico, y poco diferenciable desde el punto de vista morfológico), al megacariocito linfoide agranuloso, y, por fin, al megacariocito granuloso (megacariogranulocito). En este último, el citoplasma, lleno de finas granulaciones azurófilas, aparece en realidad segmentado en áreas o agrupaciones granulosas que llegan a disgregarse en el plasma de los capilares medulares y dan lugar, según la hipótesis de WRIGHT, a las *plaquetas* (*hematoblastos* de HAYEM, *globulinos*), cuyo cromómero estaría precisamente constituido por un grupo de granulaciones azurófilas procedentes del megacariocito originario.

Las primeras observaciones de WRIGHT acerca de la función plaquetógena («piastrinoblástica») de los megacariocitos (1) han sido tardíamente confirmadas por muchos investigadores, y puede afirmarse que en estos últimos tiempos la hipótesis de WRIGHT acerca del origen de las plaquetas ha sido aceptada por la mayoría de los hematólogos (ASCHOFF, SCHRIDDE, NAEGELI, FERRATA, CESARIS-DEMEL, etc.) (2). Muy recientemente, sin embargo, PIANESE, PERRONCITO, WINOGRADOW y otros (3) han expuesto serias objeciones, que no consienten dar todavía por resuelta la importantísima cuestión. Personalmente, debemos declarar que las imágenes que se observan en los casos de «plaquetemia» («piastrinemia», crisis hemato-

(1) WRIGHT: «Die Entstehung der Blutplättchen» (*Virchow's Arch.*, Bd. 170, 1906).—Idem: «The histogenesis of the blood Platelets» (*Journ. of Morphology*, vol. 21, 1910).

(2) CESARIS DEMEL: «Sulla funzione piastrinocinetica dei megacariociti e sulle modalità della loro penetrabilità in circolo» (*Pathologica*, 1915).—Idem: «Le piastrine» (*Arch. per le Scienze mediche*, vol. XLII, 1919).—DI GUGLIELMO: «Megacariociti e piastrine» (*Haematologica*, I, 1920).—FERRATA y NEGREIROS RINALDI: «Sulla genesi e struttura dei megacariociti in condizioni normali e patologiche» (*Folia medica*, 1915).—KAZNELSON: «Ein Beitrag zur Wrightschen Theorie der Blutplättchen entstehung» (*Deut. Arch. für Klin. Mediz.*, CXII, 1917).

(3) PIANESE (Q.): «Per una migliore conoscenza dei megacariociti» (*Haematologica*, Vol. I, 1920, con láminas).—PERRONCITO: «Sulla derivazione delle piastrine dai megacariociti» (*Haematologica*, vol. I, 1920).—WINOGRADOW: «Zur Frage von der Herkunft der Blutplättchen» (*Folia haematologica*, Bd. XVIII, 1914).

blástica), en las leucemias mieloides ricas en plaquetas y en restos megacariocíticos en la sangre, así como las imágenes histológicas de cortes de medula ósea en estados normales y patológicos, dan, efectivamente, la impresión de que las plaquetas se forman y penetran en círculo por fragmentación del citoplasma megacariocítico. En algunos estados patológicos existen además en la sangre circulante masas plaquetiformes (masas piastrínicas), absolutamente idénticas a los citoplasmas megacariocíticos maduros en proceso de fragmentación, y muchas veces con restos de macronúcleos en cariólisis. CESARIS DEMEL ha comprobado que en los animales envenenados por pirodina, en los cuales FOTI (1) había encontrado gran aumento de las plaquetas circulantes, hay una evidente exaltación de la actividad megacariocítica. Las relaciones entre las porciones maduras del citoplasma de los megacariocitos y los vasos del tejido mieloide son muy sugestivas; a veces se forman pseudópodos que se introducen a través de los endotelios y desprenden en el plasma hemático el producto de la fragmentación citoplásmica de esa porción del megacariocito; a veces todo el megacariocito penetra a través de las paredes vasculares, manteniéndose fijado a ellas mediante expansiones amiboideas, cumpliendo así fácilmente su función hasta que, fragmentado todo su protoplasma en plaquetas, los restos nucleares se hacen libres y son, por lo general, fagocitados. En su reciente trabajo, PIANESE somete a crítica muy detenida estos hallazgos. Desde el punto de vista morfológico, las observaciones de PIANESE agotan el tema del estudio del megacariocito, de sus variedades, de su estructura. Pero los argumentos que aduce para poner en duda la hipótesis de WRIGHT no son igualmente persuasivos. Algunos experimentos hablan en favor de un origen autóctono de las plaquetas en los vasos, independientemente de la presencia de

---

(1) FOTI: «Contributo sperimentale alla genesi delle piastrine nell'avvelenamento acuto da pirodina.» (*Arch. di Fisiologia*, 1913, n.º 3.)

megacariocitos. PIANESE, en suma, piensa que las plaquetas no existen preformadas en la sangre circulante, de igual modo que no existe la fibrina. Es posible que los megacariocitos segreguen una sustancia que intervendría en la formación del fermento necesario para que se constituyera el complejo molecular representado por las plaquetas. Y si bien es cierto que un proceso de esta índole no explicaría satisfactoriamente la formación de corpúsculos tan uniformes y típicos como las plaquetas, no puede, sin embargo, desecharse la posibilidad de que se trate de un proceso físico-químico como el que hoy da razón del fenómeno de la coagulación. MATHEWS piensa, por ejemplo, que las plaquetas son proteínas imperfectamente cristalizadas, cristales flúidos que se encuentran, al menos en parte, disueltos a sobresaturación en el plasma, expuestos en cada momento a la posibilidad de la cristalización por cualquiera alteración cualitativa o cuantitativa del medio interno (1).

En resumen: los datos morfológicos hablan en favor del origen de las plaquetas de los megacariocitos; permanecen las dudas que acompañan a toda conclusión fundada exclusivamente en la morfología. Sería en extremo interesante estudiar comparativamente, con los procedimientos microquímicos, el contenido de iones de calcio en las plaquetas y en los megacariocitos; las primeras intervienen indudablemente (*trombocitos* de MORAWITZ) en el proceso de la coagulación, y los segundos intervienen probablemente en el metabolismo del calcio en la medula, en relación con el tejido óseo, aun cuando puedan formarse, en condiciones patológicas, en las metaplasias mieloides de otros tejidos y órganos. La hipótesis de WRIGHT es, de todos modos, altamente sugestiva y ofrece a los estudiosos un excelente campo de investigación.

*Plaquetas* (BIZZOZERO-CAJAL) o *Hematoblastos* de HA-

---

(1) ALBERT P. MATHEWS: «Physiological Chemistry.» (New-York, William Wood & C.º, edit., 1916.)

YEM (*Globulinos* de DONNÉ (1846) y de los autores franceses; *Trombocitos* de MORAWITZ).—Trátase, como es sabido, de pequeños elementos discoidales (AYNAUD), de 2-4  $\mu$  de diámetro, constituidos por un *hialómero* (PUCHBERGER) periférico y un *cromómero* granuloso, azurófilo, probablemente de naturaleza cromidial (restos de cromatina nuclear). La importancia fundamental de las plaquetas en la formación de la red de fibrina y del proceso de la coagulación ha sido sometida a un examen crítico muy detenido por AYNAUD. Para el diagnóstico de las hemopatías, las alteraciones cualitativas y cuantitativas de las plaquetas han ofrecido hasta ahora escaso interés; pero cada día es mayor el afán de los estudiosos para definir la función de éstos elementos en la sangre normal y patológica (1).

## 2.º FISIOPATOLOGÍA DE LAS CÉLULAS HEMÁTICAS, DEL PLASMA Y DE LOS ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS

**Reproducción de las células hemáticas.**—Ya se ha dicho que los hemocitoblastos indiferenciados se multiplican por mitosis. Igual capacidad proliferativa poseen los eritroblastos por un lado, y por otro, los mieloblastos y linfoblastos, y probablemente también los promielocitos y mielocitos. Formas en carioquinesis, nunca muy numerosas, aparecen a veces, en los procesos morbosos agudos de los órganos hematopoyéticos, en la sangre periférica. A veces se aprecian figuras de carioquinesis atípica, o bien células, ya del tipo linfóide, ya del tipo mieloide, con dos masas nucleares formadas, al parecer, por división amitótica. Por lo general, esas cario-

---

(1) Véanse acerca de las plaquetas los trabajos de ACHARD y AYNAUD: *C. R. Soc. Biologie*, 1907-1911, y VASSALE: *R. Acad. Scienze. Modena*, 1901.—LE SOURD y PAGNIEZ: *C. R. Soc. Biologie*, 1906-1913.—TSCHISTOWICH: *Folia haematologica*, 1907.—SACERDOTTI: *Arch. ital. de Biologie*, 1909.

quinesis atípicas abundan mucho más en las células de la serie mieloide; trátase casi siempre de elementos primitivos, mieloblastos o proeritroblastos. Sin embargo, en los graves procesos del tipo de la anemia perniciosa, se ve muchas veces también una intensa proliferación atípica de toda la serie eritroblástica, a partir del proeritroblasto hasta el normoblasto, con frecuencia también de megaloblastos. En algunas leucemias y pseudoleucemias se presentan con frecuencia desviaciones del desarrollo nuclear, independientemente de los fenómenos de la carioquinesis. Trátase a veces de un simple desarrollo asincrónico del núcleo con relación al citoplasma (citoplasma basiófilo con núcleo de granulocito adulto, etc.), o bien con mayor frecuencia de formas nucleares atípicas, como en las llamadas células de RIEDER (dismorfocariocitos).

La proliferación de las células hemáticas, en los órganos eritro-leuco-poyéticos, está evidentemente regulada por un complejo equilibrio bioquímico, en el cual participan: la normalidad o la anormalidad de la función respiratoria (fijación de la cantidad debida de oxígeno, en la unidad de tiempo, por la hemoglobina en los capilares del territorio pulmonar); las necesidades de la defensa del organismo contra los antígenos (actividad fagocitaria, bactericida, diastásica, etc., de los leucocitos y de los endotelios); la eliminación de los elementos celulares hemáticos viejos, alterados, o que, en suma, han cumplido su ciclo vital (esta eliminación es función principal del bazo en cuanto a los hematíes); y, por fin, los estímulos hormónicos, que actúan, por la actividad endocrina, en particular del tiroides y de las suprarrenales, sobre los órganos hematopoyéticos y las paredes vasculares.

**Actividades fagocitarias, bactericidas, diastásicas.**— Los leucocitos, con exclusión quizás de los linfocitos, poseen *propiedades fagocitarias*, singularmente encomendadas a los grandes mononucleares (*macrófagos* de METSCHNIKOFF, *citófagos* de PAPPENHEIM), en parte a los polinucleares (*bacteriófagos*). Además forman y segregan desde luego sustancias del

grupo de los fermentos. Los granulocitos neutrófilos (polinucleares neutrófilos) elaboran una *proteasa*, esto es, un fermento proteolítico capaz de atacar las moléculas albuminoideas constitutivas ya de los cuerpos bactericos, ya de las propias células del organismo, cuando éstas se hallan en fase necrótica. Igualmente las células de la serie mieloide (granulocitos adultos y células generadoras de granulocitos, esto es, promielocitos y mielocitos, incluso los eosinófilos) elaboran *oxidasas* y *catalasas* capaces de activar enérgicamente las acciones anti-tóxicas locales y generales. En condiciones patológicas, estas funciones leucocitarias específicas se alteran, no solamente por las variaciones numéricas totales de leucocitos (hiperleucocitosis, leucopenia, polinucleosis, mononucleosis, etc.), sino también por disminución del potencial específico en la célula leucocitaria a consecuencia de un proceso tumultuoso de formación de tales materiales celulares en los órganos hemato-poyéticos, y de la presencia en el torrente circulatorio de una gran cantidad de células inmaduras (1).

A los fermentos proteolíticos de los leucocitos polinucleares se ha atribuido el papel de antígeno para la formación de la *antitripsina*, o mejor dicho, para la conservación del tono de poder antitripsico del suero de la sangre. (Véanse los trabajos de ACHALME, con los polinucleares del pus; de MÖLLER y JOCHMANN, con los leucocitos mieloides de las leucemias; de LOCKEMANN, ORJE, etc., con los órganos leucopoyéticos, etc.)

BITTORF ha demostrado que en la neumonia, durante el período de la acumulación de granulocitos neutrófilos, hay un aumento del poder antitripsico de la sangre. GALLART ha comprobado recientemente el hecho. Ya antes, LOEPER, FISSINGER y BANGLE han atribuido a la destrucción leucocitaria intensa (*citolisis* o *leucolisis*) que siguen a las hiperleucocitosis reactivas (polinucleosis, en este caso), la producción de antitripsina.

---

(1) Una buena bibliografía acerca de estas cuestiones hállase en la tesis de Madoiselle ROUDOWSKA: «Contribution à l'étude des ferments leucocytaires», etc. París, 1914.

STEVENIN ha intentado demostrar experimentalmente que el fermento proteolítico de los polinucleares debe considerarse como el antígeno de la antitripsina. Su procedimiento de inyectar en el peritoneo de cobayos extractos de los polinucleares procedentes de materiales purulentos ha sido justamente sometido a duras críticas. Sin embargo, los resultados obtenidos han sido comprobados por otros métodos, y tienden a demostrar que, efectivamente, una hiperleucocitosis (polinucleosis) seguida de leucolisis intensa determina un aumento del poder antitriptico en la sangre, lo cual supone que antes determine una descarga intensa de antígeno triptico (tripsina), elaborada o contenida en los granulocitos neutrófilos.

Los leucocitos eosinófilos, acerca de los cuales ha publicado JIMÉNEZ ASÚA (1920) una excelente monografía (1), parecen dotados de actividades diastásicas del tipo proteolítico; pero no tan genéricas como las de los fermentos elaborados por los neutrófilos; atacan las moléculas albuminoideas previamente hidrolizadas, los productos de desintegración más o menos avanzados de las proteínas celulares, y los transforman probablemente en amino-ácidos y en sustancias asimilables o en materiales catabólicos eliminables, sin daño del organismo y de los plasmas intersticiales. Abundan sobre todo en los procesos destructivos de los propios tejidos del organismo (necrosis, quemaduras, lesiones traumáticas, hemorragias) y en ciertos procesos infecciosos y parasitarios de tipo primitivamente citolítico (tuberculosis, enfermedades por protozoos, parásitos animales, etc.).

El poder fagocitario de los granulocitos neutrófilos aumenta haciendo actuar como estímulo una proteína heterogénea introducida en pequeña cantidad en el medio, bien sea *in vivo*

---

(1) F. JIMÉNEZ ASÚA: «Los leucocitos eosinófilos y la eosinofilia» (Calpe, ed., Madrid, 1920), con una extensa bibliografía.—Véanse los importantes trabajos de WEINBERG (*Ann. Inst. Pasteur*, 1912-1916); los de GUERRINI, etc.—AHL und SCHITTENHELM: «Ueber experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr verschiedener Eiweisstoffe.» (*Zeitschr. f. d. gesamte experiment. Medizin*, Berlin, 1913.)

(plasma intersticial, plasma sanguíneo), bien sea *in vitro*, como han demostrado en estos últimos años numerosas observaciones experimentales de NOLF, KRAUSMANN, LÖWIT, CARRA, COVIE y CAHLOUN, A. DOMINICI, etc. (1). Es este uno de los factores fundamentales de la eficacia de la *proteinoterapia no específica*.

La actividad leucocitaria frente a los estímulos quimiotácticos (*tropinas*) ha sido estudiada recientemente por la imagen cinematográfica *in vivo* (2).

La penetración de leucocitos, desde el territorio perivascular al torrente circulatorio por los intersticios endoteliales de los capilares, entrevista y afirmada en realidad por muchos anatomopatólogos (ZIEGLER, RIBBERT, REKLINGHAUSEN, BIRSCH-HIRSCHFELD, LUBARSCH, BOUCHARD, BANTI, etc.), ha sido descrita con exactitud, con el nombre de «*endiapedesis*», por CESARIS DEMEL (3).

La correspondencia entre los elementos celulares de los invertebrados indicados con los nombres de *amibocitos* (CUÉNOT), *tigmocitos* (TAIT), etc., y los fagocitos u otros elementos de la sangre de los vertebrados, y en particular de los mamíferos, es dudosa. Sólo se pueden comparar actividades comunes o funciones de estas células, que es establecer relaciones de analogía, no de homología. De todos modos, algunos elementos hemáticos de los vertebrados, singularmente las plaquetas, tienen propiedades de *tigmocitos*, esto es, de células que se deforman, estableciendo contactos íntimos con ellos, frente a los cuerpos extraños no grasientos. La propiedad tigmocítica de las plaquetas es quizá uno de los fundamentos del proceso de la coagulación, aun cuando no entrañe actividad química determinada por parte de ellas.

La sangre de los invertebrados, en particular de los crustáceos, ha sido objeto de estudios numerosos (CUÉNOT, CATTANEO, FREDERICQ, HEIM, LOEB, BRUNTZ, KOLLMANN, TAIT, etc.). La comparación de los datos morfológicos y fisiológicos, establecidos hasta ahora, con los

(1) Véase en particular: A. DOMINICI: «Influenza delle proteine sulla fagocitosi studiata *in vitro*.» (*La Riforma Médica*, 20 agosto 1921, pág. 800.)

(2) Véase el extenso trabajo de J. COMANDON: «Mouvements des leucocytes et quelques tactismes étudiés à l'aide de l'enregistrement cinematographique» (*Annales Inst. Pasteur*, Paris, 1920, n.º 1), con una extensa bibliografía. A propósito de acciones quimiotácticas y *tropismo*, véanse los trabajos de LOEB y su escuela.

(3) CESARIS DEMEL: «L'endiapedesi nel processo infiammatorio.» (*Haematologica*, n.º 1, enero 1920.)

de los vertebrados y de los mamíferos en particular, no parece posible (1).

Son de gran interés científico los estudios sobre el mecanismo de la fagocitosis, el tigmotactismo, la capacidad de adhesión a los cuerpos no grasientos y los fenómenos físicos (capilaridad) ligados con la fisiología de los leucocitos (2). Trascienden, sin embargo, de los límites de este libro. Recordaremos, no obstante, las conclusiones de TAIT. El fenómeno de la fagocitosis implica una relación entre tres factores igualmente importantes, a saber: el fagocito, el material destinado a ser englobado o ingerido por el fagocito y el medio ambiente, normalmente el plasma. Conviene tener en gran cuenta este último factor, que puede ser, en efecto, modificado experimentalmente con medios terapéuticos, etc. En esto estriba el mecanismo de acción de las *opsoninas*.

Los leucocitos de la serie linfoide, así linfocitos propiamente dichos como grandes mononucleares, elaboran una *lipasa*, o fermento capaz de desdoblar las grasas neutras y saponificarlas. Aparte la acción que ejercen de tal suerte estas células linfoides durante el proceso normal de asimilación de los materiales alimenticios quimificados, y su intervención en la producción de la alexina o complemento (citasa) merece ser aquí someramente recordada la hiperplasia linfoide que acompaña por lo general a los procesos tuberculosos o debidos a agentes microbianos parecidos en su constitución bioquímica

(1) Véanse los trabajos de J. TAIT: «Capillares phenomena observed in blood cells; Thigmocytes, phagocytosis, amoeboid movement, differential Adhesiveness of corpuscles, emigration of leucocytes» (*Quarterly J. Experiment. Physiol.*, v. XII n.º 1, abril 1918) y J. TAIT and J. DONALD GUNN: «The blood of *astacus fluviatilis*: a study in crustacean blood, with special reference to coagulation and phagocytosis» (con 3 láminas en colores), (*loc. cit.*, mismo número, páginas 35-80).

Un reciente trabajo de BETANCES (*Arch. d'Anat. microscop.*, 1921) asimila, sin embargo, resultantemente las células de la sangre del *Astacus* a los leucocitos linfoides del hombre.

(2) Véanse los trabajos de HAYCRAFT y CARLIER (*Proceed. Roy. Soc. Edinb.*, año 1888, XV) sobre la actividad de los leucocitos de los mamíferos frente a los cuerpos grasos; de LEDINGHAM (*Journal of Hyg.*, 1912, XII, pág. 320 a 360); SAVTSCHENKO (*Ann. Inst. Pasteur*, 1902, XVI, pág. 106; y *Arch. Sciences biolog. St. Petersb.*, 1911, XVI, pág. 161); HAMBURGER (*Physikalisch-chemische Untersuchungen ueber Phagozyten*, 1912); TAIT (*Quart. J. of Experiment. Physiol.*, 1918, XII, n.º 1). Véase también RHUMBLER (*Ergebn. d. Physiol.*, 1914, XIV, p. 474) acerca de la atracción molecular y su intervención en los fenómenos de fagocitosis.

al bacilo de la tuberculosis, que, como es sabido, hállase revestido de una capa de materiales grasos contra los cuales se dirige, según toda probabilidad, la acción específica de las sustancias elaboradas por los leucocitos de la serie linfoide.

**Células hemáticas y reacciones de inmunidad.**—Aun cuando todos los parénquimas (TURRÓ) y muy especialmente el tejido conectivo de todos los órganos están dotados de propiedades bactericidas genéricas, sin embargo, los elementos celulares de la sangre (leucocitos) y los endotelios de las paredes vasculares son los encargados de elaborar, para verterlos en el plasma, los fermentos capaces de actuar contra los antígenos en general. El *poder complementario* del plasma y del suero (contenido en *complemento* o *alexina*) es función de las células endoteliales y de los leucocitos.

DOMINICI ha demostrado (1) que existe un paralelismo constante entre los glóbulos rojos y los glóbulos blancos de los mamíferos, en cuanto a su participación en las reacciones hemáticas a los estímulos infecciosos. Es posible, de conformidad con la opinión de algunos investigadores, que las células hemoglobínicas, en sus fases iniciales (eritroblasto basófilo), sean capaces de tomar parte en las reacciones de inmunidad y de producir en parte fermentos de defensa, solubles o emulsionables en el plasma; pero en el glóbulo rojo adulto, en condiciones normales, esta función no es demostrable. En condiciones patológicas, el territorio citoplásmico destinado a la elaboración de estas sustancias antitóxicas subtrae una cantidad correspondiente al territorio hemoglobínico, desviando de esta suerte la actividad específica de los hematies (fijación del oxígeno por las moléculas del cromoproteido).

BECHHOLD, del Instituto de Frankfurt para el estudio de los coloides, y sus colaboradores (KRAUS, HATTORY, NEUSCHLOSZ, SALÉN) han publicado en estos últimos años interesantes trabajos (2) sobre

(1) DOMINICI: «Globules rouges et infections», Thèse de Paris, 1903.

(2) Véase un resumen detallado de estos trabajos y de sus resultados en: H. BE-

la estructura de los hematíes desde el punto de vista bioquímico y sobre el mecanismo de la hemólisis, debido a la rotura del equilibrio físico-químico de los tres materiales constitutivos del estroma y de la membrana globular: proteínas, lecitina y colesterina.

Las plaquetas ejercen, al parecer, según las observaciones experimentales de GOVAERTS y otros (1), una acción *antixénica* general; se adosan a los cuerpos extraños introducidos en la circulación: microbios, glóbulos rojos heterólogos, partículas inertes, determinando una especie de conglutinación de estos materiales.

**Plasma.**—El plasma, esto es, la parte líquida de la sangre, primitivamente constituido por materiales de secreción de las células parietales transformadas en endotelio y por los que trasudan como consecuencia de los procesos osmóticos por los intersticios celulares de las paredes vasculares desde tejidos ambientes (plasma intersticial), poco a poco recibe materiales nuevos por la diferenciación complicada de estos tejidos y de los órganos.

Los órganos glandulares diferenciados de la pared epitelial del tubo gastrointestinal, como el hígado y el páncreas, vierten en el plasma los productos específicos de la propia actividad celular, que a su vez no es constante ni en cantidad ni en calidad, y depende de la actividad muscular, de los fenómenos de quimificación del material alimenticio, de la presencia de antígenos albuminoideos anormales, como son los productos tóxicos de los gérmenes bactericos llegados accidentalmente al tubo intestinal; de las reacciones nerviosas, etc. El bazo, que en la vida embrionaria funciona como órgano eritroleucopoyético, adquiere pronto la función de retener y fijar los desechos celulares, principalmente globulares, que proceden del torrente circulatorio, y de transformarlos

---

CHHOLD: «Bau der roten Blutkörperchen und Hämolyse.» (*Münch. Medizin. Wochenschr.*, 4 febrero 1921.)

(1) GOVAERTS: «Le rôle des plaquettes sanguines dans l'immunité naturelle.» (*C. R. Soc. Biologie*, de Paris, 1919, n.º 23, p. 927.)

luego, por un proceso cito lítico y seguidamente por un proceso de desintegración de las moléculas hemoglobínicas, en materiales aptos para las ulteriores elaboraciones que se desenvuelven en el parénquima hepático y que conducen a la preparación de los pigmentos biliares. De esta suerte, el bazo substraer a la sangre elementos celulares de desecho, y al plasma en particular materiales bioquímicos nocivos. Las glándulas de secreción interna propiamente dichas, esto es, el timo, la glándula pituitaria o hipófisis, las paratiroides, el tiroides, las glándulas suprarrenales, vierten a la sangre un sistema de hormonas destinados al equilibrio bioquímico del plasma en relación con las necesidades tónicas (sintonía) de los cambios metabólicos de los tejidos.

Estas acciones son intensísimas durante la época del crecimiento, antes de la pubertad; luego aminoran, se anulan en parte, a menos que no intervengan factores patológicos; en parte son substituídas por las secreciones internas de las glándulas genitales, esto es, del testículo y del ovario, que otorgan al organismo el sello característico de la sexualidad, por medio de las hormonas peculiares acarreadas por el plasma a los tejidos y a los órganos, adaptados, por fin, a la específica actividad somática y psíquica del organismo masculino y femenino.

Mientras esto ocurre, desde los comienzos de la vida el emunctorio renal selecciona los materiales catabólicos contenidos en el plasma, y a través del endotelio de los glomérulos de MALPIGHI primero, a través del epitelio de los tubuli renales después, elimina los materiales de desecho, que ya por el equilibrio cuantitativo, ya por los maleficios cualitativos, deben ser expulsados, en la unidad de tiempo, del torrente circulatorio. Se forma así la orina; y de esta íntima relación entre la orina y la sangre surge todo un sistema de procedimientos de exploración, adoptado hace tiempo por los clínicos generales y los urólogos, para la determinación de las proporciones entre la urea, por ejemplo, y los cloruros del plasma hemá-

tico, y la urea y los cloruros de la orina; y en general de las proporciones entre el contenido molecular del plasma y el del líquido eliminado por el riñón.

Es probable que a todas las acciones químicas debidas a los parénquimas diferenciados (higado, bazo, folículos linfáticos, etc.), que se ejercen constantemente sobre la constitución bioquímica del plasma, corresponda una constante vigilancia —por decirlo así— de la capa endotelial que constituye la íntima de todas las paredes vasculares.

A las secreciones propias de las células endoteliales débese, por tanto, según parece, el esfuerzo constante para conservar el equilibrio osmótico y la concentración molecular de la sangre. Modificaciones rápidas, a veces instantáneas, ya de la presión endovascular, ya propiamente de la concentración molecular del plasma, débense, por fin, a las acciones nerviosas de los vasoconstrictores y de los vasodilatadores, en parte por mecanismo reflejo (espasmo), en parte por mecanismo central o psíquico; la vasoconstricción, por ejemplo, no puede entenderse más que como acción que se ejerce sobre las paredes de los vasos, obligando a los citoplasmas de los elementos endoteliales a verter, a modo de esponjas comprimidas, materiales previamente elaborados (materiales paraplásticos) en el plasma sanguíneo. Estos hechos pueden demostrarse por las pruebas de la viscosimetría, por el método de la meiostragmina de IZAR y por la llamada reacción epifánica de WEICHARD, que descubre los cambios de la tensión superficial del plasma (respectivamente del suero) a más de la refractometría (véase cap. II); pruebas estas aplicadas principalmente al estudio de las modificaciones de las constantes físico-químicas del plasma o del suero a consecuencia de la producción de anticuerpos en presencia de antígenos (fenómenos de inmunidad); mas, en realidad, capaces de comprobar también las alteraciones de orden reactivo endógeno, como las que hemos referido, y que deben atribuirse a la acción tónica y reguladora de los endotelios vasculares.

Las relaciones entre el sistema circulatorio y los plasmas de los espacios conjuntivos intersticiales o los líquidos de las cavidades serosas establecen constantes y reciprocas modificaciones en la constitución bioquímica y morfológica de ambos sistemas (ACHARD, etc.) (1).

**Funciones y correlaciones hormonícas de los órganos eritro-leuco-poyéticos.**—Dejando aparte las funciones peculiares que en el organismo humano adulto desempeñan la *medula ósea* (productora de hematíes y de leucocitos granulados neutrófilos, cosinófilos y basiófilos), los *ganglios linfáticos* (productores de *linfocitos* y de células de la serie linfóide), el *bazo* (productor de *células linfoides* en los folículos de MALPIGHI, de *esplenocitos* y *monocitos* en el tejido citógeno y en el conectivo perivascular, de *eritrofagos* y *citofagos*, etc.; destructor de hematíes alterados o viejos, y dotado de acciones *hemolíticas*, *hemacateréticas* y *hemocatonísticas*), existe una correlación funcional entre estos órganos y los órganos endocrinos en general, que crea una sensibilidad especialísima por parte del *sistema hematopoyético* a las alteraciones de la actividad normal de las glándulas de secreción interna.

Los trabajos de NEUSSER, PARISOT, BIEDL, MARFORI y NOVOA SANTOS demuestran que los órganos linfáticos elaboran materiales dotados de acción antagonista a la adrenalina, y en general a la medula suprarrenal y a los paraganglios. En particular, NOVOA SANTOS (2) cree que existe una relación entre el estado linfático normal de los niños y el cuadro vagotónico (estudio del reflejo oculocardiaco en 599 individuos); observa que el extracto de ganglios linfáticos ejerce una marcada influencia inhibidora sobre la glucosuria adrenalínica, y sin asegurar que la pretendida autonomía de EPPINGER y HESSE sea

(1) LE CALVÉ: «Echanges entre le sang et le système de la circulation extravasculaire.» (*Presse médicale*, 13 julio 1921.)

(2) NOVOA SANTOS: «Sistema linfático y sistema nervioso vegetativo.» (Santiago, tip. *El Eco de Santiago*, 1919.)

un producto exclusivo de la actividad hormonal de los órganos linfoides, considera muy justa la doctrina de que éstos vierten en el medio interno materiales antagonistas de la adrenalina y sustancias que ejercen un influjo tónico sobre el sistema nervioso parasimpático.

Trabajos recientes (1) parecen demostrar una acción antagonista del tiroides y del bazo sobre la actividad del tejido mieloide: el tiroides ejercería un estímulo sobre la eritropoyesis; el bazo, una inhibición.

La existencia de una secreción interna del bazo, en el sentido de la elaboración de hormonas vertidas en el plasma circulante y reguladoras, al parecer, de la eritropoyesis, adquiere cada día mayor probabilidad (2).

Los trabajos de SCHMINCKE (1916-17) han demostrado una vez más que la función eritrofágica y eritrolítica del bazo está relacionada intimamente con el metabolismo del hierro en el organismo, por el aprovechamiento del hierro de la hemoglobina de los glóbulos fijados y destruidos en el parénquima esplénico (ASHER, CHEVALLIER) (3).

---

(1) Véase DUBOIS: *Biochem. Zeitschr.*, t. LXXXII, 1920.

(2) EDDY: «The internal secretion of the Spleen.» (*Endocrinology*, julio 1921 páginas 460 a 475.)

(3) SCHMINCKE: *Münch. Mediz. Wochensch.*, 26, 28, 30, año 1916.

## CAPÍTULO II

### **Semiología general de la sangre y de los órganos hematopoyéticos.**

#### 1.º SANGRE

Clinicamente, con el solo examen objetivo del enfermo, los datos que se pueden adquirir acerca del estado de la sangre son extremadamente escasos, podemos decir nulos. El riego sanguíneo de la piel, el color general y el aspecto del tegumento, el color de las mucosas, el examen cuidadoso de la conjuntiva palpebral, de las encías; tal vez el aspecto de la sangre menstrual (descartadas las lesiones locales, leucorreas, etcétera); la disnea pura por deficiencia de campo respiratorio globular, descartadas todas las demás causas locales, tal como se observa en los periodos ya avanzados de las anemias perniciosas; las fáciles hemorragias o las pérdidas incoercibles de sangre propias de los estados hemofilicos, son quizá los solos indicios, evidentemente demasiado inseguros, para diagnosticar una alteración de la sangre, que puede ser cuantitativa o cualitativa.

Hoy día, no existe clínica de las enfermedades de la sangre sin el auxilio imprescindible de los medios de investigación microscópica y bioquímica.

Al fisiólogo americano LOMBARD (1912), y a los trabajos posteriores de OTFRIED MÜLLER, WEISS, POLICARD, NEUMANN (1), débese un método de exploración conocido con el nombre de *capillariscopia* o *microangioscopia*, cuyas aplicaciones clínicas corresponden más bien al campo de la angiocardopatología y de la medicina interna, y que merece, sin embargo, ser conocido por el hematólogo y el estudioso de enfermedades de la sangre.

Consiste en examinar al microscopio con pequeños aumentos la circulación capilar del borde ungueal de un dedo, iluminando con un foco luminoso la superficie de la piel previamente embadurnada con aceite de cedro. Si se tiene la precaución de practicar la observación en la cara dorsal de la última falange, las asas capilares de las papilas se hacen claramente visibles y pueden verse el paso de los glóbulos, sus estancamientos, su velocidad, sus modificaciones patológicas.

A. **Extracción de la sangre.**—Trátase de una pequeña



FIG. 5.<sup>a</sup>

Lanceta de FRANCKE.

operación, sin importancia alguna en si misma; del modo como se practique depende, sin embargo, muchas veces, el éxito de las investigaciones que se

quieren llevar a cabo. Para el análisis microscópico de la sangre periférica se extrae la sangre casi siempre por medio de una lanceta común o de una aguja, si no se tiene a mano otra cosa (previo lavado con alcohol, cuidando, sin embargo, de que luego la superficie de la piel se seque completamente). Se emplea con ventaja la llamada lanceta de FRANCKE (véase fig. 5.<sup>a</sup>). Pocas gotas bastan, en tales casos, para obtener varios *frottis*, destinados a la coloración, y al propio tiempo una o dos preparaciones en fresco entre cubre y portaobjeto para la observación directa de la sangre. Téngase presente que

(1) LOMBARD: «The blood pressure in the Arterioles», etc. (*Amer. Journ. of Physiology*, en ero 1912).—OT. MÜLLER y E. WEISS: «Ueber Beobachtung der Hautkapillaren und ihre Klinische Bedeutung» (*Münch. Mediz. Woch.*, 8 mayo 1917, número 19, pág. 609).—M. WEISS: «La capillariscopie» (*Presse med.*, 5 febrero 1921).

conviene desechar la primera gota que sale después de haber hecho la punción de la piel. Cuando se trata de recoger sangre para el recuento globular con las pipetas especiales de los cuentaglobulos ordinarios, la gota de sangre que necesitamos hacer salir debe ser algo mayor. Gradúese, por tanto, convenientemente la penetración de la aguja o lanceta.

El sitio de elección para la extracción de gotas de sangre es el borde ungueal del dedo índice, mediano o anular. Practicando la pequeña incisión cerca de la raíz de la uña o alrededor de la mitad de la altura de la misma, se encuentra un territorio en extremo vascularizado, que sangra con gran facilidad y proporciona fácilmente diez, veinte y más gruesas gotas.

En los niños es preferible extraer la sangre del lóbulo de la oreja.

SCHOTTELIUS ha ideado un pequeño aparato, que llama *Haemostix*, para la extracción de sangre del lóbulo de la oreja (1).

En los niños puede practicarse también la punción del seno longitudinal (BLECHMANN, TOBLER), o bien de la vena yugular.

Por fin, puede extraerse sangre por *punción arterial*. En estos últimos tiempos se ha visto, a consecuencia de algunos accidentes ocurridos al inyectar neosalvarsán, que la punción de las arterias no ofrece los peligros que se suponían. HÜRTER se ha ocupado especialmente de esta cuestión y ha descrito la técnica a seguir para el examen de la sangre arteriosa. En realidad, sólo se trata de ejercer, después de la perforación de la pared del vaso y de la extracción, una compresion adecuada (2).

Para investigaciones bioquímicas, y en general para análisis serológicos, necesitamos cantidades de sangre mucho mayores (algunos centímetros cúbicos). Entonces la sangre se extrae de una vena (generalmente de la vena mediana del

---

(1) SCHOTTELIUS: «Hämostix, Instrument zur Entnahme von Blut für diagnostische Zwecke.» (*Münch. Mediz. Wochenschr.*, 1907, n.º 11.)

(2) HÜRTER: «Untersuchungen am arteriellen menschlichen Blute.» (Tesis Marburg, 1912; cit. por VON DOMARUS, «Metod. f. Blutuntersuck», 1921, Julius Springer, edit., Berlin.)

brazo en el pliegue del codo). Para ello se escoge ante todo una vena a propósito, bien visible, no muy pequeña, no

demasiado superficial, porque en tal caso suele escaparse fácilmente debajo de la aguja. En las mujeres a veces se encuentran serias dificultades a causa del paniculo adiposo, especialmente en los brazos. Puede entonces escogerse una vena de la muñeca o del tobillo (la punción es algo más dolorosa en estos puntos). Determinado el sitio, se desinfecta con algún cuidado, dejando actuar durante unos minutos una capa de tintura de yodo, lavando luego con alcohol; después, si se quiere, con éter. Se establece, por fin, una moderada compresión por encima del territorio venoso con una venda, o mejor un tubo de goma, y cuando se trata de una vena del brazo o del antebrazo, haciendo cerrar con fuerza el puño al enfermo. Se penetra fácilmente en la vena por medio de una aguja o pequeña cánula de platino, de calibre no muy fino, mas de punta muy afilada. Cuidese de no perforar las dos paredes de la vena,

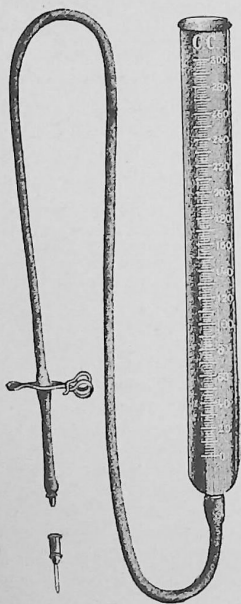


FIG. 6.<sup>a</sup>

Aparato de GRAWITZ, para extraer cantidades determinadas (volúmenes conocidos) de la sangre venosa.

para no causar una extravasación de sangre en los tejidos, que aun cuando no acarrea consecuencias de ningún género, suele constituir un incidente desagradable para los enfermos. La aguja con que hemos penetrado en la vena puede estar fijada

al cuerpo de una jeringa (previamente esterilizada) de 5, ó mejor de 10 centímetros cúbicos; en este caso la sangre sale ejerciendo ligera aspiración con el émbolo de la jeringa; se recoge en la cantidad exacta que se requiere y no ocasiona impresión alguna en los enfermos porque no mancha. Sin embargo, puede también dejársela salir directamente desde la aguja y recogerla en el tubo esterilizado preparado al efecto.

Extraída la cantidad necesaria de sangre, se saca rápidamente la aguja de la vena, después de haber aflojado la compresión del territorio venoso, y se lava la pequeña herida con alcohol acético, ejerciendo ligera compresión o masaje local. Por lo general, no es preciso aplicar ni colodión ni tafetán. La sangre recogida (5 ó 10 ó más centímetros cúbicos) se deja coagular (preferiblemente a 37°) para obtener el suero; o bien, cuando hay mucha prisa o cuando se quieren utilizar los glóbulos, se desfibrina con un agitador o con bolas de cristal esterilizadas.

Para extraer sangre, se aconseja también el empleo de ventosas escarificadas. No creemos que este procedimiento pueda preferirse nunca—exceptuados los casos de verdadera imposibilidad de penetrar en la vena—al que acabamos de indicar.

Para algunas investigaciones o para fines terapéuticos conviene impedir la coagulación de la sangre. Esto se logra recibéndola en envases parafinados (cuidadosamente embadurnados al interior con una capa de parafina), o bien empleando sustancias anticoagulantes, como el citrato sódico (2 por 100), el oxalato de cal o mejor el oxalato de amonio (0,01 del oxala-

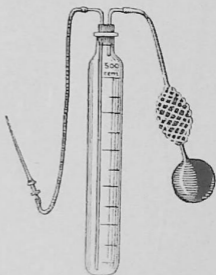


FIG. 7.°

Recipiente graduado para recoger sangre venosa, con aspirador.

to en polvo, para 10 c. c. de sangre) o el extracto de cabezas de sanguijuelas (*Hirudina*).

Para las pesquisas serológicas evítese cuidadosamente la acción hemolizante del agua destilada, o de eventuales contaminaciones bactericas, etc., en los envases en que se recoge la sangre, que deben ser siempre *estériles*.

Para las investigaciones del índice opsonico se emplean los tubos capilares de WRIGHT y las pequeñas ampollas de vidrio, con extremidad afilada, con las cuales directamente se hace la punción en el borde ungueal de un dedo y se aspira la sangre (1).

De la punción esplénica para el examen de la pulpa del bazo hablaremos brevemente más adelante.

**B. Caracteres macroscópicos.**—Son muy limitados, y de escaso rendimiento para el diagnóstico. El *color* puede orientar acerca del grado de anemia, sólo cuando se trata de empobrecimiento muy acentuado en hemoglobina. La sangre asfíctica es muy oscura, con aspecto de laca morada. Los *retardos considerables en la formación del coágulo*, a veces acompañados por hemorragias persistentes en las pequeñas heridas, coinciden con estados hemofílicos y con las graves toxihemias caquéticas. La *irretractilidad del coágulo* (que normalmente es retráctil), sin constituir un síntoma típico de determinadas alteraciones de la sangre, es constante en las llamadas anemias plasmáticas de ROBIN, en las púrpuras, en la *enfermedad de WERLHOF*; frecuente en la anemia perniciosa progresiva.

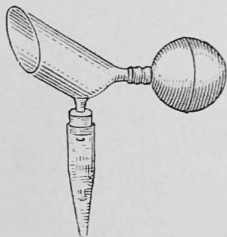


FIG. 8.<sup>o</sup>

Aparato para recoger sangre por medio de la ventosa escarificada.

(1) Véase V. GIMENO: «Método opsonico y vacunoterapia de Wright». Madrid, 1914.

Finalmente, un coágulo constituido en su porción superior por una masa grisácea, blanquecina, separada de la masa roja, es característico de las leucemias generalmente avanzadas.

### C. Variaciones cuantitativas de la sangre y de su contenido celular.

a) **Masa total de la sangre.**—Corresponde aproximadamente a  $\frac{1}{17} - \frac{1}{15}$  del peso del cuerpo (1), en condiciones nor-

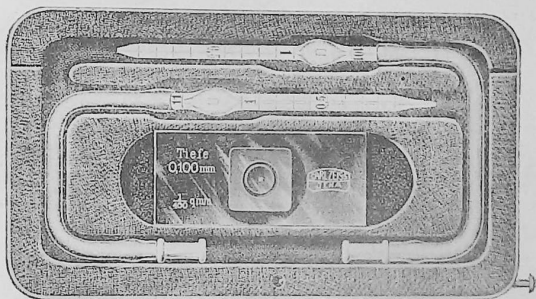


FIG. 9.º

Cuentaglóbulos de THOMA-ZEISS.

males. Existen *oligohemias* congénitas, ya descritas por VIRCHOW, en organismos hipoplásticos en general, con lesiones anatomopatológicas peculiares de los grandes vasos («*aortis chlorotica*» de VIRCHOW). Son quizá los únicos casos (exceptuados los estados hemorrágicos agudos o subagudos) en que se puede apreciar una considerable disminución de la masa de sangre ( $\frac{1}{19} - \frac{1}{17}$  del peso del cuerpo).

(1) Por lo general, se encuentran en los Tratados cifras más bajas, determinadas con los antiguos métodos de WELCKER, VALENTIN, VIERORDT, etc. Véase el interesante trabajo de L. CARDENAL: *Revista clinica de Madrid* 15 enero 1915.

Sin embargo, en los obesos (focos, no polisárcicos) la cantidad de sangre total es también menor de la que correspondería al peso del cuerpo; por lo general, supera sólo ligeramente el límite correspondiente al peso de su cuerpo, disminuído del exceso de grasa (CARDENAL).

Los procedimientos más sencillos para determinar, con suficiente aproximación, la masa total de la sangre, son los que se fundan en el principio de la *dilución* de la sangre por medio de un volumen exactamente conocido de líquido, inyectado o ingerido, determinando antes y después de la dilución el número de glóbulos rojos en la unidad de volumen con uno de los procedimientos de hematimetría

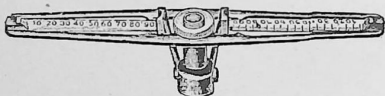


FIG. 10.

Hematocrito de DALAND (aplicable a la centrifuga).

que se estudian más adelante. Ya VALENTÍN (1866), COHNSTEIN y ZUNTZ (1888) y otros habían empleado este método, recientemente estudiado y modificado con criterio clínico por CARDENAL, quien mide las variaciones de la dilución de la masa hemática por medios colorimétricos (hemoglobínómetros) en lugar de hematimétricos.

Resultados más exactos proporcionan el método de KOTTMANN fundado en el empleo de un *hematocrito de precisión* (1), el método colorimétrico de PLESCH (2) que exige un aparato especial, el *chromofotómetro* de PLESCH; los métodos gasimétricos (determinación de CO) de GREHANT y QUINQUAUD, de HALDANE-SMITH, de ZUNTZ-PLESCH, etc., o el procedimiento pletismográfico de MORAWITZ. Interesante y práctico es el método de la antitoxina según BEHRING (determinación del contenido en unidades de antitoxina tetánica en la masa de la sangre).

(1) KOTTMANN: «Ueber die Bestimmung der Blutmenge beim Menschen und Tier unter Anwendung eines neuen Präzisions hämatokriten.» (*Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmakol.*, 54, 1906.)

(2) PLESCH: «Chromophotometer, ein neuer Apparat zur Bestimmung der Konzentrat. von Farblösungen, besonders zur Feststellung der Hämoglobinkonzentration und der Menge des Blutes beim Lebenden.» (*Zeitschr. f. Klin. Med.* 63, 1907.)

b) **Proporción entre el plasma y los elementos celulares de la sangre.**—Recogidos 10 c. c. de sangre; desfibrinada esta sangre con un agitador, se somete a centrifugación durante diez minutos en un tubo calibrado con divisiones de décimas de centímetro cúbico. Los glóbulos rojos y leucocitos se acumulan en el fondo del tubo; su volumen, en comparación con el volumen total de la sangre, suele ser de 45 a 55 por 100. Altera-

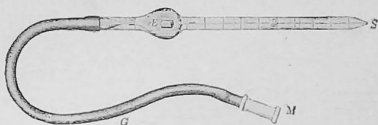


FIG. 11.

Pipeta graduada, especial para hemáties, del cuentaglóbulo de THOMA.

ciones considerables (disminución) se observan en las hipoglobulias, en las anemias graves; en cambio los procesos morbosos, acompañados por grandes pérdidas de líquidos (sudores profusos, poliuria, etc.), pueden aumentar la cifra proporcional del sedimento así obtenido.

La sedimentación espontánea según el método de BIERNACKI, adoptado por GRAWITZ y otros (en copa cónica, muy afilada, graduada) debe hacerse, de preferencia, con sangre no desfibrinada, impidiendo la coagulación por medio del oxalato de amonio, o de sodio. La centrifugación en tubos calibrados especiales, llamados *Hematocritos*, como el de HEDIN y DALAND, de VON KOEPPE, de KOTTMANN, proporciona resultados de mayor exactitud, pero no es indispensable para finalidades clínicas. Los métodos indirectos, como el *refractométrico* de KORANYI y BENCE o el *viscosimétrico* de VON ULMER, ALDER, etc., no proporcionan datos muy distintos de los que se logran con los más sencillos, ya indicados.

La rapidez mayor o menor de la sedimentación de los hemáties en soluciones citratadas puede ofrecer cierto interés diagnóstico, como han demostrado los trabajos de FAHRAENS (ma-

yor rapidez en la mujer embarazada) y de PLAUT (mayor rapidez en ciertos estados mentales y en particular en la neurosífilis) (1).

c) **Cuenta de los glóbulos rojos.**—El recuento de los glóbulos rojos y blancos de la sangre es de gran interés diagnóstico y pronóstico. Se lleva a cabo con aparatos especiales (*cuenta-glóbulos*), todos ellos fundados en el mismo principio, a saber: dilución de la sangre para separar y aislar los elementos morfológicos y determinación del número de estos últimos en un

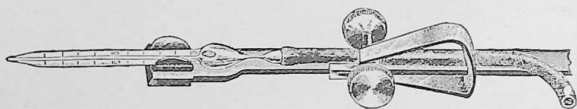


FIG. 12.

Perfeccionamiento para la aspiración de la sangre en la pipeta de THOMA.  
(Pipeta de precisión de WIECK.)

volumen determinado de la sangre diluida (*cuentaglóbulo*s o *hematímetros* o mejor *hemocitómetros* de HAYEM, de MALASSEZ, de DURHAM, de BIZZOZERO, de ALFEROW, etc.). El más conocido y práctico es el de THOMA-ZEISS; la modificación más reciente es la de BURKER.

El *cuentaglóbulo*s de THOMA-ZEISS (fig. 9.<sup>a</sup>) consta de una pipeta capilar, graduada con los signos : 0,5 y 1, con una ampolla calibrada en su parte superior. En la ampolla hay encerrado un pequeño agitador o bolita de cristal (fig. 11). Se aspira la sangre (¡del dedo!) hasta el signo 1 ó el 0,5, cuidando de que la columna no ofrezca interrupciones ni contenga burbujas de aire. Luego se limpia la punta de la pipeta, para que la sangre que ha quedado adherida externamente no altere la proporción exacta de la dilución. Finalmente, se aspira, con

(1) F. PLAUT: «Untersuch. über die Senkungsgeschw. d. Blutkörp. im Zitratblut bei Nerven und Geisteskrank.» (*Münch. Med. Wöchenschr.*, 1920, n.º 10, pág. 279.)

rapidez, el líquido destinado a diluir la sangre, hasta que se llene del todo la ampolla (una rayita indica el límite superior), y se agita. El líquido que se emplea comúnmente para esta pequeña operación es el suero fisiológico, o mejor dicho, la *solución isotónica* (NaCl al 0,80 por 100), esterilizada. No sabemos por qué se insiste en los Tratados (BEZANÇON y LABBÉ, GRAWITZ, etc.) en sugerir el empleo de otras soluciones especiales (líquido de TOISSON, de PACINI, de HAYEM), que contienen pequeñas cantidades de sublimado, de glicerina, etcétera, y que resultan de todo punto innecesarias cuando la cuenta se hace pronto y no hay que trasladar lejos la mezcla de sangre; cosa que además hay que evitar siempre y a toda costa, practicando desde luego el recuento inmediatamente después de haber recogido la

sangre. La dilución de sangre será al 1 : 100 si hemos aspirado en la pipeta capilar hasta el signo 1; será al 1 : 200 si hemos aspirado hasta 0,5. Una gota de esta mezcla se coloca ahora sobre el fondo de la cámara micrométrica que constituye la parte más importante del cuentaglobulos de THOMA-ZEISS, y que lleva una finísima cuadrícula (20 cuadrados por lado, en 1 mm<sup>2</sup>) (véase fig. 14). La cámara se cubre entonces con el cubreobjetos adecuado, que por los bordes prominentes de la cámara sobre el fondo de la cuadrícula, mantiene una altura de  $\frac{1}{10}$  de mm. De esta suerte, cada cuadrado pe-

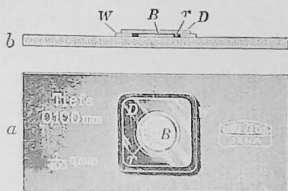


FIG. 13.

*Cámara del cuentaglobulos de THOMA: b, portaobjeto; W, rodillo de sostén para el cubreobjeto; B, disco central de cristal, que limita el espesor de la cámara, y que lleva la cuadrícula; r, espacio circular que separa el disco central del rodillo; D, cubreobjetos. La gotita de sangre diluida debe ocupar solamente el espacio entre B y D.*

La dilución de sangre será al 1 : 100 si hemos aspirado en la pipeta capilar hasta el signo 1; será al 1 : 200 si hemos aspirado hasta 0,5. Una gota de esta mezcla se coloca ahora sobre el fondo de la cámara micrométrica que constituye la parte más importante del cuentaglobulos de THOMA-ZEISS, y que lleva una finísima cuadrícula (20 cuadrados por lado, en 1 mm<sup>2</sup>) (véase fig. 14). La cámara se cubre entonces con el cubreobjetos adecuado, que por los bordes prominentes de la cámara sobre el fondo de la cuadrícula, mantiene una altura de  $\frac{1}{10}$  de mm. De esta suerte, cada cuadrado pe-

queño, de  $\frac{1}{20}$  de milímetro de lado, corresponde a  $\frac{1}{400}$  de  $\text{mm}^2$ ; y el volumen de la dilución de sangre, que está delimitado por las paredes virtuales del cubo que tiene ese cuadrado por base, será exactamente de  $\frac{1}{4.000}$  de  $\text{mm}^3$ . Con un sistema óptico de poco aumento (250-350 diámetros) se cuen-

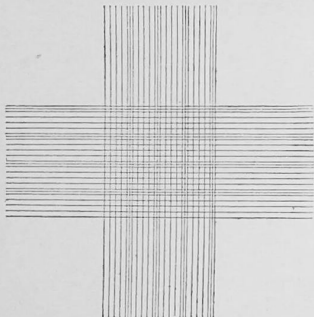


FIG. 14.

Cuadrícula del cuentaglóbulos de THOMA.

tan los hematíes que corresponden a una serie de cuadrados. Pongamos que en 40 cuadrados hayamos encontrado 322 hematíes. Tendremos, pues, un término medio de  $\frac{322 \text{ hematíes}}{40 \text{ cuadrados}} = 8,05$  hematíes por cuadrado. Si habíamos diluido la sangre al 1 : 100, tendremos:

$$8,05 \times 100 \times 4.000 = 3.220.000$$

hematíes por milímetro cúbico.

BÜRKER coloca el cubreobjetos sobre el porta antes de colocar la gota de emulsión de glóbulos, y luego llena la cámara de este líquido, por capilaridad. Cree obtener así una distri-

bución más perfecta de los glóbulos, evitando, como pasa en las cámaras antiguas, que en el tiempo que media entre la colocación de la gota y la del cubreobjetos precipiten los hematíes, y luego queden amontonados entre las líneas del retículo, dando un número más elevado del que en realidad le corresponde. Varía también la distribución del retículo; en él hay dos clases de cuadrados: unos pequeños, de  $\frac{1}{400}$  de  $\text{mm}^2$ , y otros grandes, de  $\frac{1}{25}$  de  $\text{mm}^2$ . Los primeros, en tal caso, se emplean para la cuenta de hematíes, usando una dilución al  $\frac{1}{200}$ ; los segundos, para leucocitos, valiéndose de una dilución al  $\frac{1}{10}$ . Por último, BÜRKER emplea pipetas distintas: una grande, que en el caso de los hematíes tiene un volumen de  $4,975 \text{ mm}^3$ , que le sirve para medir el suero fisiológico, y otra pequeña de  $25 \text{ mm}^3$ , con que extrae la sangre; mezclando el contenido de ambas en un recipiente adecuado, que acompaña a las pipetas, tiene una dilución de hematíes al  $\frac{1}{200}$ , que luego, bien emulsionada, puede trasladar a la cámara por medio de una pipeta capilar. De esta manera se logra conservar la dilución durante mucho tiempo y trasladarla, sin los cuidados que hay que emplear para hacerlo, con las pipetas comunes. Las operaciones aritméticas son exactamente iguales que en el cuentaglóbulo de THOMA-ZEISS, en los hematíes; pues las divisiones tienen el mismo valor.

En los leucocitos cada división corresponde a una capacidad de  $\frac{1}{250}$  de  $\text{mm}^3$ .

v. DOMARUS insiste largamente, en su reciente Tratado de investigaciones hematológicas, acerca de los errores considerables a que dan lugar las pipetas cuentaglóbulo mal calibradas o erróneamente construídas. La determinación exacta de la capacidad del tubo capilar y sobre todo de la ampolla que ha de contener el centímetro cúbico de la mezcla de sangre y de solución isotónica para su dilución,

es imprescindible condición para un buen funcionamiento del aparato. Se han ideado pipetas especiales (MAY, GALLI, HIRSCHFELD, etc.) de precisión, para que la mezcla de sangre y de solución isotónica se haga en modo perfecto y con volúmenes absolutamente exactos. Las más sencillas son quizá las de PAPPENHEIM y de ROERDANSZ.

BRÜNINGS, a consecuencia de un examen crítico de los resultados proporcionados por el hemocitómetro de THOMA, propuso en 1903

un nuevo aparato cuenta-glóbulos. SAHLI perfeccionó el antiguo procedimiento de HAYEM simplificando el recuento por medio de tablas que dan ya resuelta, según el hallazgo, la cifra de los hematíes contenidos en un milimetro cúbico de sangre.

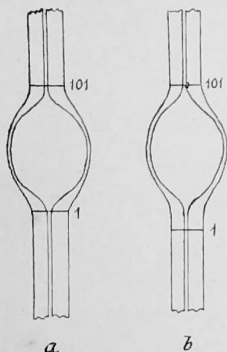


FIG. 15.

- a. Ampolla bien construida.  
b. Ampolla erróneamente construida.

La sangre normal contiene aproximadamente 5.000.000 de glóbulos rojos por milimetro cúbico. Sin embargo, en Madrid y en localidades situadas a más de 500 metros sobre el nivel del mar, esta cifra media suele ser algo más elevada (aproximadamente 5.250.000, hasta 5.500.000), según hemos comprobado personalmente en numerosas observaciones. Esto depende, probablemente, de la altitud sobre el

nivel del mar, que determina variaciones (disminución) de la ensión del oxígeno atmosférico y por un mecanismo de compensación, aumento del campo respiratorio globular (VIAULT).

Llámase *hiperglobulia* (*poliglobulia*, *policitemia*) el aumento anormal del número de glóbulos rojos. Trátase de *hiperglobulia relativa* cuando la concentración del plasma (por diarreas, sudores, poliuria, etc.), hace aparecer en aumento la cifra globular. Las *hiperglobulias absolutas* dependen, o bien de una activa eritropoyesis o bien de una disminución de las funciones hemocateréticas (funciones de eliminación de los he-

maties gastados, viejos). (Véase más adelante: *enfermedad de VAQUEZ*.)

*Hipoglobulia (oligocitemia; ¡no oligoemia!)* es, en cambio, la disminución más o menos acentuada del número de hema-

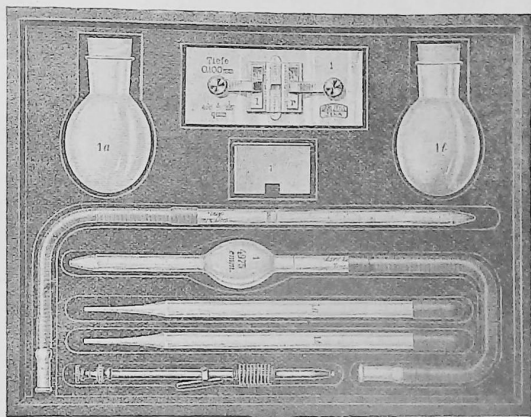


FIG. 16.

Aparato cuentaglóbulos de BURKER (ZEISS).

ties en la unidad de volumen de la sangre. Las cifras más bajas se encuentran quizá en la *enfermedad de BIERMER (anemia perniciosa progresiva)*.

HAYEM cita un caso con 292.000 hematias; la cifra más baja es, al parecer, la de un enfermo de QUINCKE del año 1877 (143.000 hematias). Cifras que superan en poco el millón no son raras en enfermedades parasitarias y en infecciones crónicas en periodo caquéctico. Nosotros hemos visto un caso de tripanosomiasis humana (*enfermedad del sueño*), con 1.237.200 he-

maties por milímetro cúbico (1). El caso de cifra más baja de hematíes visto personalmente por nosotros y por nuestro colaborador DE BUEN ha sido el de un palúdico procedente de la isla de Fernando Póo, llamado Isidoro López, que se presentó en nuestra consulta (1916) en estado de extrema demacración, incapacidad casi absoluta de ejercitar la menor actividad muscular, subictérico y con constantes lipotimias. Tenía 320.000

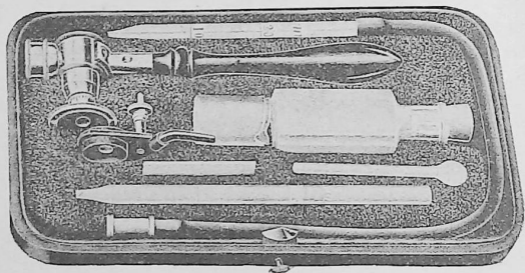


FIG. 17.

Cromocitómetro de BIZZOZERO.

hematíes por milímetro cúbico. Tratábase de una forma grave y crónica de infección por *Laverania malariae* (*Plasmodium praecox*). En un periodo de tres meses, este enfermo, con un tratamiento adecuado e intenso, se restableció por completo, alcanzando en pocas semanas 3.000.000 de hematíes. Fué un caso realmente sorprendente y de gran enseñanza para el pronóstico de las oligocitemias.

A veces se hallan cifras muy bajas, alarmantes, de hematíes, en estados anémicos, ligados sencillamente con repetidas hemorragias ocultas o descuidadas (hemorroides, úlcera gás-

(1) Véase: «Informe de la Comisión del Instituto Nacional de Higiene de Alfonso XIII», enviada a las posesiones españolas del Golfo de Guinea. Edic. oficial, 1911, pág. 126, enfermo núm. 185.

trica). GRAWITZ describe un caso de úlcera gástrica con 400.000 hematias por milímetro cúbico.

Conviene llamar la atención acerca de un punto que ha ocasionado numerosas controversias: me refiero al criterio que se ha de adoptar en el recuento de los glóbulos rojos, para incluir o no *los restos globulares*, los *microcitos* (véase más adelante) en la cifra de los hematias. Particularmente en el diagnóstico de las anemias perniciosas progresivas, para la determinación del *valor globular*, este criterio adquiere importancia. Nosotros creemos que se deben calcular esos restos globulares en el recuento, porque todos ellos encierran cantidades proporcionales de hemoglobina; pero se deben calcular como fracciones de la unidad-hematie, conforme a su

tamaño, teniéndolas en cuenta en el cálculo de la cifra global.

d) **Cantidad de hemoglobina.—Valor globular.**—La disminución total de la hemoglobina en la sangre, independientemente del número de hematias, se llama *oligocromoemia*. Gran importancia ha adquirido en estos últimos años la relación entre la cantidad de hemoglobina (Hb) y el número de hematias; esto es, el contenido de cada hematie en Hb, o *valor globular*.

La determinación de la cantidad de Hb en la sangre se obtiene: ya por métodos *chromométricos* (comparación con testigos normales o con soluciones artificiales que reproducen exactamente el color de la sangre normal); ya por procedimientos *espectroscópicos*; ya, finalmente, por métodos *ferrométricos*. Estos últimos (método de LAPICQUE; ferrometro de LIMBECK-JOLLES) no pueden aconsejarse para investigaciones clínicas.

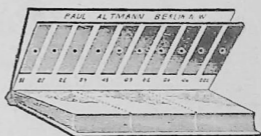


FIG. 18.

Hemocromómetro sencillo de TALLQVIST. (Se determina el contenido de Hb comparando el tono de color de la mancha que se forma dejando empapar con unas gotas de sangre uno de los papeles *ad hoc* del hemocromómetro, y el tono de color correspondiente en la escala graduada que los acompaña.)

El *hematoespectroscopio* de HÉNOCQUE es un pequeño instrumento realmente práctico, a pesar de los posibles errores subjetivos de interpretación; trátase, en efecto, de apreciar en qué punto de un prisma capilar lleno de sangre y graduado (escala de HÉNOCQUE) aparecen en el espectroscopio las dos bandas de absorción de la hemoglobina, entre las líneas E y D de FRAUENHOFER, y aparecen precisamente como iguales en su amplitud. En ese punto el contenido de Hb es igual a la unidad, o, si se prefiere, igual a 100 (sangre normal).

Comúnmente se emplean los métodos colorimétricos: el *cromómetro* de HAYEM, el *hemocromómetro* de MALASSEZ, el *hemómetro* de

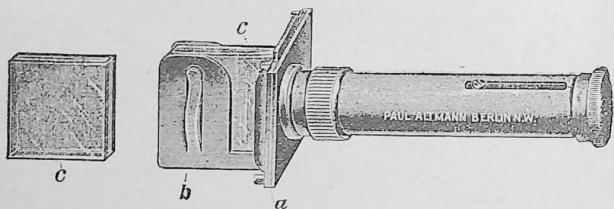


FIG. 19.

Hematoespectroscopio de HÉNOCQUE.

TALLQVIST (fig. 18), el *hemoglobínómetro* de FLEISCHL-MIESCHER (figura 20), el de GOWERS (fig. 21) o de HALDANE, o el de SAHLI (fig. 22). Todos ellos se fundan en el mismo principio ya indicado. Muy práctico, aunque las cifras estén sujetas a algunos errores, es el pequeño aparato de GOWERS modificado por SAHLI, que consta de un tubo cerrado (tubo-testigo) con una solución testigo de hematina clorhídrica en agua, y de otro tubo graduado (véase fig. 22), destinado a la dilución de la sangre en que se ha de determinar la Hb. Esta sangre-problema se aspira con una pipeta graduada, calibrada, de  $20 \text{ mm}^3$  de capacidad, mezclándola con una solución  $\frac{1}{10}$  normal de ácido clorhídrico, de modo que se obtenga también una transformación de la hemoglobina en hematina clorhídrica, con objeto de alcanzar idénticos tonos de color con el tubo testigo; se añade luego agua hasta lograr una coincidencia de intensidad de la coloración del líquido en los dos tubos. Se lee directamente, en la escala grabada en el tubo,

el contenido (por 100) de Hb (1). Valores más exactos se obtienen con el aparato de GRÜTZNER, con el colorímetro de HOPPE-SEYLER o de GIACOSA, y quizá también con el hemocolorímetro de AUTENRIETH-KÖNIGSBERGER (V. fig. 23).

La espectrofotometría (espectrofotómetro de HÜFNER, de KÖNIG-

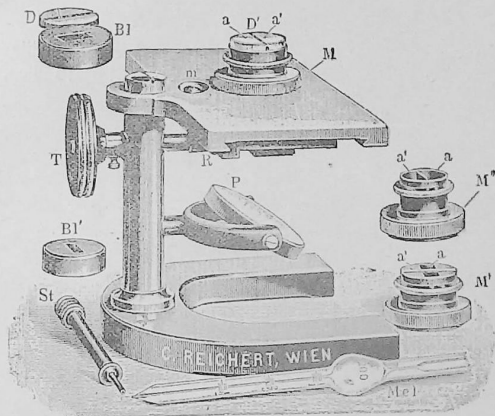


FIG. 20.

Hemoglobinómetro de FLEISCHL-MIESCHER,

MARTENS, etc.) proporciona desde luego resultados hemoglobinimétricos exactos.

La sangre normal contiene, en término medio, el 14 por 100 de su peso en Hb. Convencionalmente se dice que esta es la unidad en Hb, y se designa con 100. Si tomamos como unidad

(1) Para detalles, véase SAHL: «Tratado práctico de los métodos de exploración clínica», traducido al castellano por L. CARDENAL. Barcelona, 1911.—W. W. PALMER: «The colorimetric determination of Hemoglobin» (*The Journal of Biologic Chemistry*, vol. XXXIII, n.º 1, Marzo 1918).—D. D. VAN SLYKE: «Gasometric determination of the oxygen and hemoglobin of blood» (idem id., mismo número).

de hematíes de la sangre humana la cifra normal media, que es de 5.000.000 por milímetro cúbico, y la indicamos también con la cifra 100, podremos establecer la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{Hb (14 por 100)}}{\text{Hematíes (5.000.000)}} = \frac{100}{100} = 1.$$

Se obtiene así el *valor hemoglobínico globular* o sencillamente *valor globular*, que en este caso es igual a 1; indica,

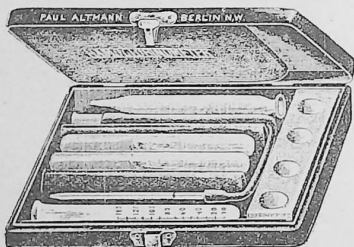


FIG. 21.

Hemoglobínómetro de GOWERS.

por tanto, que cada hematíe contiene la cantidad de Hb que le corresponde conforme al tipo de sangre normal adulta. Las variaciones de la cantidad de Hb son, en efecto, independientes, cuando menos en parte, y en algunas ocasiones, de las variaciones del número de glóbulos rojos. Cuando Hb y hematíes (H) disminuyen, por ejemplo, en la misma proporción, el *valor globular* continúa siendo igual a 1, como en el caso siguiente:

$$\frac{\text{Hb (7 por 100) (= 50)}}{\text{H (2.500.000) (= 50)}} = \frac{50}{50} = 1.$$

Mas cuando la Hb disminuye en proporción mucho más acentuada que los glóbulos, o los glóbulos permanecen nor-

males a pesar de la disminución de la Hb, el valor globular es inferior a la unidad. Por ejemplo:

$$\frac{\text{Hb (7 por 100) (= 50)}}{\text{H (4.250.000) (= 85)}} = \frac{50}{85} = 0,58.$$

Al contrario, cuando la hipoglobulia es considerable y la cantidad de Hb se mantiene relativamente elevada, el valor globular es superior a la unidad, como en el caso siguiente:

$$\frac{\text{Hb (11 por 100) (= 78)}}{\text{H (2.430.000) (= 48,6)}} = \frac{78}{48,6} = 1,60.$$

Conviene hacer notar que, para establecer estas ecuaciones, el valor de hemoglobina proporcional a 100 se obtiene directamente con los hemoglobinómetros comunes (exceptuando

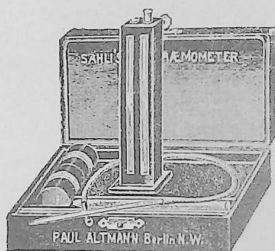


FIG. 22.

Hemoglobinómetro (hemómetro) de SALHI.

el hematoespectroscopio de HÉNOCQUE); mas, en cambio, hay que hacer una pequeña operación aritmética para determinar el valor de hematíes proporcional a 100. Por ejemplo: en el caso último, en que el cuentaglóbulos nos ha dado 2.430.000 hematíes por milímetro cuadrado, tendremos:

$$5.000.000 \text{ (cifra normal)} : 100 :: 2.430.000 : x ;$$

$$\text{esto es: } \frac{2.430.000 \times 100}{5.000.000} = 48,6.$$

Existen todos los grados intermedios; y aun en condiciones normales se observan variaciones del valor globular entre límites bastante extensos. Las anemias graves, con alteraciones hondas de la actividad formativa del tejido mieloide, como la anemia perniciosa progresiva, ofrecen casi constantemente un valor globular superior al normal, por la escasez extremada

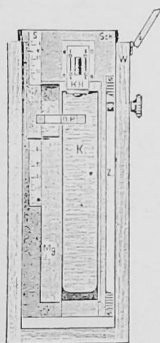


FIG. 23.

Hemocolorímetro  
de AUTENRIETH.

de los materiales celulares de la serie hemoglobínica, cuya deficiencia supera con mucho la insuficiencia de los materiales bioquímicos destinados a integrar la molécula del cromoproteído Hb y la misma capacidad de los protoplasmas eritroblásticos para la formación de la hemoglobina. Estas anemias se indican por lo general con el nombre de *anemias hipercrómicas*. No es raro encontrar, en las anemias de este tipo, cifras de hematies inferiores a los 2.000.000, con gran número de microcitos y detritus globulares; y, en cambio, un contenido hemoglobínico total que corresponde, por ejemplo, al 45, al 55, al 60 por 100 de los hemoglobímetros de FLEISHL o de GOWERS SAHLI (aproximadamente seis a ocho partes de Hb por 100 de sangre); de donde el valor globular resulta superior a la unidad. Existe, en cambio, un tipo de anemia — la *clorosis* — en que el valor globular suele ser casi siempre considerablemente inferior al normal.

e) **Determinación del número de leucocitos.**—La sangre normal del hombre adulto contiene aproximadamente 6.000 a 7.500 leucocitos por milímetro cúbico. La proporción entre leucocitos y hematies de la sangre periférica puede, por tanto, expresarse como:

$$\frac{7.000}{5.000.000} = \frac{7}{5.000} = \frac{1}{714}$$

Hay, pues, aproximadamente, un glóbulo blanco por 700 hematies. Durante la digestión, o mejor dicho, durante el periodo de asimilación y de acarreo de los materiales del quimo al torrente circulatorio, el número de leucocitos aumenta. Se dice entonces que hay una ligera *leucocitosis* (hasta 10.000 leucocitos y más por milímetro cúbico). Los aumentos considerables de la cifra de glóbulos blancos se designan con el nombre de *hiperleucocitosis*. Cuando esta cifra, en cambio, es inferior al normal, hay *leucopenia*. Estas designaciones se refieren a la variación de la totalidad de los leucocitos, prescindiendo de las distintas especies leucocitarias.

*El recuento de leucocitos* se lleva a cabo con los mismos procedimientos adoptados para la cuenta de hematies (por ejemplo, con el cuentaglóbulos de THOMA-ZEISS). En el cuentaglóbulos de THOMA-ZEISS hay una pipeta especial, con tubo capilar de mayor capacidad que el de la pipeta de los hematies, destinada a recoger la sangre para la cuenta de leucocitos (fig. 9.ª, pipeta próxima al portaobjetos). De la gota que se obtiene por punción de la yema del dedo, se aspira con esta pipeta una pequeña cantidad de sangre, hasta el límite marcado en la pipeta misma (raya I), y luego, rápidamente, se aspira el líquido destinado a la dilución hasta la raya II, llenando, por tanto, la ampolla; de lo cual resulta una dilución al  $\frac{1}{10}$  en lugar de al  $\frac{1}{100}$ , como en los hematies. Conviene emplear para ello un líquido capaz de disolver algo los glóbulos rojos, dejando, en cambio, íntegros los leucocitos, y si es posible poner de relieve estos últimos por medio de pequeñas cantidades de una solución colorante de los núcleos celulares. Para ello basta añadir al suero fisiológico (NaCl al 0,8 por 100) una pequeña cantidad de ácido acético y algunas gotas de una solución al 5 por 100 de violeta de genciana. Por ejemplo:

Suero fisiológico 8 por 1.000.....	50 c. c.
Acido acético puro.....	$\frac{1}{2}$ —
Violeta de genciana al 5 por 100	
en agua.....	$\frac{1}{2}$ — (o X gotas).

TÜRK emplea para el recuento de leucocitos el líquido siguiente:

Acido acético glacial.....	3	c. c.
Agua destilada.....	300	—
Solución al 1 por 100 de violeta de gen- ciana.....	2,5	—

Los leucocitos resisten bastante a las soluciones hipotónicas, y el prescindir de la solución fisiológica isotónica (8 por 1.000) tiene la ventaja de que se disuelven y eliminan del campo de observación a los glóbulos rojos.

Mezclada íntimamente la sangre, por agitación, con el líquido indicado, se procede al recuento sobre la cámara cuadrículada del cuentaglóbulo. Un sistema óptico de poco aumento (aproximadamente 300 diámetros) suele ser suficiente. Los leucocitos se cuentan con relación a cuadrados grandes (de 4 ó de 16 cuadrados pequeños) de la cuadrícula micrométrica. Si, por ejemplo, hemos encontrado, por término medio, 2 leucocitos por cada cuadrado de 4; a saber: 0,50 leucocitos por cada cuadrado pequeño, tendremos entonces:  $0,50 \times 10$  (dilución de la sangre en la pipeta)  $\times 4.000$  (puesto que la capacidad del espacio cúbico correspondiente a un cuadrado de base, en la cámara cuentaglóbulo, es igual a  $\frac{1}{4.000}$  de milímetro cúbico) = 20.000 leucocitos por milímetro cúbico.

Para facilitar el recuento, la cámara cuadrículada de THOMA ha sido modificada con arreglo a diferentes criterios, por TÜRK, ELZHOLZ, ZAPPERT, FRIEDLANDER, BREUER, DUNGER y otros. ELLERMANN-ERLANDSEN han ideado un aparato especial para la mezcla de sangre con solución acética para la cuenta de leucocitos. Algunos emplean también soluciones colorantes distintas, para la diferenciación de las especies leucocitarias, con objeto de practicar, en la misma cámara, el recuento de las varias formas de glóbulos blancos.

*Hiperleucocitosis.*—Una hiperleucocitosis acentuada raras veces conserva en sus proporciones normales las diferentes especies de leucocitos. Sabido es que en los procesos sépticos, con focos purulentos, por ejemplo, el aumento corre a cargo sobre todo de los polinucleares neutrófilos. Se dice entonces que hay *leucocitosis neutrófila*, o más rápidamente, *polinucleosis*, y precisamente *polinucleosis absoluta y relativa*,

porque los granulocitos neutrófilos (polinucleares) se hallan aumentados no solamente con relación a 100 leucocitos contados y estudiados en una preparación, sino en su número total, con relación a la cifra normal contenida en la unidad de volumen (un milímetro cúbico) de sangre normal. He aquí un ejemplo:

—Apendicitis aguda, con absceso peritiflítico: con el cuentaglbulos de THOMA-ZEISS se encuentran 32.250 leucocitos por milímetro cúbico; y con el examen microscópico de preparaciones teñidas con los métodos adecuados (véase más adelante), se ve que entre 100 leucocitos hay 87 polinucleares neutrófilos; por tanto, en el milímetro cúbico de sangre habrá  $(87 : 100 :: x : 32.250) = 28.057,5$  polinucleares. Mas como en la sangre normal hay, en término medio, de 70 a 73 polinucleares por 100 leucocitos, y por tanto, 5.000 a 5.500 polinucleares por milímetro cúbico (relativamente a 7.000 ó 7.500 leucocitos en conjunto), resulta en nuestro caso una polinucleosis absoluta  $(28.057 : 7.000 \text{ ó } 7.500)$ , y relativa  $(87 : 70 \text{ a } 73)$ .

Puede haber una *polinucleosis absoluta sin polinucleosis relativa*, y—con menor frecuencia—una *polinucleosis relativa, pero no absoluta*. He aquí los ejemplos correspondientes:

Tuberculosis pulmonar con fiebre de tipo séptico; el examen de sangre revela: 14.800 leucocitos por milímetro cúbico; 64 polinucleares por 100 leucocitos, esto es  $(64 : 100 :: x : 14.800) = 9.472$  polinucleares por milímetro cúbico (normalmente 4.500 a 5.500); hay, pues, un aumento claramente apreciable de los polinucleares en la masa total de la sangre; por tanto, diagnosticamos *polinucleosis absoluta*; pero en cambio no hay polinucleosis relativa, porque las formas mononucleadas (mononucleares grandes y linfocitos) se hallan aumentadas proporcionalmente más que los mismos polinucleares; y, en efecto, mientras en la sangre normal suele encontrarse, como se ha dicho, de 70 a 73 por 100 de polinucleares, en nuestro caso no se encuentran más que 64 por 100, habiendo aumentado los mononucleares desde la cifra media normal de 25 por 100 a la de 34. Este aumento de los mononucleares (de todas las formas) se indica con el nombre de *mononucleosis*; y en este caso especial diremos que hay *hiperleucocitosis con polinucleosis absoluta y mononucleosis absoluta y relativa*. Entre los leucocitos mononucleares, en este caso de que tratamos había una gran mayoría de linfocitos (32 por 100

linfocitos, 2 por 100 monocitos), podemos especificar más diciendo que se trataba de una *linfocitosis relativa y absoluta*. La intervención quirúrgica confirmó luego una lesión purulenta (estafilo-estreptocócica) de la articulación coxo-femoral.

La polinucleosis absoluta era la expresión hemática de esta fase aguda y séptica; mas la linfocitosis persistente, ligada con el fondo específico del proceso, impidió que se estableciese una polinucleosis relativa.

Un ejemplo inverso: en un viejo de setenta y nueve años con carcinoma gástrico, profundamente anémico (1.825.000 hematies por milímetro cúbico), se presentan ulceraciones de las piernas (varices), que supuran; y además forúnculos en varias partes del cuerpo. El examen de sangre revela: 4.300 leucocitos por milímetro cúbico; 81 por 100 de polinucleares neutrófilos. Existe, pues, una *polinucleosis relativa* (81 por 100, en lugar de 70 a 73, como en la sangre normal); probablemente debida al esfuerzo de movilización, por parte de órganos hematopoyéticos agotados, de los granulocitos destinados a contrarrestar el proceso séptico local; pero, en cambio, no hay polinucleosis absoluta; al contrario, la cifra de polinucleares neutrófilos en la unidad de volumen (un milímetro cúbico), y, por tanto, en la masa total de la sangre, es considerablemente inferior al normal ( $81 : 100 :: x : 4.300 = 3.483$  polinucleares por milímetro cúbico, en lugar de los 5.000 a 5.500 de la sangre normal). Hay, pues, *leucopenia total*, con ligera *polinucleosis relativa*, no absoluta.

Con los aparatos cuentaglóbulos no se determina más que el número global o de conjunto de los leucocitos. Para determinar las variaciones proporcionales de las distintas clases de leucocitos (*fórmula leucocitaria*) es menester apelar al examen microscópico de preparaciones teñidas, y hacer el recuento de un cierto número de leucocitos (por lo general 200 ó 300), en preparaciones distintas del mismo enfermo, y en campos muy diferentes, estableciendo con exactitud los caracteres morfológicos de cada uno de los glóbulos blancos para anotarlo, con los procedimientos prácticos que indicaremos más adelante.

Una moderada *hiperleucocitosis fisiológica* (BANTI), con variaciones muy poco acentuadas de la fórmula leucocitaria,

se aprecia durante la *digestión (leucocitosis digestiva)*, durante el embarazo (*leucocitosis gravídica*) y en los niños recién nacidos (1).

En los grandes traumatismos, hay siempre, desde las primeras horas, una hiperleucocitosis considerable (observaciones numerosas durante la guerra europea). Importa conocer la marcha de esta hiperleucocitosis, porque si hay predominio de los mononucleares el pronóstico se ensombrece; una franca polinucleosis es favorable (2).

*Hiperleucocitosis medicamentosas y experimentales* pueden determinarse por la introducción por vía parentérica (inyección hipodérmica) de muchas sustancias (caldo común, caldo glucosado, electroargol, y en general, metales coloidales, bacterioproteínas, emulsiones bacterias muertas o vacunas, nucleinas, salicilato sódico, alcohol, etc.), y aun por la ingestión de algunos medicamentos, particularmente los alcaloides. Los preparados yódicos, los medicamentos que contienen grasas emulsionadas, y particularmente el aceite de hígado de bacalao, determinan ligera hiperleucocitosis caracterizada por linfocitosis, o mejor dicho, por mononucleosis total, absoluta y relativa.

Las hiperleucocitosis en general se deben a la acción quimiotáctica de sustancias disueltas en el plasma, que llegan a la médula ósea y a los órganos leucopoyéticos en general, excitando en un primer período la maduración de células formadoras de leucocitos, y en un segundo período la hiperfunción del tejido leucopoyético. Cuando predominan estímulos quimiotácticos de naturaleza proteica, ya sean proteínas bac-

---

(1) Véase a este propósito: COURMONT et MONTAGARD: *Journal de Phys. et de Path. génér.*, 1900.—TAKASU: *Archiv. f. Kinderheilk.*, 1904, Bd. 39.—HIBBARD y WHITE: *Journal of experiment. Medic.*, 1898, III, núm. 6.—ROUX, LACROIX et BENOIT: *C. R. Soc. de Biolog.*, reunión de Marsella, 1903.—PITTALUGA: «La fórmula hematológica del recién nacido», 1905 (*La Medic. de los niños*, Barcelona).

(2) Véase BRODIN et SAINT GIRONS: *C. R. Soc. de Biologie*, París, 1918, 13 abril.—F. MAS Y MAGRO: «La fórmula leucocitaria y su valor clínico.» (Madrid, edit. Calleja, 1900. Un tomo de 240 páginas, con buena bibliografía.)

téricas, ya sean detritus celulares de células del propio organismo, productos de necrosis, materiales derivados de la desintegración de protoplasmas, o de la degeneración de tejidos por efectos tóxicos (quemaduras, etc.), ya sean toxinas o antígenos de constitución bioquímica principalmente albuminoidea, se movilizan sobre todo los leucocitos de la serie mieloide, esto es, en primer término los granulocitos adultos (polinucleares neutrófilos en primer lugar, y en pequeña parte polinucleares eosinófilos), capaces, como ya se ha dicho, de ejercer intensa actividad proteolítica por la acción de las proteasas y oxidasas que elaboran; luego los metamielocitos, mielocitos y aun a veces promielocitos y mieloblastos inmaduros, cuando el estímulo es excesivo y supera la capacidad formadora de la medula ósea.

El aumento del número de granulocitos *eosinófilos* (o polinucleares *acidófilos*, *oxífilos*) en la sangre periférica, se llama *eosinofilia hemática*. Existe una *eosinofilia local* por acumulo de leucocitos de este tipo en un tejido determinado o en un órgano; esta última es en gran parte de origen local (*eosinofilia histiógena*) y a veces tiene una expresión apenas apreciable en la fórmula leucocitaria y en la variación de la cifra total de leucocitos. La eosinofilia hemática puede ser también absoluta y relativa.

Trátase de una reacción leucocitaria en extremo interesante, ligada muchas veces con la presencia de antígenos parasitarios, y más generalmente con procesos de autólisis o de citólisis intensas y persistentes; no puede considerarse, por tanto, como una reacción leucocitaria específica en cuanto a la causa etiológica extrínseca al organismo (antígeno), pero sí en cuanto al proceso histopatológico fundamental que siempre la acompaña (lesiones de elementos celulares).

PETZETAKIS, que desde 1913 ha practicado una serie de investigaciones sobre los derrames pléuricos, ha comprobado que la eosinofilia pleural es relativamente frecuente, y que se observa como regla siempre que el derrame es aséptico, bien sea seroso, serofibri-

noso, puriforme o hemorrágico (1). Esto comprueba, como un nuevo e importante argumento, el mecanismo de producción de la eosinofilia por digestión de albúminas homólogas. En esos casos los elementos acidófilos (granulocitos eosinófilos) se forman, según PETZETAKIS, localmente, de donde la oportunidad de emplear el término: *eosinoplasia*, que distingue la eosinofilia histiógena local de la eosinofilia hemática y mielógena; siempre coexiste en algún momento, en un determinado periodo, una eosinofilia hemática, o mejor una hemoeosinoplasia, que no es tampoco mielógena, sino debida al paso de eosinófilos de formación local al torrente circulatorio. PETZETAKIS cree que la benignidad de estos derrames pléuricos debe buscarse en la ausencia o en la bacteriolisis precoz de los gérmenes bacterícos, y no en la eosinofilia, que sólo es exponente de la reacción local y quizá presupone la ausencia de microbios.

El calor seco provoca, al parecer, un aumento indirecto de la linfocitosis, por acción primitivamente destructiva, según las conclusiones de NAKAHARA (2), sobre las células linfoides y proliferación secundaria de los centros germinativos (ganglios linfáticos). Es probable que el clima tropical determine alteraciones de este mismo tipo, correspondientes a las experimentalmente estudiadas por MURPHY, STURM, NAKAHARA, etc. (3).

En uno de sus postreros trabajos (4) PAPPENHEIM examina la cuestión de si la linfocitosis es debida a una acción quimiotáctica no específica, es decir, a una irritación leucotáctica débil o crónica (las intensas y agudas atraerían a los leucocitos polinucleares) tal como pretenden algunos partidarios de la teoría unitaria del origen de los leucocitos, o si está producida por una acción específica linfotáctica, defendiendo este último criterio, ya que el primero llevaría a la absurda consecuencia de que los leucocitos más diferenciados tendrían una sensibilidad más grosera y embotada para las

(1) *Soc. Med. des Hôpit. de Paris*, 1918, mayo.—Véase también S. PISANI: «Sulla eosinofilia pléurica.» (*Haematologica*, 1921, II, 2, págs. 340-382)

(2) W. NAKAHARA: «The source of the lymphocytosis induced by means of heat.» (*The Journal of Experimental Medicine*, vol. XXIX, 1, enero 1919, pág. 17.)

(3) J. B. MURPHY and E. STURM: «Effect of dry heat on the blood count in animals.» (*Journ. of Experim. Med.*, enero 1919.)

(4) A. PAPPENHEIM: «Über lokale Leukozytose und ontohämopoetische Leukozytenbildung.» (*Folia Haematologica*, 1919, XXIII, Heft 4, pág. 171.)

acciones quimiotácticas, aparte de que existen linfocitosis agudas y polinucleosis crónicas. Una segunda parte del trabajo está dedicada a la linfocitosis y eosinofilia locales. PAPPENHEIM sostiene el origen histioide citoplástico, especialmente en lo que atañe a la linfocitosis, enfrente de la leucocitosis neutrófila local, de origen hemático.

Las pesquisas de LAEMPE y SAUPE (1), como las de KLIENEGER, BOKELMANN, NASSAU y otros, demuestran que el número de linfocitos en individuos sanos fué, durante la guerra, bastante superior a las cifras consideradas como normales, y al mismo tiempo, el número total de glóbulos blancos estaba también aumentado. Los autores han examinado detenidamente 50 casos, encontrando como cifras medias 9.329 leucocitos con 36,4 por 100 de linfocitos, hallando como máximas las cantidades de 16.167 leucocitos totales y 49,6 linfocitos por 100, respectivamente, si bien en algunos pocos las cifras fueron inferiores a la normal. La linfocitosis la creen debida, como piensan BOKELMANN y NASSAU, a los influjos del régimen alimenticio durante la guerra, rico en hidratos de carbono y pobre en proteínas, excluyendo la idea de KLIENEGER, que la atribuye a la vacunación antitífica. (Los autores no encontraron diferencia entre los casos vacunados y no vacunados.) LAEMPE y SAUPE fundan la hipótesis en los trabajos experimentales, que han demostrado que se produce linfocitosis durante la digestión de hidratos de carbono y de grasas.

Para BOKELMANN y NASSAU, la falta de grasas de la alimentación obliga al organismo a una transformación de aquéllos en éstas, proceso que estará ligado con el aumento de los linfocitos; tampoco excluyen la influencia del sistema nervioso, debida al estado de excitación provocado por los acontecimientos de la guerra.

Los grandes aumentos de la cifra de leucocitos, que alcanzan límites extraordinariamente elevados (hasta 500.000 por milímetro cúbico y en algunos casos hasta más de un millón) están siempre relacionados con hondas y definitivas modificaciones patológicas de la actividad leucopoyética de los tejidos mieloide y linfoide (*leucemias*).

*Leucopenia.*—El origen de la *leucopenia* es más complicado. Por lo general trátase de una leucopenia neutrófila, esto

---

(1) R. LAEMPE y E. SAUPE: "Das Blutbild beim Gesunden während des Krieges" (El cuadro hematológico de los individuos sanos durante la guerra.) (*Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1919, núm. 14, pág. 380.)

es, de una disminución más o menos considerable de los polinucleares neutrófilos, sin que se alteren las cifras normales de los linfocitos y de los mononucleares en general; es decir, que, por ejemplo, con cifras globales de 2.000 a 3.000 leucocitos por milímetro cúbico, y aun mucho menores, como las que se presentan en el kala-azar infantil, se encuentra del 40 al 60 por 100 de linfocitos o de mononucleares en general. DECAS-TELLO, HOFBAUER y otros piensan que estas leucopenias con linfocitosis relativa presuponen y hasta demuestran una integridad del sistema linfático; es decir, que en estos casos las glándulas linfáticas no participan del proceso morboso: la opinión de los dos autores citados no está, sin embargo, fundada en observaciones suficientemente numerosas.

La leucopenia, desde las clásicas observaciones de KELSCH, MARCHIAFAVA, BIGNAMI y BASTIANELLI, LAVERAN y otros (1), considerábase como característica del proceso malárico; mas los trabajos sucesivos de los autores americanos, de VINCENT, DIONISI, POECH, y de los mismos BIGNAMI y BASTIANELLI, han puesto de relieve un intenso brote de hiperleucocitosis (hasta 22.000 y 30.000 leucocitos por milímetro cúbico), en los momentos iniciales del ataque, con duración variable y con inversión de la fórmula leucocitaria propia del paludismo subagudo y crónico, puesto que en el momento accesional hay polinucleosis, que luego se trueca en una acentuada mononucleosis de grandes mononucleares (STEPHENS y CHRISTOPHERS, BIGNAMI, etc.), con una leucopenia total bastante considerable. Entre las grandes afecciones bactericas, se acompaña de leucopenia la fiebre tifoidea; y esta leucopenia se acentúa a partir del tercer septenario, disminuyendo progresivamente los polinucleares neutrófilos hasta establecerse una linfocitosis

---

(1) KELSCH: *Arch. de Phys. norm. et patholog.*, 1876, III, pág. 499.—G. BASTIANELLI: *Boll. R. Accad. Med.* Roma, 1892.—BILLINGS: *Bull. Johns Hosp.*, Baltimore U. S. A., 1895.—VINCENT: *Anns. Inst. Pasteur*, 1897.—DIONISI: *Il Policlínico*, Roma, 1901.—BILLET: XIII Cong. intern. Méd., Paris, 1 agosto 1900.—R. POECH: *Zeitschrift f. Hygiene*, 6 marzo 1903, pág. 563.

relativa, y a veces también absoluta, a partir del cuarto septenario (1). De ningún modo puede aceptarse en este caso la hipótesis de HOFBAUER y DECASTELLO, acerca de la integridad de los órganos linfoides; puesto que toda la red linfática de la submucosa intestinal, y particularmente los folículos y las placas de PEYER, participan activamente en la lucha contra la invasión del bacilo de EBERTH. Lo que pasa en estos casos es que se establece una diferencia de distribución de los leucocitos entre la circulación periférica y el territorio visceral, en el cual se acumulan en gran cantidad, determinándose la *leucopenia* de la sangre periférica; pero siempre con aumento relativo de aquellas formas leucocitarias que participan más activamente al proceso reactivo contra el agente patógeno.

Una leucopenia exclusiva de linfocitos (leucopenia linfática o *linfocitopenia*), es relativamente rara. BANTI refiere el caso de un viejo de setenta y un años, palúdico antiguo, con 10.290 leucocitos por milímetro cúbico, de los cuales solamente 1,6 por 100 eran linfocitos, esto es  $(1,6 : 100 :: x : 10.290) = 165$  linfocitos por milímetro cúbico, en lugar de la cifra normal, que por término medio es de 1.500 a 1.600 por milímetro cúbico.

Una destrucción exagerada de glóbulos blancos (*leucolisis* de LOEWIT; *leucocateresis* de BANTI) contribuye a veces en gran medida a determinar la leucopenia. En algunas formas de esplenomegalia con leucopenia, como en la enfermedad de BANTI, se dan probablemente procesos de esta naturaleza: el poder leucocaterético o leucolítico del bazo aumenta, y en el parénquima esplénico se verifican intensas destrucciones celulares a cargo de todas las formas leucocitarias. (En un caso de ASCOLI había menos de 1.000 leucocitos por milímetro cúbico).

La *fragilidad leucocitaria* puede determinarse con diferen-

---

(1) Véase NAEGEL: *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, Bd. 67, 1900.—KAST und GÜTIG: *ibidem*, 1904, Bd. 80, pág. 105.—DECASTELLO und HOFBAUER: *Zeitschrift. f. klin. Mediz.*, 1900, Bd. 34.—BOHLAND: *Centrbl. inn. Medz.*, 1899, pág. 409.

tes procedimientos, entre ellos el método descrito por MAURIAC y CABONAT (1), que consiste en observar directamente la destrucción de los leucocitos en una solución hipotónica. Se hace para ello una dilución de la sangre al 1 : 100 en solución citratada 2 por 100 hipotónica, y se examina en la cámara cuentaglóbulos. Los hematíes se destruyen rápidamente. Los leucocitos, más lentamente, se autolizan: el citoplasma se fragmenta, se rompe. Haciendo recuentos reiterados a distancia de dos, cinco, diez, quince minutos, se establece cuántos leucocitos, en cada observación, se hallaban autolizados respecto al número total de glóbulos blancos. La solución citratada debe contener, claro está, un poco de azul de metileno para la impregnación de los núcleos leucocitarios, con lo cual se hace mucho más evidente y fácil el recuento.

f) **Numeración de las plaquetas.**—La técnica para la cuenta del número de plaquetas contenidas en la unidad de volumen de sangre (un milímetro cúbico), no es fácil, y desde el punto de vista clínico, dado el escaso significado que por ahora podemos atribuir a estos elementos, debemos contentarnos con una valoración aproximada por medio del examen de preparaciones de sangre, frescas (LEVADITI, PUCHBERGER y otros), o teñidas (TURK). Los métodos de laboratorio se fundan en el empleo de soluciones que impiden o aminoran la aglutinación espontánea de las plaquetas, fenómeno que entorpece extraordinariamente el recuento. SAHLI emplea una solución de sulfato de magnesia al 14 por 100, con algunas gotas de violeta de metilo, y aspira la sangre evitando el contacto con el aire. AFANASSIEW prefiere la solución fisiológica de NaCl, a la cual añade 0,6 por 100 de peptona de WITTE y unas gotas de violeta de metilo. AYNAUD emplea una solución de citrato sódico al 2 por 100 (anticoagulante), para la recolección de la sangre, y luego una solución fisiológica

---

(1) P. MAURIAC et P. CABONAT: «Méthode pour l'étude de la fragilité leucocytaire.» (*C. R. Soc. Biol.*, Paris, 5 de abril 1919.)

citratada al 5 por 100 y formolada igualmente al 5 por 100 para la cuenta, que practica en el cuentagl6bulos de THOMA. El m6todo de FONIO, modificaci6n del de SAHLI, es quiz6 el m6s aconsejable. Consiste en recoger directamente la sangre en la soluci6n de sulfato de magnesia al 14 por 100, y luego extender preparaciones que se ti6nen con el Giemsa y en las cuales se establece con el examen microsc6pico (con el ocular microm6trico) la proporci6n entre plaquetas y hemat6es, habi6ndose practicado previamente la cuenta de gl6bulos rojos.

BRODIE y RUSSELL emplean para la numeraci6n de las plaquetas este liquido:

Glicerina.....	25	c. c.
Alcohol absoluto.....	12,5	—
Agua destilada.....	62,5	—
Oxalato am6nico.....	1	gr.
NaCl.....	1,5	—

Otros procedimientos aconsejan HELBER, VALLET, PRATT, etc. Los resultados suelen ser en extremo distantes los unos de los otros, entre 200.000 y 800.000 plaquetas por milimetro c6bico de sangre. Sin embargo, las cifras medias m6s constantes oscilan entre 185.000 y 280.000 (1).

#### D. Morfologia normal y patol6gica de la sangre.—

a) Examen microsc6pico directo, en fresco.—En todos los casos en que el examen microsc6pico puede llevarse a cabo inmediatamente en el mismo sitio en que se recoge la sangre del enfermo, debe practicarse el *examen directo, en fresco*. A veces se alcanzan con 6l, r6pidamente, datos de gran importancia; y de todos modos sirve para el cotejo y la interpretaci6n exacta de las im6genes que proporcionan las preparaciones fijadas y te6nidas, procedentes de la misma sangre.

Rec6jase cuidadosamente en el centro de la superficie bien

(1) V6ase un trabajo reciente de M. SCHENK (bajo la direcci6n de SAUERBRUCK): «Ein Verfahren zum Z6hlen der Blutpl6ttchen.» (*M6nch. Mediz. Wochenschr.*, 8 abril 1921, p6g. 427.)

limpia de un cubreobjetos, una gotita de sangre, y apóyese luego el cubre, con la gota hacia abajo, sobre un portaobjetos igualmente bien desgrasado (previamente lavado con alcohol y éter). Déjese extender la gota sin ejercer presión alguna, libremente. Conviene hacer dos o tres preparaciones con gotas de distinto tamaño, que den capas muy finas de sangre algunas de ellas, y otras más espesas. Estas últimas sirven para descubrir rápidamente la presencia eventual de pigmento melánico (paludismo); los hemoparásitos del plasma, que se agitan con movimientos activos, como los tripanosomas, los embriones de filarias; las alteraciones en la formación de la red de fibrina; las disposiciones anormales de los hematíes, como el llamado fenómeno de *autoaglutinación*, propio de algunas ictericias hemolíticas, de la enfermedad de WEIL, de algunos estados urémicos, y de la enfermedad del sueño; finalmente, la proporción aproximada de los leucocitos, que cuando son extraordinariamente abundantes, con este solo recurso permiten el diagnóstico *grosso modo* de una leucemia.

Datos más finos y exactos se obtienen con las preparaciones hechas con capas delgadas de sangre, que permiten ya en fresco la apreciación de muchos caracteres morfológicos de las células hemáticas; tales son las diferencias muy considerables del tamaño de los glóbulos rojos (*anisocitosis*), algunos de ellos grandes (8-15 micras de diámetro; *macroцитos* o *megaloцитos*); otros, pequeños, retraídos o fragmentados (*microцитos*), reducidos en parte a *detritus globulares* con restos de hemoglobina; deformaciones más o menos acentuadas del estroma de los hematíes (*poiquilocitosis*), que a veces pierden el aspecto bicóncavo, se hinchan, emiten expansiones filiformes, adquieren contorno dentellado, se aplanan en forma foliácea, se erizan de pequeñas protuberancias espinosas (hematíes *moruliformes* o *morulares*), se rompen o deshacen (*esquizocitos* o *esquistocitos* de EHRLICH). Algunas de estas lesiones globulares dependen seguramente de modificaciones físico-químicas del plasma (concentración molecular, etc.); por

ejemplo, el aspecto moruliforme, ligado en gran parte con la evaporación del preparado, etc.

En preparaciones frescas, y empleando una platina calentadora, pueden estudiarse igualmente los *movimientos amiboideos de los leucocitos*, a los cuales algunos autores, particularmente en estos últimos tiempos BRUGSCH y SCHILLINGS, han atribuido gran importancia como determinantes de los cambios nucleares, sobre todo en los granulocitos polinucleares neutrófilos.

b) **Coloraciones vitales.**—Se llaman coloraciones vitales las que se obtienen poniendo en contacto los materiales colorantes, *muy diluidos*, directamente con las células vivas; por tanto, en este caso, mezclando el colorante con la gota de sangre entre cubre y portaobjetos.

Empléansê, principalmente: el brillant-kresylblau, el rojo neutro, el azul de toluidina, y para la demostración de las gotas de grasa en los citoplasmas de los leucocitos, el sudán III. Conviene adoptar el procedimiento de PAPPENHEIM y NAKASISKI, que consiste en extender sobre el portaobjetos, bien limpio y calentado sobre una platina de MALASSEZ, una capa delgada de una solución alcohólica del colorante (por ejemplo: brillant-kresylblau, centigramos 2; sudán III, centigramos 4; alcohol absoluto, completamente anhidro, 20 gramos); rápidamente se evapora el alcohol, dejando el portaobjetos nuevamente durante algunos segundos sobre la platina calentadora, y de esta suerte queda una capa finísima de polvo de substancia colorante, encima de la cual se deja caer la gota de sangre, que se cubre con el cubreobjetos. Dejando luego actuar durante algunos minutos, la substancia colorante se disuelve en el plasma y los materiales celulares se impregnan electivamente.

Con estos procedimientos se pone de relieve en particular la existencia en los glóbulos rojos de una *substancia granulo-filamentosa ortocromática* (es decir, que adquiere el mismo tono de color que el reactivo), de una *substancia granulosa metacromática* (es decir, de distinto tono que el reactivo colorante) y de las *granulaciones basófilas*. Estas granulaciones se observan con mayor precisión por medio de las preparaciones fijadas y teñidas con los métodos que se apuntarán más adelante; en cambio, la *substancia granulo-filamentosa ortocromática* o *substancia a* de CESARIS DEMEL, y la *substancia*

*metacromática b* de CESARIS DEMEL se demuestran en el estroma de los hematíes casi exclusivamente por los métodos de coloración vital. La primera corresponde a los materiales plasmáticos descritos por NEGRI en los hematíes jóvenes de los mamíferos y de los vertebrados en general (1); constituye, por tanto, como se desprende de los estudios de PAPPENHEIM, FERRATA, etc., un *signo de juventud del glóbulo rojo*. La segunda, o substancia metacromática, que con el brillant-kresylblau se tiñe en rojo violado, se encuentra muy raramente en glóbulos rojos normales, aparece en forma de dos o tres gránulos diplocócicos marginales o excéntricos, es igualmente de origen citoplásmico y no nuclear, y probablemente representa una *desviación de la maduración del normocito en cuanto a sus caracteres citoplásmicos*, coincidiendo su presencia en la sangre con la de normoblastos y, a veces, de megaloblastos (anemias perniciosas).

VASSALE ha descrito también hematíes colorables en fresco con el azul de toluidina (glóbulos de POGGI y de VASSALE; aparecen en las formas de anemia grave).

POGGI (2) descubrió en 1898 una forma de hematíes basiófilos demostrables por la coloración vital, empleando un método personal que consiste en dejar caer una gota de la sangre-problema en unos centímetros cúbicos de la mezcla colorante constituida por azul de metileno purísimo 0,50 gr. en 1000 c. c. de solución fisiológica de NaCl al 1 por 100. Se deja actuar unas horas y se centrifuga, o sencillamente se recoge del sedimento (depósito espontáneo), por medio de una pipeta muy fina la cantidad necesaria para hacer preparaciones entre cubre y portaobjetos. También se pueden hacer extensiones en seco sobre portaobjetos y montar en aceite de cedro previa desecación y deshidratación.

En los leucocitos, la coloración vital pone de relieve a veces, en condiciones patológicas, la presencia de granulaciones metacromáticas probablemente involutivas; algunos cuerpos encerrados en el citoplasma de linfocitos (*plasmomas*); las granulaciones de las células cebadas (*mastzellen* y *mastleucocitos*), que se tiñen metacromáticamente con la tionina o con el brillant-kresylblau, etc. Nada de importante se aprecia en la estructura nuclear con las coloraciones vitales.

(1) A. NEGRI: «Sulle sostanze colorabili col rosso neutro nelle emazie dei vertebrati». Mem. Istit. Lombardo di Scienze e Lett., 1902.

(2) Prof. CESARIS DEMEL: «Sulla reazione metacromatica degli eritrociti nello stato normale e nei vari stati patologici.» (*Lo Sperimentale*, año LX, n.º IV, julio-agosto 1906, pág. 520, con 1 lámina en colores.)

(2) Véase *Il Policlinico*, 1898, Sección med., pág. 49, fasc. 2-3.

c) **Resultado del estudio de preparaciones fijadas y teñidas.**—

Sólo con buenas preparaciones, teñidas con adecuados métodos de coloración se logra apreciar en sus finos detalles la estructura de los elementos morfológicos de la sangre. Para obtener buenas preparaciones son necesarias: 1.º, una extensión uniforme de la sangre, en capa muy delgada, sobre el cubreobjetos o el portaobjetos; 2.º, una rápida fijación, y 3.º, una coloración bien hecha. La primera de estas condiciones es fundamental, y a ella debemos conceder la mayor atención: preparaciones de sangre extendidas en capas espesas, con los hematíes amontonados, y los leucocitos encerrados entre los hematíes, no permitirán alcanzar ningún resultado útil.

*Extensión y fijación.*—La *extensión* debe hacerse con el borde de un cubreobjetos, arrastrando cuidadosamente la gotita de sangre sobre la superficie bien limpia de otro cubreobjetos, o mejor de un portaobjetos. Este último procedimiento, esto es, el empleo del portaobjetos para las preparaciones de sangre, ahorra tiempo y dinero, y es realmente aconsejable en la práctica diagnóstica. Conviene desecar o evaporar rápidamente al aire, agitándolas, las preparaciones, sin pasarlas a la llama, o pasándolas muy rápidamente sobre una llama de alcohol. Una verdadera *fijación* por el calor puede obtenerse dejando la preparación, apenas extendida la sangre, sobre una platina de MALASSEZ previamente calentada por medio de un mechero BUNSEN a 130 ó 140º. Entre las fijaciones con medios químicos es preferible la que se obtiene tratando las preparaciones durante tres a cuatro minutos con *alcohol metílico*; o bien con *alcohol etílico absoluto* (completamente anhidro), dejando actuar durante diez a quince minutos. Puede emplearse igualmente la mezcla de *alcohol* y *éter* en partes iguales (NIKIFOROFF), dejándola actuar cinco minutos. La fijación con vapores de *ácido ósmico* (solución al 1 por 100), o con mezclas que contengan ácido ósmico, se emplea con ventaja para estudios de citología, pero exige luego especiales cuidados en la aplicación de los métodos de

coloración. Para los fines diagnósticos la fijación con ácido ósmico es de todo punto innecesaria.

Los *métodos de coloración* en hematología, como en citología general, se fundan en las diversas afinidades de las sustancias protoplasmáticas y nucleares. No sabemos con exactitud si el mecanismo íntimo por el cual se manifiestan estas afinidades responde a fenómenos físicos (de adsorción, de imbibición o impregnación, de disolución) o bien a fenómenos químicos (reacciones o combinaciones químicas propiamente dichas). En términos generales, las sustancias plasmáticas consideradas *grosso modo*, en las células diferenciadas, maduras desde el punto de vista funcional, demuestran afinidades para los materiales colorantes *ácidos* (son, por tanto, sustancias *acidófilas* u *oxifilas*); en cambio, las sustancias nucleares se tiñen con los colorantes básicos (son, por tanto, *basiófilas*). Sin embargo, esta distinción es excesivamente esquemática, pues existen citoplasmas basiófilos, más intensamente basiófilos que el núcleo (*basiplastinas*), como ocurre en los linfocitos, y en los elementos celulares no diferenciados de los tejidos hematopoyéticos; existen granulaciones leucocitarias, con afinidades peculiares, ya *basófilas*, ya *acidófilas*, ya de otro tipo (*metacromáticas*); y se hallan por fin en los mismos núcleos sustancias más basiófilas que otras.

El verde de metilo es el colorante básico típico; tiñe electivamente, en verde, la *cromatina nuclear*; los demás materiales nucleares—las *paracromatinas*—que poseen menor afinidad específica, se tiñen, en presencia del verde de metilo, con otros colorantes básicos, por ejemplo, con la pironina, que los pone de relieve por el tono rojizo.

Con este procedimiento, que es la base del *método de PAPPENHEIM*, se pueden teñir los elementos linfoides en general, en los cuales se logra de esta suerte demostrar casi siempre: un núcleo rico en cromatina teñida en verde más o menos intenso (generalmente pálido) por el verde de metilo, con uno o más nucleolos o pequeñas masas de paracromatinas teñidas en rojo pálido por la

pironina, y, finalmente, un citoplasma, ya homogéneo, ya de estructura alveolar, teñido igualmente en rosa o rojo pálido por la pironina, con pequeñas vacuolas o reducidos espacios claros y gránulos incoloros, no teñidos ni por el verde de metilo ni por la pironina, y que en cambio se podrían poner de relieve por medio de materiales colorantes ácidos (*gránulos fuchinófilos* de ALTMANN-SCHRIDDE) o de combinaciones especiales entre ciertos colorantes ácidos y otros básicos, por ejemplo, entre la eosina (ácida) y el azul-azur de metileno (básicos).

Con el método de ROMANOWSKI y sus modificaciones (GIEMSA, LEISHMANN, JENNER, MARINO y otros: véase más adelante), se obtiene una coloración característica de los materiales cromatinicos (*cromatinas*) contenidos en la masa nuclear propiamente dicha, y también de otras sustancias, generalmente granulosas, presentes a veces en los citoplasmas, y que no son al parecer de origen cromático, puesto que no se tiñen electivamente con el verde de metilo (sustancias *azurófilas*, *granulaciones azurófilas*).

Existen, además, en las células hemáticas granulaciones que no se tiñen electivamente ni con colorantes básicos ni con colorantes ácidos. Son las *granulaciones neutrófilas*, propias del hombre y de algunos monos superiores, que EHRLICH puso de relieve, empleando principalmente la llamada *mezcla triácida*, cuyo valor práctico expondremos luego.

Ésta se compone de un colorante básico (el verde de metilo) y dos ácidos (el orange o naranja, amarillo; y la fucsina o fuchina ácida, roja). Los tres grupos básicos del verde de metilo se combinan con correspondientes valencias de los dos cuerpos ácidos, y de esta unión resulta una mezcla neutra, que revela las afinidades especiales de los materiales neutrófilos.

Someramente expuestos, los procedimientos de técnica que se emplean con mayor aprovechamiento en la práctica hematológica, son:

- 1.º *Coloraciones sencillas* con azul de metileno (solución acuosa al 1 por 100) para la demostración de los materiales

exquisitamente basiófilos, principalmente de las granulaciones basiófilas de los hematíes.

2.º Coloraciones sencillas para poner de relieve la *metacromasia* de algunos materiales celulares, como las granulaciones basiófilas de las *mastzellen* (*células cebadas*), con la solución hidro-alcohólica-acética de dalia, empleada por EHRlich, y que tiñe en violeta dichas granulaciones.

3.º El *triácido* de EHRlich, importante exclusivamente, como hemos dicho, para el estudio y la diferenciación de las granulaciones neutrófilas. Este método no pone de relieve ningún detalle de la estructura nuclear; es más: los núcleos aparecen pálidos, difuminados, teñidos en un verde claro uniforme. En realidad, para el diagnóstico hematológico, este método ha perdido toda aplicación.

4.º Los métodos a la *hematoxilina-eosina*. Éstos, contrariamente al anterior, revelan principalmente los finos detalles de la estructura de los núcleos, gracias al poder electivo de tinción de la hematoxilina. En cambio no sirven para la diferenciación de las estructuras citoplásmicas, exceptuados los materiales exquisitamente acidófilos, como las granulaciones eosinófilas, que se tiñen en rojo vivo, brillante, por la eosina. Pueden emplearse diversas fórmulas; serán preferidas para nuestro objeto la hematoxilina BOEHMER, la de EHRlich, la de RENAUD y, sobre todo, la de DELAFIELD, que se prepara del modo siguiente:

Un gramo de hematoxilina en 6 c. c. de alcohol absoluto; mézclase con una solución de 45 gramos de alumbre amoniacal en 100 de agua; fíltrese a los pocos días y añádanse al filtrado 25 c. c. de glicerina neutra y 25 de alcohol metílico. Déjese madurar largo tiempo la solución antes de emplearla. Esta hematoxilina tiñe bien en cinco minutos; conviene someter antes la preparación a la coloración de la eosina (eosina en solución hidroalcohólica al 1 por 100, durante dos o tres minutos; lavado en agua).

5.º El *método de PAPPENHEIM* con pironina y verde de metilo.

La solución colorante puede adquirirse en casa de GRÜBLER, o bien prepararse en el laboratorio con arreglo a la pauta siguiente:

Solución A)	Verde metilo.....	1	gr.
	Alcohol rectificado.....	5	c. c.
	Acido fénico.....	0,25	gr.
	Agua destilada....	95	c. c.
Solución B)	Pironina.....	1	gr.
	Agua fenicada al 1 por 100...	100	c. c.

Mézclense 15 partes de la solución A con 35 de la solución B; agítese y fíltrese.

La coloración de los preparados de sangre, con esta mezcla, lógrase en un tiempo variable entre tres y cinco minutos; requiere luego un rápido lavado en agua.

La importancia de este método estriba, como se ha dicho, en la capacidad de diferenciación de las paracromatinas basiófilas nucleares que se tiñen en rojo, mientras las cromatinas propiamente dichas se tiñen en verde; y de las basiplastinas o substancias basiófilas de los citoplasmas, que se tiñen igualmente en rojo. Este método presta grandes servicios.

6.º Los métodos fundados en las *mezclas de eosina y de azul de metileno*; nos ocuparemos del original de ROMANOWSKY y de las modificaciones de GIEMSA y MAY GRUNWALD.

El *método de ROMANOWSKY* (1892) consiste en preparar una mezcla de azul de metileno (solución acuosa, posiblemente vieja) con una solución acuosa al 1 por 100 de eosina en proporciones variables dentro de ciertos límites (3 a 2  $\frac{1}{2}$ , ó 3 a 2, ó 3 a 1  $\frac{1}{2}$ ); proporciones que en realidad deben determinarse empíricamente y dependen de la procedencia y pureza de las substancias colorantes, de la temperatura, etc. Fórmase así un precipitado especial, que contiene sales neutras y precisamente eosinatos de azul-azur de metileno. Si los colorantes son buenos (debe preferirse el azul de metileno purísimo extra de MEISTER LUCIUS, Hoesht a/M) y la solución azul es vieja (madura), se logran con este procedimiento buenas preparaciones, pero siempre a costa de largos tanteos personales.

*Método de GIEMSA.*—GIEMSA prepara una solución (que la casa GRÜBLER de Leipzig expende con el nombre de *Solución de GIEMSA para la coloración de ROMANOWSKY*) constituida de la manera siguiente.

te: 1,50 gramos de una mezcla en partes iguales de azur de metileno (azur I) y de azul de metileno (esta mezcla llámase azur II); 1,50 gramos de eosina; añádase: azur II, 0,80 gramos; glicerina neutra bideshidrada, a 60°, 250 c. c.; añádase luego: alcohol metílico puro 250 c. c. Es también excelente la solución de Giemsa preparada por AGUILHON (productos R. A. L. de la casa POULENC).

Su empleo requiere los siguientes cuidados: en primer lugar, la dilución del colorante en agua destilada debe hacerse cada vez, en el momento mismo de su empleo, porque de otro modo se forman siempre precipitados que alteran por completo las propiedades de la mezcla; en segundo lugar, debe hacerse la dilución en un tubo o una probeta bien limpia, sin agitar con ningún cuerpo extraño ni siquiera con varilla de cristal, sino sencillamente moviendo el recipiente. La solución colorante puede usarse en diferentes concentraciones, dando resultados superiores las más tenues: cuando menos al 1 por 20 (una gota de la solución de GIEMSA por cada centímetro cúbico de agua destilada), dejándola actuar algunas horas, hasta veinticuatro; y si se dispone de mucho tiempo pueden hacerse diluciones distintas, lavando luego los preparados a distancias de una o dos horas uno de otro. El lavado debe ser abundante, con chorro bastante fuerte para arrastrar los precipitados pulverulentos que a veces se forman a pesar de todos los cuidados. Conviene teñir las preparaciones disponiéndolas con la capa de sangre hacia abajo en un recipiente (cápsula de PETRI) en que previamente se colocan dos barritas de cristal, sobre las cuales apoyan los extremos de las preparaciones; en el recipiente se vierte la dilución del líquido de GIEMSA (recién preparada), y en cantidad suficiente para llegar en contacto con la cara inferior de los portaobjetos (que lleva la capa de sangre). Si se trata de preparaciones en cubreobjetos, puede llevarse a cabo la coloración en pequeñas cubetas, o mejor en pocillos.

El método de GIEMSA permite una diferenciación—en las células hemáticas—de la cromatina nuclear (en rojo morado), de la paracromatina nuclear y de las basiplastinas (en azul más o menos intenso; por lo general, las paracromatinas, como los nucleolos, aparecen teñidas en azul muy cargado; los citoplasmas basiófilos, en cambio, aparecen teñidos en azul pálido); de las sustancias acidófilas (en rosa o rojo claro); finalmente, de las sustancias azurófilas ergastoplásmicas (en rojo morado).

El método de MAY-GRUNWALD proporciona una excelente diferenciación de las granulaciones protoplásmicas, principal-

mente de las neutrófilas, en los leucocitos; y además finas coloraciones de los estromas globulares, poniendo de relieve la policromatofilia, la basofilia y las granulaciones basiófilas de los hematíes.

Este método se funda en la obtención de un precipitado soluble en alcohol metílico, producto de la mezcla de soluciones acuosas de azul de metileno y de eosina. Este precipitado pulverulento, separado por filtración, se disuelve en la proporción del 1 por 150 en una mezcla de dos partes de alcohol metílico y una parte de glicerina. Puede adquirirse ya preparado por GRUBLER. Sirve como fijador de las mismas preparaciones que se van a teñir, y se emplea para ello del modo siguiente: se deja actuar durante dos a tres minutos directamente el colorante sobre la preparación extendida muy recientemente, a ser posible apenas desecada; luego se añade gota a gota una cantidad de agua destilada que corresponda aproximadamente a la cantidad del colorante; se deja actuar durante diez minutos, y, por fin, se lava rápidamente en agua. La preparación lavada se seca con papel chupón muy fino, y se monta en aceite de cedro (¡no en bálsamo!) si está extendida sobre cubreobjeto; si no, se seca y se observa.

El método de GIEMSA constituye un excelente complemento del de MAY-GRUNWALD. Las buenas preparaciones del GIEMSA son por demás suficientes para todas las investigaciones clínicas; y, por tanto, este procedimiento debe ser el de elección cuando no se crea conveniente o no se disponga de tiempo o de medios suficientes para practicar a la vez otros métodos.

El GIEMSA y el MAY-GRUNWALD pueden combinarse, según el procedimiento llamado *panóptico*, sugerido por PAPPENHEIM, fijando primeramente con el MAY-GRUNWALD puro, durante dos a tres minutos, añadiendo, como en el típico MAY-GRUNWALD, algunas gotas de agua y dejando actuar otros tres o cinco minutos, trasladando luego (sin lavar) la preparación directamente a una dilución concentrada (1 por 10) de líquido de GIEMSA en agua destilada, y dejando actuar durante cinco minutos, lavando, por fin, en agua abundante. En este procedimiento pueden introducirse variaciones individuales,

nosotros, por ejemplo, preferimos al usar el método panóptico de MAY-GRUNWALD-GIEMSA, dejar actuar una dilución al 1 por 20 del líquido de GIEMSA durante veinte minutos o media hora. Puede afirmarse que con este método se obtienen coloraciones perfectas, con una completa diferenciación de casi todas las estructuras citoplásmicas y nucleares de los leucocitos y con excelentes resultados en lo que atañe a la serie hemoglobínica.

7.º Un método llamado *pancrómico*, sugerido igualmente por PAPPENHEIM, consiste en el empleo de una mezcla que contiene los elementos del MAY-GRUNWALD y del GIEMSA, más el azul de toluidina y el violeta de metilo, disueltos en alcohol metílico, glicerina y acetona. Se logra con él una buena coloración metacromática de las granulaciones de las mastzellen (células cebadas), además de las ventajas ya enumeradas del MAY-GRUNWALD y del GIEMSA.

8.º Finalmente, métodos especiales pueden adoptarse para poner de relieve determinadas sustancias contenidas en los citoplasmas, como el glucógeno, las grasas, los lipoides, etc. Así, por ejemplo, con yodo puede demostrarse la presencia en algunos leucocitos de materiales parecidos al glucógeno (*iodofilia*); con el sudán III (método de CESARIS-DEMEL) se demuestra la presencia de gotas de grasa.

Veamos ahora cómo se presentan los elementos morfológicos de la sangre normal y patológica, estudiados con estos métodos.

*Hematies.*—El estroma hemoglobínifero de los glóbulos rojos normales es ligeramente eosinófilo (acidófilo). La coloración del disco globular debe ser uniforme, salvo una pequeña zona central menos intensamente teñida, a veces completamente pálida (corresponde a la zona bicóncava). Las alteraciones de las dimensiones (*anisocitosis*) y de la forma (*poiquilocitosis*) de los glóbulos rojos, se observan quizá mejor en los preparados directos en fresco. En las preparaciones teñidas puede observarse casi siempre que estas alteraciones se acom-

pañan de otras, como la *policromatofilia* o la *basofilia parcial* del estroma, la presencia de *hematíes nucleados* y de *restos nucleares*, de *gránulos azurófilos* o de *granulaciones basófilas*.

La *policromatofilia* se define como una «afinidad desigual del espongioplasma para los colorantes basófilos en algunas zonas, para los ácidos en otras». Con el MAY-GRUNWALD-GIEMSA se ven en este caso los glóbulos como marmorizados, con zonas azuladas y otras rosadas.

Trátase probablemente de una basofilia plasmática que reproduce, en porciones más o menos reducidas del estroma, las condiciones primitivas del citoplasma de los poeritroblastos y de los eritroblastos basófilos y policromatófilos; esto es, de las fases de evolución de la serie hemoglobínica en que la hemoglobina se halla todavía muy irregularmente repartida en el citoplasma. Por tanto, *no es, en realidad, un signo de degeneración individual del glóbulo rojo*, aun cuando pueda ser un signo patológico y en cierto sentido un signo de degeneración de la sangre, ya que en tales casos los glóbulos rojos normales se hallan disminuídos en la sangre periférica. En realidad, se trata de un signo de *regeneración del glóbulo rojo*; los hematíes policromatófilos son probablemente hematíes *inmaduros*.

Una *basofilia uniforme total*, del glóbulo rojo, es menos frecuente que la policromatofilia; se ve, sin embargo, en normocitos y especialmente en microcitos y megalocitos, en las graves anemias perniciosas o en anemias agudas de origen tóxico. BREMER la describió como propia de la sangre de los diabéticos (*reacción basófila* de BREMER), y EHRlich dió una explicación experimental del fenómeno, comprobando que la presencia de azúcar en el plasma favorece su aparición.

Podemos encontrar en la sangre periférica *hematíes nucleados (normoblastos)* y ejemplares de toda la serie hemoglobínica normal, desde el *normoblasto* hasta el *proeritroblasto*. La presencia de estas últimas formas indica desde luego

una alteración profunda del proceso normal de la hematopoyesis, aunque sin desviaciones iniciales como las que caracterizan las anemias del tipo pernicioso progresivo, en las cuales se hallan en la sangre los verdaderos tipos embrionarios de los eritroblastos, esto es, los *megaloblastos*. En estos casos, como en las leucemias agudas, pueden encontrarse también formas de eritroblastos en carioquinesis, típica o atípica: trátase de un hallazgo de pronóstico fatal.

Los *hematíes con restos nucleares*, que se ponen de relieve con toda evidencia por medio de las coloraciones del tipo GIEMSA o del tipo PAPPENHEIM, son fases de transición o de paso entre los hematíes nucleados y los normocitos, apareciendo en algunos estados anémicos post-infecciosos, en el paludismo, en las anemias post-hemorrágicas, etc. Son restos nucleares indubitales: 1.º, los llamados cuerpos de JOLLY (lám. I, figs. 7, 10), de dimensiones variables, que adquieren en modo electivo la coloración de la cromatina nuclear (rojo morado con el GIEMSA, verde con pironina verde metilo de PAPPENHEIM); 2.º, los cuerpos anulares de CABOT (véase figs. 10 a 15), que se tiñen electivamente con el GIEMSA, y, sin embargo, no se tiñen con el verde metilo. Probablemente representan restos de la membrana nuclear, aunque esta hipótesis merece confirmación; a veces aparecen constituidos por un hilo finísimo continuo; otras veces, por una serie contigua de pequeñas granulaciones azurófilas dispuestas en círculo a distancia más o menos grande de la periferia del glóbulo rojo, o bien por un reducido anillo central o por dos anillos concéntricos. Pueden encontrarse formas de este tipo en graves anemias post-infecciosas; pero se hallan en la sangre periférica, principalmente en las hemopatías sistémicas; 3.º, las *granulaciones azurófilas* (figs 20 y 21), y 4.º, la *policromatofilia azurófila*, que por lo general coincide con las granulaciones, no ya en los mismos glóbulos, pero sí en la misma sangre, en casos de anemias graves del tipo pernicioso progresivo. Respecto a la significación de ambos, podríamos afirmar con FERRATA que las gra-

nulaciones azurófilas son el producto y el resto persistente de una fragmentación de la cromatina nuclear (*cariorex*); mientras la policromatofilia azurófila, esto es, la presencia en los glóbulos de zonas de espongioplasma que adquieren, aunque en un tono pálido, la coloración de la cromatina, es la expresión morfológica de un fenómeno de cromatolisis (disolución de los materiales cromáticos en el citoplasma).

Las *granulaciones basiófilas* (véase fig. 18) se presentan con gran frecuencia en los estados anémicos de origen tóxico, principalmente en las intoxicaciones crónicas, como la intoxicación saturnina, la hidrargírica y otras. Desde luego se trata de una alteración globular, que jamás se observa en el glóbulo rojo normal. A veces la anquilostomiasis, casi siempre la anemia debida al botriocéfalo y, por fin, las anemias consecutivas a carcinoma, a procesos tuberculosos graves y a sífilis no tratadas, se acompañan de lesiones globulares de este tipo, que GRAWITZ y otros consideran como *lesiones degenerativas* del glóbulo rojo, mientras que FERRATA, ASKANAZY, SABRAZÉS, NAEGELI, PAPPENHEIM, fundándose principalmente en su hallazgo en la medula ósea y en las modalidades de su producción artificial por lesiones tóxicas experimentales (plomo), sostienen tratarse de un fenómeno anormal *ligado con la regeneración rápida*, de tipo embrionario, del glóbulo rojo. Probablemente trátase de restos de las paracromatinas nucleares, con el mismo significado, por tanto, que los *restos nucleares* que acabamos de estudiar.

Para la interpretación clínica de las alteraciones descritas importa tener presente que, por lo que resulta de nuestra práctica, el hallazgo de numerosos hematies policromatófilos indica siempre una reacción relativamente rápida a un proceso tóxico agudo, mientras el hallazgo de granulaciones basiófilas típicas representa una reacción a un proceso tóxico lento, pero grave.

*Leucocitos.*—En la sangre normal adulta, con un término medio, según se ha visto antes, de 6.000 a 7.500 leucocitos

por milímetro cúbico, se encuentran principalmente cuatro tipos de glóbulos blancos, y precisamente dos tipos de granulocitos o leucocitos de la *serie granulosa* o *serie mieloide*, uno de la *serie linfoide* (no granulosa) y otro de la *serie monocítica*. Los primeros son *granulocitos neutrófilos* de núcleo polimorfo, o con otras palabras menos exactas, *polinucleares neutrófilos*, en proporción del 70 al 72 por 100 leucocitos; y *granulocitos eosinófilos*, en proporción de 1  $\frac{1}{2}$  a 3 por 100. Los otros son: *linfocitos* propiamente dichos y formas afines, en proporción del 18 al 25 por 100; y grandes mononucleares o *monocitos* propiamente dichos, en proporción de 2 a 5 por 100. En proporción mucho más limitada, que jamás alcanza en la sangre normal el 1 por 100, se encuentran también *granulocitos basiófilos* o *masleucocitos* o *células cebadas*, cuyo origen, como se ha dicho en otro lugar, es todavía dudoso; y, por fin, algunas formas de transición ya de la serie linfoide (*leucolinfocitos* de PAPPENHEIM-MARTELLI), ya de la serie mieloide (*metamielocitos*).

Se llama *fórmula leucocitaria* un esquema que podemos establecer con el estudio de preparaciones teñidas, contando algunos centenares de leucocitos, y reduciendo luego a 100 el total de las formas observadas. Se escogen con un sistema óptico de pequeño aumento (300 diámetros aproximadamente) los puntos de la preparación en que aparecen los leucocitos más uniformemente distribuidos; luego se hace la lectura con un objetivo de inmersión, y se dictan a un ayudante, o bien se apuntan directamente en un papel (mejor en un esquema de fórmula leucocitaria de antemano preparado o impreso) las formas leucocitarias tal como sucesivamente van apareciendo en el campo microscópico. Es preciso, ante todo, saber diagnosticar exactamente estas formas, saberlas interpretar. Luego conviene adoptar algún artificio para efectuar el recuento, con objeto de saber exactamente cuándo se han contado 100 leucocitos. Se emplea para ello una cuadrícula, o bien unas bolas de cristal, previamente contadas en número

de 100, y que se van distribuyendo en cajas de PETRI, correspondientes a las varias especies leucocitarias. Así, por ejemplo, con el recuento de 300 leucocitos en dos o tres preparaciones de sangre periférica (nunca se debe hacer el recuento en una sola preparación, para evitar las posibles causas de error procedentes del acúmulo casual de determinadas formas leucocitarias) podemos establecer la siguiente *fórmula leucocitaria de una sangre de hombre sano, adulto*:

Granulocitos polinucleares neutrófilos.	71	por 100.
Idem id. eosinófilos.....	2	» »
Mastzellen (granulocitos basiófilos)...	0,5	» »
Monocitos..	3	» »
Linfocitos.....	23,5	» »
	100	

Establecida la fórmula leucocitaria y conocido el número total de leucocitos, se puede también determinar, mediante una sencilla proporción, la cifra absoluta de los leucocitos de cada grupo, esto es, la cantidad de granulocitos neutrófilos, de eosinófilos, de linfocitos, etc., contenida en un milímetro cúbico y, por tanto, en la sangre total.

Las *variaciones de la fórmula leucocitaria* son en extremo interesantes para el estudio de múltiples estados patológicos (1). Ya en condiciones que se alejan muy poco de las normales, se aprecian, en realidad, formas leucocitarias que no encajan del todo en los tipos indicados para la fórmula del hombre normal adulto. Al lado de los linfocitos típicos de protoplasma basiófilo, homogéneo, sin granulaciones, escaso, con grueso núcleo de cromatina compacta, con un pequeño nucleolo, se observan a veces formas leucocitoides (PAPPENHEIM), con un núcleo ligeramente arriñonado, o cuando menos, con una incisión o hendedura, y con citoplasma algo más abun-

(1) Véase MAS Y MAGRO: «La fórmula leucocitaria y su valor clínico.» (Calleja, ed., Madrid, 1921.)

dante, en el cual se ponen de relieve con el método de GIEMSA algunas granulaciones azurófilas, casi siempre rodeadas de un pequeño halo claro. Granulaciones azurófilas se observan igualmente en el citoplasma de grandes mononucleares, que por todos sus caracteres pertenecen, desde luego, a la serie linfoide (1) y existen también en glóbulos blancos de la serie monocítica. Llamaremos estas células con el nombre de *monocitos azurófilos*.

Aparecen también muchas veces en la sangre periférica, en estados de regeneración por hemorragias o por infecciones precedentes, algunas formas de granulocitos en que la evolución nuclear no es completa (formas inmaduras), y que, sin embargo, presentan ya un citoplasma ligeramente acidófilo (método de MAY-GRUNWALD) en que se hallan esparcidas las granulaciones específicas; son estos los *metamielocitos* de PAPPENHEIM. En condiciones patológicas más acentuadas, que interesan más hondamente los órganos hematopoyéticos, aparecen también en la sangre periférica los *mielocitos* propiamente dichos, ya neutrófilos, ya eosinófilos (estos últimos, particularmente abundantes en las formas leucémicas agudas y en algunas preleucemias MARTELLI); y, finalmente, los *promielocitos* y los *mieloblastos*. En las leucemias en general, sobre todo en las formas graves, agudas, abundan los tipos celulares identificables con los *hemocitoblastos* (linfocitos) indiferenciados. En suma, conviene adoptar para la determinación de la fórmula hemoleucocitaria un esquema en que se indiquen todas las posibles formas de células hemáticas, no sólo las que son propias de la sangre normal, ni siquiera las que pertenecen a las fases de desarrollo de los leucocitos en general, y que en condiciones normales sólo se encuentran en los tejidos leucopoyéticos, sino también las que representan fases atípicas de evolución de los leucoci-

---

(1) L. M. BÉTANCÉS: «La granulation azurophile.» (Paris, ed. Le François, 1918. Un tomo de 448 páginas, con láminas.)

tos o células patológicas, como las llamadas *células* de RIEDER, las *células de irritación*, de TÜRK, y los que nosotros indicamos con el nombre de *pleocariocitos*, esto es, células granulocíticas (neutrófilas) con numerosas lobulaciones nucleares, por lo general de seis a ocho (véase figs. 15 a 18, lám. II), irregulares, desiguales; al parecer con caracteres involutivos.

En la página siguiente encontrará el lector un tipo de hoja o esquema de fórmula leucocitaria tal como se emplea desde hace tiempo en nuestros laboratorios.

El estado linfoide fisiológico de los niños es a veces tan acentuado, que incluso la reacción leucocitaria a los antígenos infecciosos, piógenos, que suelen dar siempre polinucleosis en los adultos, adquiere el tipo de una mononucleosis, como han demostrado recientemente SPRUNT y EVANS (1).

En 25 individuos estudiados por TAYLOR, la dermatitis solar crónica fué acompañada por un aumento apreciable, absoluto y relativo, del número de linfocitos circulantes. En otros ocho existía, en cambio, una disminución, y en cinco ningún cambio apreciable después de la exposición prolongada a los rayos solares durante el verano. En las personas que viven en Filipinas se ha observado que aumenta de un modo análogo la cifra de linfocitos después de un período prolongado de residencia en la zona tropical. Estos resultados son semejantes a los que se obtienen por la acción de los rayos X en pequeñas dosis, y como, por otra parte, la helioterapia se aplica principalmente en altitudes elevadas, como en los Alpes, hay que pensar que los agentes terapéuticos de la helioterapia son los rayos actínicos más bien que los calóricos, y que los resultados beneficiosos obtenidos por algunos autores con el empleo de la luz solar en las tuberculosis quirúrgicas se deban, por lo menos en parte, al aumento de linfocitos circulantes, efecto de los rayos ultravioleta del espectro solar sobre los órganos linfoides (2).

Una *monocitosis* acentuada (aumento considerable de la cifra de los monocitos, en particular con granulaciones azuró-

(1) SPRUNT y F. A. EVANS: *John Hopkins Bull.*, núm. 357, 1920.

(2) H. D. TAYLOR: «Effect of exposure to the sun on the circulating lymphocytes in man.» (*Journal of Experim. Medic.*, vol. XX·X, núm. 1, enero 1919, pág. 41.)

	POR 100	POR 100	POR 100 sangre normal adultn.
Leucocitos polinucleares (Granulocitos) neutrófilos			
idem del tipo A de ARNETH (uninucleados)			70,—
idem del tipo B (bilobulados)			
idem del tipo C (trilobulados)			
idem del tipo D (tetralobulados)			
idem del tipo E (pentalobulados)			
Leucocitos polinucleares (Granulocitos) acidófilos (eosinófilos)			2,—
Leucocitos gránulo-basófilos (Mast-leucocitos; Mastzellen)			
Granulocitos mononucleares (Metamielocitos o Granu- locitos de transición)			
locitos de transición)..... a) neutrófilos..... b) eosinófilos.....			
Mielocitos neutrófilos			
Mielocitos cosinófilos			
Mielocitos basófilos (Mast-mielocitos)			
Promielocitos			
Mieloblastos, Linfoblastos, Leucoblastos			
Hemocitoblastos			
Linfocitos leucocitoides (PAPPENHEIM)			
Linfocitos propiamente dichos			
Monocitos			
Dismorfocariocitos (células de RIEDER)			
Pleocariocitos			
Plasmocitos vacuolizados de TÜRCK (células de irritación)			
Plasmazellen (células cianófilas)			
Índice de granulaciones azurófilas			
TOTAL	100,—	100,—	100,—

1,—  
25,—

filas en el citoplasma) suele ser indicio de un desorden endocrino, de una alteración del equilibrio sinérgico de la actividad de las glándulas de secreción interna y de una reactivación de las funciones leucopoyéticas primarias del tejido conjuntivo (conectivo perivascular en primer término). Hay que diferenciar, sin embargo, esta monocitosis propiamente dicha de la reacción macrolinfocitaria determinada por el aumento de macrolinfocitos azurófilos (BETANCES, MAS MAGRO) propia de algunos estados linfoides; aunque siempre, a nuestro entender, y en opinión también de NOVOA SANTOS y otros, trátase de estados relacionados con trastornos endocrinos.

ESQUEMA DE ARNETH (fig. 24).—Si estudiamos con detenimiento las formas de granulocitos neutrófilos (método MAY-



FIG. 24.

Esquema de los cinco tipos de núcleos de los granulocitos neutrófilos de la sangre normal (ARNETH).

GRUNWALD-GIEMSA), veremos en seguida que se pueden establecer netas diferencias en cuanto a la lobulación de los núcleos; encontraremos, en efecto, granulocitos neutrófilos con núcleo sencillamente dispuesto en herradura (A); otros con núcleo claramente bilobulado, en los cuales la forma en herradura del núcleo ha sufrido, por tanto, una estrangulación (B); otros en que el núcleo aparece trilobulado (C); un cuarto grupo de estos granulocitos presenta núcleos tetralobulados, con cuatro evidentes lóbulos separados (grupo D), y, finalmente, un quinto grupo (E) posee núcleos pentalobulados (véanse figuras 6 a 14 de la lám. II).

La proporción de las formas de granulocitos que corresponden a tales grupos A, B, C, D, E, no es casual, sino casi

constante en la sangre normal, y sus variaciones merecen ser estudiadas con detenimiento, desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico, siguiendo para ello las normas de ARNETH (*esquema neutrófilo de ARNETH*) (1).

En condiciones normales, en el hombre adulto, la proporción de los granulocitos neutrófilos de los cinco tipos de ARNETH varía muy poco; prácticamente puede afirmarse que se mantiene constante, en un mismo individuo, aun en análisis reiteradamente efectuados en largos periodos de tiempo. Dentro de ciertos límites, varía algo más de un individuo a otro; pero puede establecerse un *tipo medio de esquema neutrófilo* para la especie humana, que, según nuestra experiencia, es el siguiente:

DEL TIPO	A	B	C	D	E	TOTAL
Número de leucocitos.	5	34	43	16	2	100
Número de núcleos. . .	5	68	128	64	10	275

Para practicar la investigación encaminada a determinar el esquema de ARNETH es preciso contar, en preparaciones de sangre teñidas, por lo general, con el GIEMSA, dos o tres centenares de granulocitos neutrófilos, prescindiendo de todas las otras formas leucocitarias, y anotando cuidadosamente los que encierran un núcleo arriñonado único en la columna del tipo A; los bilobulados, en la columna del tipo B; los que os-

(1) Véase: ARNETH: «Die Neutrophilen Weissen Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten», Jena, edit. Fischer, 1904.—ARNETH: «Die Neutrophilen Leukozyten und ihr Blutbild, sowie dessen Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des Blutes.» (*Beitr. z. Klin. Infektionskrank. u. Immunitätsforschung*, I, 1, 1912.)—WOLFF: «Die Kernzahl der Neutrophilen», etc., Heidelberg, 1906.—BONSDORFF: «Untersuch. über die Arnetsche Methode der Bestimmung des neutrophilen Blutbildes», etc. (*Brauer's Beiträge z. Klin. d. Tuberkul.*, 1913.)—R. CARRASCO: «Les variacions leucocitaries en la malaltia de Basedow estudiades pel metode d'Arneth.» (*Treballs Soc. de Biologia*, Barcelona, 1913, I, págs. 183 a 215.)

tentan tres lóbulos nucleares, en C; los tetralobulados, en D, los de cinco lóbulos, en E.

En condiciones anormales y patológicas, este esquema, tal como ha sido fijado para el hombre normal adulto, sufre alteraciones, que consisten en un aumento del tanto por ciento de las células del tipo A y B, por ejemplo, y en ocasiones de C, en detrimento de los granulocitos de las clases D y E; o viceversa, en un aumento del tanto por ciento de estas últimas, y en ocasiones también de C, en detrimento de los leucocitos del tipo A y B. En el primer caso, como es natural, el número de los lóbulos nucleares será menor de 275 (cifra normal) en 100 neutrófilos; por ejemplo:

A	B	C	D	E	
10	42	42	5	1	= 100
10	84	84	20	5	= 203

Se dice entonces que *el esquema neutrófilo de ARNETH está desviado hacia la izquierda* (porque la cifra 203, más baja, está a la izquierda de 275, en la sucesión gráfica de los números).

Si, en cambio, el número de los lóbulos nucleares resulta mayor de 275, como acontece en el segundo caso, se dice que *el esquema neutrófilo está desviado hacia la derecha*.

ARNETH sostiene que estas desviaciones se verifican con una gran regularidad y como obedeciendo a un plan fijo, y cree que puede explicarse este hecho admitiendo que la fragmentación o lobulación nuclear de los neutrófilos tiene lugar de una manera progresiva, en relación con la edad de las células, de suerte que cada granulocito de uno de los cinco tipos indicados será más viejo que los de las clases anteriores y más joven que los de las siguientes; ahora bien, en las infecciones, por ejemplo, en la lucha con el agente patógeno se destruye una cierta cantidad de neutrófilos, principalmente los más *maduros* (clases superiores), que serían los mejor preparados para la lucha, por contener mayor cantidad de mate-

riales diastásicos, de fermentos, que, vertidos en el plasma, contribuyen a las reacciones de inmunidad contra los antígenos. Esta destrucción leucocitaria es compensada (y por lo general hipercompensada) por el ingreso de gran número de nuevos elementos en el torrente circulatorio; pero esto tiene que realizarse a merced de elementos jóvenes (granulocitos neutrófilos del tipo A; y a veces metamielocitos), produciéndose así la desviación del esquema hacia la izquierda. De este modo las desviaciones del esquema neutrófilo pueden tener en muchos casos valor diagnóstico o pronóstico, siendo éste, de una manera general, en las infecciones, tanto más desagradable cuanto más desviado se halle el esquema hacia la izquierda.

El valor pronóstico del esquema neutrófilo de ARNETH se comprueba siguiendo atentamente la marcha de las grandes infecciones crónicas, en particular de la tuberculosis, y estableciendo una relación cuidadosa entre el conjunto de los síntomas clínicos, bacteriológicos, etc., y el estado de la polinucleosis.

Casi siempre en la tuberculosis pulmonar el ARNETH se halla desviado hacia la izquierda. Sin embargo, en los casos de lesiones fibrosas y con tendencia a la curación se ve muchas veces el ARNETH virar hacia la derecha. En los casos graves, la acentuación de la desviación hacia la izquierda es cada día mayor. En estos casos se encuentran en los leucocitos polinucleares y en los grandes mononucleares inclusiones citoplásmicas conocidas con el nombre de «cuerpos de DOEHLE», constituidas por detritus celulares fagocitados (1).

La doctrina de ARNETH ha sido objeto de vivas discusiones. Al-

---

(1) Véase ROWLAND W. BACHMAN y B. H. LUCKE: «The Arneth Formula and Doehle's inclus. Bodies in Pulmon. Tuberc.» (*New-York Med. Jour.*, marzo 16, 1918.) Han estudiado estos autores 50 casos de tuberculosis pulmonar, la mayoría entre los treinta y los cincuenta años. Las conclusiones son las que siguen: cuanto más avanzada se halla la enfermedad, tanto más elevada es la proporción de polinucleares neutrófilos en la sangre periférica, y menor el tanto por ciento de linfocitos; en los casos que tienen tendencia a la curación el tanto por ciento de linfocitos aumenta; la fórmula de ARNETH demuestra que se encuentran en la sangre de los tuberculo-

gunos autores (HILLER, GRAWITZ y GRÜNEBERG, POLLITZER y otros) han negado todo fundamento a los hechos señalados por ARNETH, sosteniendo que la conformación del núcleo de los neutrófilos en las preparaciones depende de la casualidad o es un producto artificial.

SCHILLING y otros opinan que las deformaciones y modificaciones de los lóbulos nucleares están en relación con los movimientos amiboides del citoplasma de los granulocitos, y su imagen microscópica depende del momento en que ha sido fijado el cuerpo celular. El mismo PAPPENHEIM no otorgó gran importancia a las variaciones del esquema de ARNETH y si sólo a la presencia de metamielocitos o de un gran número de granulocitos del tipo A (con núcleo único arriñonado o en herradura) como indicio de una actividad neofor-mativa del tejido mieloide leucopoyético bajo la acción de estímulos infecciosos o de hormonas.

Pero la mayoría de los investigadores han confirmado la verdad de los hechos fundamentales señalados por ARNETH (WEIDENREICH, BONSDORFF). Además, se han realizado estudios interesantes en las infecciones e intoxicaciones, en el terreno de la cirugía, de la ginecología y de la obstetricia, en la tuberculosis y su tratamiento (véase entre nosotros J. REVENTÓS y L. SAYÉ), en las enfermedades de la sangre, en las afecciones endocrinas (CARRASCO), etc.

Nuestras observaciones personales y las de nuestra escuela (JIMÉNEZ ASÚA, S. DE BUEN, E. LUENGO, REGUEIRO LÓPEZ) confirman el interés a veces considerable que ofrece el estudio del esquema neutrófilo de ARNETH, principalmente desde el punto de vista *pronóstico*.

SÍNDROMES HEMOLEUCOCITARIOS.—No existen, en realidad, síndromes hemoleucocitarios absolutamente específicos, patognomónicos, si se exceptúan algunas formas de *leucemia* (1). Sin embargo - haciendo resaltar su carácter desde luego esquemático—, podemos resumir en las líneas siguientes los

---

unos gran número de formas inmaduras o jóvenes de granulocitos. Por lo general, la marcha de la enfermedad camina de consuno con la desviación del ARNETH hacia la izquierda; en los casos avanzados, se encuentran cuerpos de DOEHLE.

En nuestra opinión, el aumento relativo de la polinucleosis en los casos avanzados depende principalmente de los procesos sépticos que se establecen por la flora bacterica asociada en las lesiones pulmonares.

(1) Véase la Memoria de PAPPENHEIM: «Die kardinalen Blutsymptome.» (*Folia haematologica*, XVIII, pág. 227, 1912.)

principales *tipos de reacciones leucocitarias* en diferentes estados patológicos:

1.º Hiperleucocitosis (12.000 a 25.000 leucocitos por milímetro cúbico), con polinucleosis absoluta y relativa (gran aumento de los granulocitos neutrófilos), propia de los procesos sépticos, lesiones inflamatorias agudas o subagudas con focos purulentos, apendicitis supuradas, anexitis, empiemas, anginas estreptocócicas, estafilococcias, y en general de todos los procesos piógenos.

2.º Eosinofilia acentuada (del 5 al 15, al 20 ó más por 100), propia de muchas enfermedades parasitarias, debidas a parásitos animales, particularmente las helmintiasis intestinales (tenias, anquilostoma, ascárides, tricocéfalos, oxiuros, etc.), la filariasis, y sobre todo el quiste hidatídico.

3.º Eosinofilia moderada (4-8 por 100) acompañada por acentuada mononucleosis total y particularmente por aumento del número de linfocitos, propia de los estados pretuberculosos y de tuberculosis iniciales. Una eosinofilia relativamente moderada, acompañada casi siempre por polinucleosis, es propia de muchas enfermedades de la piel.

4.º Mononucleosis pura, absoluta y relativa, con predominio de los monocitos azurófilos, aumento de las formas de transición de la serie linfoide y de los linfocitos leucocitoides, constante en las alteraciones de las glándulas de secreción interna (MARAÑÓN). En los hipertiroideos en general, y en todos los grados de la enfermedad de BASEDOW, coincide con estas alteraciones una desviación más o menos acentuada, pero constante, del esquema neutrófilo de Arneht hacia la derecha.

5.º Leucopenia con mononucleosis, en particular linfocitosis relativa acentuada, en algunas enfermedades infecciosas, como la fiebre de MALTA, en parte la fiebre tifoidea, el kala-azar infantil (en que la cifra de leucocitos llega a límites muy bajos); y leucopenia acentuadísima en algunas anemias esplenomegálicas, en particular la llamada «enfermedad de BANTI».

6.º Hiperleucocitosis casi siempre leve, limitada (12.000-15.000), con polinucleosis igualmente leve, ligera eosinofilia, presencia de células de RIEDER, pleocariocitos y plasmocitos vacuolizados de TÜRK y células linfoides atípicas, en la enfermedad de HODGKIN (linfogranuloma maligno).

7.º Hiperleucocitosis acentuadísima, enorme a veces, con linfocitosis pura, o acompañada por aumento de los grandes mononucleares y presencia de linfoblastos y hemocitoblastos, en la leucemia linfática.

8.º Hiperleucocitosis enorme con polinucleosis absoluta, raras veces polinucleosis relativa, gran aumento de los metamielocitos, presencia de gran número de mielocitos neutrófilos, de promielocitos y de algunos mieloblastos, presencia de eritroblastos, en la leucemia mieloide de curso lento, pura.

9.º Hiperleucocitosis enorme, progresiva, con eosinofilia, gran cantidad de mielocitos neutrófilos y eosinófilos, de promielocitos, mieloblastos y particularmente de hemocitoblastos, con numerosos eritroblastos en todas las fases de desarrollo, con numerosos monocitos azurófilos, dismorfocariocitos y pleocariocitos, en la leucemia aguda esplenomieloide.

Estas someras indicaciones acerca de los síndromes hemo-leucocitarios encontrarán su aplicación, y desde luego un mayor desarrollo, en los capítulos sucesivos de este Manual, en cuanto atañe a las diversas hemopatías.

PLAQUETAS.—Con el MAY-GRUNWALD-GIEMSA y con el GIEMSA se pone de relieve claramente, en preparaciones de sangre, el *hialómero* y el *cromómero* de las plaquetas, este último representado por un pequeño grupo de granulaciones azurófilas constituidas, al parecer, por materiales cromatínicos. Se aprecian a veces acúmulos considerables de plaquetas, a veces grandes masas, que ocupan amplios espacios en el plasma, y que se consideraban hace años como el indicio de verdaderas *crisis hematoblásticas*. Esta expresión ha perdido hoy día su significado. Pero si se tiene en cuenta que, junto con estas masas de plaquetas, se observan a veces restos nu-

cleares del tipo megacariocítico, se puede pensar que se trate de una tumultuosa entrada en círculo de materiales procedentes del proceso de formación y maduración de las plaquetas, que, como hemos indicado, parece relacionado con la actividad de los megacariocitos, en el tejido mieloide.

PARÁSITOS Y BACTERIAS.—El examen microscópico de preparaciones teñidas con los métodos adecuados (que coinciden en general con los que hemos indicado, fundados en la reacción de ROMANOWSKI) puede revelarnos la presencia de *parásitos hemáticos*. Los más importantes para nosotros son los parásitos del paludismo. A veces el hallazgo de estos hematozoarios descubre de improviso la causa de estados anémicos, de esplenomegalias y de síndromes que clínicamente pueden confundirse con graves hemopatías.

La demostración de *bacterias* en la sangre no se intenta nunca con estos procedimientos, sino por medio de los *hemo-cultivos*, practicando la siembra de sangre (recogida asépticamente de una vena) en terrenos adecuados, según el germen bacterico que se supone productor del proceso morboso.

**E. Examen microscópico de la sangre con condensadores de fondo negro (ultramicroscopia).**—Se lleva a cabo, naturalmente, con preparaciones de sangre fresca. Puede emplearse cualquiera de los modelos de condensadores (ZEISS, REICHERT, preferiblemente el condensador paraboloide de SIEDENTOPF, construido por ZEISS), con una fuente luminosa intensa (lámpara NERNST o arco voltaico), concentrada además sobre el espejo por una lente intermedia. Para los estudios de hematología no se obtienen resultados de gran importancia. Pueden observarse los llamados *hemoconios* de MÜLLER, corpúsculos o glóbulos microscópicos, al parecer de materiales lipoides emulsionados en el plasma, animados por movimiento browniano. En los sueros hemolíticos, o en soluciones hipotónicas, pueden igualmente seguirse las fases del proceso de separación de la hemoglobina del estroma globular y la sucesiva desintegración del cuerpo de los hematies. Para la observación

de eventuales microorganismos, sirve bien el método de la tinta china de BURRI, que resulta además muy sencillo (1).

F. **Examen de la sangre con rayos ultravioletas.**—El estudio de GRAWITZ y GRUNEBERG no ha aportado datos de importancia.

G. **Caracteres fisicoquímicos y bioquímicos del plasma y de los elementos morfológicos de la sangre.**—Trátase de investigaciones por lo general bastante complicadas; a veces inaplicables en la práctica diagnóstica. De este último tipo son, por ejemplo: los métodos para la determinación de la *reacción actual* o contenido en oxhidrilos y en hidrogeniones de la sangre (2); los destinados a investigar la *presión osmótica* y la *concentración molecular* del plasma o del suero, y otros.

1.º **Reacción actual de la sangre.**—Contrariamente a lo que parecía resultar de los trabajos de hace pocos años (3), la reacción de la sangre no es alcalina, sino realmente *neutra* (métodos de HOEBER, de FRIEDENTHAL, de WALTHER y de HANS MEYER, de A. LOEWY o de KRAUS). Los métodos electrométricos son ciertamente preferibles a los colorimétricos; pero substraen la investigación a los alcances del clínico. La reacción actual de la sangre tiene importancia en cuanto influye en la cinética de los fermentos, puesto que los enzimas, o por lo menos los cuerpos o materiales que funcionan como soportes del poder enzimático, se conducen como los electrolitos y precisamente en la mayor parte de los casos como anfólitos débiles. Los trabajos de MICHAELIS acerca de la influencia del contenido en hidrogeniones del líquido sobre la acción de la

(1) Véase COTTIN: «Études sur les hémocoenies ou granulations libres du sang observé à l'ultramicroscope.» Thèse de Paris, 1911.—DIETRICH: *Berl. klin. Woch.*, 1908, núm. 31, pág. 1441.—BRUSGSCH y SCHILLINGS: *Folia haematologica*, Bd. VI, 4, 1908, pág. 327.

(2) Véase la tesis de J. M. CORRAL Y GARCÍA: «La reacción actual de la sangre y su determinación electrométrica», Valladolid, 1914, con una extensa bibliografía.

(3) A título de ejemplo, el capítulo dedicado al estudio de la alcalinidad de la sangre en el *Traité d'Hématologie*, de BÉZANÇON y LABBÉ (Paris, 1904, págs. 39 a 44), se halla casi por entero en contradicción con los datos más recientes.

tripsina, de la erepsina, de las lipasas, etc., han sido confirmados también en lo que atañe a la sangre (*esterasa* y *catalasa*). Igualmente la reacción actual influye en las condiciones de viscosidad, precipitabilidad de los albuminoides, coagulación, etc.

La reacción de la sangre está determinada por los equilibrios de disociación electrolítica, principalmente del ácido carbónico y del ácido fosfórico y de sus albuminoides. En los procesos febriles suele disminuir algo el contenido en hidrogeniones y por ende la alcalinidad (MORAWITZ). Carecemos de datos acerca de tales variaciones de la reacción actual de la sangre en las hemopatías propiamente dichas.

Parece demostrado, a consecuencia de los trabajos de ROLLA, y en particular de CHISTONI (1), que la sangría determina una disminución de la concentración de hidrogeniones en el suero, siempre que la sangría misma provoque una baja de la presión y entrada en círculo de líquidos linfáticos. La linfa del conducto torácico es alcalina, y su reacción actual se conserva idéntica, a pesar de una linforrea experimental provocada. Si se impide durante un cierto tiempo que una gran parte de la linfa se vierta en el torrente circulatorio venoso, aumenta desde luego la concentración de hidrogeniones en el suero de la sangre.

2.º **Presión osmótica y concentración molecular**, pueden investigarse con el procedimiento indirecto de la *crioscopia* (crioscopios de BECKMANN, de BURIAN y DRUCKER y otros); esto es, por la determinación del punto de congelación (que se indica con el signo  $\Delta$ ), que en término medio, con variaciones de  $0,01^\circ$ , puede fijarse, según DRESER, HAMBURGER, VON KORANYI y otros, en  $-0,56^\circ$ . Según SABANEJEV y ALEXANDROW y TAMMAN (2), el punto de congelación de los sueros privados de su contenido en albúminas se eleva aproximada-

(1) A. CHISTONI: «Ricerche sulla ragione attuale del siero di sangue.» (*Haematologica*, Napoles, vol. II, 2, abril 1921.)

(2) *Zeitschr. f. physik. Chemie*, 1896, XX, págs. 180 y siguientes.

mente de 0,01° respecto de los sueros genuinos. Naturalmente, en las enfermedades del riñón, en particular en las insuficiencias renales crónicas, es donde se observan aumentos más considerables de la concentración molecular del plasma y del suero. Por lo general el suero es ligeramente hipotónico en las anemias, y muchas veces en la tuberculosis. Durante las enfermedades infecciosas agudas sufre variaciones a veces considerables.

3.° La **conductibilidad eléctrica** de la sangre puede modificarse por la retención de electrolitos (sales) o de moléculas orgánicas no disociadas. Su determinación podría tener valor clínico si los métodos para investigarla fueran más accesibles en la práctica.

La conductibilidad eléctrica del suero de sangre humana, a 25°, varía, en límites normales, entre 106,2 y  $119 \cdot 10^{-8}$  Ohm; en casos patológicos entre 98,30 y  $142 \cdot 10^{-8}$ ; y no suele encontrarse en paralelismo absoluto con el punto de congelación.

4.° La **viscosidad** de la sangre, o *coeficiente de fricción interna*, se determina, en comparación con el agua destilada, por medio de los viscosímetros, como los de OSTWALD, de HIRSCH y BECK, o los más aconsejables para investigaciones clínicas, de HESS y de DETERMANN (fig. 25). Todos se fundan en el cálculo del tiempo empleado por los líquidos (en este caso por el suero, o por la sangre total) para llenar un espacio dado, recorriendo un tubo capilar de longitud y de diámetro conocido (calibrado), a presión y temperatura conocidas y constantes. Si la viscosidad del agua destilada a 38° es igual a 1, la viscosidad de la sangre es en término medio igual a 5, con oscilaciones entre 2 y 8 (1). Hay una gran diferencia entre la viscosidad de la sangre total y la del suero, que es mucho

---

(1) DETERMANN: «Die Viskosität des menschlichen Blutes.» Wiesbaden, 1910.—GAY: «Étude critique sur la viscosité du sang.» Thèse de Paris, 1909.—MARAÑÓN y otros: Soc. esp. de Biología, 1910 y 1911.—WAISSER: *Folia haematologica*, noviembre, 1914.—MÜNGER Y BLOCH: «Experimentelle Beiträge zur Kritik der Viskositätsbestimmungs methoden.» (*Zeitschr. f. experim. Pathol. und Therap.*, 7, 1909, y

menor y oscila (BENCE, NAEGELI) entre 1,78 y 2,09 a 38°. Trátase de un fenómeno complejo que depende de muchos factores; por lo general, ofrece valores proporcionales a la concentración molecular. En algunas enfermedades infecciosas (viruela, sarampión, tifus), los valores elevados suelen indicar un buen pronóstico, los bajos corresponden a los casos graves (MARAÑÓN). En las leucemias estudiadas por KOTTMANN, BACHMANN, ROTKI, DETERMANN, la viscosidad era elevada; sin embargo, en un caso requerido por NAEGELI, la viscosidad era relativamente baja ( $\eta$  de sangre 3,95;  $\eta$  de suero 1,08), y MARAÑÓN encontró en un caso (con 25.000 leucocitos), 2,09.

La escuela de JOSUÉ, en Francia, se ha ocupado mucho de la viscosidad de la sangre, y sostiene que todas las mediciones de viscosidad practicadas con sangre que de antemano no haya sido tratada con sustancias anticoagulantes no son aceptables. El citrato sódico es desde luego el mejor medio anticoagulante. El método de JOSUÉ y PARTURIER está fundado en estos criterios. En conjunto, la viscosidad de la sangre total es el resultado de dos factores, a saber: la variación relativa o absoluta del volumen de los hematíes, y, en general, de los elementos celulares contenidos en el plasma, por un lado; y por otro lado, la modificación intrínseca de la viscosidad propia del plasma, en virtud de alteraciones fisicoquímicas. Este segundo factor, ciertamente importante en sí, no es prácticamente muy fácil de demostrar, si se le considera separadamente del primero (1).

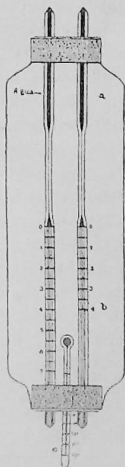


FIG. 25.

Viscosímetro de DETERMANN-HESS.

11, 1912).—LANGSTROTH. (*Journ. exp. Med.*, XXX, 6, 1919.)—Véase también MARTINET: «Pressions artérielles et viscosité sanguine», Masson ed. 1912.—BERMEJILLO: «Anhidrido carbónico y viscosidad sanguínea» (*Arch. de Cardiología y Hematología*, Madrid, febrero, 1921); y BERMEJILLO y MASCÍAS: «Nueva técnica para la obtención de sangre en viscosimetría.» (*Arch. de Cardiología y Hematología*, Madrid, sept. 1921.)

(1) Véase a este propósito una interesante Tesis de MARGUERITE DONS KAUF-

5.º Se llama **capacidad respiratoria** la proporción máxima de oxígeno que puede absorber un volumen dado de sangre (por ejemplo, 100 c. c.). Naturalmente, está en razón directa de la riqueza en hemoglobina, y, por tanto, en relación con el valor globular. Esta determinación está ligada con el *estudio de los gases de la sangre* (oxígeno, ácido carbónico, nitrógeno, argón), que trasciende de los límites de las investigaciones puramente clínicas (1).

6.º **Albuminoides del plasma y del suero.**—Dícese comúnmente que el suero es el plasma, menos los materiales que intervienen en la formación de la fibrina y en el proceso de la coagulación. Esto no es exacto, puesto que durante el proceso de la coagulación los elementos celulares de la sangre, principalmente los leucocitos, segregan grandes cantidades de enzimas y materiales diastásicos de varias clases, que sólo virtualmente preexisten en el plasma. El suero, por tanto, contiene materiales que no existen en el plasma.

El plasma de los mamíferos contiene, por término medio, del 7 al 9 por 100 de sustancias albuminoides. La proporción de sustancias albuminoides permite apreciar la *dilución del suero*, esto es, el grado de *hidremia*. Se emplea para ello con ventaja el *refractómetro universal* de PULFRICH (modificado por REISS). Conocido el índice de refracción de un suero, se deduce el contenido en albúmina sustrayendo de dicho índice la cifra que representa el índice de refracción del agua destilada, y además el de los cristaloides (que se suponen valores constantes). La cifra obtenida se divide por 0,00172, coeficiente que

---

MANN: «De la viscosité du sang chez l'homme (action de la digitale et de l'iodure de potassium)», Paris, 1917, 124 páginas.

(1) Véase la Monografía de M. NICLOUX en el Tratado de GILBERT y WEINBERG (tomo I, Paris, 1913); el capítulo «Untersuchung der Blutgase», en el Tratado de von DOMARUS; y los trabajos de BARCROFT: «Differential method of blood-gas analysis» (*Journ. of Physiol.*, 37, 1908), de BARCROFT y HALDANE, MORAWITZ, MÜLLER (*Abderhalden's Handb. d. biochem. Arbeitsmethod* en 3, 1910).—DRESER (*Schmiedeberg's Arch.*, 1908).—CHRISTIEN LUNDSGAARD: «Studies of oxygen in the venous blood. I Technique and results on normal individuals.» (*The Journ. of Biolog. Chemistry*, v. XXXIII, núm. 1, 1918.)

representa el índice de refracción de una solución de albúmina al 1 por 100. El resultado de esta división corresponde a la cantidad de albúmina contenida en 100 c. c. del suero examinado (1).

Al grupo de las *globulinas* pertenece el *fibrinógeno*, substancia generadora de la fibrina. Ciertamente existe una proporción entre la cantidad de fibrinógeno preexistente en el plasma y la intensidad y modalidades del proceso de coagulación de la sangre; sin embargo, la antigua distinción de las *flegmasias* (con elevada cantidad de fibrina) y de las *pirexias* (con escasa cantidad de fibrina) no ofrece mas que un valor puramente histórico. Consérvase de todos modos la designación de *hiperinosia*, para los estados hemáticos caracterizados por aumento de fibrina, y de *hipinosis*, para la disminución de la fibrina; la neumonía, por ejemplo, y en gran parte el reumatismo articular agudo, deben contarse entre los primeros, y entre los segundos, principalmente la fiebre tifoidea, el paludismo y algunas otras enfermedades infecciosas. KOTTMANN y otros han encontrado hipinosis en la enfermedad de BASEDOW y, en general, en las enfermedades endocrinas.

La determinación del contenido en sustancias albuminoides del plasma o del suero se obtiene, por lo general, con los métodos *refractométricos* (refractómetro de ABBE, de PULFRICH-REISS, etc.).

Se llama *cociente albuminoideo* del suero a la relación entre las globulinas y las albúminas, propiamente dichas; suele ser, por término medio,  $\frac{\text{Albúm.}}{\text{Globul.}} = 1,50$ .

Existe un resto de materiales nitrogenados que, por sus caracteres químicos, no puede comprenderse entre los materiales proteicos propiamente dichos (*substancia nitrogenada incoagulable del plasma*). Alcanza a veces el 6 y aun el 10 por 100

(1) Véanse los trabajos de GROBER: *Centralbl. f. innere Mediz.*, 1900, 24 febrero, y los más recientes de TUFFIER y MANTÉ: *Trib. med.*, 30 septiembre 1905, y VAUCHER: Thèse, Paris, 1911.—REISS: *Die Refraktometr. Blutuntersuch. und ihre Ergebnisse für die Physiologie und Path. d. Mensch.* (*Ergebn. d. inn. Med.*, 10, 1913.)

de los materiales albuminoideos. Está aumentado en algunos procesos, como acontece con las *albumosas* en las leucemias y los *aminoácidos* en la atrofia aguda amarilla del hígado (leucina, tirosina y otros cuerpos similares).

7.º **Substancias no nitrogenadas del suero (azúcar y grasas).**— La *glucemia* normal no supera, por lo general, el 0,1 por 100. Hay *hiperglucemia* en los estados diabéticos, en braditrofias generales, ciertas insuficiencias hepáticas, etc.

Son de gran importancia para el estudio del mecanismo regulador de la glucemia los trabajos de PI SUÑER y de su escuela (1).

Las *grasas* de la sangre, no definidas exactamente como especies químicas, se agrupan entre los *lipoides* en general (2). Puede existir una *lipemia* alimenticia. En casos de coma diabético han sido hallados valores extremos de contenido en lipoides en el suero más del 18 por 100 (FISCHER). Con mayor frecuencia puede hallarse el 5 ó el 7 por 100 en casos de alcoholismo crónico grave, con lesiones degenerativas de hígado y en algunas infecciones y particularmente en intoxicaciones por fósforo, óxido de carbono, floridzina; en menor

(1) Véase PI SUÑER: «La Unidad funcional», ed. Minerva, Barcelona, 1919, página 180. Los métodos recientes para la determinación del azúcar en la sangre se encuentran descritos en GRADWOHL and BLAIVAS: *Newer Meth. of Blood and Urine Chem.* (trad. españ. por CALPE, en prensa). Véase también G. CARUSO: «Dosaggio colorimétrico dei carboidrati del sangue» (*Pathologica*, 15 agosto 1921, núm. 306), y los trabajos de ROSENTHALER y SALKOWSKI (*Zeitschr. f. physiol. Chem. y Biochem. Zeitschr.* 1915), los de CARRASCO FORMIGUERA, del Inst. de Fisiología de Barcelona (*Soc. de Biol.* 1919). S. CANNATA: «Sul contenuto di zucchero del sangue del neonato» (*La Pediatria*, Nápoles, sep. 1917, año XXV, fasc. IX) critica el método de Bang, que permite operar con pequeñas cantidades de sangre, pero es complejo en su técnica. Prefiere el método de LEWIS-BENEDICT, modificado por BASS (2 c. c. de sangre). Aproximadamente encuentra en el recién nacido, antes que haya ingerido alimento alguno, minimum de 0,076 por 100 y máximo de 0,10 por 100 de azúcar.

(2) Véase el capítulo: «Graisses et lipoides du sang; cholestérinémie et lipémie», por BAUDOIN, en el tomo II del *Traité du sang*, de GILBERT y WEINBERG, 1921, Baillière edit., Paris, pag. 46.

Trabajos recientes sobre el contenido de *colecsterina* en la sangre: B. MAJOLO: «La colesler. del sangue umano in diversi stati morbosi.» (*Folia medica*, 1920, Nápoles).—P. SISTO: «Ricerche sulla coleslerinemia.» (*Giornale di clinica medica*, 1920).—STERN: *Zeitschr. f. Kinderheilk.*, 1919, vol. 25.—KIPP: *Journ. of biolog. Chem.*, volumen 44, 1920.

grado hay lipemia muchas veces en el embarazo. MORAWITZ, y antes BOGGS, MORRIS y otros han encontrado en los estados anémicos tóxicos provocados experimentalmente una lipemia bastante acentuada y constante (4 por 100 en el suero).

En los altos grados de lipemia, la sangre en su conjunto adquiere un aspecto achocolatado, y el suero un color lechoso, intensamente opalino.

Los lipoides del suero ofrecen gran interés, más que por sus directas relaciones con estados patológicos, por su acción indirecta como soporte de materiales proteicos del grupo de los *anticuerpos*, o como fijadores de sustancias tóxicas. En este sentido importa singularmente recordar la presencia constante de *lecitina* y *colesterina*. Las capacidades de combinación de la lecitina con materiales de muy distinta procedencia (alcaloides, toxinas, venenos animales, sustancias colorantes, albúminas de toda clase, coleslerina, etc.), han demostrado su gran importancia en el equilibrio bioquímico del plasma. Puede servir de ejemplo el comportamiento de la lecitina y la coleslerina ante el veneno de cobra; SACHS y KYES han probado que el poder hemolítico del veneno de cobra se debe a la acción de una prohemolisina (profermento), activada solamente por su combinación con la lecitina, esto es, por su transformación en una toxolecitina. Por otra parte, quizá por especiales afinidades de sustitución, la coleslerina, añadida *in vitro* a la toxina de la cobra es capaz de neutralizarla. VINCENT ha demostrado el poder antitóxico de la coleslerina frente a la toxina tetánica; y BIGNAMI y ALMAGIÀ (Roma) han comprobado experimentalmente estas conclusiones. ISCOVESCO ha estudiado su poder antihemolítico. En las infecciones juega seguramente la coleslerina un importante papel. GRIGAUT ha determinado el llamado *ciclo coleslerinémico* en la escarlatina, el sarampión, la neumonía, el reumatismo articular agudo y la fiebre tifoidea, y MARAÑÓN y VARILLAS en la viruela. GRIGAUT cree que las glándulas suprarrenales son centros importantes de producción de la coleslerina.

8.º **Cristales de la sangre.**—Normalmente se obtiene sólo cristales de los diversos derivados de la hemoglobina, previa disolución de esta substancia (oxihemoglob., hemoglob. reducida, metahemoglob., crist. de hemocromógeno; crist. de clorhidrato de hematina o hemina, según TEICHMANN; cristales de yodohematina, según STRYSOWSKI). Estas nociones pueden adquirir importancia en medicina legal (1). Mas la sangre de los leucémicos da lugar a la formación de cristales especiales (*cristales de CHARCOT-ROBIN*), probablemente de *tirosina*, y que corresponden a los que LEYDEN ha descrito en los esputos de los asmáticos; y además, de glóbulos de *leucina*. Tirosina y leucina se forman en todos los estados patológicos (como intoxicaciones graves, ictericias hemolíticas, procesos infecciosos con graves lesiones degenerativas de parénquimas, etc.), en que el retardo de las oxidaciones no consiente una transformación completa de los materiales albuminoideos en urea; mas sólo en las leucemias con gran disminución del campo respiratorio globular y al propio tiempo actividad anormal de los protoplasmas leucocitarios se hallan tales substancias en cantidad suficiente para cristalizar.

9.º **Coagulación de la sangre en condiciones normales y patológicas.**—El proceso de la coagulación exige para desenvolverse normalmente ciertas condiciones físicas, entre ellas principalmente una temperatura adecuada (optimum a 40º), y un coeficiente de adhesión ligado con la composición de los materiales de la pared del envase. Está demostrado, por ejemplo, que el contacto con los aceites vegetales y minerales impide o retarda extraordinariamente la coagulación; la misma sangre que se coagula normalmente en un vaso o tubo de cristal, deja de coagularse si las paredes de este vaso se han revestido interiormente de parafina, sobre todo si la sangre ha sido tam-

---

(1) Véase, para la cuestión general de los cristales de la sangre, la Memoria fundamental de HÉNOCQUE: «Les cristaux du sang», en *Arch. d'Anat. microsc.*, 1899, sept.; y para sus aplicaciones a la medicina legal, los trabajos de LECHA-MARZO, Soc. esp. de Biol., 1913-1915.

bién recogida del interior de la vena, directamente con cánula parafinada. Es, pues, una simple acción de contacto la que determina o no la actividad de los fermentos capaces de transformar el fibrinógeno en fibrina. De la extremada sensibilidad de las reacciones bioquímicas que intervienen en el fenómeno depende la dificultad de apreciación exacta de los grados de intensidad o de duración del proceso de coagulación. Sin embargo, este dato ofrece alguna importancia en patología. Para su determinación se apela, ya a la observación directa de la formación de la red de fibrina en preparaciones de gotas de sangre sobre portaobjetos (método poco aconsejable), ya a la observación de la coagulación *in toto* en sangre extraída de la vena y recogida con especiales cuidados, ya, finalmente, a los aparatos conocidos con el nombre de *coagulímetros*, entre ellos principalmente al de WRIGHT, relativamente sencillo, o al método de KOTTMANN (1), o mejor al de FONIO (2).

Desde el antiguo procedimiento de VIERORDT (1852), modificado no ha mucho por KOTTMANN y LIDSKY (1906), hasta los más recientes de WRIGHT, SABRAZÉS, W. SCHULTZ, BRODIE y RUSSELL, etc., todos los métodos de coagulometría se fundan en el mismo principio: medida del tiempo de formación del coágulo de un volumen determinado de sangre recogida en condiciones de temperatura constante y en recipientes calibrados. El método de MORAWITZ y BIERICH, el de BÜRKER, el coaguloviscosímetro de KOTTMANN, el trombómetro de VON FULD, el coagulovímetro de FONIO, de todos los cuales encontrará el lector una descripción detallada en el libro de técnica de VON DOMARUS (3), son algo más complicados. La determinación exacta de los factores bioquímicos que intervienen en el proceso de la coagulación exige procedimientos más delicados; sus resultados han sido estudiados y descritos recientemente por WOHLGEMUTH (4).

(1) *Arch. f. experiment. Path. U. Pharmakol.*, 54, 1906.

(2) FONIO: «Das Coagulivimeter.» (*Korrespond.-Blatt f. Schweiz. Aerzte*, 1918, núm. 18.)

(3) DOMARUS, *loc. cit.*, págs. 155-168.

(4) WOHLGEMUTH: «Grundriss der Fermentmethoden», J. Springer edit., 1913.

El procedimiento más sencillo y relativamente exacto para determinar el tiempo de coagulación es el siguiente: se preparan (bien limpios y secos) quince pequeños tubos de vidrio de  $\frac{1}{2}$  a 1 milímetro de diámetro (como los que se emplean para las dosis individuales de linfa-vacuna); se recoge en cada uno de ellos, por capilaridad, una columna de sangre (de la gota obtenida por punción del dedo o del lóbulo de la oreja), sensiblemente igual, apuntando con exactitud la hora de recogida para cada tubo; dos minutos más tarde se empieza a examinar el primer tubo, soplando ligeramente por su extremo, y a distancia de un minuto del uno al otro se hace lo mismo con los demás. Por lo general, en condiciones normales, entre el tercero y el quinto tubo, esto es, entre cuatro y siete minutos después de la recogida, se encuentra la sangre coagulada, y el coágulo adhiere de tal modo a las paredes que no se logra desalojarlo.

MARTINET sugiere el empleo de una jeringa de PRAVAZ de 1 c. c. (recogida de sangre de una vena) y la observación del momento de formación del coágulo agitando ligeramente en momentos sucesivos. Nos parece un método muy imperfecto y grosero.

RODDA ha descrito (1) un procedimiento muy sencillo, aunque tampoco muy exacto a nuestro entender, para determinar el tiempo de coagulación de la sangre en el recién nacido y precaver con esta indicación los posibles estados hemorrágicos en los niños de corta edad. Consiste en recoger unas gotas de sangre en un vidrio de reloj, con una bolita de plomo, por ejemplo un perdigón, que se hace mover ligeramente en la concavidad del vidrio de reloj hasta que queda aprisionado por la sangre coagulada. El perdigón, en suma, sirve de *indicador* del momento exacto en que la coagulación se verifica. Por lo general, este tiempo es de siete minutos. En el recién nacido es algo mayor. Cuando es mucho mayor, se trata de un estado patológico (carencia de protrombina, hipocoagulabilidad), que puede indicar tendencias a hemorragias, etc.

---

(1) F. C. RODDA: «Studies with a New Method for Determining the Coagulation Time of the Blood in the New-born.» (*Americ. Journal of Diseases of Children*, Chicago, abril 1920.)

Con el método de FONIO se determina la llamada «valencia de coagulación» (o «capacidad de coagulación») de la sangre, esto es, el límite en que la sangre es capaz de vencer un obstáculo determinado que se opone a la coagulación. La mayor parte de los procedimientos usuales se contentan de una medición aproximada, comparada con el tiempo normal de coagulación. Con el de FONIO se establece una verdadera *titulación* del poder de coagulación. El principio del método consiste en añadir cantidades iguales de sangre, en pocillos previamente titulados, a soluciones de concentración creciente de  $MgSO_4$  (sulfato de magnesias). Se hace la lectura del resultado, por lo general, a las dos horas (temperatura ambiente), y se ve con exactitud en qué concentración de  $MgSO_4$  la sangre se ha coagulado y en cuál otra ha dejado de coagularse.

La acción inhibitoria del  $MgSO_4$  sobre la coagulación se ejerce, naturalmente, por grados; hay que fijar con observación exacta *cuál es el último pocillo en que se encuentra un grueso coágulo pegado a las paredes*; este valor-límite se indica con V. A partir de esta dilución, cuanto más elevada es, en los pocillos sucesivos, la concentración de  $MgSO_4$ , el coágulo aparece más reducido, flotante, o reducido a una pequeña masa central (límite v). Estos dos valores (coagulación máxima, V; coagulación mínima, v) expresan la capacidad de coagulación de la sangre. Por lo general se emplean 12 sucesivas concentraciones de  $MgSO_4$  (aparato de FONIO), desde 0 hasta 12 por 100.

La sangre ha de ser recogida de una vena del brazo, con jeringuilla de cinco centímetros cúbicos.

Se vierten en seguida (*la mayor rapidez es imprescindible en todas estas operaciones*) cuatro centímetros cúbicos de la sangre en un vaso expresamente graduado que contiene una cantidad indicada de la solución de  $MgSO_4$  al 0,75 por 100. Se agita, y de esta mezcla se va luego recogiendo el líquido (0,20 c. c.) para llevarlo a cada pocillo, que contiene la concentración correspondiente de  $MgSO_4$ .

El proceso de la coagulación consiste, como es sabido, en la transformación, por la acción de un fermento, de un cuerpo albuminoideo preexistente en el plasma (*fibrinógeno*) en *fibri-*

*na insoluble*. El fermento activo llámase generalmente *trombina*. Pero esa trombina, a su vez, no existe como tal en el plasma, y resulta, al parecer, de dos substancias: una de ellas —*profermento* o *tromboquinasa* de MORAWITZ—segregada, en el acto mismo de la salida de la sangre de los vasos, por los elementos celulares que intervienen activamente en el proceso de coagulación (leucocitos en primer lugar, células endoteliales, plaquetas); la otra—*trombógeno* o *protrombina*—preexistente en el plasma como el fibrinógeno, pero incapaz de suyo para provocar el fenómeno. Para indicar mejor su procedencia, podrían llamarse estas substancias, según las ideas de FULD, *plasmozima* (= *trombógeno* o *protrombina*, material preexistente en el plasma), *citozima* (= *tromboquinasa* o *profermento* o *substancia zimoplástica* de ALEJANDRO SCHMIDT, procedente por secreción de las células), y, finalmente, *holozima* la trombina propiamente dicha, esto es, el fermento activo formado por la combinación de las dos primeras. No es difícil comprender la extraordinaria variedad de proporciones entre estas diferentes substancias, en la sangre, de unas personas a otras. Añádase a ello la intervención de los *iones de calcio*, necesarios para la transformación del fibrinógeno en fibrina, y capaces de activarla e intensificarla, cuando aumenta su cantidad en el plasma.

Los trabajos de NOLF, MORAWITZ y otros han demostrado que el hígado produce la mayor parte del trombógeno o plasmozima de la sangre humana. Finalmente, existe también en el plasma una substancia albuminoidea, la *antitrombolisina*, igualmente de origen hepático, y que se incorpora, al parecer, a la molécula de la fibrina en el momento de la coagulación, impidiendo la autólisis de ésta (trombolisis o fibrinolisis). El mismo fibrinógeno se produce en el hígado o por efecto de actividades hepáticas (JACOBY, LOEB, DOYON, MORAWITZ, etc.). La intervención de esta glándula es, por tanto, importantísima en el proceso de la coagulación, deduciéndose de estas nociones interpretaciones interesantes acerca de la génesis de las

diátesis hemorrágicas, en la mayoría de los casos ligadas con alteraciones anatómicas o funcionales del hígado. Los grandes retardos del proceso de coagulación van unidos en estos casos a la formación de un *coágulo no retráctil*, característico de las graves púrpuras hemorrágicas, de la enfermedad de WERLHOF, de muchos casos de anemias perniciosas progresivas. En condiciones normales, como es sabido, el coágulo es *retráctil*.

De las sustancias que aceleran o que retardan el proceso de coagulación trataremos brevemente en otro lugar.

TICHY ha demostrado recientemente (1) que la irradiación del bazo con rayos X provoca un aumento de la coagulabilidad de la sangre. Igual resultado, y aun quizá más intenso, se logra con la irradiación del hígado (perdura el efecto al tercer día después de la aplicación de rayos X).

Sin embargo, WOHLISCH refiere, en un trabajo reciente, que el tiempo de coagulación no se modifica en los esplenectomizados; en un caso de ictericia hemolítica más bien la extirpación del bazo produjo una aceleración del proceso de coagulación. Y sobre todo observa que en todos los esplenectomizados el proceso se acelera si se someten a la acción de los rayos X, por ejemplo sobre el área hepática; lo cual parece indicar que no se trata de una acción específica del parénquima esplénico (2).

10. **Constitución química del estroma** o espongioplasma de los **hematíes**.—Podemos aceptar como demostrado que la tercera parte del contenido del estroma globular consiste en *materiales del grupo de los lipoides*, principalmente *lecitina* y *colesterina*; y es probable, según se desprende de una serie de observaciones de física química, que éstos constituyan como una *membrana* o *capa periplástica* del cuerpo globular. El resto se halla constituido por una sustancia albuminoidea, con el carácter de la globulina, y por sales minerales.

La *hemoglobina* constituye un material paraplástico que empapa el estroma globular.

(1) *Zentralbl. f. Chirurg.*, vol. XLVII, 1919.

(2) E. WOHLISCH (*München. Mediz. Wochenschr.*, 8, 1921).

11. **Resistencia globular e isotonia.**—Los glóbulos rojos libres en el plasma se hallan en un equilibrio osmótico con el líquido ambiente. Este equilibrio se mantiene gracias a los mecanismos reguladores de la presión osmótica y concentración molecular del plasma, por un lado, que hacen variar tan sólo dentro de límites estrechos estas condiciones fisicoquímicas; y por otro lado, gracias a un cierto grado de elasticidad de la membrana de revestimiento o de los materiales lipoides periféricos del espongioplasma del glóbulo, que impiden la difusión de las sustancias solubles (hemoglobina, sales) en el líquido ambiente. Este equilibrio osmótico puede romperse por varias causas.

Llámase *resistencia globular* el grado mayor o menor de resistencia que ofrecen los glóbulos rojos antes de dejarse *hemolizar* por soluciones *hipotónicas* (esto es, menos concentradas que el plasma normal) de NaCl. Esa resistencia puede medirse en *tiempo*, o bien en *grado* de hemolisis. Por lo general se adopta el método de HAMBURGER y se mide sólo la llamada *resistencia mínima* determinada por los primeros indicios de *hemolisis* de un volumen constante de hematíes lavados, muy recientes, en volumen constante de soluciones hipotónicas de diferente concentración. Sin embargo, los trabajos de WEISSENBACH y MAY han perfeccionado mucho estos procedimientos. La técnica consiste en disponer una serie de pequeños tubos de hemolisis, con cantidades decrecientes de agua destilada, a la cual se añaden cantidades proporcionales de solución de cloruro sódico al 1 por 100, en modo que se obtengan, por ejemplo, veinte soluciones sucesivas, tituladas respectivamente a 0,20 - 0,225 - 0,25 - 0,275 - 0,30 - 0,325 - 0,35 - 0,375 - 0,40 - 0,425 - 0,45 - 0,475 - 0,50 - 0,525 - 0,55 - 0,575 - 0,60 - 0,625 - 0,65 - 0,675 - 0,70. Luego se distribuye en cada tubo un volumen igual (0,05 de c. c.) de hematíes lavados. Se observa cada diez minutos, hasta dos horas (1). A medida

---

(1) Véase la monografía de CHAUFFARD y TROISIER en el Tratado de GILBERT y WEINBERG.

que la hemolisis empieza en un tubo más lejano a uno testigo, que contiene la solución isotónica (0,80 por 100), mayor será la resistencia globular.

GRAWITZ distingue una *resistencia vital*, una *resistencia osmótica* y una *resistencia tóxica*. Trátase de fenómenos completamente distintos. La *resistencia vital* de GRAWITZ podría mejor indicarse, en nuestro entender, con el nombre de *índice de supervivencia* o de *capacidad vital*, y se mide en soluciones rigurosamente isotónicas con el plasma de que proceden los hematíes sometidos a estudio; indica el tiempo máximo de supervivencia, en condiciones de integridad, de los hematíes en un suero isotónico. La *resistencia osmótica*, a la que nos hemos referido en el párrafo anterior, es la que ofrece mayor interés clínico, porque se aprecian diferencias positivas en la acción hemolítica de las soluciones hipotónicas, de diferente concentración, sobre hematíes procedentes de organismos sanos o de enfermos, particularmente de las ictericias hemolíticas y de otros estados caracterizados por *fragilidad globular*. La *resistencia tóxica* consiste en la resistencia a la acción hemolítica o citolítica de sustancias tóxicas, que actúan químicamente sobre el glóbulo rojo; este valor se mide generalmente por medio de los amboceptores hemolíticos específicos (hemolisinas).

Para la determinación de la resistencia osmótica propiamente dicha pueden adoptarse la técnica de HAMBURGER, la de RIBIERRE (1) o las de LANG, de LIEBERMANN y FILLINGER, de MAY, etc. (2).

La absoluta esterilidad y limpieza de los recipientes y la temperatura a que se practica la prueba son condiciones fun-

---

(1) RIBIERRE: «De la résistance des globules rouges et de ses variations.» (*Folia haematologica*, t. III, 1905.)

(2) LANG, G.: «Ueber die Resistenz der roten Blutkörperchen gegen hypoosmotische NaCl-Lösungen bei Magenkrebs.» (*Zeitschr. f. Klin. Med.*, t. 47, 1902.)—LIEBERMANN und FILLINGER: «Ueber Resistenz der Erythrozyten bei gesunden und Kranken Menschen nebst einer einfachen Methoden und ihrer Bestimmung.» (*Deutsch. Med. Woch.*, 1912, núm. 10.)

damentales para una recta apreciación de la resistencia globular (1).

En algunos casos de anemias experimentales por venenos hemáticos, como la fenilhidrazina, MORAWITZ y otros (ITAMI y PRATT) han encontrado una resistencia enorme a las soluciones hipo e hipertónicas; estado que MORAWITZ indica con el nombre de *paquidermia de los eritrocitos*.

12. **Fermentos del plasma y del suero.**—Todos los plasmas intersticiales, no sólo el plasma sanguíneo, y por ende el suero, poseen en cierto grado propiedades bacteriolíticas, precipitantes, aglutinantes, opsónicas, etc., ligadas todas con la presencia de *fermentos* (ABDERHALDEN), que, en suma, pueden repartirse en los tres grandes grupos de los fermentos: *oxidantes*, *coagulantes* e *hidrolíticos*. Estas propiedades aumentan considerablemente en los llamados *sueros inmunes*, procedentes de organismos preparados ya artificialmente (experimentalmente), ya espontáneamente (por infecciones, etc.), contra los agentes bioquímicos que, en la doctrina de la inmunidad, se indican con el nombre genérico de *antígenos*. Entonces los *sueros inmunes* contienen cantidades casi siempre considerables, a veces acentuadísimas, de *fermentos específicos* (o *anticuerpos*), contra los antígenos.

La naturaleza química de los fermentos del suero no se conoce con exactitud. Trátase muy probablemente de materiales albuminoideos, y casi siempre de profermentos, que, como la tromboquinasa o citozima de la coagulación, necesitan combinarse con otra *substancia complementaria* (*complemento* de EHRlich, *alexina* de BUCHNER, *citasa* de METSCHNIKOFF), de acción más genérica, no específica, y existente en proporció-

---

(1) Véanse los trabajos de WEISSENBACH: «Étude comparée de quelques propriétés biologiques du serum et des hématies dans les états anémiques», Paris, Vigot edit. 1913.—MAY: «La résistance globulaire aux solutions hypotoniques après les soustractions sanguines» (*C. R. Soc. de Biologie*, 28 junio 1913); y la tesis de este mismo autor: «Études sur les résistances globulaires», Paris, 1914. La técnica sugerida por MAY es la que se adopta actualmente, en casi todos los laboratorios, para la determinación de la resistencia globular.

nes variables, entre límites relativamente estrechos, en todos los sueros de los mamíferos.

El contenido en alexina del suero humano ha sido estudiado desde el punto de vista de su empleo para la técnica de las reacciones de desviación del complemento (reacción de WASSERMANN) y desde el punto de vista de su significación diagnóstica o pronóstica en relación con las enfermedades infecciosas en particular (1). La mayor parte de los investigadores sostienen que el contenido de alexinas en la sangre, o, como suele decirse también, el «valor complementario» de la sangre, está en relación con una leucocitosis y leucolisis o leucocitolisis, que pueden, en cierto modo, determinarse o excitarse con medios terapéuticos (2).

Es posible que las *citolisinas*, en general, y las *hemolisinas* y las *bacteriolisinas* específicas (anticolérica, antitífica, antipestosa, etc.) no representen otra cosa más que variedades o adaptaciones de los *fermentos proteolíticos*, que, como se ha visto, son elaborados en gran parte por los granulocitos y que se hallan constantemente en el plasma o en el suero.

Uno de los hechos más interesantes de la química biológica del plasma sanguíneo es precisamente la *acción antitriptica*, demostrada por los trabajos de CAMUS, GLEY, GLÄSSNER, OPPENHEIMER, ARON, LADSTEINER, ZUNZ, POGGENPOHL, etc.; acción ejercida, al parecer, por un verdadero antifermento (anticuerpo), la *antitripsina*, que se opone a la digestión de las propias albúminas por los fermentos pro-

(1) Véanse los importantes trabajos de TURRÓ y su concepción fisiológica unitaria de los fermentos defensivos, resumida en su obra: «*Los fermentos defensivos en la inmunidad natural y adquirida*». (Madrid, Calpe, 1920); y sus recientes comunicaciones «*Extraction de ferments cellulaires*» presentadas por GLEY a la *Soc. de Biologie* de Paris, enero y febrero de 1921.

(2) Véase a este propósito: SIMNITZKY: «*Einige Komplement fragen.*» (*Mitth. med. Wochenschr.*, 1903, núm. 50, pág. 2175.)—LAMBOTTE ET STIENON: «*Alexine et leucocytes.*» (*Centralbl. f. Bakt., Orig.*, t. XL, 16 diciembre 1905 y enero y febrero 1906.)—NOGUCHI: «*On certain chemical complementary substances.*» (*Soc. of experiment. Biolog. and Med.*, t. IV, 15 marzo 1907.)—F. NEUFELD: «*Beitrag zur Kenntnis der Phagocytose und der Herkunft des Komplement.*» (*Arbeit. a. d. Kats. Gesundheitsamte*, t. XXVII, 1.º, pág. 125, 1910.)—M. GELERA: «*Importanza della leucocitosi e della leucocitolisi sulle proprietà difensive di un siero e specialmente sul suo valore complementare.*» (*Riforma med.*, 6 noviembre 1920, pág. 1024.)

teolíticos. Cuando en el organismo humano se produce una fusión rápida e intensa de elementos celulares (debida siempre a fermentos que equivalen a la tripsina pancreática) (1), se determina en seguida una formación activa de antifermento; entonces el *poder antitriptico* del suero sanguíneo aumenta. Así ocurre, por ejemplo, en las neoplasias malignas, y si bien no se trata de un signo constante ni se hallan siempre valores comparables, sin embargo la *investigación del índice antitriptico* constituye uno de los métodos de laboratorio aplicable al diagnóstico del cáncer (2). Esta investigación se lleva a cabo generalmente con el procedimiento de las placas de suero coagulado de JOCHMANN y MÜLLER, modificado por MARCUS (3), haciendo actuar sobre ese material albuminoideo pequeñas cantidades tituladas de una mezcla del suero antitriptico en examen y de una solución hidroglicérica, muy diluida, de tripsina. Los sueros con alto poder antitripsico retardan y llegan a impedir con dosis relativamente poco elevadas, la digestión tripsica de los territorios (puntos de acción) correspondientes en la placa de suero coagulado. En condiciones fisiológicas el índice antitriptico presenta variaciones muy limitadas. Carecemos todavía de datos suficientes acerca del índice antitriptico en las hemopatías graves. Sabemos, sin embargo, que en las leucemias agudas en que hay verdaderas *crisis citolíticas* (destrucción de materiales celulares por autólisis o por procesos reactivos autoinmunitarios), existe un aumento del poder antitriptico. Trátase de investigaciones muy interesantes, porque podría surgir de este hallazgo una indicación específica de terapéutica biológica (*leucocitolisinas*).

Las estadísticas de BRAUNSTEIN, MEYER, MÜSOWIZ, POGGENPOHL, WINOGRADOW, ROUX y SAVIGNAC, BRIEGER y TREBING demuestran la importancia diagnóstica y pronóstica de la reacción del poder antitriptico en el cáncer (85 a 95 por 100, aumentado el poder antitriptico). Recientemente, en España, ha confirmado estos resultados GALLART (4), trabajando con el método de MENDELBAUM modificado, esto es, haciendo actuar la tripsina, en soluciones decrecientes, con cantidades constantes del suero-problema, sobre placas de agar-

(1) Véase A. PISUNER: «Inmunitat y Anafilaxia», Barcelona, 1905.

(2) Véase acerca de esta cuestión F. ESCUDÉ: *Revista clínica de Madrid*, 1 y 15 septiembre, 1912, con buena bibliografía.

(3) MARCUS: *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1 junio 1908.

(4) DR. F. GALLART MONÉS: «Poder antitriptico del serum de la sang en les malalties de l'aparell digestiu, especialment d'origen neoplasic.» (*Comunic. al 1.º Congreso de médicos de lengua catalana*, Barcelona, 1917; con una importante estadística personal.)

leche. Es un procedimiento intermedio entre el de MÜLLER-JOCHMANN y el de FULD y GROSS, que utilizan la acción digestiva de la tripsina sobre la caseína empleando como revelador el ácido acético, que precipita la caseína y enturbia sus soluciones si la tripsina no ha ejercido su acción. Cree GALLART que el método de STEVENIN, que emplea tubos con leche diluida en lugar de soluciones de caseína, a pesar de ser bastante exacto, expone al peligro de la acción concomitante de microorganismos bactericos coagulantes, y además es largo, porque exige veinticuatro horas de estufa a 38°, o mejor a 50°. Las conclusiones del trabajo de GALLART tienden a confirmar el carácter de anticuerpo del poder antitriptico del suero; y el antígeno correspondiente (tripsina) estaría representado, en la mayor parte de los casos, por los fermentos tripticos de los leucocitos polinucleares, y por los fermentos endocelulares (enzimas) de las células parenquimales de muchos tejidos (en conformidad con las ideas y los trabajos experimentales de TURRÓ). Desde luego hállase aumentado el poder antitriptico del suero y respectivamente de la sangre, en los procesos supurativos, en la tuberculosis con asociaciones microbianas, en la gestación, en los trastornos endocrinos de tipo hipertiroideo (Arneth a la derecha), en las leucemias (STEVENIN) y sobre todo en los procesos neoplásicos (cáncer), hasta tal punto que en los casos dudosos un poder antitripsico normal permite eliminar el diagnóstico del cáncer (1).

Las *proteolisinas bactericas (bacteriolisinas)* pueden ser investigadas en un suero con un antiguo procedimiento, muy semejante al que acabamos de indicar para la antitripsina (método de NEISSER y WECHSBERG, técnica de STERN y KORTE), añadiendo diluciones tituladas y progresivas del suero en cuestión a un cultivo en placas, con colonias aisladas, del germen correspondiente, en presencia de complemento activo; y observando al cabo de cierto tiempo, en comparación con una placa testigo, los caracteres de vitalidad, disolución, fusión, desaparición de las colonias. Con mayor evidencia el poder bacteriolítico se determina por el llamado *fenómeno de*

(1) V. BERGMANN und KURT MEYER: «Ueber die Klinische Bedeutung der Antitripsin bestimmung im Blute» (*Berl. klin. Woch.*, n.º 3, 1908. 14 sept., pág. 1673), describen un método de determinación del poder antitriptico, empleando soluciones de caseína y aprovechando la propiedad del ác. acético de precipitarla cuando ésta no ha sido digerida por la tripsina.

PFEIFFER (bacteriolisis *in vivo*, en el peritoneo de un cobaya).

La presencia de *anticuerpos en general*, o de fermentos específicos en un suero, se puede determinar igualmente con procedimientos indirectos de una gran delicadeza bioquímica, como el *método de la desviación del complemento* y la *reacción* de ABDERHALDEN. La descripción detallada de estos métodos trasciende de los límites de este Manual. El primero se aplica comúnmente al diagnóstico de la *infección sifilitica* (reacción de BORDET-WASSERMANN), del *quistes hidatídico* (reacción de WEINBERG-GHEDINI), y a la determinación de las especies bactericas patógenas en los laboratorios de microbiología aplicada. El segundo ha sido empleado para el diagnóstico de las neoplasias malignas y, en parte, del embarazo (a partir del cuarto mes).

Los sueros que contienen anticuerpos específicos o fermentos especiales, al mezclarse en cantidades proporcionales—empíricamente determinadas por el estudio de estos fenómenos—con el antígeno correspondiente, sufren alteraciones físicas que se manifiestan, por ejemplo, por la *disminución de la tensión superficial*, o bien por la *variación del poder rotatorio de la luz polarizada*. La primera se pone de relieve con la llamada *reacción de la meióstagmina* o *reacción meióstágmica* de ASCOLI e IZAR, o con la llamada *reacción epifánica* de WEICHARD. En cuanto a las variaciones del poder rotatorio, han servido de fundamento al llamado *método óptico* de ABDERHALDEN fundado en comparar en el polarímetro el poder rotatorio de una mezcla de suero (totalmente desprovisto de hemoglobina) y del antígeno correspondiente, con el poder rotatorio de otras dos mezclas que han de servir de testigo: la una constituida por el suero-problema y solución salina fisiológica, en proporciones iguales a las del antígeno en el tubo primero; la otra constituida por el antígeno sólo y solución salina fisiológica, igualmente en las mismas proporciones.

*Hemolisin*as.—En algunos procesos morbosos, especialmente neoplásicos, se forman espontáneamente en el organis-

mo humano *hemolisinas* (*autohemolisinas* o *autocitotoxinas hemolíticas*). En las ictericias hemolíticas (CAVAZZA), en la hemoglobinuria paroxística (DONATH y LANDSTEINER) parecen existir igualmente hemolisinas espontáneas que, acumulándose poco a poco, dan lugar en algunos casos a lentas, persistentes destrucciones globulares, en otros a verdaderas crisis hemolíticas que se manifiestan con hemoglobinemia y luego con hemoglobinuria intensa. En las neoplasias malignas (cáncer), el poder hemolítico no se limita a los hematíes del propio individuo o a los de la especie humana, sino que suelen existir *heterolisinas* capaces, por ejemplo, de hemolizar los hematíes de pollo (KELLING, WIEDERVE, etc.); en esta propiedad se funda un procedimiento para el diagnóstico del cáncer. Finalmente, la existencia de *isolisinas* (hemolisinas para otros individuos de la misma especie), puede investigarse con el método sugerido por ELSBERG (*reacción cutánea de ELSBERG*), aplicada al diagnóstico del embarazo por MAYORAL y GARCÍA DE LA SERRANA, y que consiste en la inyección hipodérmica de pequeñas cantidades de hematíes humanos lavados frescos; a las pocas horas, si el organismo en que se ha practicado la inyección posee isohemolisinas, se observa en el punto de inyección una mancha rojiza, que luego se extiende y se hace más intensa, pasando por todas las fases de coloración propias de la desintegración de la hemoglobina. En casos de cáncer, la reacción suele ser positiva en grado acentuado (1).

Las hemolisinas del suero humano (respectivamente del plasma) comprenden, por tanto: *autolisinas*, esto es, propiedades hemolíticas del suero de un individuo respecto a sus propios glóbulos; *isolisinas*, esto es, propiedades hemolíticas respecto a los glóbulos rojos humanos en general (procedentes de otras personas); *heterolisinas*,

---

(1) J. TROISIER: «Role des hemolysines dans la g n se des pigments biliaires.» (Thèse de Paris, 1910).—G. GUILLAIN et J. TROISIER: «Du r le des h molysines en pathologie.» (*Rapport au XII Congr s français de M dec.*, Lyon, 1911).—P. NOLF: «Les h molysines au point de vue experimental.» (*Rapport au XII Congr s français de M dec.*, Lyon, 1911).—CAVAZZA: «Gli iteri emolitici», Milano, Soc. edit., ibr., 1914.

esto es, propiedades hemolíticas respecto a los hematíes de diversas especies animales. Trátase siempre de acciones complejas debidas a un amboceptor (sensibilizatriz) y a la alexina. Por tanto, cuando se quieren estudiar estas propiedades de los sueros en los procesos patológicos (anemias, ictericias hemolíticas, esplenomegalias, etc.) deben determinarse con exactitud los diversos factores. No puede afirmarse que un suero no posee acción isohemolítica, por ejemplo, por el mero hecho de que la prueba del poder hemolítico total (empleando el complemento del mismo suero, esto es, sin inactivación de este suero) sea negativa o débil. Es preciso proceder al estudio parcial del amboceptor isohemolítico (inactivando a 56° y añadiendo dosis titulada de alexina fresca de cobaya) y viceversa al estudio del poder aléxico o complementario del suero humano en cuestión. Finalmente, existen *hemolisinas termoestables*, resistentes a la acción del calor por encima de 56°-58°, y capaces de actuar sin la reactivación del suero. Estos hechos, aunque raros, llegan a veces a perturbar la marcha de las reacciones de desviación del complemento, y los que practican gran número de reacciones de WASSERMANN conocen estas posibilidades. Por otra parte, existen también en el suero, en particular en los estados anémicos graves, en la anemia perniciosa progresiva (WEISSENBACH), propiedades antihemolíticas, sobre todo *antihemolisinas termolabiles*, cuya actividad se pierde por la acción del calor a 56°. Como este poder antihemolítico no puede ser determinado con exactitud sin eliminar de antemano el complemento, es preciso en estos casos inactivar el suero con un procedimiento distinto del de la temperatura, por ejemplo con el método de la agitación, sugerido por COURMONT (1), o por la acción del tiempo (envejecimiento). Estas propiedades de los sueros humanos, en particular en los estados anémicos, han sido estudiadas con detenimiento por WEISSENBACH (2).

*Leucolisinas* genéricas y específicas se forman en muchos

(1) COURMONT y DUFOURT: «De la destruction du complément par l'agitation» (*C. R. Soc. Biologie*, Paris, 8 junio 1912).

(2) WEISSENBACH R. J.: «Étude comparée de quelques propriétés biologiques du sérum», etc. (Paris, Vigot frères, edit., 1915.)—Véanse también los trabajos siguientes: BESREDKA: «Les antihémolysines naturelles.» (*Ann. Inst. Pasteur*, 1901, pág. 785.—WIDAL y WEISSENBACH (*Soc. Biol. Paris*, 26 julio 1913).—CAMUS y PAGNIEZ: «Recherches sur les propriétés hémolysantes et agglutinantes du sérum humain» (*Arch. intern. de Pharmacodynamie*, etc., 1902, vol. X), y la Memoria fundamental de EHRlich y MORGENROTH: «Ueber Haemolysine.» (*Berlin. Klin. Wochensch.*: XXXVII, 1900.)

estados patológicos. Algunas leucopenias pueden explicarse por este poder leucocitolítico del plasma (1).

*Autoaglutininas.*—Un fenómeno de autoaglutinación de los hematíes (autoaglutininas) se observa en dos grupos distintos de enfermedades: por un lado, en las enfermedades protozoáricas del tipo de las tripanosomiasis y de las piroplasmosis (enfermedad del sueño); por otro lado, en las ictericias hemolíticas, en que se manifiesta con gran intensidad y frecuencia (WIDAL, BRULÉ, ABRAMI, CHALIER, GUILLAIN y TROISIER, CAVAZZA). Nótese que debe distinguirse la autoaglutinación propiamente dicha (aglutinación de los hematíes del propio organismo por el suero de la misma sangre) de la isoaglutinación (aglutinación de hematíes de la misma especie, pero procedentes de otro individuo), que, según ha demostrado PAGNIEZ, sería un fenómeno muy frecuente (61 por 100), y que desde luego ofrece gran interés en los casos en que deba procederse a la transfusión de la sangre.

*Precipitinas.*—*Precipitinas* ya *antibactericas*, ya *antiproteicas* (esto es, precipitinas capaces de actuar sobre materiales extractivos o proteínas), se engendran bien espontáneamente, bien experimentalmente en el organismo humano y de los animales domésticos en muchos casos, aun por vía digestiva. Tanto el fenómeno de aglutinación como el determinado por precipitinas son, en realidad, manifestaciones de la modificación más o menos rápida e intensa del equilibrio del sistema coloide de los materiales del plasma.

*Opsoninas.*—El fenómeno de la fagocitosis, que adquiere tanta importancia en todos los procesos infecciosos, está ligado con la presencia en la sangre de sustancias capaces de atacar previamente o preparar a los microorganismos bactericos y quizá a los citoplasmas en general para ser atacados y englobados por los macrófagos y leucocitos. Tales sustancias se

---

(1) M. SINDONE: «Sulla presenza di leucolisine nel sangue di ammalati con leucopenia.» (*La Pediatria*, nov. 1918, año XXVI.)

llaman *opsoninas* (WRIGHT) y el *índice opsónico* es la relación entre la *cifra de gérmenes fagocitados por un número determinado de leucocitos en presencia del suero-problema* y la *cifra de gérmenes fagocitados por el mismo número de leucocitos en presencia del suero normal*.

## 2.<sup>o</sup>—SEMILOGÍA DE LOS ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS

Antes de proceder al examen objetivo de un enfermo en que se sospeche cualquier clase de hemopatía, debe someterse a un cuidadoso interrogatorio para establecer los *datos anamnésticos familiares y personales*, a veces de extraordinaria importancia; los comienzos de la enfermedad; la sucesión de los síntomas del proceso morboso; la terapéutica antes empleada, etc. Todo ello es de grandísimo interés en el estudio clínico de las enfermedades de la sangre.

Los órganos hematopoyéticos accesibles a la inspección, palpación y percusión, en suma, a un examen objetivo con los medios físicos, como el bazo o los ganglios linfáticos, deben explorarse cuidadosamente con estos procedimientos. A veces se hace precisa, sin embargo, una exploración indirecta y propiamente microscópica, previa recogida de pequeñas porciones del material; trátase en estos casos de verdaderas *biopsias*.

A. **Bazo.**—El *peso* medio normal del bazo oscila, en el hombre adulto, entre 135 y 250 gr.; por lo general, es de 180 a 230 gr. Las *dimensiones* pueden fijarse en 15 cm. de largo como máximo; 6 a 8 cm. de ancho; 3 a 4 cm. de espesor. Prescindimos de los demás detalles anatomofisiológicos bien conocidos (situación, relaciones topográficas, relaciones sanguíneas, etc.). La elasticidad de la cápsula y de las trabéculas; la capacidad de retener masas variables de sangre y de materiales de desecho del torrente circulatorio en las lagunas o espa-

cios venosos; las variaciones de la actividad proliferativa de los folículos linfoides (corpúsculos de MALPIGHI), etc., hacen que el bazo pueda cambiar de volumen dentro de amplios límites, sin lesión verdadera del parénquima. El tipo de estas tumefacciones esplénicas es el *infarto espodógeno* de PONFICK, debido a un exceso de materiales de desecho, detritus celulares, restos hemáticos, etc., acumulados en el bazo.

Con la *palpación* y la *percusión* podemos apreciar: las *dimensiones*, los *límites* y la *situación* (frecuentemente la ptosis) del órgano; su *consistencia*, y, por tanto, la existencia eventual (raras veces) de puntos de fluctuación (abscesos), o la flacidez y blandura del parénquima (tumefacción aguda del bazo, en las enfermedades infecciosas), o la tensión elástica excesiva de la cápsula (congestión), o bien la dureza esclerótica propia de la esplenitis intersticial.

Cuando la tumefacción esplénica está ligada con un síndrome general que requiere atento estudio diagnóstico, así como en algunos procesos parasitarios (kala-azar infantil, paludismo larvado, etc.) o en algunas hemopatías, es necesario apelar a la exploración microscópica de la pulpa esplénica, que se obtiene mediante la *punción del bazo*.

La *punción del bazo*, si se practica con las reglas del arte, es inofensiva. Nosotros hemos llevado a cabo esta pequeña operación gran número de veces, ya en palúdicos crónicos para la investigación de las formas resistentes (gametocitos) de los parásitos del paludismo, ya en casos de leucemia con degeneración mieleide del bazo, ya, finalmente, en niños enfermos de leishmaniosis (Kala-azar infantil); jamás hemos tenido que lamentar consecuencias desagradables directamente ligadas con este procedimiento diagnóstico.

Determinada con exactitud el área esplénica, procédase a la desinfección cuidadosa de la piel, con jabón primero en los individuos poco limpios, y desde luego con aplicaciones de tintura de yodo. Escójase para la punción un punto céntrico en el área esplénica, a fin de que recaiga en la zona de mayor espesor del parénquima. Hágase sujetar e inmovilizar el bazo contra la pared abdominal, rechazándolo hacia lo alto contra el reborde costal por un ayudante; y si no disponemos de ayudante práctico, con la mano izquierda por el

mismo operador. Con una jeringuilla de PRAVAZ, de cristal, pequeña, de 1 c. c., armada de aguja no muy fina, de calibre mediano y punta acuminada, y que se hace penetrar rápidamente a través de la piel en el parénquima del órgano, aspirese luego con gran cuidado, lentamente, una pequeña cantidad de la pulpa semilíquida. Al penetrar la aguja, después de haber atravesado el tejido celular subcutáneo y los planos musculares, encuentra la resistencia elástica de la cápsula fibrosa del bazo; esta sensación característica, que el operador experimentado percibe siempre con inconfundible exactitud, revela el momento de la penetración en el espesor del órgano, y sirve, por tanto, para detener la aguja en el límite de profundidad que se juzga prudente y correspondiente a los datos de conjunto acerca de las dimensiones del bazo en cada caso particular. Pocas gotas de material esplénico son suficientes para extender frotis en cobre o portaobjetos, y, si se quiere, también para proceder a la siembra en los terrenos comunes de cultivo o en terrenos especiales para gérmenes determinados, y, finalmente, para fijar en líquidos fijadores el coágulo de la pequeña masa semilíquida obtenida por la punción y proceder luego con los métodos histológicos a la inclusión y seccionamiento.

Las imágenes microscópicas de preparaciones de pulpa esplénica, teñidas con los métodos adecuados (MAY-GRUNWALD-GIEMSA, TRIBONDEAU, etc.) proporcionan a veces resultados en extremo interesantes. No sólo revelan la presencia de parásitos (leishmaniosis), o el estado metaplástico del tejido esplénico (leucemias esplenomiéloides), sino la capacidad funcional eritrolítica, a menudo muy disminuida (en los procesos esclerosos del órgano). En estos casos no se aprecian, o se aprecian en proporciones mínimas, las sombras globulares, los restos hemolizados de las estromas de los hematíes, que abundan en cambio en plena actividad funcional. La determinación de este *poder eritrolítico del bazo* se logra con mayor exactitud haciendo actuar *in vitro* un volumen determinado (prácticamente unas gotas) de pulpa esplénica obtenida por punción, diluido en solución fisiológica, sobre una cantidad definida de hematíes lavados procedentes de sangre periférica de la misma persona (a 37°, dos horas). Se disponen tubos testigos con

hematíes de otra persona, y tubos con diluciones crecientes de pulpa esplénica. Se establece así el *poder eritrolítico relativo* del bazo. Esta investigación diagnóstica es en extremo provechosa, y me atrevo a decir imprescindible, en los casos de intervención quirúrgica, antes de proceder a la esplenectomía, cualquiera que sea su indicación, pero muy especialmente cuando se trata de esplenomegalias por supuesta degeneración esclerosa del órgano.

B. **Medula ósea.**—En los animales de experimentación se practica con relativa frecuencia la *punción de la diáfisis de los huesos* largos para el examen de la medula ósea. En los niños atacados de leishmaniosis ha sido igualmente preconizada por algunos. No sabríamos aconsejar este procedimiento en la práctica clínica de la hemopatología, puesto que los datos que pueden lograrse con el examen microscópico de preparaciones de medula ósea no suelen aportar a la solución de los problemas diagnósticos mayor luz que el examen hematólogo; salvo en los casos en que se trate de gravísimos procesos en que la duda diagnóstica pueda influir sobre el pronóstico y el tratamiento (*mieloma, mielocitoma, neoplasias*; véase más adelante).

C. **Ganglios linfáticos.**—La semiología macroscópica de los ganglios linfáticos revela hechos importantes: desde la micropoliadenia indolora, propia de procesos parasitarios crónicos y en primer término del proceso sífilítico, hasta los linfomas voluminosos, ligados o no con una linfocitemia o con estados leucémicos en general. No se deben explorar solamente las cadenas ganglionares o los ganglios linfáticos superficiales o localizados en regiones accesibles a la inspección directa y a la palpación, sino también los ganglios linfáticos profundos: mediastínicos, mesentéricos, etc.

Recordaremos a este propósito que *las imágenes radioscópicas y radiográficas* constituyen hoy día un auxilio imprescindible para la semiología del aparato linfático, y que el hematólogo no debe nunca olvidar una buena exploración

con rayos X en todos los casos en que estén interesados directa o indirectamente los ganglios profundos.

Finalmente, pueden practicarse punciones y aspiraciones del jugo glandular, llevando a cabo preparaciones teñidas para el examen microscópico; o inoculando en animales de experimentación (cobayas) el material así obtenido (sobre todo para afianzar el diagnóstico de procesos tuberculosos). La verdadera biopsia de los ganglios linfáticos consiste en la extirpación de uno de los ganglios, escogido según la localización de las lesiones, la mayor o menor facilidad de aislar el ganglio mismo, etc., para luego fijarlo, incluirlo y cortarlo al microtomo o directamente seccionarlo en congelación y teñir los cortes con los métodos histológicos para su estudio.

**Sistema circulatorio.**—Aun cuando no corresponde a nuestro objeto el estudio de la mecánica cardíaca, no podemos olvidar que hay una estrecha relación entre la energía de las pulsaciones y todos los fenómenos bioquímicos ligados con el riego sanguíneo: en primer lugar con la fijación de oxígeno en la unidad de tiempo y de volumen en el campo pulmonar; luego con las oxidaciones de los territorios celulares de los tejidos, y, por tanto, con el equilibrio total de los períodos anabólico y catabólico de la nutrición (1).

De aquí que todas las alteraciones del ritmo cardíaco, del tono de las pulsaciones, de la elasticidad de las paredes arteriales, de la resistencia periférica, etc., ejercen en realidad influencia sobre la constitución bioquímica de la sangre, en particular sobre los fenómenos de fijación del oxígeno en la intimidad de los tejidos.

A su vez, la presión arterial, medida en la radial, depende de múltiples factores, entre los cuales la *masa* de la sangre y su *viscosidad* se relacionan estrechamente con la hemopa-

---

(1) Véanse a este propósito los estudios de EVANS y STARLING (*Journ. of Physiology*, vol. XLIX, 1914, pág. 67), de EVANS y MATSUOKA (*ibidem*, XLIX, pág. 378) y las excelentes observaciones críticas de OLIVER: «Studies in blood-pressure (physiological and clinical)»; Londres, Lewis, edit., 1916.

tología. Este último factor en particular (viscosidad, coeficiente de frotamiento o de fricción interna) depende en parte de la constitución bioquímica de la sangre, en parte del contenido proporcional de elementos celulares en el plasma. La presión arterial debe, por tanto, investigarse (con el *oscilómetro* de PACHON, o el *esfigmomanómetro* de RIVA ROCCI o el *esfigmofonendoscopio*) en todas las hemopatías.

## PARTE SEGUNDA

### LAS HEMOPATÍAS

#### CAPÍTULO PRIMERO

##### **Clasificación de las hemopatias.**

Ya se ha dicho que una clasificación *etiológica* de las hemopatias no es posible en el estado actual de nuestros conocimientos. Puede intentarse una *clasificación fundada en los datos anatomopatológicos*; y es esta, en efecto, la tendencia de los que en estos últimos años se han ocupado del estudio de las enfermedades de la sangre. Es aceptable como síntesis de este criterio la definición de PAPPENHEIM, que considera las enfermedades de la sangre como «síntomas o expresión clínica de enfermedades orgánicas (lesiones) de los órganos hematopoyéticos, acompañadas a veces, pero no necesariamente, de la presencia de células patológicas en la sangre periférica».

Esta definición sitúa en sus justos límites la importancia del análisis puramente morfológico de la sangre para el diagnóstico de las hemopatias; pero tiene el inconveniente de no ofrecer al clínico ningún otro medio, ningún criterio nuevo para la clasificación y diferenciación de estas enfermedades.

Los datos anatomopatológicos—exceptuadas las biopsias—no ofrecen elementos de juicio asequibles al clínico. Y aun desde el punto de vista propiamente taxonómico, de la agrupación y clasificación de estos procesos morbosos, el carácter de la lesión de los órganos hematopoyéticos no basta, en muchos casos, para diferenciarlos. Consideremos, por ejemplo, el carácter de la lesión de los órganos hematopoyéticos en las *anemias* en general. Los puros anatomopatólogos, entre ellos principalmente MARTELLI (1), reúnen en un solo grupo, con el nombre de «hiperplasias de los órganos hemolinfopoyéticos», o de «hemopatías hiperplásticas», a todas las anemias, comprendida la clorosis, junto con las diátesis hemorrágicas por un lado, y, por otro lado, con las granulomatosis, las hiperplasias linfoides propiamente dichas y las fibroadenias, y fundan este criterio en que la única lesión apreciable en el conjunto de los órganos eritro-leuco-poyéticos mieloides y linfoides consiste en una hiperplasia más o menos intensa, más o menos adecuada, en cada caso, a la finalidad de la regeneración hemática, sobre todo en las anemias, o bien a la reacción del sistema hematopoyético entero o de algunos de sus órganos al estímulo que primitivamente ha ejercido su acción sobre el tejido eritropoyético o leucopoyético.

No creemos que este criterio pueda aceptarse en modo alguno. No lo adopta, en efecto, ningún clínico. No puede sostenerse tampoco por ningún hematólogo que otorgue su justo valor, para la constitución de un síndrome y para su situación nosográfica, a los diversos factores que, junto con la lesión anatomopatológica, establecen el carácter, el significado y el pronóstico de un proceso morbooso. Relaciones entre cosas distintas y aun alejadas entre sí pueden siempre encontrarse y ponerse de relieve con algún artificio. Pero no es admisible que se incluyan en el mismo concepto de «hemopatías hiper-

(1) MARTELLI: «Le malattie del sangue e degli organi emopoietici.» Torino, 1913; véase pág. 77.—Véase PITTALUGA: «Una nueva clasificación de las hemopatías.» (Soc. de Biol., Barcelona, 1915; y *Journal des Practiciens*, Paris, 1915.)

plásticas», por ejemplo, la hemofilia—por el solo hecho de que se encuentran en los hemofílicos leves grados de reacción hiperplástica de la medula ósea—y las lesiones granulomatosas, de etiología en parte bien definida, con una lesión hiperplástica de naturaleza inflamatoria. En cuanto a las anemias en general, y en particular a las anemias ortoplásticas (post-hemorrágicas, post-infecciosas, etc.), es dudoso que puedan conceptuarse los hechos histológicos propios de una reacción hematopoyética de compensación—únicos hechos que justifiquen su clasificación entre las lesiones hiperplásticas—como más importantes, para la definición del proceso morboso, que el cuadro clínico, o la evidente causa etiológica o las alteraciones hemáticas características. En lo que atañe, por fin, a las anemias displásticas (anemia perniciosa progresiva, anemia aplástica), este juicio se agrava, en nuestro entender, porque la alteración de los órganos hematopoyéticos no se manifiesta con fenómenos reactivos hiperplásticos sencillos (ortoplásticos), sino que desvía la actividad formativa en un sentido atípico, hasta el punto de aparecer en la sangre misma las formas megaloblásticas propias del período embrionario de la histogénesis. Trátase, por tanto, de fenómenos sucesivos de anaplasia, de metaplasia y, finalmente, en algunos casos, de aplasia medular que en modo alguno pueden incluirse entre los sencillos procesos hiperplásticos.

No podemos conservar por más tiempo, en la clasificación de las hemopatías, el grupo ficticio de las llamadas *pseudo-leucemias*, tal como persiste todavía en los tratados de GRAWITZ, por ejemplo (1911), y del mismo NAEGELI (1913, y con pequeñas modificaciones en la edición última de 1919). El concepto nosológico «pseudoleucemia» ha sido establecido por COHNHEIM y desde entonces (1865) permanece en la patología usual y en la mente de muchos clínicos, como si correspondiera a una entidad morbosa o, cuando menos, a un grupo de síndromes afines. GRAWITZ incluye en este grupo, que titula con cierta reserva: «Otras enfermedades sistemáticas de los órganos

hematopoyéticos (pseudoleucemia) (1), las que él llama también «enfermedades sistemáticas aleucémicas», a saber: *a*) una *hiperplasia aleucémica*, ya generalizada, ya limitada a los tejidos linfoides o mieloides en todos los órganos hematopoyéticos, o bien en algunos de ellos; *b*) las *hiperplasias aleucémicas con carácter tumoral* (2), que comprenden el *linfosarcoma*, el *cloroma* y el *mieloma*; *c*) las *hiperplasias granulomatosas* generalizadas (enfermedad de HODGKIN y enfermedad de MIKULICZ; *d*) las *esplenomegalias* del tipo BANTI, del tipo GAUCHER y otras; y, finalmente, en apéndice, la *anaemia infantum pseudoleucémica* (von JAKSCH), la *poliglobulia* y aun los mismos tumores propiamente dichos de la medula ósea. Sólo quedan fuera de este grupo, evidentemente provisional y en realidad insostenible, las *diátesis hemorrágicas*, que GRAWITZ estudia como enfermedades constitucionales (3), y las *ictericias* en general, que estudia entre las enfermedades del hígado (4).

Han pasado diez años desde la última edición del libro de GRAWITZ, y basta la enumeración de estas enfermedades, tan distintas en su patogenia, en su expresión clínica, en el síndrome hematológico, etc., para desechar como inadmisibles su agrupación bajo el nombre indeterminado de «pseudoleucemia». Lo que nos parece extraño es que NAEGELI conserve todavía esta denominación en la edición, bien reciente,

(1) Página 625, cap. XVIII del Tratado: *Klinische Pathologie des Blutes*, Leipzig, 1911. Exactamente: «*Anderweitige Systemerkrankungen der Blutbildenden Organe (Pseudoleukämie)*». Para comprender bien el alcance de este título del capítulo XVIII de GRAWITZ, debemos recordar que los primeros doce capítulos del Tratado están destinados al estudio de la histogénesis, morfología y semiología de la sangre, y que sólo en el cap. XIII empieza el estudio sistemático de las hemopatías, que divide sencillamente en: *a*) Anemias en general (cap. XIII: *Ueber Anämien in allgemeinen*); *b*) Anemia perniciosa progresiva (cap. XV: *Die perniziöse Anämie*); *c*) Clorosis (cap. XVI: *Die Chlorose*); *d*) Leucemia (cap. XVII: *Die Leukämie*), y *e*) Pseudoleucemias. (Cap. XVIII: *Anderweitige*, etc., etc.)

(2) Exactamente: «*Aleukämische Hyperplasien von geschwulstartigem Charakter*» (pág. 638, l. c.).

(3) En el cap. XXI: «*Das Blut bei Konstitutions Krankheiten*» (pág. 818, l. c.).

(4) En el cap. XXII: «*Krankheiten des Verdauungs Apparates*» (pág. 818, l. c.).

del año 1919, de su Tratado (1). Ya en la edición anterior, del año 1913, NAEGELI intentó, en verdad, otorgar a la palabra «pseudoleucemia» una significación más elástica, un contenido menos concreto. Así llamaba y llama al conjunto de síndromes y de lesiones distintas reunidas en este grupo: «Complexus sintomático Pseudoleucemia» («*Der Symptomenkomplex Pseudoleukämie*»), y añade en seguida que «el nombre pseudoleucemia no debe poner de relieve nada más que una semejanza exterior y aparente con la verdadera leucemia»; aun cuando pueda «comprender provisionalmente mayor número de tipos clínicos y de procesos morbosos que los descritos al tiempo de COHNHEIM». Desde luego entran en este grupo artificioso las lesiones comprendidas en la *adenia* de TROUSSEAU, en la *caquexia aleucémica* de BONFILS, en el *linfosarcoma* de VIRCHOW y aun en el *linfoma maligno* de BILLROTH, reunidas todas ellas por RIBBERT en el grupo de los *linfocitomas* en general (aceptado por NAEGELI), y las últimas, llamadas por KUNDRAT *linfosarcomatosis*. Entran igualmente en el complexus sintomático pseudoleucemia, según NAEGELI, las *granulomatosis* (*granulomas* de RIBBERT y BENDA, o *linfogránulomas* de PALTAUF), que distingue en *granuloma maligno* (BENDA) o *enfermedad* de STERNBERG (la que comúnmente se llama *enfermedad* de HODGKIN, a quien niega NAEGELI la prioridad de la exacta definición diferencial); *granuloma tuberculoso* (BAUMGARTEN) no identificable, desde luego, con la enfermedad de HODGKIN-STERNBERG, y *granuloma luético*. Por fin, las esplenomegalias, la enfermedad de BANTI, y la misma lesión esplénica de GAUCHER figuran incluidas por NAEGELI en el concepto pseudoleucemia, si bien con cierta separación mal definida de los síndromes antes reseñados. Y en forma de apéndice, relacionados al parecer con ellos, aparecen el *mielo-*

---

(1) OTTO NAEGELI: *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, Berlin y Leipzig, Ver. Wiss. Verl., edit., 1919; véase pág. 510 y sig.—La edición del año 1913 es de Veit & Co. de Leipzig.

ma (enfermedad de KAHLER), las *poliglobulias* y las *diátesis hemorrágicas*.

MORAWITZ (en la Monografía de enfermedades de la sangre del Tratado de MOHR y STAEHELIN) conserva todavía el grupo de las pseudoleucemias, pero en extremo reducido en su contenido nosológico respecto a NAEGELI y aun con un criterio taxonómico distinto, limitándolo, en suma, a la «*linfadenosis aleucémica*» de SCHRIDDE o «*pseudoleucaemia vera*» de PINKUS y a los *granulomas*. Por último, BANTI (1) ha intentado suprimir resueltamente el término pseudoleucemia de la clasificación de las hemopatías. Las hemopatías pseudoleucémicas se distribuyen, según el criterio de BANTI, como «formas aleucémicas» entre las *linfadenias*, las *mieloadenias* y las *fibroadenias*, y en dos grupos subsidiarios que comprenden las hemopatías sistemáticas (específicas, neoplásicas, criptogenéticas) y las de dudosa autonomía (*leucanemia*, *esplenomegalia mielocitémica*, etc.). Este criterio obliga a renunciar también al término *leucemia*, puesto que las formas leucémicas se distribuyen igualmente entre las linfadenias (*leucemia linfoide* o *linfosis leucémica*), las mieladenias (*leucemia mioide* o *mielosis leucémica*) y las linfosarcomatosis y mielosarcomatosis leucémicas. Y lo aceptaríamos desde luego, si no nos pareciera inoportuna la supresión del concepto de leucemia, tan difícil de desarraigar del uso médico corriente.

Sin embargo, MARTELLI ya en 1913 había propuesto reunir las leucemias propiamente dichas (*hiperleucocitosis protoplásmicas*) y las linfosis y mielosis aleucémicas bajo el nombre sugestivo de *hemosarcosis sistemáticas*; y recientemente (2) vuelve a proponer una clasificación general de las hemopatías en que, insistiendo en parte en su criterio anatomopatológico fundamental, y recogiendo, por otra parte, nuestro concepto de las hemodistrofias (que más adelante expondremos deteni-

(1) *Anatomía patológica*, cit. en el índice bibliográfico al comienzo de este libro.

(2) C. MARTELLI: «Ricerche sulla fisiopatologia del sangue e degli organi emopoietici nella infanzia.» (*La Pediatria*, Napoli, 1920, Congreso de Trieste.)

damente), quedan divididas las enfermedades de la sangre en los grupos siguientes:

1.º *Hemohiperplasias* (oligohémicas [anemias], policitemicas, linfoides, fibroadénicas y hemolíticas).

2.º *Hemodistrofias* (clorosis, diátesis hemorrágicas).

3.º *Hemogranulomas* (linfogranuloma maligno, tuberculoso, etc.).

4.º *Hemosarcosis* (leucemias y linfosis o mielosis aleucémicas, mieloma, etc.).

5.º *Neoplasias* (linfoides, esplénicas, mieloides, etc.).

HIRSCHFELD sustituye el nombre de *hemoblastosis* al de *hemosarcosis* (1) y comprende en este grupo de hemopatías a las *leucosis* leucémicas o aleucémicas (nombre particularmente afortunado) y a la *eritroblastosis* (eritemia), considerándolas como enfermedades sistemáticas neoplastiformes de los órganos hematopoyéticos. También renuncia, por tanto, al término leucemia, y desde luego suprime por completo el grupo de las pseudoleucemias.

MAC CALLUM, en los excelentes capítulos que dedica a las lesiones de los órganos hematopoyéticos en su reciente Tratado (2), elimina desde luego del antiguo grupo de las pseudoleucemias la mayor parte de los procesos antes enumerados, y discute la posibilidad de que existan casos de hiperplasia pura de los tejidos linfoides (glándulas linfáticas, bazo) sin infiltraciones linfoides de los tejidos ni modificaciones cuantitativas ni cualitativas de los leucocitos circulantes, casos desde luego rarísimos, hasta ahora dudosos, para los cuales podría eventualmente reservarse el término pseudoleucemia. FRÄNKEL, STERNBERG, en el Congreso de Estrasburgo del año 1912, habían llegado a conclusiones semejantes.

En resumen: ninguna razón sería aconseja la conservación

(1) H. HIRSCHFELD: *Lehrbuch der Blutkrankheiten*, Berlin, 1918, Hirschwald, ed.

(2) W. G. MAC CALLUM: *A text-book of Pathology*, Philadelphia and London, W. B. Saunders Co. edit. 1919; véase caps. XXXIX a XLI, pág. 777 (Pseudoleukaemia).

de una palabra y de un grupo nosológico que no encierran ninguna realidad, ni etiológica, ni anatomopatológica ni hematológica, y sólo pueden considerarse como expresión de una duda clínica o de una incertidumbre diagnóstica que una observación detenida, auxiliada por adecuadas investigaciones de laboratorio, suele resolver en modo satisfactorio. Las pseudoleucemias no tienen, por tanto, lugar en nuestra clasificación. Las enfermedades que antes se comprendían en esta denominación constituyen, en nuestro modo de entender, dos grupos bien definidos: 1.º Las *hiperplasias linfoides, fibroadénicas y esplenomegálicas (status lymphaticus* de PALTAUF; esplenolinfosis; anemia esplénica de GRIESINGER; anemia esplénica infantil de CARDARELLI-VON JAKSCH; enfermedad de BANTI; esplenomegalias hemolíticas; enfermedad de GAUCHER). 2.º Las *granulomatosis o linfogranulomatosis* (enfermedad de HODGKIN-STERNBERG; linfogranuloma tuberculoso; linfogranuloma luético; linfogranuloma infeccioso; adenia escrofulosa; granulomatosis esplénica, etc.).

Queda ahora por examinar un problema en extremo interesante, que desde hace años nos ha conducido a la creación de un nuevo grupo de hemopatías, ya recordado en las líneas anteriores a propósito de la clasificación de MARTELLI, y que hemos designado (1915) con el nombre de *hemodistrofias*. El problema atañe, en suma, a las relaciones entre ciertas enfermedades de la sangre y las alteraciones de la actividad del sistema endocrino; y al propio tiempo a la influencia que ejerce la herencia de ciertas condiciones orgánicas sobre las manifestaciones hemopáticas; finalmente, a la intervención del sistema nervioso, en su acción reguladora, como factor importante en la determinación de los síndromes llamados por nosotros hemodistróficos.

El primer intento serio de sistematización de las hemopatías ligadas con trastornos de las secreciones internas, con la herencia de caracteres adquiridos y con síntomas neuropáticos, es el que yo propuse en el año 1915 y sostuve en sucesivas

publicaciones (1), en que aparece por vez primera, en la nomenclatura nosológica, el capítulo de las hemodistrofias. Concurren en este grupo de procesos morbosos los caracteres peculiares siguientes: a) predominio evidente de las alteraciones bioquímicas sobre las lesiones histopatológicas; b) intervención, más o menos acentuada, de trastornos endocrinos y neuropáticos; c) herencia, o cuando menos influencia evidente de factores congénitos, familiares, etc., ya directos (hemopáticos), ya indirectos (endocrinos, neuropáticos).

Entran a formar parte de este grupo, en nuestro entender, las *diátesis hemorrágicas*, las *policitemias*, la *clorosis* y la *diátesis eosinofílica*.

En algunos de estos procesos el factor neuropático endocrino predomina francamente sobre los demás, y desde luego había sido puesto de relieve por muchos observadores. La *clorosis* es, sin duda, la más característica de estas formas de hemopatías íntimamente ligadas con alteraciones del equilibrio del sistema hormonal, en este caso principalmente con desviaciones, retardos o disfunción de la glándula ovárica. Ya en el año 1915 nosotros, al separar resueltamente—de acuerdo en esto con GRAWITZ—la clorosis de todas las demás anemias, la habíamos definido como *enfermedad debida a una alteración endocrina ligada con las funciones genitales; acompañada por un trastorno nervioso ya primitivo (fondo neuropático), ya secundario (neurosis consecutiva al desorden endocrino), y por una deficiente hematopoyesis, de carácter bioquímico más que histogénico (defecto de formación de hemoglobina)*. Esta definición no puede todavía modificarse en nada; permanece íntegra en el estado actual de nuestros conocimientos.

---

(1) Véase: Monografía «Enfermedades de la sangre» en *Manual de Medicina Interna*, de MARAÑÓN y HERNANDO, t. III, págs. 111 a 262.—G. PITTALUGA: «Las Hemodistrofias y la patología infantil.» (*Arch. españ. de Pediatría*, sep. 1918.)—ID.: «Las Hemodistrofias y las leyes mendelianas de la herencia.» (*Real Ac. de Med. de Madrid*, conferencia 24 marzo 1920.)—ID.: «Hemopatias y glándulas de secreción interna.» (*Arch. de Cardiología y Hematología*, Madrid, octubre 1920.)

Prescindiendo de las correlaciones neuroglandulares directas, entre el ovario y el sistema nervioso central, acerca de las cuales poseemos de todos modos nociones de gran interés (1), queda por examinar el otro mecanismo de regulación recíproca entre el sistema hormonal y el sistema nervioso, quizá el más importante, esto es, la vía humoral: por ella viérense en el torrente circulatorio los productos elaborados por la actividad específica de los tejidos glandulares de secreción interna, y ejercen acción directa sobre los órganos, y, en el caso de la clorosis, sobre el tejido mieloide en su actividad eritroblástica, gracias a peculiares alteraciones del metabolismo del hierro, llamado a constituir la molécula de hemoglobina.

NAEGELI se ha ocupado en recientes trabajos (2) de estas relaciones entre los trastornos de las glándulas de secreción interna y las modificaciones de la sangre y de los órganos hematopoyéticos. Como es natural, también considera a la clorosis como el ejemplo típico, quizá el mejor estudiado, de esos estados morbosos.

Algunas observaciones agudas del hematólogo de Zurich son realmente interesantes. Ya en un estudio precedente, del año 1918, dedicado especialmente a la clorosis (3), había puesto de relieve la intervención sinérgica de varias glándulas de secreción interna, no de la sola glándula ovárica, en la patogenia del síndrome «clorosis». «Recuerdo—dice textualmente NAEGELI—la conocida *adipositas* de las cloróticas y el hecho, determinado por mí, de que las cloróticas casi nunca quedan tostadas por el sol. El color alabastrino de la piel, aquel signo clásico de la clorosis, se halla sin duda en relación con

---

(1) L. R. MÜLLER: «Das Vegetative Nervensystem» (Berlín, Julius Springer, editor, 1920); véase pág. 261, «relaciones del medio hemático con el sistema nervioso vegetativo»; y páginas 201 a 209, «innervación de los órganos genitales de la mujer».—Véase también: P. RAMÓN Y CAJAL: «Contribución al estudio de la innervación ovárica» (*Aragón médico*, mayo 1918).—L. G. GUILERA: «Origen, formación y evolución del folículo de De-Graaf.—Histogénesis del cuerpo lúteo.» (*Monografía Calpe*, 1920, Madrid.)

(2) O. NAEGELI: «Ueber die Beziehungen zwischen Störungen der innersekretorischen Organe und Blutveränderungen.» (*Folia haematologica*, Bd. XXV, n.º 1, no. viembre 1919.)

(3) *Deutsch. med. Woch.*, 1918, n.º 31

una deficiencia del pigmento y, por tanto, con la actividad del sistema de las suprarrenales (*Adrenalsystem*).»

En realidad, los desórdenes de la pigmentación en las cloróticas no son de un tipo tan uniforme como los describe NAEGELI; muy al contrario, muchas cloróticas presentan zonas de pigmentación melánica, con tonos verdosos, que tardan mucho en desaparecer, aunque obedecen, como otros síntomas, a la medicación opoterápica (ovarina y adrenalina); ya en el año 1915 yo decía precisamente a este propósito (1): «Palidez de las mucosas y de la piel; esta última adquiere a veces un tinte verdoso o parduzco, ligeramente pigmentado, en particular en la cara, de preferencia alrededor de la boca y en la frente (¿alteraciones de las glándulas suprarrenales?).» Por supuesto, la sinergia o el antagonismo (que de las dos cosas hay manifestaciones en la clorosis) entre algunos hormonas ováricos y otros hormonas suprarrenales, y, por tanto, las correlaciones fisiopatológicas entre la actividad de las cápsulas suprarrenales y la del ovario habían sido puestas desde hace tiempo (1909-1912) en justo relieve en los trabajos de PENDE (2) y se hallan confirmadas en una clara exposición en el capítulo dedicado a la clorosis del libro bien conocido de CASTELLINO Y PENDE sobre «La patología del simpático» (3).

La naturaleza propiamente *constitucional* de la clorosis y la importancia relativamente secundaria del síndrome hemático de esta enfermedad, respecto a la patogenia endocrina, están comprobadas también por la persistencia de ciertas alteraciones globulares a pesar de la eficacia de los tratamientos y de las aparentes curaciones. Se refiere a esto NAEGELI cuando afirma que se establece en estos casos tan sólo un estado de «anemia compensada» (*eine Kompensierte Anämie*). «Los eritrocitos—dice NAEGELI—permanecen en realidad pequeños y pálidos; pero, a causa de una poliglobulia compensadora, el contenido total de hemoglobina en la sangre alcanza nuevamente la cifra normal», aun cuando se quede por debajo del normal el valor globular.

La observación es exacta, aun cuando no se puede, a mi juicio, equiparar la eficacia de los antiguos métodos terapéuticos con la de la opoterapia. Ciertamente, si se hace un estudio detenido, seguido

(1) PITTALUGA: «Enfermedades de la sangre.» (*Manual de Medic. interna.*, de MARAÑÓN y HERNANDO, t. III, fasc. 1.º, pág. 182.)

(2) PENDE: «Patología dell'apparecchio surrenale e degli organi parasimpatici.» Milano, Soc. ed. libr., 1909; y otras publicaciones.

(3) CASTELLINO E PENDE: «La patología del simpático», ed. Vallardi, Milano, 1915, págs. 455 a 484: «La clorosi nei suo rapporti col sistema nervoso simpatico.»

durante meses y años, de una clorótica, comprobando cuidadosamente el valor globular, el contenido en hierro, el volumen de los corpúsculos rojos (viscosimetría y refractometría), las dimensiones y los caracteres individuales de cada eritrocito, el contenido en proteínas del plasma, etc., se nota en primer lugar una «inestabilidad» acentuada de la relación entre hemoglobina y hematies  $\left(\frac{\text{Hb}}{\text{H}}\right)$ , y luego una tendencia relativamente fácil a las recaídas. Ya dice NAE-GELI, sin embargo, que esta tendencia va disminuyendo progresivamente con la «maduración» de la glándula sexual. Esto mismo se logra, más o menos pronto, con la opoterapia manejada con acierto, empleando extractos ováricos realmente ricos en luteínas, esto es, preparados con cuerpos lúteos procedentes de ovarios en plena actividad, y eventualmente asociada con extractos de suprarrenales (siempre administrando al propio tiempo el hierro). La eritropoyesis mejora paulatinamente, y en particular la relación  $\frac{\text{Hb}}{\text{H}}$  se restablece, y hasta se determina con arreglo a la ley de WEIGERT, como recuerda NAE-GELI, una hiperactividad del tejido mieloide que se traduce en la presencia, en la sangre circulante, de hematies ricos en cromoproteido, y a veces con diámetros superiores al normal.

Ahora bien: la cuestión consiste en preguntarse de qué depende, a qué es debida esa «inestabilidad» persistente del valor globular, del equilibrio entre hemoglobina y hematies  $\left(\frac{\text{Hb}}{\text{H}}\right)$  en las cloróticas, que constituye uno de los síntomas hematológicos más característicos de la enfermedad. Conviene recordar a este propósito una larga serie de trabajos, entre los cuales citaremos tan sólo los de QUISERNE (1), SFAMENI (2), MERLETTI (3), BIRNBAUM y OSTEN (4), BLUMENTHAL (5) y, prin-

(1) P. QUISERNE: «Des polyglobulies» (Thèse de Paris), 1902.

(2) P. SFAMENI: «Influenza della mestruazione sulla quantità di emoglobina e di corpuscoli contenuti nel sangue.» (*Rassegna di Ostetricia e Ginecol.*, 1899.)—«Su alcune modificazioni della crasi sanguigna durante la mestruazione.» (*Rass. di Ostetr. e Gin.*, 1901.)

(3) C. MERLETTI: «La funzione mestruale.» (*Ann. d'Ostetr. e Ginecologia*, año XX, I, núms. 9-10-11, 1900.)

(4) R. BIRNBAUM u. A. OSTEN: «Untersuch. über der Gerinnung des Blutes während der Menstruation.» (*Arch. F. Gyn.*, Bd. 80, núm. 2, 1909.)

(5) BLUMENTHAL: «Ergebnisse der Blutuntersuchung in der Geburtshilfe und Gynäk.» (*Hegar's Beitr. zur Geb. und. Gynäk.*, XII, 3, 1907.)

4.º En un cuarto período la sangre vuelve rápidamente a su estado normal, permaneciendo durante dos o tres días una mononucleosis acentuada con monocitos, en parte azurófilos, en círculo, y predominio de los linfocitos.

En conjunto, el ciclo de las alteraciones menstruales de la sangre corresponde al tipo de los procesos tóxicos, tal como se observa, con mayor intensidad, en las intoxicaciones propiamente dichas (plomo, arsénico, etc.) y en procesos toxi-infecciosos.

Por otra parte, no tan sólo en el estado de la sangre se reflejan las alteraciones catameniales de la mujer, ni reproducen sólo en su aspecto hematológico el síndrome clorótico; el período menstrual, en realidad, estudiado con detenimiento en muchas mujeres, revela caracteres morbosos, naturalmente larvados, apagados, apenas apreciables en la mayoría de los casos, pero comparables con muchos de los síntomas propios de la clorosis (en particular los que atañen al sistema nervioso y al estado mental).

NAEGELI sostiene que la clorosis puede considerarse como un caso de «mutación» de la morfología y bioquímica del organismo humano (1), en que existen por herencia glándulas sexuales tardíamente o lentamente desarrolladas, de tal suerte que en el período correspondiente a la pubertad, cuando se establecen las correlaciones endocrinas definitivas, propias del organismo adulto, sobrevienen desequilibrios y trastornos en la actividad, en la sinergia o en el antagonismo de las glándulas de secreción interna. Aunque algo vago, este concepto es, a mi entender, fundamental para la comprensión y la definición de todas las hemodistrofias. Yo mismo, a principios del año 1920, en unas lecciones dadas en el Ateneo de Madrid sobre «Estudio clínico de las leyes mendelianas y de la heren-

---

(1) NAEGELI: *loc. cit.*, pág. 6: «Meiner Auffassung nach, stellt die Bleichsucht eine Mutation des Menschengeschlechts dar bei der in vererbbarer Weise Keimdrüsen mit abnorm langsamer Entwicklung bestehen, so dass eine Störung innersekretorischer Korrelationen zur Pubertätszeit entstehen muss.»

cia bioquímica»; en un trabajo publicado en el primer número de los *Archivos de Cardiología y Hematología* (enero, 1920) (1), y en otros trabajos posteriores, hacía resaltar el carácter hereditario, bien directo, bien indirecto, de las hemodistrofias, entre ellas en primer lugar de la clorosis (aunque en este proceso se trate casi siempre de herencia *indirecta*) como una fijación de caracteres patológicos, esto es, una *desviación del tipo morfológico y bioquímico de la especie humana*, que bien puede interpretarse como un caso de «mutación», por no obedecer a una lenta adaptación, sino a la acción de las causas morbosas que actúan en un momento determinado sobre las familias, se manifiestan primitivamente, en los organismos atacados, con síndromes agudos, casi siempre de origen infeccioso (principalmente *sífilis, tuberculosis*) y se transmiten y reproducen en la ontogenia con lesiones de órganos o alteraciones de la correlación funcional, sobre todo del sistema hormonal y de sus dos grandes reguladores: el sistema nervioso central y la sangre.

Sin que los hematólogos y los clínicos estudiosos de enfermedades de la sangre se hayan adherido hasta ahora explícitamente—salvo raras excepciones—a mi concepto de las *hemodistrofias*, se afianzan, sin embargo, cada día más, indirectamente, las bases, que creo incontrovertibles, en que yo he asentado hace ya seis años la creación de este grupo de hemopatías. El trabajo de NÆGELI contribuye a ello con aportaciones y consideraciones muy interesantes. Es verdad que los nexos, las relaciones entre las glándulas de secreción interna y los procesos hemopáticos no se limitan, en modo alguno, al grupo de las hemodistrofias. Por otra parte, el grupo de las hemodistrofias no está definido exclusivamente por las alteraciones endocrinas; ni, por otra parte, dejan de encontrarse alteraciones hemáticas, a veces muy acentuadas, en procesos

---

(1) PITTALUGA: «Un caso de hemofilia.—Contribución al estudio de las hemodistrofias.» (*Arch. de Cardiol. y Hematol.*, núm. 1, enero-febrero 1920, pág. 36.)

que, por muchas otras razones, no podemos incluir entre las hemopatías. NAEGELI recuerda a este propósito la enfermedad de Addison, y después de haber hablado de la *clorosis* y de la *anemia gravídica*, la define como una tercera anemia de origen endocrino.

Ciertamente, las alteraciones hemáticas de la enfermedad de Addison son muy interesantes; pero no es posible desconocer, en este caso, la lesión primitiva de la glándula suprarrenal como causa determinante del proceso morboso, y a su vez esa lesión ofrece casi siempre un carácter específico, tuberculoso. Las dudas que expone NAEGELI acerca de esto no logran desvirtuar las conclusiones de casi todos los anatomopatólogos, confirmadas no hace muchos años (1908) en la clásica monografía de BITTORF (1). También MARAÑÓN (2) sigue considerando a la tuberculosis como la causa más frecuente de las lesiones suprarrenales de los addisonianos (*tuberculosis suprarrenal primitiva*). Sólo en segundo término viene la *atrofia primitiva* del órgano (52 casos recogidos por BITTORF) y la llamada *suprarrenalitis esclerosa* de LEZARY (3). Los demás procesos degenerativos, infecciosos, neoplásticos, etc., ocupan un lugar relativamente secundario como causa de la lesión profunda que altera las funciones hormonales de las suprarrenales en los addisonianos (4). Por lo demás, NAEGELI mismo reconoce que hay casos de enfermedad de Addison en que no existe un «estado anémico» y las alteraciones hemáticas en general son poco acentuadas. Yo he visto uno o dos casos de Addison bastante avanzados en que ni la hipoglobulia, ni la hipocromía, ni la anisocromía, ni la anisocitosis, ni la poiquilocitosis (aunque estos dos últimos caracteres son siempre muy acentuados en este proceso) habían alcanzado un grado considerable, sino, muy al contrario, permanecían dentro de los límites de una anemia de primero o de segundo grado del tipo toxihémico. La hipótesis que apunta NAEGELI de que se trate de un caso de *compensación* del tipo de las clorosis curadas no puede, a mi juicio, sostenerse, porque el conjunto del síndrome general denuncia una marcha progresiva; la

---

(1) BITTORF: «Die Pathologie der Nebennieren», Jena, 1908.

(2) MARAÑÓN: «Enfermedades de las glándulas de secreción interna», en *Manual de Medicina interna*, 1917, t. III, fasc. 1.º, pág. 63.

(3) LEZARY: «Recherches anatomo-pathol., cliniques et experiment. sur les surrénales scléreuses», Paris, 1909.

(4) BONILLA ha publicado recientemente un caso consecutivo a la grippe.

astenia, la demacración, la melanodermia, la pigmentación de las mucosas, las crisis gastrointestinales, la hipotensión, etc., se acentúan y llegan a veces a constituir un cuadro clínico grave, sin que las alteraciones hemáticas pasen de los límites antes indicados. Se trata de un caso completamente distinto del de la clorosis. Aun admitiendo que en esta última el estado anémico específico se modifique gracias a una hiperplasia compensadora del tejido mieloide eritropoyético, que en cierto modo mantiene en un estado de equilibrio inestable el valor globular (hipótesis que merece comprobaciones clínicas y hematológicas severas), el hecho es que esta supuesta modificación compensadora de la sangre coincide con una franca mejoría de la enferma, con una desaparición de los síntomas morbosos, con una curación.

Por tanto, el *síndrome hematológico* y el *síndrome clínico* de la clorosis ofrecen una marcha sincrónica, se hallan estrictamente asociados, y obedecen, en realidad—otras razones hablan en este sentido—, a una misma causa que actúa directamente, primitivamente, sobre la hemoglobina en sus relaciones bioquímicas con el estroma del eritrocito. En cambio, el *síndrome hematológico* de los *addisonianos* no evoluciona en modo uniforme con el *síndrome clínico*, ni tiene caracteres específicos, como el de la clorosis, ni adquiere nunca gravedad correspondiente al estado del enfermo, como no sea en las formas avanzadísimas de caquexia. Esto no quiere decir, claro está, que las modificaciones en el estado de la sangre de los *addisonianos* no estén en relación causal con los trastornos endocrinos; es evidente que lo están (entre otras cosas, la alteración profunda y persistente de la fórmula leucocitaria, con una intensa mononucleosis relativa y absoluta y presencia constante de monocitos azurófilos en proporciones crecidas, depende sin duda del desorden endocrino). Pero lo están como lo están las alteraciones funcionales del hígado por la carencia de la acción de la adrenalina sobre el glucógeno, o las del intestino por la falta de la acción miotónica y miosténica de las hormonas suprarrenales, etc. No se trata, en suma, de una hemodistrofia propiamente dicha, ni de una hemopa-

tía en general, sino de un «síndrome hemático secundario en un proceso endocrino».

Mucho más interesante es la cuestión de las relaciones entre la *anemia perniciosa progresiva* de BIERMER y una supuesta desviación de la actividad de las glándulas de secreción interna.

A este asunto ha dedicado PAPPENHEIM especial atención en los últimos tiempos de su vida, y de él poseemos un trabajo póstumo, en extremo sugestivo, publicado el año pasado en *Folia haematologica* (1).

PAPPENHEIM combate la opinión, algo esquemática, de los que, como STERNBERG, POLLITZER, MEYER y otros, consideran a las anemias hipercrómicas como primitivamente *mielopáticas*, en contraposición de las hipocrómicas, que serían primitivamente *hemopáticas*. El tipo de las primeras es la anemia perniciosa; el de las segundas es la clorosis. Todas las anemias—dice PAPPENHEIM—son mielopatías, y, por lo que se refiere a las toxianemias, son desde luego hemo y mielotóxicas. Sin embargo, es importante averiguar si el factor patogénico primitivo ejerce su acción directa sobre los elementos celulares de la sangre circulante (aunque indirectamente, luego, se ejerza también sobre el tejido mieloide, por las reacciones ortoplásticas o displásticas); o bien si ejerce *primitivamente* una acción directa sobre los elementos del tejido mieloide, sobre las células inmaduras de la serie leucocitaria o de la serie hemoglobínica, o sobre las células indiferenciadas del tipo hemocitoblástico. En el primer caso se puede en cierto modo hablar de una alteración primitivamente hemopática; el factor patogénico (por ejemplo, en el caso de la clorosis, la perturbación de la actividad endocrina del ovario) actúa sobre el equilibrio bioquímico de la sangre, o de partes de la sangre, en este caso de los eritrocitos ya formados, o a lo

---

(1) A. PAPPENHEIM: «Unsere derzeitigen Vorstellungen vom Wesen, Ursachen und Zustandekommen der perniziösen Anämie.» (*Folia haematologica*, 1919, XXIII, 4, pág. 149.)

sumo de los eritroblastos durante los períodos de formación y fijación del cromoproteido; secundariamente sobreviene la leve reacción hiperplástica mieloide y quizá una maduración precoz de los eritrocitos con tendencia a la macrocitosis compensadora. En el caso de la anemia perniciosa progresiva, que PAPPENHEIM define como una «anemia hiperocrómica directa secundaria criptogenética hemomielotóxica», se debe, al parecer, a la formación en el organismo, en condiciones peculiares patológicas, de venenos de constitución semejante a los productos de destrucción del nitrobenzol, fenilhidracina (pirodina) e hidroxilamina (HESS, MÜLLER, PAPPENHEIM).

Pero ni estas sustancias, ni el *botrioccephalus* en los casos que puedan corresponderle, ni el factor exógeno desconocido que actúa como causa ocasional de la enfermedad de Biermer bastan de suyo para determinar un proceso identificable con la verdadera anemia perniciosa progresiva. Los mismos casos de anemia de tipo pernicioso, con síndrome progresivo, en sífilíticos y en embarazadas, presuponen una disposición morbosa en un órgano, cuya lesión, cuando alcanza cierto grado, constituye una pérdida irreparable ya, y por tanto permanente y de efectos progresivos para el organismo. En suma, PAPPENHEIM sostiene que es necesaria una disposición interna congénita, hereditaria o adquirida, de un cierto órgano, cuya reacción anormal, consistente en la producción de venenos hemáticos probablemente parecidos en su constitución a las hidroxilaminas y amidofenoles, es fácilmente provocada por las causas externas. ¿Cuál es este órgano? Si se tiene en cuenta que en la perniciosa y en la anemia botriocefálica, no obstante la caquexia, suele ser abundante el pániculo adiposo, con ciertos caracteres peculiares del tipo mixedematoso eunucoide, puede admitirse que exista una disfunción de los órganos que regulan el metabolismo de las grasas, en particular de la glándula tiroides y de las genitales, siempre con cierta intervención, precoz o tardía—esto puede ser variable, pero nada conocemos en realidad acerca de ello—de las suprarre-

nales. Es muy probable que el estado de degeneración grasienta que se encuentra en algunos órganos en los casos autopsiados de anemias de BIERMER se deba a la misma causa, esto es, a la alteración del metabolismo de las grasas por la desviación del equilibrio endocrino. Algunas avitaminosis producen lesiones anatomopatológicas y también alteraciones hemáticas parecidas a las de la anemia perniciosa progresiva (anemias de tipo hiperocrómico). Sin embargo, en la anemia perniciosa, junto con la formación de venenos hemáticos, existe una lipodistrofia secundaria evidentemente ligada con un desequilibrio endocrino independiente de los factores alimenticios.

Es evidente que esta interpretación patogénica de la enfermedad de BIERMER requiere todavía una larga serie de comprobaciones clínicas y experimentales. De todos modos, nos parece que PAPPENHEIM ha dado un lugar demasiado secundario a la intervención del bazo, no ya en el sentido de órgano leucopoyético, o de su función eritrolítica, hemocaterética, etc., sino propiamente de su función endocrina, principalmente relacionada con la formación de la colessterina y de los lipoides hemáticos en general.

Las anemias de los mixedematosos y del cretinismo endémico, en suma, de los estados hipotiroideos acentuados, a las cuales alude NAEGELI en su trabajo, no han sido estudiadas todavía con un criterio hematológico. Es un asunto en extremo interesante, y que podría aclarar mucho la hipótesis de PAPPENHEIM acerca de la intervención de las glándulas de secreción interna en la anemia de BIERMER.

En lo que atañe a las relaciones con las avitaminosis, es evidente que algunos procesos, como el *escorbuto* y la *enfermedad de Barlow*, que indudablemente tienen una etiología alimenticia, no se desenvuelven, sin embargo, en todos los organismos, en igualdad de condiciones, con igual intensidad, rapidez, etc. Por tanto, existe un factor interno que, por mi parte, no dudo en atribuir a la integridad menor o mayor del

sistema endocrino. Desde hace tiempo he comparado la acción de las sustancias del tipo de las vitaminas de FUNK a la de las hormonas, y una gran cantidad de argumentos comienzan a acumularse en estos últimos años a favor de esta hipótesis (1). Los síndromes hemodistróficos que resultan de la sobreposición de un momento etiológico alimenticio (*carencia*) al fondo orgánico predispuesto (*disfunción endocrina, o dishormonia*), no pueden considerarse hoy día como verdaderas hemopatías; a pesar de que yo mismo he incluido, todavía en 1916, entre las hemodistrofias, el Barlow y el mismo escorbuto. En realidad, los síntomas hematológicos en estos procesos son algo más acentuados que los que se presentan, por ejemplo, en el beri-beri o en la pelagra. Trátase de grados y matices de intervención mayor o menor de uno u otro órgano o sistema en la producción del síndrome, y no es posible a veces separar netamente lo que corresponde en la clasificación nosológica más bien a uno que a otro grupo de enfermedades.

Lo más interesante, de momento, sería determinar en qué medida y en qué modo influyen las secreciones internas o sus alteraciones en la regulación de la actividad del tejido linfoide y del tejido mieloide. A esta cuestión dedica NAEGELI dos breves capítulos del trabajo que estamos analizando; en el primero más bien se ocupa de la fórmula leucocitaria en sus relaciones con los trastornos endocrinos; en el segundo, más directamente de las relaciones de las glándulas de secreción interna con la eritropoyesis y la leucopoyesis (2). NAEGELI se muestra extremadamente escéptico acerca de las conclusiones a que podemos llegar en la actualidad, con los datos que poseemos, en lo que atañe a estas cuestiones. Tiene evidentemente razón, en cuanto a las generalizaciones peligrosas,

---

(1) Véase G. PITTALUGA: «El problema de las vitaminas y la alimentación del obrero», *Discurso de apertura, Soc. Esp. de Higiene*, 1917.

(2) *Loc. cit.*, pág. 11: «Innersekretorisch bedingte Regulationsstörungen der Erythro- und Leukopoëse».

asentadas sobre conocimientos insuficientes. Sin embargo, hay algunos hechos bien comprobados, a los que—a nuestro entender—cabe dar un valor positivo. Las reservas que expone NAEGELI acerca de los hallazgos de una linfocitosis o de una mononucleosis en el hipertiroidismo (BASEDOW) son muy razonables si se trata de una mononucleosis absoluta, porque en muchos casos hay una ligera leucopenia total, y casi siempre una neutropenia, que de suyo determinan la mononucleosis relativa. Mas no cabe dudar de la existencia constante de esta mononucleosis, como tampoco cabe discutir, por ejemplo, el hecho de la desviación hacia la derecha del esquema de Arneth. En realidad, la fórmula hemoleucocitaria de los basedowianos y, en general, del hipertiroidismo responde (dentro de ciertos límites) a los caracteres siguientes: ligera leucopenia con inestabilidad de la cifra leucocitaria; neutropenia, con Arneth desviado hacia la derecha, a veces en modo muy acentuado; mononucleosis relativa constante, casi siempre relativa y absoluta, casi siempre linfocitosis y presencia de monocitos azurófilos en proporciones variables; a veces ligerísima eosinofilia.

La mononucleosis con monocitos azurófilos es una de las manifestaciones más frecuentes de los trastornos endocrinos en general. Nosotros la hemos visto, desde luego, en la *menopausia*, en las anemias de crecimiento de la *pubertad*, en todas las formas de *distiroidismo* (hipertiroidismo, formas frustradas de Basedow, bocio exoftálmico auténtico, hipotiroidismo, mixedema, bocio endémico con cretinismo, etc.), en el *estado tímico linfático*, en la enfermedad de Addison, en las mismas alteraciones de la secreción interna hipofisaria, bien puras, bien combinadas (*acromegalia*, síndrome de Frölich, etc.).

El significado de esta monocitosis azurófila, a la cual NAEGELI no parece atribuir importancia alguna, puesto que no la menciona siquiera en su trabajo, se relaciona indudablemente con la reacción general del tejido linfoide en los esta-

dos endocrinos. Con otras palabras, la presencia de monocitos con granulaciones azurófilas y la mononucleosis total con predominio de linfocitosis, que son realmente características alteraciones hemáticas de las distrofias endocrinas, obedecen a un mismo factor inicial, que es la participación del sistema linfático y de todos los tejidos linfoides en el desequilibrio endocrino. MARAÑÓN ha fijado con exactitud esta relación entre el estado linfático y las enfermedades de las glándulas de secreción interna (1). «Tanto a la observación clínica como en la autopsia—escribe MARAÑÓN—, en la gran mayoría de los casos de perturbación endocrina se comprueba la existencia de una hiperplasia linfática, aislada o unida a hipertrofia del timo.» «El mecanismo de esta relación no es bien conocido; pero lo probable es que la constitución linfática implique una fragilidad especial del sistema endocrino, estando, por tanto, estos sujetos muy predispuestos a padecer enfermedades de las glándulas de secreción interna.» Este concepto de la predisposición linfática a los trastornos endocrinos adquiere nueva base en los recientes estudios acerca de una propia secreción interna o intervención en el equilibrio hormonal del organismo por parte del sistema linfático. Nos limitaremos acerca de ello a citar los interesantes estudios experimentales de MARFORI (2) y de NOVOA SANTOS (3), en particular la Memoria de este último autor, en que se intenta establecer, dentro de los límites compatibles con el estado actual de nuestros conocimientos, las relaciones entre la actividad específica de los órganos linfoides y el sistema endocrino. El estado vagotónico de los niños, la linfocitosis en ellos característica, el desarrollo del sistema de los ganglios linfáticos, la persistencia del timo, el estado timico-linfático, son grados y manifesta-

(1) *Manual de Medicina Interna*, t. III, fasc. 1.º, pág. 11, 1917.

(2) MARFORI: «Sulla funzione ormonica delle ghiandole linfatiche.» (*Pathologica*, n.º 210, 1917.)

(3) R. NOVOA SANTOS: «Sistema linfático y sistema nervioso vegetativo (estudios experimentales acerca de la función hormonopoiética de los ganglios linfáticos).» Santiago de Galicia, 1919, con 16 gráficos y 1 fotogr.

ciones de un mismo complejo fenómeno, que podemos definir como un predominio del sistema hormonal tímico-linfático, antagonista del sistema de las suprarrenales y del tiroides, y cuya actividad vagotónica (antagonista del simpático-tónico) se mantiene pura y, por tanto, se manifiesta con mayor evidencia, mientras no intervienen como nuevos factores del equilibrio endocrino las glándulas sexuales (ovario, testículo) en su madurez (pubertad) y probablemente la hipofisis (1).

Ahora bien; si la mononucleosis total y, dentro de ésta, la linfocitosis son la expresión de una hiperactividad *ortoplástica* del sistema linfoide, la presencia de monocitos azurófilos debe considerarse, en cambio, como expresión de una actividad *displástica* de los mismos tejidos. Y lo es, probablemente, no tan sólo en cuanto al significado de estos elementos celulares, sino también en cuanto al sitio y a los tejidos en que estas células se originan. Ya en otra ocasión (2) expuse someramente las razones en virtud de las cuales debemos atribuir a los monocitos azurófilos un origen histioide (hipergénesis histioide de células de tipo monocítico derivadas de hemocitoblastos histioides perivasculares o del conectivo, y penetración en el torrente circulatorio por los intersticios endoteliales de los capilares). Ya ASCHOFF y KIYONO, en parte FERRATA, NEGREIROS-RINALDI y otros (3) han admitido la posibilidad de la formación de los monocitos con granulaciones azurófilas y aun de los grandes mononucleares en general (ASCHOFF y KIYONO) en los tejidos. En realidad, los primeros (monocitos azurófilos), a través de una fase de *monoblastos*, pueden formarse en todos los tejidos de tipo linfoide, y aun en todos los

---

(1) BORCHARDT: «Ueber das Blutbild bei Erkrankungen der Drüsen mit inner. Sekret, u. seine Bezieh. z. Status thymico-lymph.» *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1912.

(2) PITTALUGA: «Un caso de hemofilia, etc.», *Arch. de Cardiol. y Hemat.*, núm. 1, enero 1920.

(3) Véase: ASCHOFF und KIYONO: «Zur Frage der grossen Mononukleäre.» (*Folia haematolog.*, XV, 1913.)—FERRATA: «Le emopatie», vol. I, Soc. ed. libr., Milán, 1918, pág. 477.

territorios histológicos potencialmente linfoides; en suma, de todos los elementos celulares con funciones leucoblásticas no diferenciados en el sentido mielocítico y esparcidos en todos los órganos, en particular en los espacios linfáticos perivasculares, en el conectivo y, desde luego, en los tejidos linfoides propiamente dichos (ganglios linfáticos, folículos de Malpighi del bazo, folículos linfoides de la submucosa intestinal, etc.). NAEGELI no atribuye un gran interés a esta cuestión, porque nunca ha establecido una separación neta entre los monocitos con granulaciones azurófilas y los mieloblastos y promielocitos en que existen también granulaciones transitoriamente azurófilas. Nosotros creemos, en cambio, con BANTI, PAPPENHEIM y FERRATA, que los monocitos pueden considerarse como una tercera serie leucocitaria derivada del hemocitoblasto, siempre en un tejido *actualmente o virtualmente linfoide*.

Pueden formarse, por tanto, en los órganos linfoides (y, en efecto, el examen microscópico de cortes de ganglio linfático revela, aun en condiciones normales, algunos elementos del tipo macrolinfocitario, en proporción nunca superior al 1 ó 2 por 100, con granulaciones citoplásmicas azurófilas, mientras se encuentran desde luego en proporciones mayores—hasta el 10 y aun más por 100—en los folículos de Malpighi y en el tejido citógeno esplénico). Pero también pueden proceder de elementos histioides, del conectivo perivascular, proliferantes por el estímulo de un plasma intersticial en que predominan ciertas hormonas sobre las otras, o, con distintas palabras, por la acción de un medio interno en que se reflejan las alteraciones bioquímicas de la sangre. En esto principalmente, y en la proporción anormal, exagerada, con que se forman monoblastos y monocitos azurófilos en el seno de los tejidos linfoides propiamente dichos, consiste la actividad *displástica* de que antes hablábamos. Por eso, mientras el predominio del sistema linfático, en sus manifestaciones morfológicas por un lado (hiperplasia, linfocitosis), bioquímicas por otro lado (hormonas  $\gamma$ vagotónicas?  $\gamma$ antagonistas del sistema suprarrenal-tiroideo?)

se mantiene en límites fisiológicos correspondientes a la época del desarrollo del organismo (infancia), su actividad *ortoplástica* se refleja en la sangre con un aumento de los linfocitos propiamente dichos, de los mesolinfocitos en primer lugar, de micro- y macro-linfocitos en proporciones variables, de algunos grandes mononucleares sin granulaciones, de algunos linfocitos de Pappenheim, con escasísimos, casi *excepcionales* monocitos azurófilos. Este es un hecho bien averiguado. En los primeros días, y aun en las primeras semanas, hay en la sangre muchas células azurófilas de origen mielóide, del tipo promielocítico; pero éstas desaparecen en el niño normal a partir de los primeros meses, y la cifra de elementos celulares monocíticos, propiamente dichos, con granulaciones azurófilas resulta a partir de entonces, en el niño, desde los seis meses hasta los ocho o nueve años de edad, *igual o menor* que la cifra media correspondiente al hombre normal adulto (es decir, aproximadamente de 1 a 2 por 100 leucocitos), a pesar de la desproporción enorme que hay entre la actividad linfóide del niño (y su manifestación hemática: monolinfocitosis, y la del adulto. En cambio, cuando se establece en el organismo del niño un estado tímico-linfático propiamente dicho, o cuando sobrevienen los trastornos de la pubertad, o cuando se desarrollan alteraciones del equilibrio endocrino que, ya en el adulto, determinan síndromes morbosos del tipo distiroideo, suprarrenal, poliglandular, etc., que excitan en modo anormal la actividad antagonista del tejido linfóide, éste reacciona con una actividad *displástica*, cuya manifestación hematológica consiste principalmente en la cantidad crecida de monocitos azurófilos que acompaña a la mononucleosis total.

Todo el mecanismo de la regulación de la leucopoyesis está dominado por las acciones hormonales, por la sinergia o el antagonismo de las glándulas de secreción interna. HIRSCHFELD, como también recuerda NAEGELI, insiste también en un mecanismo regulador de la eritropoyesis por la acción de una hormona esplénica.

Estas relaciones, en resumen, pueden clasificarse en tres categorías:

1.<sup>a</sup> *Enfermedades de las glándulas de secreción interna*, en que aparecen síntomas hemáticos (alteraciones morfológicas y bioquímicas de la sangre) más o menos características, por lo general con un fondo común (mononucleosis con monocitosis azurófila; neutropenia con desviación del Arneht a la derecha en los síndromes hipertiroideos-hipersuprarrenalínicos; a veces eosinofilia en los síndromes vagotónicos).

2.<sup>a</sup> *Hemopatías* propiamente dichas, en que un estudio detenido de la etiología, del síndrome clínico, de los efectos terapéuticos, etc., revela la existencia de alguna alteración del equilibrio endocrino. Entre estos procesos adquirirán cada día mayor interés los estados linfáticos, las anemias infantiles y las de la pubertad, los que yo he reunido en el capítulo de las «Hiperplasias linfoides, fibroadénicas y esplenomegálicas», quizá las linfosis y mielosis propiamente dichas. Recuerdo, por fin, otra vez la anemia perniciosa progresiva.

3.<sup>a</sup> Entre las unas y las otras, las *hemodistrofias*, en las cuales el factor endocrino, la alteración de la actividad de uno o varios de los aparatos glandulares de secreción interna, está íntimamente ligado con la patogenia de la enfermedad, casi siempre con la intervención de un factor hereditario (diátesis hemorrágicas, policitemias, clorosis, diátesis eosinofílica).

Sirvan estas consideraciones preliminares para justificar la distribución de las enfermedades de la sangre, en los capítulos siguientes, con arreglo a nuestra clasificación:

#### I.—HEMODISTROFIAS.

1. *Diátesis hemorrágicas.*
2. *Policitemias.*
3. *Clorosis.*
4. *Diátesis eosinofílica.*

#### II.—ANEMIAS (OLIGOHEMIAS).

1. *Anemias ortoplásticas.*
2. *Anemias displásticas (perniciosas).*

## III.—LEUCOSIS (LEUCEMIAS).

1. *Linfosis (linfadenia) leucémica y aleucémica.*
2. *Mielosis (mieloadenia) leucémica y aleucémica.*
3. *Linfosarcosis.*
4. *Mielosarcosis.*
5. *Leucemias esplenomieloides.*
6. *Leucemias monoblásticas.*
7. *Leucemias atípicas.*
8. *Eritroleucemias.*
9. *Leucanemia.*

## IV.—HIPERPLASIAS LINFOIDES, FIBROADÉNICAS Y ESPLENOMEGÁLICAS.

1. *Status lymphaticus de* PALTAUF.
2. *Esplenolinfosis.*
3. *Anemia esplénica de* GRIESINGER.
4. *Anemia esplénica infantil de* CARDARELLI-von JACKSH.
5. *Enfermedad de* BANTI.
6. *Enfermedad de* GAUCHER.
7. *Esplenomegalias hemolíticas.*

## V.—LINFOGRANULOMATOSIS.

1. *Linfogranuloma maligno de* HODGKIN-STERNBERG.
2. *Linfogranuloma tuberculoso, luético, infeccioso.*
3. *Adenia escrofulosa (escrófula).*
4. *Granulomatosis esplénica.*
5. *Mielopatías granulomatosas.*

## VI.—LESIONES NEOPLASTIFORMES.

1. *Linfosarcoma.*
2. *Cloroma.*
3. *Mieloma.*

## VII.—NEOPLASIAS DE LOS ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS.

En apéndice han de estudiarse:

## VIII.—PARÁSITOS DE LA SANGRE Y DE LOS ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS.

## IX.—ALTERACIONES DE LA SANGRE EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

## X.—ALTERACIONES DE LA SANGRE EN LAS ENFERMEDADES GENERALES, DE LOS ÓRGANOS Y DE LOS APARATOS.

## CAPÍTULO II

### Hemodistrofias.

Los caracteres generales que hemos asignado al grupo de las hemodistrofias, a saber: 1.º, predominio de las alteraciones bioquímicas sobre las lesiones histopatológicas; 2.º, intervención más o menos acentuada del factor neuropático, y de trastornos de las glándulas de secreción interna; 3.º, herencia, o, cuando menos, influencia evidente de factores congénitos, familiares, etc., ya directos, ya indirectos, aparecen bastante claros en las llamadas *diátesis hemorrágicas*, esto es, las *púrpuras*, los *estados escorbúticos*, la *enfermedad de Barlow*, la *hemofilia*, la *enfermedad de Winckel* y, en parte, las *hemoglobinurias paroxísticas*, las *ictericias hemolíticas* y las *esplenomegalias hemolíticas*.

Desde el punto de vista etiológico, es evidente que en casi todos estos procesos —exceptuada la hemofilia— interviene un factor extrínseco, accidental, muchas veces infeccioso (en las *púrpuras*, en las *ictericias hemolíticas*, etc.), en otros casos alimenticio (en los *estados escorbúticos*, en la *enfermedad de Barlow*). Pero este factor, determinante ocasional del síndrome, presupone la existencia de un estado orgánico con una tara hemopática, con una lesión o alteración de alguno de los órganos que intervienen en el equilibrio funcional de los sistemas endocrino, hematopoyético, vascular y nervioso. Es posible incluso que algunas de estas enfermedades sean exclusivamente de origen infeccioso o parasitario, y deban, por

tanto, separarse del grupo de las hemodistrofias y de las hemopatias en general en cuanto se demuestre de manera incontrovertible la naturaleza especifica del antigeno bacterico o protozoarico, como ha acontecido ya, no hace mucho, para la llamada enfermedad de Weil o espiroquetosis icterohemorragica (INADA e IDO), y muy probablemente es el caso de la enfermedad de Winckel o «cianosis icterica perniciosa hemoglobinurica de los niños recién nacidos».

Mas de momento no es posible supeditar a la expectación de un hallazgo etiologico la exposicion ordenada de sindromes que ofrecen, en su origen y desarrollo, tantas y tan singulares coincidencias.

La hemofilia, las púrpuras y el escorbuto infantil o enfermedad de Barlow son los tipos más frecuentes, los sindromes clásicos de las hemodistrofias hemorrágicas. Es inútil recordar que todos ellos ofrecen sus manifestaciones más completas en la infancia, y algunos son exclusivos de la edad infantil. En realidad, todas las hemodistrofias, hasta la *clorosis*, que se desarrolla casi siempre durante la época de la pubertad o en los años que inmediatamente la siguen, y las mismas *policitemias*, que BLUMENTHAL considera como procesos congénitos, aunque difíciles de descubrir en la infancia, pertenecen de lleno, en la práctica, al campo de la Pediatría. Por eso yo he llamado desde hace tiempo la atención de los especialistas de enfermedades de los niños (1), sobre la importantísima contribución que ellos pueden aportar al esclarecimiento de estos problemas, y sobre la necesidad de ahondar en la investigación de las causas inmediatas o lejanas que determinan los «estados hemodistróficos».

La hemofilia, que es el tipo de las *hemodistrofias constituidas*, puede definirse, en efecto, como una *hemodistrofia primaria, congénita, hereditaria, que obedece, en parte, a*

---

(1) G. PITTALUGA: «Las hemodistrofias y la patologia infantil.» (*Arch. españ. de Pediatría*. Madrid, sept. 1918.)

*factores endocrinos sexuales* (herencia alternante de hembras a varones, según las leyes de GRANDIDIER), *con deficiente actividad de la tromboquinasa (fibrin-fermento) por hipoplasia vascular y lesiones endoteliales primitivas.*

En cambio, las *púrpuras hemorrágicas* (véanse más adelante sus diversos tipos) pueden considerarse como *hemodistrofias secundarias, casi siempre post-infecciosas o tóxicas* (muchas veces *anafilácticas*), *desarrolladas sobre un fondo hipotónico o atrésico, con astenia hipoadrenalínica* (trastorno endocrino por insuficiencia suprarrenal lecitínico-adrenalínica), *hipoplasia hematoblástica y lesiones endoteliales* que conducen a la extravasación y a la hipocoagulabilidad de la sangre.

Son principalmente los procesos sépticos y las infecciones intestinales de la primera infancia los que predisponen a las púrpuras, porque someten la medula ósea, en pleno período de desarrollo, a un esfuerzo reactivo (formación precoz y tumultuosa de granulocitos, principalmente neutrófilos), que altera el equilibrio cronológico de la actividad del tejido mielóide. Como consecuencia de estas alteraciones, disminuye, al parecer, la actividad específica de los megacariocitos y la formación normal de las plaquetas (WRIGHT, OGATA, LE SOURD y PAGNIEZ, DOWNEY, CESARIS DEMEL, NEGREIROS-RINALDI, FERRATA), que, en efecto, se encuentran siempre disminuídas, hasta límites extraordinariamente acentuados, en las púrpuras hemorrágicas.

Un síndrome extremadamente parecido a las púrpuras se puede reproducir, como demostró LEDINGHAM y han comprobado ampliamente las recientes investigaciones de WATABIKI, por medio de un suero antiplaquetas.

La *hemoglobinuria poroxística* ocupa quizá un lugar intermedio entre las púrpuras y la hemofilia. Interesa poco al pediatra por la observación directa de los casos clínicos, que se dan casi siempre en los varones adultos, entre veinte y cuarenta años o más; pero, en cambio, debe llamar poderosamente

te su atención por la etiología heredosifilitica, que han puesto de relieve MURRI, COPEMAN, BANTI, MATSUO, DONATH y otros, y que aparece clara en un 60 a 65 por 100 de los casos.

Es posible que, conforme a las ideas de BIEDL, RICHEL, KRAUS, y a las observaciones sugestivas de WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD, JOLTRAIN, sobre la patogenia de la *hemoglobinuria paroxística*, intervenga en alguno de estos procesos un mecanismo parecido al que engendra las crisis anafilácticas. Aparte la indudable correspondencia sindrómica entre el *choc* anafiláctico (o sus equivalentes) y la crisis hemoglobinúrica *a frigore* (descenso de la tensión arterial, leucopenia, inversión de la fórmula leucocitaria, hipocoagulabilidad de la sangre, irretractilidad del coágulo, fibrinolisis, etc.) en las mismas *púrpuras* y en ciertas formas de *anemias hemolíticas congénitas subictéricas*, recientemente estudiadas por KLEINSCHMIDT, y que recuerdan mucho la anemia esplénica infantil de CARDARELLI-VON JACKSH, acontece quizá algo semejante. El equilibrio del sistema plasmático, en que intervienen, bien por herencia, bien por procesos toxiinfecciosos anteriores, múltiples factores (antígenos y amboceptores neoformados; por ejemplo: hemolisinas y antihemolisinas, como tripsina y anti-tripsina), se rompe por una causa exterior, como una nueva infección, a veces muy leve, insignificante (*púrpuras*), o la acción del frío (*hemoglobinuria paroxística*).

La enumeración sintética de los caracteres generales que hemos asignado a las «hemodistrofias» y que responden a realidades comprobadas con pruebas incontrovertibles en la práctica, ha puesto de relieve las afinidades que existen entre las *diátesis hemorrágicas* por un lado, y por otro la *diátesis eosinofílica* (*diátesis exudativa* de CZERNY, *pro parte*), las *policitemias* o *poliglobulias* y la *clorosis*.

Se trata de relaciones indirectas, a veces lejanas, siempre por medio de los tres factores fundamentales ya recordados: alteraciones de orden bioquímico, trastornos neuropáticos y endocrinos, herencia. En algunos casos quizá pueda estable-

cerse por ahora tan sólo un nexo teórico, como acontece con la clorosis. Pero siempre hay base suficiente para reunir en una agrupación nosológica a todos estos procesos, rompiendo con la tradición de colocarlos artificialmente en otros grupos de enfermedades de la sangre.

La *diátesis eosinofílica* comprende un conjunto de estados patológicos, estudiados hasta ahora, en parte, como desórdenes del metabolismo, y que ofrecen un síndrome hemático bastante característico, sobre todo por su persistencia, a saber: una eosinofilia hemática y local, la primera entre 6 y 15 por 100. La eosinofilia, según se desprende de las pesquisas de SCHLECHT, AHL y SCHITTENHELM, BARBANO, PROESCHER y GUERRINI, de nuestros discípulos S. DE BUEN y JIMÉNEZ ASÚA (1) y de muchos otros, es provocada por el acúmulo de materiales procedentes de citolisis incompletas, con procesos parciales, deficientes, de la digestión proteolítica de las moléculas albuminoideas, ya heterólogas (antígenos), ya con mucha mayor frecuencia homólogas (traumas, quemaduras, necrosis, acciones tóxicas, etc.).

Los granulocitos eosinófilos desempeñan una función diastásica en relación con esos procesos de desintegración gradual de la molécula albuminoidea. En los estados diatésicos con eosinofilia hay probablemente un retardo o una incapacidad de transformación y de asimilación de polipéptidos o de aminoácidos, que se forman a expensas de los materiales proteicos desintegrados; de allí fenómenos de tipo tóxico, síntomas exudativos, signos de eliminación deficiente, trastornos nerviosos, etc., y las consiguientes alteraciones bioquímicas y morfológicas de la sangre. Aparte la llamada «diátesis exudativa» de CZERNY, que en patología infantil tiene innegable relieve, el *asma esencial* es otra de las típicas manifestaciones de este estado diatésico. Y finalmente existe una *eosinofilia*

---

(1) JIMÉNEZ DE ASÚA: «Los leucocitos eosinófilos y la eosinofilia.» (*Monografías CALPE de Biol. y Med.*, un tomo con una lámina, 1921.)

*familiar* que no ofrece síntomas clínicos de importancia, salvo ligeros trastornos endocrinos o manifestaciones variables, alternantes, familiares, de enfermedades de la nutrición, como obesidad, oxaluria, etc. Quizá muchos estados «braditróficos», según el concepto de la escuela de BOUCHARD, pertenezcan también a este grupo.

Sus relaciones con el grupo de las diátesis hemorrágicas no son puramente teóricas. En primer lugar, hay muchos datos de observación que comprueban la coincidencia familiar de estados eosinofílicos con estados hemofílicos o hemorrágicos (por ejemplo: hembras oxalúricas, obesas o asmáticas, varones hemofílicos; o bien niños con manifestaciones de diátesis exudativa en familias en que otros padecían enfermedad de Barlow). En segundo lugar, hay un factor etiológico conocido, aunque demostrable en pocos casos y no suficientemente estimado en otros, que interviene, por medio de la herencia, en la determinación, ora de síndromes hemorrágicos (púrpuras, hemofilia), ora de síndromes eosinofílicos (obesidad, diátesis neuropática de FINKELSTEIN, trastornos endocrinos de tipo principalmente vagotónico, etc.); es a saber: la infección sifilítica de los padres o de la generación anterior a los padres.

La importancia del factor etiológico «heredosifilis» aumenta de día en día. Por supuesto, muchas distrofias endocrinas están igualmente ligadas con una etiología heredosifilítica. Recientemente BAZY (1) ha insistido, por ejemplo, sobre las posibles relaciones de la sífilis paterna con la obesidad a propósito de dos casos de observación personal. Recordemos también los trabajos de la escuela de CASTEX, de Buenos Aires, en particular los de WALDORP.

Aunque el síndrome de la policitemia verdadera o eritremia (enfermedad de VAQUEZ-OSLER) suele presentarse, o cuando menos diagnosticarse, en adultos, es indudable que el proceso se desenvuelve sobre un fondo orgánico ya definido

---

(1) *Bull. Acad. Méd.*, París, 12 marzo 1918, pág. 207.

desde los primeros años. BLUMENTHAL sostiene, como es sabido, que la poliglobulia vera es congénita, y que las lesiones hemáticas y circulatorias que la caracterizan pueden observarse desde la infancia.

En el síndrome dominan el factor neuropático de origen evidentemente endocrino (vagotonia), y el factor hemático, principalmente la disminución relativa de la capacidad respiratoria (LOMMEL, BENEC, KORANYI, KRAUS, SCHULZ, etc.). El predominio de síntomas neuropáticos, ya puesto de relieve con gran acierto por GRAWITZ, ha sido apreciado por todos los observadores cuidadosos. Recientemente han insistido en él PARKES WEBER, en un excelente trabajo, A. CHRISTIAN y otros. En los enfermos por mí observados, el síndrome vagotónico ha sido siempre acentuadísimo, evidente, y no faltaba para completarlo la ligera eosinofilia, que, aunque negada por algunos (DOMBROWSKI, 1917), acompaña siempre a la hiperleucocitosis neutrófila propia de estos estados. Algunos casos, principalmente del tipo hipertónico de GEISSBOCK, toman de improviso un mal cariz; sobrevienen ataques de dispnea, asfisia, sofocación, parálisis respiratoria. Estos estados recuerdan en modo singular a la «muerte tímica»; la cual, a su vez, es muy probable que no sea mas que un accidente raro de un estado morbosos mucho más difuso, mucho más generalizado. La fisiopatología del timo no ha sido todavía debidamente estudiada en relación con los síndromes hemodistróficos de la infancia. Por ello insisto en poner de relieve estas analogías. La participación de las varias glándulas de secreción interna, estudiadas en España con tanto acierto en los admirables trabajos de MARAÑÓN, y la de sus sistemas sinérgicos o antagonistas en la producción de los síndromes hemodistróficos, merece la más cuidadosa atención por parte de los médicos, y entre ellos, muy especialmente, de los pediatras.

De todos modos, convendría seguir con mayor detenimiento las fases sucesivas y los síntomas de las poliglobulias reactivas de los niños (eritrocitosis o hiperglobulia de las mon-

tañas), y, sobre todo, de los estados de excitación del tejido mieloide *in toto*, consecutivas a las infecciones de la infancia. Si la reacción mieloide, constante en estos casos, se acompaña de una disminución de la función eritrolítica y reguladora de la hematopoyesis (función hemocaterética de BANTI) propia del bazo, se puede establecer una eritemia subleucémica (AUBERTIN).

Ya se ha dicho que muchos tratadistas clasifican todavía a la clorosis entre las anemias y la consideran como una modalidad peculiar de la anemia ortoplástica; es decir, sin desviaciones de la actividad de la médula ósea, excepto las modificaciones hiperplásticas. Sin embargo, desde los comienzos del siglo XVIII, SYDENHAM había puesto de relieve el fondo histeroide y las manifestaciones neuropáticas de la clorosis. Más tarde, TROUSSEAU insistía en clasificarla entre las neurosis. La escuela de MARAGLIANO y la de MURRI, en Italia, y con ellos CASTELLINO, afianzaron esta opinión. Entre los mismos hematólogos, GRAWITZ, primero, después MORAWITZ, han sometido a un examen crítico severo el concepto de anemia ortoplástica, o sencillamente de «forma de anemia», aplicado a la clorosis. Inútil es recordar, por otra parte, los estudios sobre la patogenia endocrina de esta enfermedad (VON NOORDEN, FALTA, ARCANGELI, VILLEMEN, RICCA-BARBERIS, PENDE). La hipótesis de PENDE, que admite un defecto de secreción de hormonas derivadas del tejido folicular ovárico, combinado con un exceso de hormonas de la glándula intersticial, quizá sea la que más se acerca a la verdad. Nosotros, de acuerdo en esto con NAEGELI, creemos que la clorosis es: 1.º, una enfermedad casi exclusiva del sexo femenino; 2.º, propia de los períodos prepúberes o de la pubertad, aunque con posibles recidivas ulteriores; 3.º, con una desviación morbosa de la función de germinación y síndrome neurotóxico consecutivo, del cual forman parte integrante el síndrome hemático caracterizado por la disminución del valor globular y el conjunto de síntomas nerviosos de tipo histeroide, con evidente predominio de manifestaciones simpáicotónicas.

Conviene, a este propósito, llamar la atención de los pediatras sobre las formas prepúberes e infantiles del síndrome clorótico, ya descritas por NEGRIER, MARCOLONGO, RICCA-BARBERIS. Los pediatras tienen en el estudio del largo período de preparación de la actividad de las glándulas sexuales un ancho campo en que espigar, para cooperar con datos de extraordinario interés al avance de nuestros conocimientos acerca de las relaciones entre el sistema nervioso, las glándulas endocrinas y los órganos hematopoyéticos. La alteración fundamental que acompaña al síndrome clorótico atañe al metabolismo del hierro para la formación de la molécula hemoglobínica, y seguramente el equilibrio de esta función bioquímica está bajo la dependencia de hormonas que se perturban durante ciertos períodos de la actividad sexual, y en modo permanente en algunos organismos. La eficacia relativa de los tratamientos opoterápicos (tiroideo-ováricos), en asociación con el hierro, comprueba estas afirmaciones. Se trata, en suma, de un típico proceso hemodistrófico. La intervención de la herencia indirecta entre los factores etiológicos está comprobada, no sólo por las observaciones anatomopatológicas y anamnésticas de VIRCHOW, ROKINTANSKY, FEDELI, JOLLY, STIEDA, HAYEM, GRAWITZ, EICHHORST, WUNDERLICH (hipoplasia génito-vascular congénita, infantilismo aórtico, nanismo ovárico-aórtico, familias cloróticas, clorosis en familias tuberculosas, etc.), sino también por los datos más recientes sobre las correlaciones familiares entre la clorosis y la neurastenia, las neurosis, las jaquecas, neuritis y neuralgias, finalmente las psicosis.

En lo que atañe a la diátesis eosinofílica, ya se han apuntado en la primera parte de este estudio los lazos que la unen con las demás hemodistrofias. Sus manifestaciones infantiles son muy frecuentes y, desde luego, muy distintas, divergentes; de tal suerte que no pueden referirse a un tipo esquemático, a un síndrome único. Comprenden la diátesis exudativa, estudiada, en relación con la eosinofilia en estos últimos años, por ASCHENHEIM, BENFEY, HELMHOLZ, K. LIFSCHUTZ, DE VICARIS,

LANGSTEIN, PROESCHER, ROMME y otros; el asma y un estado vagotónico, estudiados por MARKEL (1), N. TAYLOR, EDELMANN y KARPEL, KRASNOGORSKI, etc., en sus relaciones también con las manifestaciones anafilácticas (trabajos de LEPEKY, C. PIAZZA, VALLERY RADOT y otros).

### 1.º DIÁTESIS HEMORRÁGICAS

El carácter peculiar de las *diátesis hemorrágicas* es una tendencia, ya congénita, ya adquirida, a las hemorragias espontáneas o provocadas por lesiones mínimas de las paredes vasculares o de los territorios capilares.

Intervienen en diversa medida, como en todas las hemodistrofias, los tres factores fundamentales ya recordados, a saber: predominio de las alteraciones bioquímicas de la sangre sobre las lesiones histopatológicas; fondo neuropático o trastornos endocrinos; herencia.

El tipo clásico de las diátesis hemorrágicas *constituídas*, constitucionales, es la hemofilia. Los síndromes hemorrágicos propiamente *secundarios*, consecutivos a procesos infecciosos (viruela, septicemias graves, etc.), o bien a ciertas intoxicaciones (venenos animales, de cobra, de serpientes; fósforo, mercurio, etc.) no forman parte, en realidad, de este capítulo. Al lado de la hemofilia hay, en cambio, una serie de síndromes hemorrágicos primitivos, *esenciales* o *criptogenéticos*, en los cuales difícilmente pueden separarse los factores etiológicos *adquiridos* del fondo constitucional o congénito. El más interesante de estos síndromes es quizá la *hemoglobinuria paroxística*, a propósito de la cual de día en día se pone más en claro la importancia etiológica de la infección sifilitica, principalmente de la sífilis hereditaria. Algunas *esplenomegalias* e *ictERICIAS hemolíticas* también forman parte de este grupo. A

---

(1) «L'Asthme chez les enfants», tesis de París, julio 1901.

éste sigue inmediatamente otro en que el momento etiológico aparece bastante claro. Trátase casi siempre de infecciones o intoxicaciones (en este caso de origen alimenticio) que en organismos hipotónicos, timicolinfáticos, asténicos, dan lugar a procesos que P. E. WEIL indica con el nombre de «discrasias endotelioplasmáticas», y que deben considerarse precisamente como *hemodistrofias adquiridas*. Este grupo está formado en primer lugar por las *púrpuras hemorrágicas*, quizá por la *enfermedad de Winckel*, en parte por *ictericias hemolíticas*. La *enfermedad de Barlow* y el *escorbuto* son, en realidad, enfermedades por *carencia (avitaminosis)*; pero la intervención de un factor orgánico, de una predisposición constitucional, aconseja estudiarlas también, brevemente, en el capítulo de las diátesis hemorrágicas.

En resumen, la *etiología general* de las diátesis hemorrágicas obedece a los factores siguientes: 1.º, herencia de caracteres adquiridos por infecciones ancestrales o de los progenitores inmediatos, entre las cuales ocupa el primer lugar la infección sífilítica; 2.º, infecciones de la primera infancia que sensibilizan al organismo sin inmunizarlo o le preparan a manifestaciones anafilácticas que adquieren el tipo hemorrágico (choque *hemoclásico* o crisis hemoclásica de los franceses); 3.º, intoxicaciones de origen alimenticio, sobre todo en la primera infancia; 4.º, carencia de vitaminas o de materiales paraenergéticos en los alimentos.

Cuando el factor extrínseco (infección, septicemia, intoxicación) ha dado lugar inmediata o tardíamente a un síndrome hemorrágico y este síndrome hemorrágico se ha fijado como carácter de desviación del tipo normal y ha dado lugar, en virtud de una transmisión hereditaria que obedece en parte a las leyes mendelianas, a un caso de hemofilia, entonces aparece en el hemofílico un conjunto de pequeñas lesiones anatomo-patológicas que son la expresión de la fijación morfológica de una desviación inicialmente bioquímica.

La *púrpura hemorrágica* y la *hemofilia* deben conside-

rarse, por tanto, como dos fases de una misma alteración bioquímica del organismo; la primera es el momento de la mutación bioquímica por la acción de un agente etiológico externo, casi siempre de un virus, que lesiona, ataca, perturba en modo agudo, violento, el equilibrio bioquímico del organismo; la segunda es la expresión de una transmisión de caracteres adquiridos fijados por la herencia.

#### a) Hemofilia.

Trátase de un estado morbozo congénito, hereditario, transmitido principalmente por las hembras de las familias hemofílicas, pero a cargo de los descendientes masculinos, y caracterizado por una tendencia más o menos acentuada a las hemorragias cutáneas y mucosas, ya espontáneas, ya, en la mayor parte de los casos, consecutivas a leves e insignificantes lesiones traumáticas (1).

**Etiología.**—Las leyes establecidas principalmente por GRANDIDIER en su monografía del año 1877 (2) han sido comprobadas en sus grandes líneas, y los estudios críticos de BULLOCH, FILDES y otros (3) no han podido modificarlas. Pueden resumirse del modo siguiente: 1.º, los varones, aun los hemofílicos, casados con hembras no procedentes de familias hemofílicas engendran casi siempre hijos no hemofílicos; 2.º, los varones no hemofílicos, mas procedentes de familias hemofílicas, no engendran casi nunca hijos hemofílicos; 3.º, las hem-

---

(1) DOMMARTIN: «Contribution à l'étude de l'hémophilie», Paris, 1903 (extensa bibliografía). Los trabajos más interesantes de estos últimos años se deben a SAHLI LUSTIG, LITTEN, ZOEGE V. MANTEUFFEL, WEIL, NOLF y otros: véase NOLF y HERRY, *Revue de Médec.*, 1909-1910; MORAWITZ y LOSSEN, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1908, págs. 110-124; ADDIS, *Journ. of Path. and Bacter.*, 1911, pág. 427.

(2) GRANDIDIER: «Die Hämophilie oder die Bluterkrankheit», 2.ª ed., Leipzig, 1877.

(3) BULLOCH, FILDES: «Eugenics Laboratory Memoirs XII; London, 1911.—LOSSEN: «Die Bluterfamilie Mampel bei Heidelberg.» (*Deutsch. Zeit. f. Chir.*, 1877.)

bras hemofílicas engendran casi siempre hijos varones hemofílicos; 4.º, las hembras sanas, mas pertenecientes a familias hemofílicas, tienen casi siempre algún hijo hemofílico (varón).

Ya NASSE (1820-1824), mucho tiempo antes que GRANDIDIER, y LOSSEN (1877), en su descripción cuidadosa de la familia de hemofílicos Mampel (véase la figura 26) fijaron con exactitud los caracteres propios de la enfermedad: herencia, manifestaciones precoces (por lo general dentro de los primeros dos años de vida), aspecto normal

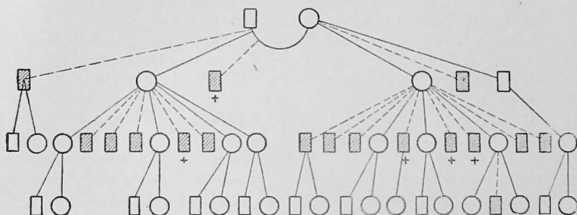


FIG. 26.

Esquema de la familia de hemofílicos MAMPEL (LITTEN).

- |   |                |   |                              |
|---|----------------|---|------------------------------|
| ○ | mujeres sanas. | ▨ | hemofílicos (todos varones). |
| □ | hombres sanos. | ▩ | muerdos de hemorragia.       |
|   |                | + |                              |

fuera de los períodos hemorrágicos, rápido restablecimiento de las condiciones generales del enfermo después de la hemorragia, que a veces suele ser precedida, cuando es espontánea, por una especie de *aura* vasomotora.

Las manifestaciones de la hemofilia se presentan con mayor frecuencia en la *infancia* y en la *adolescencia*. La *raza hebraica* ofrece una singular predisposición. La hemofilia es, por fin, relativamente rara en el Mediodía de Europa y entre los pueblos mediterráneos; mucho más frecuente en el Norte.

**Patogenia.**—Dos factores principales intervienen en la patogenia de la hemofilia:

1.º, la fragilidad de los endotelios y en general de las paredes vasculares; 2.º, el retardo en el proceso de coagulación de la sangre. Nosotros creemos, sin embargo, que estos dos factores dependen a su vez de una misma causa; en efecto, el retardo del proceso de coagulación no deriva, como han demostrado los recientes estudios de NOLF, SAHLI, HERRY, FIORITO, WEIL y otros, de una escasez o insuficiencia de fibrinógeno ni de sales de calcio en la sangre de los hemofílicos, sino de una actividad deficiente de la tromboquinasa (fibrin-fermento); y esta última substancia procede, como es sabido, de las actividades citoplásmicas de los endotelios vasculares en primer lugar, de los leucocitos y de elementos variados de los tejidos en general. Luego, como ya hacíamos constar en la monografía de «Enfermedades de la sangre» publicada en el Tratado de MARAÑÓN y HERNANDO, la incoagulabilidad relativa de la sangre en los hemofílicos está ligada con las lesiones celulares del endotelio. Estas últimas dependen probablemente de la acción tardía, hereditaria, de antígenos tóxicos o microbianos, principalmente de la infección sífilítica de los progenitores. Los datos anatomopatológicos e histopatológicos no son muchos; pero las observaciones de VIRCHOW, que coinciden en gran parte con las de GAVOY, LEGG, GRANDIDIER, PERCY KIDD, BLAGDEN, LEMP, etc., comprueban, en suma, la lesión generalizada, de tipo degenerativo o aplásico, de la túnica media y de la íntima de los vasos, en particular de todo el campo arterioso y del capilar. Personalmente, yo he visto varios casos en que la etiología heredosifilítica aparecía claramente demostrable.

Creemos firmemente que *la infección sífilítica de los progenitores* determina muchas veces tardías manifestaciones hemofílicas en los descendientes, por el mecanismo patogénico que acabamos de indicar.

**Anatomía patológica.**—Poseemos datos anatomopatológicos escasos (BIRCH-HIRSCHFELD, VIRCHOW, GAVOY, MOREL, PERCY KIDD). En la mayoría de los casos se confirma la existencia de lesiones de las paredes vasculares (hipoplasia cardiovascular con adelgazamiento considerable de las paredes, en el caso de VIRCHOW; degeneraciones de las células endoteliales, en el de BIRCH-HIRSCHFELD; degeneraciones de la túnica externa de las pequeñas arterias, en el caso de KIDD: infiltraciones perivasculares, etc.).

**Sintomatología.**—El síntoma fundamental es *la facilidad para las hemorragias* espontáneas o provocadas, de tipo in-

coercible. Lesiones traumáticas mínimas, a veces el solo frotamiento con un cepillo de dientes, un golpe, un arañazo, la desfloración, determinan hemorragias capilares o arteriosas incoercibles que en algunos casos llevan a la muerte. La predisposición hemofílica se manifiesta desde la niñez, a veces desde los primeros días de la vida extrauterina (hemorragia umbilical persistente, en un caso de MORAWITZ). Otras veces, la enfermedad no se hace notar hasta más tarde (con las primeras reglas en la mujer, frecuentemente). Los territorios vasculares sujetos a hemorragias fáciles y persistentes en los estados hemofílicos hereditarios graves (*gran hemofilia* de los franceses) suelen ser múltiples y variables. Otras veces se hallan limitados a un solo órgano (hemorragias renales: *hemofilia renal* de SENATOR (1), o bien, lo más frecuentemente, a las mucosas de la boca, de la nariz). Hay casos de *glositis hemorrágica* (UMBREIT, 1910).

Son relativamente frecuentes y muy características las *artropatías hemofílicas*; consisten en hinchazón de las articulaciones, principalmente de la de la rodilla, que a veces constituyen la primera manifestación del mal, habiendo pasado con el diagnóstico de artritis tuberculosas: se trata de *hemartrosis* que se reabsorben casi siempre con facilidad, y sólo raramente dejan contracturas, anquilosis, deformidades u otros defectos articulares (2).

GOLDSTEIN ha publicado recientemente un interesante trabajo acerca de las telangectasias hereditarias, comunicando el caso de dos hermanas casadas, siete niños y la madre, que padecían todos, además de un hermano, la misma enfermedad (once casos en una familia). Se trata evidentemente de un estado hemodistrófico muy

---

(1) SENATOR: «Ueber renale Hämophilie.» (*Berl. Klin. Wochenschr.*, 1891.)

(2) MAY G. WILSON: «A classical case of Haemophilic Arthritis.» (*Amer. Journ. of Diseases of children*; Chicago, agosto 1919.)—MERY, SALIN ET WILBORTS: «Deux cas d'hémophilie familiale. Arthrite hémophilique simulant l'ostéomyélite.» (*Soc. de Pédiatrie*, 11 feb. 1913.)

parecido a la hemofilia, con epistaxis recurrentes y telangectasias hemorrágicas (1).

Se debe a BUCURA un trabajo de conjunto, ciertamente el más interesante y completo de cuantos yo conozco, sobre *la hemofilia en la mujer* (2). Sus conclusiones, fruto al propio tiempo de una cuidadosa revisión de 200 casos conocidos en la literatura científica y de personales observaciones, coinciden del todo con las nuestras y tienden a demostrar que la inmensa mayoría de los casos de pretendida hemofilia en la mujer corresponden, en realidad, a las púrpuras o a lesiones hemorrágicas de otro tipo; en suma, a diagnósticos establecidos apresuradamente y con datos anamnésicos y objetivos insuficientes. Ninguno de los casos publicados como hemofilia en mujeres resiste a la crítica. BUCURA, después de haber separado los procesos evidentemente no hemofilicos, en que el diagnóstico diferencial no ha sido establecido con suficiente exactitud, divide todavía los demás casos sospechosos, entre los 197 examinados, del siguiente modo: *a*) casos con descripción clínica insuficiente, como los de TAMME-BETH, MEINEL, STEINER, JOHANNSEN, HYDE SALTER, GOCHT, ROYD JONES y otros, en conjunto 17; *b*) casos con diagnóstico inseguro, dudoso, que no permite clasificar la enfermedad como hemofilia, tales como los primitivos de MURRAY (1737), BOWIN y otros referidos en parte en la tesis de BÖHM sobre hemofilia y menstruación (3), y algunos de los descritos por el mismo GRANDIDIER; *c*) casos que pueden llamarse *monosintomáticos*, en que la hemorragia constituye la única manifestación morbosa, faltando todas las demás características de la enfermedad, o no habiendo sido investigadas. Ninguno de estos

---

(1) *Arch. of Inter. Med.*, Chicago, t. XXVII, n.º 1, enero 1921.

(2) Prof. C. BUCURA: «Ueber Hämophilie beim Weibe (Kritische Studie nebst Erörterung der gynäkologischen Blutungen)». Viena-Leipzig, Alfred Hölder edit., 1920 (con extensísima bibliografía).

(3) L. BÖHM: «Hämophilie und Menstruation»; Breslau, 1909 (Inaugur. Dissert.).

casos, como los de epistaxis pura de CZYBORRA (1), algunos del mismo SENATOR, de hemorragias renales, otros de hemorragias traumáticas incoercibles, a los cuales podríamos añadir algunos de hemorragia *post-partum* publicados como hemorragias en hemofilias sin otras pruebas fehacientes (2), ninguno puede ser aceptado definitivamente, ni siquiera considerado como caso de hemofilia *vera*; d) casos con particularidades clínicas de tal índole que permiten desde luego clasificarlos en otros grupos de hemopatías o de enfermedades generales. Entre ellos hay, por ejemplo, gran número de casos de leucemias no diagnosticadas, desde el punto de vista hematológico; de anemia perniciosa, de púrpura; de tuberculosis con hemoptisis y otras manifestaciones hemorrágicas; de sífilis, de septicemias, etcétera. BUCURA enumera así más de 65 casos, que deben separarse resueltamente de la pretendida hemofilia en mujeres; e) por fin, casos de hemorragias ginecológicas y obstétricas, que representan más de la tercera parte del conjunto de todos los casos (exactamente 79 sobre 200), y de los cuales ni uno sólo tampoco puede considerarse como de hemofilia.

Ciertamente en las mujeres que pertenecen a familias hemofilias, el equilibrio endocrinoplasmático, contenido por la acción inhibitoria de las hormonas de la glándula sexual femenina, se rompe fácilmente bajo la influencia de cualquier agente infeccioso o tóxico, y, por tanto, sobrevienen más fácilmente síndromes hemorrágicos secundarios de naturaleza fímica, piógena, séptica, parasitaria o tóxica, que se atribuyen entonces a la enfermedad familiar. Contribuye a constituir estos síndromes la *diátesis*, esto es, el factor endógeno constitucional. Pero la enfermedad en sí no puede identificarse con la hemofilia propiamente dicha.

Un caso en extremo interesante, que demuestra la dificultad de establecer, a veces, un diagnóstico de hemofilia verdadera, y las

(1) A. CZYBORRA: «Ueber Hämophilie bei Frauen.» (*Monatsch. f. Geb. und Gynäk.*, 1913, t. 37, pág. 487.)

(2) VITAL AZA: «Hemofilia y puerperio.» (*La Medicina Ibera*, 5 junio 1920.)

afinidades que existen entre esta hemodistrofia constitucional y las formas adquiridas, ha sido estudiado durante años (1905-1920) por el Dr. HUERTAS. Yo mismo practiqué los análisis hematológicos y serológicos de este caso. Trátase de un muchacho que padeció *poliomielitis* en la primera infancia. El abuelo materno es diabético.

Es un muchacho pálido, extremadamente delgado, de pelo rojizo, casi albino. Durante el crecimiento ha presentado alternativamente trastornos endocrinos evidentes de uno u otro tipo; a veces períodos de profunda astenia hipoadrenalínica; a veces fenómenos hipertiroideos manifiestos, incluso muy acentuados; a veces síntomas acromegálicos (crecimiento desmesurado, desproporcionado, de las extremidades). Mientras tanto sobrevenían hemorragias intensas de localización variada, bien espontáneas, bien provocadas por ligeros traumas: principalmente epistaxis, hemoptisis, equimosis, derrames ascíticos hemorrágicos, y hemartrosis muy considerables y dolorosas al principio. Obedece al tratamiento opoterápico múltiple y al suero equino. Wassermann negativo.

En los casos mejor estudiados que se conocen en la literatura, las familias hemofílicas con exclusivas manifestaciones hemodistróficas en los varones son numerosas; pero no faltan las que comprenden hembras hemofílicas (casos de VAN LIMBECK, estadística de KLEBS, de GRANDIER, LOSSEN, DOMMARTIN, etc.). Esta cuestión debe ser estudiada desde el punto de vista mendeliano, cotejando la hipótesis de un punto de partida, esto es, de una pareja de progenitores, en que la lesión hemorrágica primaria (*ex novo*) constituye, en virtud de un fenómeno de *mutación* del equilibrio bioquímico del medio interno, un carácter dominante, que puede afectar, respectivamente: 1.º, al varón solo; 2.º, a la hembra sola; 3.º, a la hembra y al varón a la vez. Estas combinaciones de «determinantes» dan como resultado, en la descendencia, casos muy alejados los unos de los otros; pero que, en conjunto, obedecen bastante a las leyes mendelianas. No hacemos aquí otra cosa mas que recordar de paso este punto, que merece más atento estudio. Por ahora, me interesa tan sólo llamar la atención sobre la presencia de *caracteres secunda-*

rios en las hembras transmisoras pertenecientes a familias hemofílicas: sobre todo, caracteres del tipo neuropático-endocrino.

La vinculación de la manifestación hemofílica en los varones parece comprobar la bondad de la hipótesis de BATESON, acerca de los factores inhibitorios, en virtud de la cual se sostiene que la transmisión, la aparición de un carácter en un cierto número de descendientes, se verifica merced a la desaparición de un factor de inhibición que existe y que actúa en el otro grupo de descendientes que no presentan este determinado carácter. El caso de los hemofílicos puede constituir una de las pruebas de la hipótesis de BATESON, porque es muy probable que en las mujeres descendientes de familias hemofílicas exista un factor de inhibición ligado con el metabolismo sexual, y naturalmente con el estado del equilibrio hormonal, en virtud del cual se inhibe la manifestación del carácter hemofílico (1).

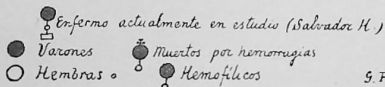
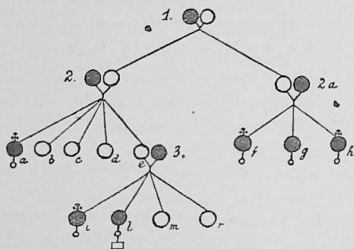
Todos los casos de hemofilia deben ser estudiados con el mayor detenimiento en lo que atañe particularmente a los puntos siguientes: 1.º, herencia de cualidades propiamente hemofílicas; 2.º, sexo del hemofílico y relaciones entre el sexo y la herencia de cualidades propiamente hemofílicas; 3.º, herencia hemofílica y leyes mendelianas de la herencia, cotejadas con el caso sometido al estudio; 4.º, condiciones hemofílicas del caso en estudio, consideradas como «herencia de propiedades adquiridas» en un momento de «mutación» de los caracteres normales de la especie humana (¿infección?); 5.º, etiología actual y ancestral de las lesiones hemorragíparas; 6.º, infección sífilítica en particular; 7.º, hematología y serología; 8.º, estado del sistema hormonal y posibles alteraciones personales o familiares de orden endocrino; 9.º, metabolismo y condiciones del equilibrio bioquímico del plasma, de los órganos y de las excreciones; 10, estado del sistema nervioso y posibles desviaciones

---

(1) W. BATESON: «Mendel's principles of Heredity». Cambridge, 1913, University Press. La bibliografía acerca de las leyes mendelianas de la herencia es muy extensa (DAVENPORT, MORGAN, WILSON, PUNETT, etc.).—G. PITTALUGA: «Las hemodistrofias y las leyes mendelianas de la herencia» (conferencia dada en la Real Acad. de Med. de Madrid, 24 marzo 1920).

personales o familiares del tipo normal; 11, morfología (desviaciones del tipo morfológico normal), y, posiblemente, anatomía patológica (de la cual poseemos escasísimos datos); 12, distinción cuidadosa de la hemofilia propiamente dicha y de los «estados hemorrágicos» adquiridos; 13, anotación cuidadosa de todos los síntomas peculiares del caso examinado, en relación con los síntomas de las demás hemodistrofias; 14, localización de las hemorragias y su significación; 15, criterio terapéutico y eficacia de los varios tratamientos.

Personalmente yo he estudiado, entre otros, un caso de hemofi-



G. Pittaluga

FIG. 27.

lia en un estudiante de farmacia, muy inteligente, geófago en la niñez, con epistaxis abundantísimas desde los cuatro años, luego hemartrosis, etc. (1). En la historia familiar, en las cuatro generaciones

(1) Véase G. PITTALUGA: «Un caso de hemofilia. Contribución al estudio de las hemodistrofias.» (*Arch. de Cardiolog. y Hematol.*, Madrid, año I, núm. 1, pág. 37, enero 1920.) Para cuanto atañe a la herencia mendeliana en las familias hemofilicas, véase: CH. B. DAVENPORT: «Heredity in relation to Eugenics» (Londres, Williams & Norgate, edit., 1912); BATESON: «Mendel's Principles of Heredity» (Cambridge, Univ Presse, 1910), y los libros recientes de PUNETT, WILSON, MORGAN, etc.

accesibles a nuestra investigación, hay: *cuatro parejas indemnes* (números 1, 2, 2a, 3); las mujeres de estas cuatro parejas pertenecen a la familia de hemofílicos; en la tercera generación aparecen de la pareja núm. 2, *un varón hemofílico* y cuatro hembras sanas; de la pareja núm. 2a, *tres varones*, los tres *hemofílicos*; en la cuarta generación aparecen, de la pareja núm. 3, por medio de la hembra e, dos hembras sanas y *dos varones hemofílicos*, uno de ellos fallecido en corta edad; el otro es nuestro enfermo.

La herencia propiamente hemofílica aparece en esta familia vinculada en *los varones como manifestadores* de la alteración; en *las hembras, como transmisoras* de la misma. Sin embargo, existen en las hembras transmisoras caracteres secundarios, principalmente neuropáticos, dignos de relieve: emotividad, hipertiroidismo, síntomas de verdadera neurosis histeriforme. Son datos importantes, que la mayoría de los observadores no ha puesto de relieve. Importa igualmente señalar la *geofagia* en una de las hermanas del enfermo, que no presenta síntomas hemofílicos propiamente dichos, y además en el enfermo mismo. La *geofagia* de los hemofílicos es indicio de una exquisita *sensibilidad trófica*, de una apetencia de los tejidos para las sales de calcio contenidas en el terreno.

**Hematología y serología.**—La morfología de la sangre, en lo que atañe a los *glóbulos rojos*, es casi normal, salvo en los períodos de anemia post-hemorrágica, después de las crisis hemorrágicas, en que pueden encontrarse todas las formas de la fase regenerativa del tejido eritropoyético (normoblastos, hematies con cuerpos de JOLLY, hematies con granulaciones azurófilas y basiófilas, etc.). Casi constantemente en la sangre de los hemofílicos se aprecia una ligera *anisocitosis* y *anisocromia*; en cambio, no suele haber nunca poiquilocitosis. A veces, en los períodos tardíos, después de las hemorragias, sigue a la anemia transitoria una *hiperglobulia* que puede alcanzar los seis millones y más de hematies por milímetro cúbico (ПICK).

Suele haber *leucopenia* leve (4.500 a 5.000 glóbulos blan-

cos). *Fórmula leucocitaria* por lo general caracterizada por aumento de las formas de transición de la serie mieloide (*metamielocitos*), presencia de algún *mielocito*, a veces ligera *eosinofilia* (3 a 5 por 100) y, por fin, *monocitosis* acentuada con buen número de *monocitos con granulaciones azurófilas*, y en algunos casos células de tipo francamente endotelial. He aquí, por ejemplo, en su tipo medio, la fórmula hallada en el caso a que se refiere la figura 27:

Granulocitos neutrófilos.....	54 por 100.
Idem eosinófilos.....	5 » »
Metamielocitos neutrófilos....	3 » »
Mielocitos.....	1 » »
Monocitos.....	4 » »
Monocitos azurófilos.....	3 » »
Plasmocitos vacuolizados de Türck.....	1 » »
Linfocitoides de Pappenheim.....	3 » »
Linfocitos propiamente dichos. ....	21 » »
Células endoteliales.....	2 » »
	100

$$\text{Esquema de Arneth: } \frac{2-11-52-33-2}{2-22-156-132-10} = \frac{100}{322}$$

Las *plaquetas* aparecen a veces aumentadas, amontonadas en las preparaciones (en las crisis post-hemorrágicas). No ha podido demostrarse una disminución considerable y constante de las plaquetas (MORAWITZ y LOSSEN, SAHLI, etc.).

Al contrario, se considera, por lo general, como un síntoma hematológico diferencial entre la hemofilia verdadera y las púrpuras hemorrágicas el de la persistencia de una cifra aproximadamente normal de plaquetas en la primera, mientras en las segundas hay casi siempre acentuadísima *plaquetopenia* (o *trombopenia*) (HAYEM, DUKE, FRANK), a veces por debajo de 30.000 por milímetro cuadrado. En realidad, las cosas no se presentan en modo tan esquemático; y mejor diríamos que *en la hemofilia se aprecia una gran inestabilidad de la cifra de*

*plaquetas*, sin que ésta alcance nunca límites tan bajos como en las púrpuras.

Las alteraciones de mayor importancia atañen a la formación del coágulo y a la constitución bioquímica del plasma y del suero. La sangre extraída de una vena *coagula con gran lentitud* (una o dos horas), de tal suerte, que los hematies tienen tiempo sobrado para sedimentar en el plasma, y cuando el coágulo se forma, la parte superior suele ser pálida, grisácea, sin masa globular, retraída como en embudo, y constituida por leucocitos separados, por su peso específico distinto, de los glóbulos rojos. El coágulo, por tanto, aparece en realidad caído, pero es de suyo *poco retráctil* y proporciona espontáneamente escasa cantidad de suero.

Si se añaden pequeñas cantidades de jugo muscular o extracto acuoso fresco de órgano, o sangre humana normal, el proceso de coagulación de la sangre hemofílica se acelera.

La *resistencia globular* es casi siempre normal; pero a veces está algo disminuida.

R. LUZZATTO y J. CARRA (1) han estudiado recientemente los caracteres bioquímicos de la sangre de un hemofílico y han puesto de relieve la deficiencia de protrombina que entraña el fenómeno de la hipocoagulabilidad. Tratábase de un soldado en que, además, existía una acentuadísima y constante «piastrinopenia», esto es, disminución considerable del número de plaquetas en la sangre periférica. Por fin, la resistencia globular aparecía muy aumentada en soluciones hipotónicas.

En resumen, los caracteres hematológicos salientes son:

- a) El retardo del proceso de la coagulación.
- b) La escasa importancia de las lesiones globulares (ligera anisocitosis, basofilia).

---

(1) LUZZATTO y CARRA: «Ricerche sul sangue in un caso di emofilia.» (*Soc. med. chir.*, Módena, 30 enero 1920; en *Rifor. med.*, 17 abril 1920.)

- c) La mononucleosis total relativa y absoluta.
- d) La monocitosis azurófila.
- e) La presencia de células de tipo endotelial o de restos celulares de este tipo.
- f) Una eosinofilia limitada, accesimal o paroxística.
- g) La desviación del Arneth hacia la derecha.

El significado global de estas desviaciones del tipo normal de la fórmula hemoleucocitaria es difícil de definir. En conjunto, hay una actividad anormal de los tejidos leucopoyéticos linfoide y mieloide, de mayor importancia en lo que atañe al primero (fenómenos irritativos y metaplásticos, acompañada por una limitada reacción eritropoyética). La alteración más interesante es, quizá, la *monocitosis azurófila*, que suele variar entre 3 y 6 por 100. Como es sabido, la presencia de monocitos con granulaciones azurófilas en la sangre circulante es constante en los casos de trastornos endocrinos, en particular del tipo hipertiroideo-hipoovárico-hipoadrenalínico. En realidad, en medida distinta, y quizá con formas algo divergentes, se encuentran estas células en todos los estados patológicos, ligados con un desequilibrio del sistema endocrino. Este hallazgo, ligado evidentemente con el de una mononucleosis total, pero con un significado más estrictamente específico, puede explicarse con tres hipótesis fundamentales: 1.º, actividad hiperplástica del tejido linfoide propiamente dicho; 2.º, descamación endotelial (escuela de Patella); 3.º, hipergénesis histioide de células del tipo monocítico y penetración en el torrente circulatorio por los intersticios endoteliales. La primera, es demasiado sencilla; podría dar razón de la mononucleosis total, pero no especialmente de la abundancia de monocitos con granulaciones azurófilas, que no se encuentran en casos de evidente hiperplasia de los órganos linfoides. La segunda no puede sostenerse porque no hay identidad morfológica entre los monocitos en general y las células endoteliales, y precisamente en la hemofilia—y en nuestro caso en proporciones considerables—se ven elementos o restos celulares o

nucleares de tipo endotelial en la sangre, pero independientemente de los monocitos (1).

Nos inclinamos resueltamente a la tercera interpretación, que recientemente ha sido sostenida también por ASCHOFF y KIYONO (2), en lo que atañe al origen de los grandes monocitos en general. Estos elementos, y en particular los monocitos con granulaciones azurófilas procederían de células histioides del conectivo perivascular, proliferantes por el estímulo de un plasma intersticial en que predominan ciertas hormonas sobre las otras, o, con otras palabras, por la acción de un medio interno en que se reflejan las alteraciones bioquímicas de la sangre, precisamente por medio de las células parietales (endoteliales) de los capilares. Las granulaciones azurófilas de los monocitos representan, sin duda alguna, un proceso de actividad carioplástica encaminada a la formación de zonas de ergastoplasma; por tanto, un momento inicial en el desenvolvimiento de las actividades diastásicas celulares. En cuanto al hallazgo de elementos endoteliales o restos de estas células en la sangre periférica, tratase de un hecho que merece ser puesto de relieve como signo de la *labilidad* de los elementos parietales en los hemofilicos.

Finalmente, lo eosinofilia accasional está en relación, a nuestro entender, con las crisis hemorrágaras. Esta afirmación no necesita largos comentarios para los que siguen la marcha de los trabajos acerca de la significación de los eosinófilos. La desviación del esquema de Arneht hacia la derecha, que en nuestros casos ha sido constante, es otro hecho interesante que coincide con una alteración característica de las fórmulas leucocitarias de los trastornos endocrinos, en particular de los hipertiroides (3).

(1) Véase a este propósito NETOUSEK: «Ueber Endothelien und ihre Beziehung zu den Monozyten.» (*Folia Haematologica*, Arch., XIX, 1914.)

(2) ASCHOFF und KIYONO: «Zur Frage der grossen Mononucleäre.» (*Folia Haematologica*, Bd. XV, Arch., 1913.)—Véase también L. M. BÉTANCÉS: «La granulation azurophile.» Paris, ed. François, 1918, un tomo de 444 páginas con una lámina.

(3) Véase BIEDL: «Innere Secretion.» Urban & Schwarzenberg, 1913.—R. CA-

El diagnóstico es relativamente fácil, si se tienen en cuenta, recogiénolos cuidadosamente, los datos anamnésticos y familiares. Casi siempre se trata de niños, adolescentes o jóvenes en que la madre, los parientes, han observado ya repetidas veces el fenómeno de las hemorragias pertinaces, y así lo refieren al médico. En los adultos, las dificultades y las dudas aumentan, por la necesidad de establecer un diagnóstico diferencial con las *púrpuras hemorrágicas*, con ciertas formas de *anemias*, con las *gastropatías* y *enteropatías hemorrágicas* (úlceras gástricas, carcinoma, lesiones hemorroidarias, etc.).

**Pronóstico.**—En estos últimos tiempos, la duración media de la vida de los hemofílicos ha aumentado y, por tanto, el pronóstico general de la enfermedad ha mejorado considerablemente. WEIL (1) afirma que mientras los antiguos datos estadísticos demostraban que tan sólo el 11 por 100 de las personas jóvenes hemofílicas alcanzaban la edad de veintiún años, en cambio en su práctica de los últimos quince años no ha perdido uno solo entre más de cincuenta pacientes. De todos modos, antes de conocer a fondo el caso concreto que se nos presente en la práctica, convendrá formular un *pronóstico reservado*, sobre todo cuando el accidente hemorrágico, que casi siempre motiva la llamada del médico, está en pleno desenvolvimiento.

**Tratamiento.**—Evitar ante todo a los hemofílicos declarados toda causa de lesiones traumáticas de la piel, mucosas y órganos internos, como extracción de dientes, etc. (*tratamiento profiláctico*).

Para el *tratamiento de las hemorragias* ha de contarse, naturalmente, con los *hemostáticos*. Es poco aconsejable el *percloruro de hierro*, que produce escaras de las mucosas, debajo de las cuales se prepara y estalla a veces una nueva hemorragia. Es preferible el empleo de tapones de algodón

---

RRASCO: «Les variacions leucocitaries en la Malaltia de Basedow estudiades pel mètode d'Arneth.» *Treballs Soc. Biologia*, Barcelona, 1913, 15 diciembre.

(1) P. E. WEIL: *La Médecine*, Paris, marzo 1920. año I, núm. 6.

empapados con *agua oxigenada pura*; con *antipirina* en soluciones concentradas (del 1 al 50 por 100) (HÉCNOQUE, etc.); con *adrenalina* en solución al milésimo. A veces hay que apelar al *ácido crómico* (toques) y al *termocauterio*.

Por vía interna algunos han empleado con éxito las sales de *quinina* (1 a 2 gramos diarios), la *salipirina*.

A veces dan resultado las píldoras preconizadas por COMBY:

Sulfato de quinina... ..	diez centigramos.
Extracto de quina... ..	} aa. cinco
Oxalato ferroso.....	

Para una píldora; tómenselos dos o tres al día.

REVERDIN, en 1895, y luego los prácticos ingleses y americanos han preconizado el empleo de pequeñas dosis muy seguidas de *sulfato de sosa* (¿como derivativo intestinal, o por una sospechada acción sobre el proceso de coagulación?). Mejor resultado dan las inyecciones hipodérmicas de *suero gelatinizado* o de *suero equino normal*, o también de *suero antidiftérico* (WIRTH, 1908, y muchos más).

Nosotros hemos empleado con éxito, en un caso, *suero humano*, en una serie larga de inyecciones de 10 c. c. cada una. Pero las dificultades y la responsabilidad de la preparación del producto impiden en absoluto su uso general. La *gelatina esterilizada* al 10 por 100 (MERCK u otra), en ampollas de 10 c. c. puede emplearse durante largo tiempo (inyección hipodérmica).

MAX VOGEL (1) ha estudiado la acción de la *glicocola*, de la *leucina* y *alanina*, del *cloruro cálcico* y de los *sueros normal* y *antidiftérico*, comparativamente, en un caso de hemofilia grave en un niño de diez años (retardo de la coagulación: 88' 45''; mét. de MORAWITZ), y en conjunto confirma las conclusiones de MORAWITZ acerca de la escasa acción del cloruro cálcico.

(1) *Zeitschr. f. Klin. Mediz.*, 1910, Bd. LXXI, núms. 3-4.

Hace pocos años, NOLF y HERRY han propuesto el empleo de una solución al 5 por 100, esterilizada, de *peptona de WITTE* en suero fisiológico (10 a 20 c. c. inyección hipodérmica, o mejor, intramuscular; nunca intravenosa). Con esto se evitan los fenómenos anafilácticos que a veces produce el suero de caballo, y se logran al parecer resultados semejantes. WEIL niega estos efectos; nuestra experiencia personal no es favorable al empleo de la peptona.

RENÉ BENARD ha publicado un caso de pretendida *hemofilia* en mixedematoso, curada (en cuanto al síntoma hemorrágico, epistaxis) por la opoterapia tiroidea (1). M. P. E. WEIL, en la misma sesión de la *Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, discutió, a nuestro entender con fundamento, la definición de «estado hemofilico» atribuido por BENARD a este caso. Se trataba, al parecer, de un síntoma hemorrágico (epistaxis) en mixedematoso, pero no de verdadera hemofilia.

A veces resulta eficaz la *opoterapia hepática*. La *colestérina* proporciona siempre resultados positivos, aunque no inmediatos. SCHREIBER, KAUSCH y otros (1913) han logrado buenos resultados en las crisis hemorrágicas, no sólo de la hermafroditismo, con el empleo de *soluciones de glucosa* al 5 o al 10 por 100 (en cantidad crecida; 200 c. c. inyección endovenosa); sin embargo, WALTERÖHFER y otros han llamado la atención sobre los inconvenientes tardíos (hepáticos, renales) de este método. Más recomendable es la inyección rectal, muy lenta, gota a gota, añadiendo a un litro del suero glucosado xx a xxx gotas de la solución de adrenalina al milésimo. Ejercen también una acción no muy rápida pero indudable, sobre la coagulabilidad de la sangre, las inyecciones de *suero hipertónico* (VAN DEN VELDEN).

Se ha hecho gran empleo de los *vasoconstrictores*, no sólo en los momentos de las crisis, sino para el tratamiento de la

---

(1) *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 11 julio 1919.—NOBÉCOURT et TIXIER: «Un cas d'hémophilie familiale et congénitale traité par des injections sous cutanées de peptone.» (*Soc. méd. des Hôp.*, 21 octubre 1910.)

diátesis hemofílica en sí (*cornezuelo de centeno, ergotina, etc.*; sobre todo, *adrenalina*, a la dosis de un miligramo diario en inyección subcutánea). Conviene ser cautos con ellos.

Los dos procedimientos más racionales, que además se completan y pueden emplearse de consuno, consisten en la administración de las *sales de calcio* (CHAPUT, MONOD, etc.) y en las *inyecciones, ya subcutáneas, ya intravenosas, de suero de caballo*.

P. E. WEIL ha presentado recientemente a la *Soc. méd. des Hôp.* de París (1) un hemofílico de diez y nueve años, perteneciente a una familia de hemodistróficos detenidamente estudiada desde hace años en Suiza (TENNE), tratado desde 1909 con 15 inyecciones de 20 c. c. de suero equino y en el espacio de cuatro años. Desde 1913 el tratamiento fué interrumpido y el enfermo no volvió a presentar ni crisis hemorrágicas ni signos de hemofilia, habiéndose modificado profundamente el tiempo de coagulación de la sangre, que era en 1909 lentísimo (tres horas y media) y es ahora casi completamente normal (quince minutos).

La crítica de MORAWITZ al empleo de las sales de calcio no es justa; cierto que las sales de calcio no añaden a la sangre del hemofílico precisamente aquellas substancias (fibrin-fermento, trombozima) que en él escasean y que alteran el proceso de coagulación; pero no es menos cierto—y la práctica lo avalora—que este medicamento estimula, excita las actividades celulares de los elementos productores de fibrin-fermento, y por ende indirectamente activa el proceso de formación de la fibrina. Además, combinado con el suero, evita o aminora los accidentes séricos (WEIL).

Las sales de calcio, sobre todo el cloruro, se dan en dosis de 2 a 6 gramos diarios. Pueden prescribirse en la forma siguiente:

---

(1) P. EMILE WEIL: «Un cas d'hémophilie familiale guérie depuis douze ans.» (*Soc. méd. des Hôp.*, 1 julio 1921.)

Cloruro de calcio.....	6 gramos.
Jarabe de cortezas de naranjas..	50 »
Ron.....	25 »
Tintura de canela....	5 »
Agua, c. s. para.....	200 »

A cucharadas, en dos o tres días.

El suero de caballo, que realmente presta grandes servicios (o en su defecto el antidiftérico) se emplea a la dosis de 20 a 30 c. c., incluso en los niños, y la inyección debe repetirse cada mes o cuando lo requiera el estado del enfermo (1). Es recomendable también su uso como hemostático local (previa limpieza escrupulosa de los coágulos que haya en la herida), con gasas empapadas del mismo y, en casos de hematemesis hemofílica, en ingestión.

#### b) Púrpura hemorrágica.

(*Enfermedad de Werlhoff; morbus maculosus Werlhoffi*).

Las púrpuras son, casi siempre, procesos agudos o, de todos modos, provocados por accidentes patógenos extrínsecos, que pueden reducirse a tres tipos fundamentales: *a*) accidentes sépticos (infecciones piógenas septicémicas, primitivas, casi siempre por gérmenes del grupo estreptoneumocócico, o del grupo de los bacilos hemófilos); *b*) accidentes tóxicos secundarios, de tipo anafiláctico, sobre un fondo orgánico en situación de *alergia* respecto al antígeno específico (casi siempre *tuberculoso*), o en forma genérica respecto a antígenos proteicos, etc.; *c*) accidentes tóxicos, casi siempre de origen gastrointestinal, con participación previa o inmediata del parénquima hepático, del tipo de las ictericias hemolíticas.

Estas causas ocasionales actúan, bien entendido, sobre un fondo orgánico predispuesto (estado tímico-linfático, estado

(1) Véase P. E. WEIL et BOYÉ: «Le traitement des hémorragies», Paris, 1916.

hemodistrófico [PITTALUGA], discrasia plasmático-endotelial [WEIL], trombopenia familiar [FRANK], tromboastenia hemorrágica hereditaria [GLANZMANN], etc.)

**Etiología, patogenia y anatomía patológica.**—Más frecuente en las hembras y durante la infancia, la adolescencia y la juventud. La higiene defectuosa durante los primeros periodos de vida, y en particular los procesos tóxicos o infecciosos que dejan tras sí trastornos tróficos, juegan un gran papel en la etiología de las púrpuras. Es probable que de día en día se vayan conociendo mayor número de casos de púrpuras secundarias, consecutivas a procesos tóxicos o infecciosos bien caracterizados; se han llevado a cabo numerosas investigaciones para determinar los agentes microbianos específicos de las septicemias de tipo hemorrágico en el hombre, y en algunos casos (ROMANELLI, etc.) el hallazgo no es dudoso; sin embargo, no se puede negar que muchas veces se presentan púrpuras que no pueden atribuirse a la acción de microorganismos bactericos. BANTI recuerda las lesiones propias de los viejos arterioescleróticos con pequeñas hemorragias puntiformes o difusas del dermis, localizadas en la cara dorsal de las manos y de los antebrazos, y establece cierta comunidad entre estos estados de arterioesclerosis y las púrpuras. WILSON, GRAISINGER y otros piensan que el fondo patogénico de las púrpuras consiste en graves alteraciones (degeneración amiloide) de las paredes de los capilares.

La defectuosa coagulabilidad de la sangre juega también un papel importante; pero quizá se trate de un fenómeno secundario debido a la falta de fibrinógeno consecutiva a alteración de los elementos celulares de que éste procede. LEDINGHAM insiste recientemente en la acción de las plaquetas, y demuestra, por medio de la experimentación, que «se puede reproducir un síndrome parecido a las púrpuras y con los demás caracteres de las diátesis hemorrágicas, inoculando un antisuero preparado por inmunización de conejos comunes con plaquetas de la sangre de cavia».

Creemos, de acuerdo con WILSON, GRAISINGER y STEWART, que las lesiones de las paredes de los capilares (a consecuencia de pro-

cesos tóxicos o toxi-infecciosos) constituyen un hecho fundamental en la patogenia de las púrpuras. Es muy probable que las degeneraciones endoteliales propias de estos estados sean provocadas en parte, o cuando menos favorecidas, por un desequilibrio neurotrófico ligado con el fondo diatésico de la enfermedad.

La llamada «trombopenia esencial» de FRANK (1) corresponde a nuestra concepción de la hemodistrofia como factor endógeno de las púrpuras hemorrágicas. Los casos descritos por FRANK se acercan, en realidad, a las anemias aplásticas, y su característica hematológica consiste en la persistente *plaqetopenia* o *trombopenia* (disminución acentuadísima del número de plaquetas en la sangre).

Otros casos de púrpura estudiados por KAZNELSON presentan cierta afinidad orgánica con las anemias esplénicas y las ictericias hemolíticas, en cuanto la actividad eritrolítica del bazo o, en suma, las acciones que el parénquima esplénico ejerce sobre los tejidos eritroleucopoyéticos adquieren también un carácter *trombocitolítico*, un poder destructor de las plaquetas ya formadas o de los elementos formadores de las mismas (¿megacariocitos de la medula ósea?). En estos casos (*púrpura esplénogena trombocitolítica* de KAZNELSON) la esplenectomía ha dado resultados excelentes, como en ciertas anemias esplénicas (2). GLANZMANN ha descrito también (3) casos de una hemodistrofia familiar que indica con el nombre de *tromboastenia hemorrágica hereditaria*, y que distingue de la hemofilia en primer lugar porque se manifiesta precisamente con predilección en las hembras, o de todos modos en ambos sexos; en segundo lugar, por la ausencia de hemartro-

(1) E. FRANK: «Die essentielle Thrombopenie (Konstitutionelle Purpura, Pseudo-Hämophilie)» (*Berl. Klin. Wochenschr.*, 3-10 mayo 1915).—Id.: «Die Splenogene Leukomyelotoxikose.» (*Berl. Klin. Wochenschr.*, 11 junio 1917.)

(2) P. KAZNELSON: «Versch. der hämorrhagischen Diathese bei einem Falle von essentieller Thrombopenie nach Milzextirpation.» (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1919, t. 128, pág. 119.)

(3) E. GLANZMANN: «Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie (ein Beitrage zur Pathologie der Blutplättchen).» (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1918, t. 88, págs. 1-42 y 113-141.)

sis y por las alteraciones numéricas y cualitativas (degenerativas, involutivas?) de las plaquetas (1).

LENOBLE insiste en los caracteres de hiperplasia atípica de la medula ósea, caracterizada por mielocitemia neutrófila y eosinófila con aumento correlativo de los normoblastos. El bazo aparece muchas veces ligeramente hiperplástico (hiperplasia linfoide con pequeños infartos hemorrágicos múltiples). Los ganglios linfáticos se hallan casi siempre más o menos infartados con restos hemáticos en diversos grados de transformación.

**Sintomatología y formas clínicas.**—Las púrpuras constituyen, según BANTI, un conjunto sindrómico, cuyos caracteres principales son: 1.º, la presencia de hemorragias múltiples de la piel (petequias, manchas equimóticas, etc.); 2.º, la frecuencia, a veces alarmante, de las hemorragias de las mucosas y de los órganos internos; 3.º, la falta de la estomatitis hemorrágica y ulcerosa, propia del escorbuto. Las principales formas clínicas son las siguientes:

La *enfermedad de Werlhoff*, propiamente dicha, que suele comenzar bruscamente, con epistaxis y hemorragias gingivales, equimosis, casi siempre muy extensas, y hemorragias cutáneas múltiples, en la mayoría de los casos puntiformes, de tipo petequial, sin localización determinada, aunque de preferencia brotan en la cara, en los brazos, en el vientre; siempre con ligero movimiento térmico, y a veces con brotes paroxísticos sucesivos separados por intervalos de seis a ocho o diez días. Raras veces se observan hemorragias intestinales. El curso de la enfermedad en este tipo suele ser breve (diez a quince días), pero con frecuencia hay recaídas.

Llámase *enfermedad de Marfan y Nanu* o *púrpura crónica*, una forma de púrpura caracterizada por manchas equimóticas de extensión considerable, propia casi exclusivamente de la segunda infancia.

(1) O. MINKOWSKI: «Hämorrhagische Diathese. Thrombopenie und Milzfunktion.» (*Mediz. Klin.*, 7-14 diciembre 1919, págs. 1243-1246 y 1279-1281.)

Con el nombre de *púrpura reumática* o *peliosis reumática* de *Schönlein*, distinguen algunos autores una forma hemorrágica relativamente benigna, propia de los niños, que dura aproximadamente cuatro a seis semanas y se caracteriza por tres grupos de síntomas esenciales: 1.º, erupciones de púrpuras puntiformes, especialmente localizadas en los miembros inferiores; 2.º, un síndrome pseudorreumático articular, que afecta especialmente a las rodillas y articulaciones del pie, a veces con hidrartrosis, y 3.º, trastornos gastrointestinales (gastralgia, cólicos, vómitos, a veces hematemesis), y en ciertos casos un verdadero *síndrome pseudoperitonítico* (VIEILLARD), caracterizado por fuertes dolores abdominales, espontáneos y a la presión, meteorismo, vómitos y melena, etc.; a veces el cuadro hace pensar en la obstrucción intestinal, pero sigue una evolución benigna. Hay fenómenos generales, en algunos casos intensos (fiebre, astenia, dolorimiento, etc.); con mucha frecuencia sobrevienen recidivas. Entre las complicaciones no es infrecuente la nefritis aguda.

Finalmente, una *púrpura agudísima* (púrpura fulmínea de Henoch) preséntase a veces bruscamente con fiebre elevada, extensas hemorragias cutáneas, frecuentemente flictenoides y aun gangrenosas, fenómenos generales graves (delirio, convulsiones, etc.). Marcha rapidísima; en dos, tres días, a veces en pocas horas, sobreviene la muerte en estado de coma. Se observa en los niños de pecho o de pocos años de edad. Existen, naturalmente, formas graduales, intermedias (*púrpuras subagudas*). Un ligero infarto esplénico acompaña casi siempre toda la evolución del síndrome. Muchas veces también se aprecia leve tumefacción hepática, tinte terroso-amarillento general de la piel, gran cantidad de pigmentos biliares en la orina.

NOBÉCOURT y MATHIEU han referido recientemente la observación de cinco casos de púrpura entre 938 lactantes en una Maternidad (1). La causa más frecuente es la heredosifilis; luego siguen las

(1) *Paris médical*, 4 dic. 1920, núm. 49, X.

septicemias estreptocóccicas, meningocóccicas y neumocóccicas; pero en muchos casos confiesan que es imposible descubrir la etiología, como en las formas fulminantes, agudísimas, con hemocultivos negativos. En la púrpura neumocóccica puede ser de utilidad el suero antineumocóccico, que ha dado buenos resultados en el tratamiento de la bronconeumonía y la pleuresía de los recién nacidos y niños de pecho.

BENSAUDE y RIVET habían descrito en 1904 dos grandes tipos de púrpuras hemorrágicas crónicas: una forma crónica intermitente y una forma crónica continua, con algunas formas intermedias. P. E. WEIL cree que deben distinguirse: una forma cutánea pura; una forma típica, con asociación de hemorragias mucosas y viscerales y de la púrpura; una forma visceral propiamente dicha, bien estudiada por HAYEM, representada sobre todo por metrorragias, mientras la púrpura pasa en segundo plano. Estas mujeres están particularmente expuestas a padecer trombosis venosas.

Estos procesos, según WEIL, son a la vez adquiridos y hereditarios. Y desde luego, aun en los intervalos entre una y otra crisis hemorrágica, pueden ponerse de relieve las taras, las alteraciones hemáticas o vasculares. La enfermedad, en la mayoría de los casos, ofrece cierta tendencia a la atenuación. Los enfermos sucumben casi siempre: o bien de una hemorragia, o bien de un brote tuberculoso. Sin embargo, parece ser que las infecciones eventuales intercurrentes transcurren sin adquirir violentos caracteres hemorrágicos.

A los caracteres hematológicos, puestos de relieve hace tiempo, de la escasez de hematoblastos y de la irretractilidad del coágulo hay que añadir: la prolongación del tiempo de coagulación y de salida de sangre (signo de DUKE); un cierto grado de anemia; una resistencia globular, casi siempre normal; ausencia de hemolisinas en el suero; y el signo de WEIL de la *aparición de pequeño punteado hemorrágico por constricción leve del brazo*. Las lesiones vasculares consisten en una gran fragilidad de los capilares.

Piensa WEIL, muy fundadamente, que un estado anafiláctico es casi siempre el que determina el estallido de estos síndromes.

Recuerdo haber visto dos casos de púrpura hemorrágica, hace ya años, en mujeres que habían padecido infección puerperal con *flegmasia alba*, y en las cuales una angina estreptocócica había despertado, mucho tiempo después del proceso puerperal, el síndrome hemorrágico.

En la literatura científica se conocen varios casos de púrpura en que el síndrome hemorrágico ha señalado, como primera escena de un proceso patológico latente, una infección tuberculosa. GENOESE ha descrito recientemente dos casos de niños en que la púrpura precedió todos los síntomas de las lesiones específicas, y en uno de estos casos, sometido más tarde a tratamiento con tuberculina, las inyecciones provocaron brotes de equimosis de gran extensión, que se repitieron al segundo intento de tratamiento, con igual o mayor intensidad.

Un enfermo, visto por nosotros el año pasado, diagnosticado poco tiempo antes como portador de una lesión tuberculosa, de tipo, al parecer, fibrocaseoso, limitada, de pulmón, recibe una dosis de antígenos parciales de Mûch. A las veinticuatro horas se desencadena, en modo desde luego aparatoso, el síndrome hemorrágico, gravísimo, con éxito mortal a los ocho días. No hace mucho (marzo, 1921) he visto en Barcelona, en consulta con el Dr. PI SUÑER, un caso más de púrpura hemorrágica gravísima, del tipo Henoch, probablemente de origen séptico (anginas estreptocócicas de la madre de la enferma pocos días antes), en una señorita de veinte años, que también falleció.

No es un dato nuevo éste de la mayor gravedad de las púrpuras en los adultos; se trata de estudiar si la edad *per se* constituye un motivo de pronóstico desfavorable, o si *en la edad adulta* concurren factores más definidos, más directamente ligados con la patogenia del proceso morboso, y que puedan darnos razón de esta mayor gravedad.

Estos factores pueden ser: en primer término, los *estados alérgicos* de antiguas infecciones latentes, principalmente la tuberculosis y algunos procesos sépticos; en segundo término, los *estados emotivos*. Los dos son propios (si no exclusivamente, cuando menos con gran predominio) de los organismos adultos, por razones obvias que no hace falta exponer.

Los estados de alergia respecto a los antígenos bactericos (por ejemplo, al antígeno tuberculoso) se determinan tan sólo en ciertas condiciones del ataque primitivo del antígeno contra el organismo; es de presumir que se trate, por ejemplo, de focos cerrados, aislados, muy localizados, en que el antígeno, después de haber producido una primera fase de sensibilización del organismo, aunque esta primera fase pueda ser a veces aparatosa, se atenúa luego, o desaparece, o permanece en estado latente, sin ulteriores relaciones con los plasmas intersticiales y, por tanto, con el medio interno y con las actividades celulares en general. Estas circunstancias no sólo no son excepcionales, sino que con toda probabilidad son las más frecuentes, las más comunes en los organismos infantiles o adolescentes, sobre todo respecto a la infección tuberculosa. Pasan años durante los cuales el organismo está en una situación de alergia. Una reactivación del foco primitivo, o un ataque *ex novo* del mismo antígeno en condiciones peculiares de virulencia o de cantidad de este último y de receptividad o debilidad del paciente, pueden desencadenar un choque anafiláctico, y este último puede manifestarse con crisis hemorrágicas, en parte por el mismo fenómeno anafiláctico (hemorragias viscerales en animales de experimentación muertos en choque anafiláctico), en parte por la acción tóxica específica, hemolítica, paralizadora de los vasomotores, etc., ejercida independientemente del fenómeno anafiláctico, por el antígeno en cuestión (por ejemplo, por el antígeno tuberculoso, o por el estreptococo piógeno, o por otros gérmenes).

Como es natural, los estados alérgicos de procesos infecciosos latentes son más frecuentes en los adultos que en los niños.

Queda por examinar la importancia del factor *emotivo*. Es inútil decir que no se trata de un factor etiológico propiamente dicho; pero sí de un factor coadyuvante, a mi juicio muy importante, en la marcha desfavorable de un proceso hemorrágico. En otras hemopatías, la influencia de los estados de depresión psíquica aparece como factor inmediato, directo, en los primeros pasos de la enfermedad. Recordemos la clorosis, la anemia perniciosa progresiva. Una profunda emoción (en hombres de negocio, la pérdida imprevista de una fortuna o un fuerte desequilibrio económico; en las mujeres, un hondo dolor en relación con la maternidad, o con la esfera sexual) contribuye a veces en modo evidente al desequilibrio de las actividades endocrinas, hematopoyéticas y neurovasculares que caracteriza esos procesos morbosos.

Es un gravísimo error olvidar las relaciones del sistema nervioso con las actividades viscerales, y más exactamente con el equilibrio bioquímico de los elementos celulares de los parénquimas y, en nuestro caso, del sistema vascular y hematopoyético. Se trata de casos especiales de la ley de correlación funcional, por vía humoral y por vía nerviosa (PI SUÑER); y esta última está siempre sometida al dominio de las supremas manifestaciones de la vida psíquica. Concretamente, en cuanto atañe a las hemodistrofias, queda por averiguar toda la intervención de los nervios vasomotores y tróficos del sistema eritro y leucopoyético en la patogenia de los estados hemorrágicos. Sólo en estos últimos tiempos algunos autores (RICKERS, GLANZMANN, KLEEBATT) han emprendido este estudio. KLEEBATT ha reunido varias observaciones, muy detenidamente seguidas, y con el subsidio de algunos datos experimentales intenta establecer las relaciones entre la acción vasomotora y vasotrófica y la crisis hemorrágica.

Podrían quizá distinguirse: *a*) Los casos de lesiones tóxicas agudas, generalizadas, parenquimatosas, en que directamente sufren el ataque inhibitorio (tóxico) los endotelios vasculares, las células hemáticas, el tejido mieloide, los megacariocitos,

los trombocitos, etc., sin que se pueda excluir tampoco la intervención negativa de los vasomotores paralizados. A este grupo podrían asignarse los síndromes estreptocócicos hemolíticos, y los del tipo anafilactógeno (ataque desencadenante de un estado de alergia), en particular tuberculosos. En estos casos, la estimación fisiopatológica de la influencia que pueda ejercer un estado emotivo, depresivo, intenso, sobre el tono vascular y sobre las actividades celulares, es en extremo difícil. Pero la clínica revela la existencia de este factor y su importancia, en modo, a nuestro entender, incontrovertible. Se trata seguramente de una doble acción inhibitoria: por un lado, propiamente vascular (incapacidad de reacciones vasoconstrictoras, etc.); por otro lado, esencialmente celular (inhibición de la actividad zimótica, diastásica, de las células endoteliales, etc.), que se refleja en modo particular sobre el proceso de coagulación, por la falta de producción de tromboquinasa; hay que tener en cuenta, por fin, que el estado emotivo afecta profundamente al sistema endocrino, y muy especialmente a las suprarrenales, que indirectamente contribuyen a agravar el síndrome vascular hemático, por la alteración súbita, y a veces prolongada, del tono adrenalínico y colesterínico en la sangre. *b)* En un segundo grupo pueden reunirse los casos de lesiones tóxicas más limitadas, entre ellas, principalmente, las de origen gastrointestinal y hepático (intoxicaciones, autointoxicaciones), o debidas a la fatiga (autointoxicación), en que la acción tóxica se ejerce, al parecer, principalmente sobre ciertos territorios funcionales, o ciertos parénquimas, o tiene en ellos su punto de partida (mucosa y submucosa intestinal, parénquima hepático, masas musculares), y de todos modos actúa precozmente sobre los centros nerviosos, e indirectamente o directamente sobre las terminaciones del sistema nervioso vascular. En este grupo incluye KLEEBLATT también la peliosis reumática de SCHÖNLEIN. *c)* Por fin, hay casos de púrpura hemorrágica en que intervienen con un gran predominio los trastornos del equilibrio hormonal,

en particular del sistema tiroideo-suprarrenal y de las glándulas sexuales, y en los niños, del sistema tímico-linfático. También en estos casos, particularmente apreciables en las mujeres, sobre todo en las épocas de la pubertad, del embarazo, del puerperio y de la menopausia, el factor emotivo puede ejercer una influencia extraordinaria sobre la marcha del síndrome hemodistrófico.

Parece inútil añadir que estos grupos no marcan separaciones absolutas entre un caso y otro; en realidad, en todos los casos intervienen, con diversa intensidad, todos los factores enumerados; es precisamente el predominio de unos sobre otros, o de uno de estos factores sobre los demás, lo que confiere un carácter peculiar a la crisis hemorrágica y al conjunto de los síntomas somáticos y subjetivos que la acompañan.

**Hematología.**—El examen microscópico de la sangre no demuestra nada característico; sólo hipoglobulia más o menos acentuada, y, por lo general, leucocitosis, a veces hiperleucocitosis muy considerable (20.000 leucocitos y más), sobre todo de polinucleares neutrófilos, lo cual habla en favor de un proceso septicémico. Casi siempre se hallan en la sangre mielocitos en buen número (*mielocitosis de LENOBLE*). El proceso de coagulación no es normal, y a veces está profundamente alterado (retardo considerable, y *coágulo no retráctil*). El número de las plaquetas es siempre muy inferior al normal.

He aquí las fórmulas leucocitarias de dos diferentes casos de púrpuras:

a) Granulocitos neutrófilos.....	36
Idem eosinófilos....	2
Monocitos. ....	9
Linfoleucocitos (Pappenheim).....	13
Linfocitos propiamente dichos....	33
Monocitos con granulaciones azurófilas.....	7

---

 100

Hay, pues, una cifra considerable de monocitos con granulacio-

nes azurófilas (7 por 100) en una fórmula de tipo acentuadamente linfoide (62 por 100).

$$\text{Arneth: } \frac{13 \ 29 \ 42 \ 16 \ 0}{13 \ 58 \ 126 \ 64 \ 0} = \frac{100}{261}$$

	21 enero 1921	23 enero 1921.	27 enero 1921.	7 febrero 1921.
b) Granulocitos neutrófilos.....	52	45	46	49
Idem eosinófilos.....	4	6,5	4	3
Mastzellen.....	0	1	0	0
Metamielocitos neutrófilos.....	2	1	1	1
Linfoblastos y mieloblastos..	1	2	1	1
Grandes mononucleares linfoides.....	3	6	2	2
Linfocitos de Pappenheim..	1	2	2	1
Linfocitos propiamente dichos....	28	31	37	35
Monocitos con granulaciones azurófilas.....	6	3,5	3	5
Dismorfocariocitos (Rieder)....	2	2	3	2
Pleocariocitos (Pittaluga).....	1	0	1	1
	100	100	100	100

Recientemente BITTORF (1) ha dado cuenta del hallazgo de gran cantidad de elementos celulares de tipo evidentemente endotelial, en la sangre circulante, en un caso de endocarditis crónica con manifestaciones de diátesis hemorrágica. Es probable que todos los endotelios, en casos parecidos, adquieran actividades fagocitarias y defensivas, y al propio tiempo sufran en parte alteraciones de carácter tóxico, degenerativo, capaces de transmitirse por herencia determinando una *labilidad* específica del sistema vascular propia de las *hemodistrofias*.

**Diagnóstico** — En los niños, el clínico se encuentra a veces con serias dudas para establecer un diagnóstico diferencial entre un brote de púrpura y un *exantema agudo* (*escarlatina*, *sarampión*, etc.). Hay que tener bien en cuenta los caracteres de cada una de las enfermedades exantemáticas de la infancia, los síntomas mucosos, el tipo febril, la localización de los elementos eruptivos, etc. En las púrpuras éstos aparecen en

(1) Arch. f. Klin. Mediz., CXXXIII, 1920.

forma de pequeñas petequias puntiformes, acumuladas en la frente, en las mejillas, en las orejas, en el cuello, en los brazos, en la parte interna de los muslos y en las piernas; algunas equimosis, más o menos extensas, las acompañan. El rezumamiento de sangre de las encías puede recordar el *escorbuto*. En éste se trata de verdaderas lesiones necróticas de la mucosa bucal.

Las *crisis hemorrágicas* de la *hemofilia* deben distinguirse claramente de un brote de púrpura hemorrágica.

Se puede admitir que, a veces, los caracteres peculiares del síndrome clínico de una púrpura hemorrágica sean muy atenuados, y, de todos modos, se hace siempre indispensable la investigación anamnésica familiar para descubrir los precedentes etiológicos del paciente; pero se debe reconocer que un ataque de púrpura es casi siempre diagnosticable *per se*, clínicamente, sintomatológicamente, y diferenciable de la crisis hemorrágica de una hemofilia. El síntoma peculiar que los distingue es *la fiebre*, que no falta jamás, con hipertermias más o menos acentuadas, con accesos más o menos repetidos, en las púrpuras. En segundo lugar, es característica la erupción, el tipo de elemento eruptivo hemorrágico subcutáneo o intradérmico; en las púrpuras aparecen siempre las manchas petequiales debidas a lesiones terminales de los capilares, mientras en la crisis hemofilica sólo hay derrames sanguíneos o equimosis más o menos extensos, cuando la hemorragia no se limita a las mucosas o al territorio del trauma. Finalmente, en las púrpuras hay siempre un infarto esplénico relativamente precoz, claramente apreciable, a veces acentuado, que en la hemofilia es excepcional y tardío. Prescindiendo del carácter de los elementos eruptivos hemorrágicos, también el color total de la piel contribuye al diagnóstico diferencial; porque mientras en la crisis hemofilica se trata de una pura palidez anémica, en las púrpuras suele haber un tinte subictérico o terroso, debido a un cierto grado de insuficiencia hepática, bien por lesiones primarias del agente patógeno sobre el pa-

rénquima del hígado, bien por exceso de materiales de desintegración hemoglobínica acarreados a este órgano e incompletamente transformados en pigmentos biliares.

Esta insistencia en el diagnóstico diferencial aparecerá seguramente a muchos como inútil; pero vemos cada día en la práctica, y aun en la literatura profesional, una gran confusión acerca de estos procesos, y buen número de casos de púrpura clásica interpretados o descritos como estados hemofílicos, hemofilias, etc. No se trata tan sólo de la exactitud nosológica y diagnóstica. Se trata de establecer pronósticos de muy distinto alcance y, además, tratamientos de eficacia muy diferente en uno y en otro caso.

Recordemos, además, que existen formas crónicas de púrpura (MARFAN Y NANU, BENSUADE, RIVET, BONABA, y otros muchos) y estados hemorragiparos consecutivos a un ataque primitivo de púrpura hemorrágica, bien de origen séptico, bien de origen tóxico. Estos casos exigen precisamente una más fina percepción semiológica para sentar afirmaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas en comparación con la hemofilia propiamente dicha (1).

(1) BENSUADE et RIVET: «Les formes chroniques de purpura hémorragique.» (*Arch. génér. de Médec.*, 1905, pág. 193).—GENOESE G.: «Porpora emorragica cronica e tubercolosi.» (*Riv. di clin. pediatr.*, 6, 1919).—YONA G.: «Le porpore tuberculari.» (*Pathologica*, n.º 45, sep. 1910).—SCHUPFER: «Sulla porpora emorragica cronica e sulla sua patogenesi.» (*Riv. crit. di clinica medica*, n.º 23 a 28, 1917).—P. EMILE WEIL et G. BOYÉ: «Le traitement des hémorragies.» Paris, Vigot, ed., 1916.—NOBÉCOURT et MATIEU: «Les purpura dans les pneumococcies des nourrissons.» (*Arch. de Médec. des enfants*, Paris, XXIII, núm. 12, diciembre 1920).—ALFRED HESS (*The John Hopkins Hosp. Med. Society*, abril 1915).—SCHILLING (*Munch. Medizin. Wochenschr.*, 31 oct. 1912, pág. 2310).—TRIBOULET, WEIL et PARAF (*Soc. de Pédiatrie*, 12 nov. 1912).—MAX VOGEL (*Zeitschr. f. Klin. Medizin.*, LXXI, núms. 3-4, 1910).—NOBÉCOURT et TIXIER (*Soc. Medec. des Hôpitaux*, 21 octubre 1910).—P. EMILE WEIL (*Revue de Médecine*, diciembre 1920).—KLEEBLATT (*Brunn's Beitr. zur Klin. Chirurgie*, vol. 12º, 1921).—DUFOUR et LE HELLO (*Presse médicale*, 7 nov. 1920).—NEIROTTI y VIOLA (*La Reforma medica*, 18 dic. 1920).—BENSUADE et RIVET (*Archives générales de Médecine*, 1905, pag. 193).—GENOESE (*Riv. clin. di Pediatria*, 1919, núm. 6).—YONA (*Pathologica*, núm. 45, sept. 1910).—SCHUPFER (*Riv. critica di Clinica medica*, números 23-28, 1917).—BONABA (*Soc. de Pediatria de Montevideo*, 15 octubre 1918).—NOBÉCOURT et MATHIEU (*Paris Medical*, 4 dic. 1920, número 49).—G. PITALUGA: «Cuatro casos de púrpura hemorrágica.» (*Arch. de Cardiología y Hematolog.*, Madrid, 1921, marzo.)

**Pronóstico.**—Muy variable; gravísimo en las formas agudas, sobre un fondo caquético, en niños atrepsicos, con hemorragias intestinales, con síntomas generales adinámicos; relativamente favorable en las demás, aunque siempre reservado por la posibilidad de hemorragias internas.

**Tratamiento.**—El tratamiento *sintomático* es común a todas las diátesis hemorrágicas; hablamos de él a propósito de la hemofilia. Un tratamiento *patogénico* debe proponerse prevenir e impedir nuevos brotes o manifestaciones de la enfermedad. Aconsejamos sobre todo las inyecciones hipodérmicas masivas de *soluciones salinas* (NaCl) *hipertónicas*; por ejemplo, al 0,85 ó 0,9 por 100. Pueden practicarse con algún resultado inyecciones intramusculares de *nucleinato sódico* al 2 por 100; establézcase con gran persistencia una *desinfección intestinal* con todos los medios (enemas, fermentos lácticos, etcétera). MORAWITZ emplea con éxito el *lactato* o *lactofosfato de cal*, y en general las *sales de calcio* (en solución saturada, una cucharada de las de café varias veces al día); en estos últimos tiempos se han hecho también *inyecciones endovenosas de cloruro de calcio* en solución esterilizada al 10 por 100 (cinco centímetros cúbicos por cada inyección, a distancia de cuatro a seis días). Nosotros hemos empleado a título de ensayo este procedimiento y aconsejamos gran prudencia, pues la solución es muy cáustica si no penetra bien en la vena, y suele de todos modos dar lugar a síntomas desagradables (mareo, vértigos, etc.), aunque pasajeros. Finalmente, *opoterapia hemática* y *opoterapia endocrina*; la primera (suero equino normal, suero antidiftérico), por vía hipodérmica o por vía gástrica (véase *hemofilia*); la segunda (preparados de glándulas suprarrenales y tiroidea), preferiblemente por vía gástrica.

La *lecitina* y la *colesterina* son imprescindibles en el tratamiento de las toxihemias en general y de los estados hemorrágicos, sobre todo en las púrpuras. Es inútil insistir en la acción protectora de la *colesterina* contra las hemotoxinas, de-

mostrada ya hace mucho tiempo por RANSOM, contra las saponinas, aparte sus propiedades neurotónicas y excitadoras de las secreciones internas, principalmente de las suprarrenales. Hemos logrado siempre, con las inyecciones de lecitina y colessterina, resultados evidentes, y creemos que el empleo de la colessterina, muy principalmente, será cada día mayor en el tratamiento de las astenias y de las anemias.

El suero normal equino es, desde luego, un excelente coadyuvante del tratamiento tónico y general de la crisis hemorrágica. En un caso recientemente observado, de excepcional gravedad por la coincidencia de múltiples factores etiológicos, las grandes dosis de suero ingeridas o inyectadas prolongaron seguramente la vida del enfermo (tres meses) y redujeron en gran medida el síntoma hemorragia. A las propiedades antihemolíticas, antieritrolíticas del suero equino, bien comprobadas experimentalmente en bacteriología, por ejemplo, en el caso de la acción antitóxica contra los anaerobios eritrotóxicos, como el *perfringens*, el *sporigenes* etc., y algunas razas de estreptococos, propiedades que el suero equino posee al parecer en modo genérico contra las eritrotoxinas, se une la acción tónica general, por medio de los plasmas intersticiales, sobre las actividades celulares; y quizá también una acción de antígeno capaz de despertar o de acentuar la formación de fermentos proteolíticos, sobre todo por vía parentérica y, por tanto, de contribuir en forma de inmunización activa, a la lucha del organismo contra los agentes patógenos en los casos de púrpura de origen séptico, bien sea primitivo, bien secundario a un estado alérgico. El suero debe darse en grandes cantidades (ingestión de 50 a 100 c. c. de suero diarios, cuando hay hemorragias gastrointestinales; inyecciones de 20 a 30 c. c.).

El suero adrenalinico, que yo he introducido por primera vez en la práctica seroterápica, debe emplearse, a mi entender, con la misma parsimonia y vigilancia con que se emplean las soluciones de adrenalina. De incomparable eficacia en al-

**Pronóstico.**—Muy variable; gravísimo en las formas agudas, sobre un fondo caquético, en niños atrepsicos, con hemorragias intestinales, con síntomas generales adinámicos; relativamente favorable en las demás, aunque siempre reservado por la posibilidad de hemorragias internas.

**Tratamiento.**—El tratamiento *sintomático* es común a todas las diátesis hemorrágicas; hablamos de él a propósito de la hemofilia. Un tratamiento *patogénico* debe proponerse prevenir e impedir nuevos brotes o manifestaciones de la enfermedad. Aconsejamos sobre todo las inyecciones hipodérmicas masivas de *soluciones salinas* (NaCl) *hipertónicas*; por ejemplo, al 0,85 ó 0,9 por 100. Pueden practicarse con algún resultado inyecciones intramusculares de *nucleinato sódico* al 2 por 100; establézcase con gran persistencia una *desinfección intestinal* con todos los medios (enemas, fermentos lácticos, etcétera). MORAWITZ emplea con éxito el *lactato* o *lactofosfato de cal*, y en general las *sales de calcio* (en solución saturada, una cucharada de las de café varias veces al día); en estos últimos tiempos se han hecho también *inyecciones endovenosas de cloruro de calcio* en solución esterilizada al 10 por 100 (cinco centímetros cúbicos por cada inyección, a distancia de cuatro a seis días). Nosotros hemos empleado a título de ensayo este procedimiento y aconsejamos gran prudencia, pues la solución es muy cáustica si no penetra bien en la vena, y suele de todos modos dar lugar a síntomas desagradables (mareo, vértigos, etc.), aunque pasajeros. Finalmente, *opoterapia hemática* y *opoterapia endocrina*; la primera (suero equino normal, suero antidiftérico), por vía hipodérmica o por vía gástrica (véase *hemofilia*); la segunda (preparados de glándulas suprarrenales y tiroidea), preferiblemente por vía gástrica.

La *lecitina* y la *colestonina* son imprescindibles en el tratamiento de las toxihemias en general y de los estados hemorrágicos, sobre todo en las púrpuras. Es inútil insistir en la acción protectora de la colestonina contra las hemotoxinas, de-

ada ya hace mucho tiempo por RANSOM, contra las sapos aparte sus propiedades neurotónicas y excitadoras de creciones internas, principalmente de las suprarrenales. s logrado siempre, con las inyecciones de lecitina y co- ina, resultados evidentes, y creemos que el empleo de la erina, muy principalmente, será cada día mayor en el iento de las astenias y de las anemias.

suero normal equino es, desde luego, un excelente co- ante del tratamiento tópico y general de la crisis hemo- ra. En un caso recientemente observado, de excepcional dad por la coincidencia de múltiples factores etiológicos, andes dosis de suero ingeridas o inyectadas prolongaron amente la vida del enfermo (tres meses) y redujeron en medida el síntoma hemorragia. A las propiedades an- olíticas, antieritrolíticas del suero equino, bien compro- experimentalmente en bacteriología, por ejemplo, en el de la acción antitóxica contra los anaerobios eritrotóxi- omo el *perfringens*, el *sporigenes* etc., y algunas razas reptococos, propiedades que el suero equino posee al er en modo genérico contra las eritrotoxinas, se une la n tónica general, por medio de los plasmas intersticiales, las actividades celulares; y quizá también una acción ígeno capaz de despertar o de acentuar la formación de entos proteolíticos, sobre todo por vía parentérica y, por de contribuir en forma de inmunización activa, a la del organismo contra los agentes patógenos en los ca- e púrpura de origen séptico, bien sea primitivo, bien dario a un estado alérgico. El suero debe darse *en gran- cantidades* (ingestión de 50 a 100 c. c. de suero diarios, o hay hemorragias gastrointestinales; inyecciones de 20 . c.).

suero adrenalínico, que yo he introducido por primera en la práctica seroterápica, debe emplearse, a mi enten- on la misma parsimonia y vigilancia con que se emplean oluciones de adrenalina. De incomparable eficacia en al-

gunos casos, bien en su acción tópica (hemorragias gingivales, hematemesis, etc.), bien en su acción general sobre el tono vascular, no es prudente abandonarse, en su empleo, a una pauta que no corresponda al estado momentáneo, circunstancial del enfermo, en lo que atañe a su presión arterial, a su sensibilidad vasomotora, a su estado endocrino-simpático.

MOURIQUAND ha referido recientemente los resultados, al parecer favorables, del tratamiento autohemoterápico en la peliosis reumática. Con una sola inyección subcutánea de 4 c. c. de sangre citrada del propio enfermo, se cortaron rápidamente las manifestaciones de una púrpura de este tipo, en un caso que venía arrastrándose desde hacía dos meses, con temperaturas accesorias de 38° cada dos o tres días, crisis hemorrágicas, etc (1). En realidad, esta observación no es suficiente para que el método sea preconizado como eficaz en todos los casos; pero comprobaciones posteriores confirman los buenos resultados.

En cuanto a las inyecciones de *peptona*, nuestra experiencia, muy limitada, no es favorable a este procedimiento, porque, siendo dudosa la eficacia, provoca con frecuencia accidentes desagradables (escalofríos, fiebre elevada, edemas). Por otra parte, las mismas observaciones de NOLF y de sus colaboradores (NOBÉCOURT, TIXIER, PETITJEAN) y las de P. EMILE WEIL, demuestran que, en las púrpuras hemorrágicas, la acción de las inyecciones de *peptona* es muy discutible, contrariamente a lo que acontece en las crisis hemorrágicas de los hemofílicos, en que suele prestar buenos servicios. El hecho depende, sin duda, de la integridad del parénquima hepático y de su participación en la reacción contra la *peptona*, y en la formación de las sustancias anticoagulantes (antitrombina hepática), conforme han demostrado (salvo las divergencias de interpretación teórica de los hechos) las investigaciones bien conocidas de ALBERTONI, FANO, SCHMIDT-MULHEIM, DELEZENNE, NOLF, POZERSKI y otros. Los procesos toxiinfecciosos

(1) MOURIQUAND: «L'auto-hémothérapie dans les infections a forme trainante (péliose rhumatismale, etc.)» (Soc. Méd. des Hôpit. Paris, 13 abril 1920.)

que constituyen el factor etiológico más importante de las púrpuras hemorrágicas perturban profundamente la actividad del hígado y no aconsejan el empleo de la peptona.

Por razones parecidas, aún más complejas, creemos que en las púrpuras, en la gran mayoría de los casos, la *transfusión* de la sangre no es un recurso terapéutico eficaz. En realidad, la transfusión queda como un medio quirúrgico, aplicable con evidentes resultados en las hemorragias traumáticas, en las anemias agudas, por pérdida de masa de sangre, en organismos sanos o, cuando menos, en organismos sin graves lesiones tóxicas o degenerativas de los parénquimas funcionales más importantes de la economía. Cuando existe una insuficiencia aguda o crónica de los dos órganos fundamentalmente encargados del aprovechamiento y destrucción de los hematíes circulantes (bazo e hígado), la transfusión de sangre no produce, probablemente, ningún alivio; introduce en círculo una masa de hematíes que ha de ser fijada y desintegrada por el parénquima esplénico y por el parénquima hepático, y somete, por tanto, estos órganos a un esfuerzo que son incapaces de sostener. No olvidemos tampoco el conjunto de las lesiones que CRILE y su escuela han descrito tan minuciosamente, y que se determinan en todos los territorios celulares a consecuencia de la anemia, sea cualquiera la causa que la provoque. En una púrpura hemorrágica con pérdida considerable de sangre (un caso nuestro perdería seguramente de dos a tres litros en pocos días), a los factores tóxicos relacionados directamente con la etiología del proceso se añade la asfixia de los tejidos como consecuencia de la anemia, y sobrevienen lesiones parenquimatosas que, como ha demostrado CRILE (1), no se modifican ulteriormente ni siquiera en los casos en que se logra la supervivencia del enfermo. En tales condiciones es quizá preferible instituir un tratamiento parecido al

---

(1) GEORGE W. CRILE: «Anemia and Resuscitation», New York, Appleton, editor, 1914.

sugerido por CRILE y empleado por LOWER, DOLLEY, SLOAN, MAC LEOD y otros en sus experimentos de resuscitación, con inyecciones, a ser posible, endoarteriales o, de todos modos, endovenosas, de grandes cantidades de un líquido isotónico gelatinizado y adrenalinizado, desde luego caliente (40°).

La *inyección endovenosa de plasma humano*, teóricamente eficaz, porque, a diferencia del suero, el plasma contiene fibrinógeno, iones de calcio y protrombina, y, por tanto, gran parte de los factores indispensables para el proceso de la coagulación, encuentra en la práctica algunas dificultades. Si se inyectan pequeñas cantidades (10 a 20 c. c.), como se ha hecho en algunos casos de nuestra práctica, los resultados no son tan evidentes, tan rápidos, que el método pueda ser aceptado como una garantía segura de éxito en los enfermos de cierta gravedad. Si queremos inyectar grandes cantidades, surgen dificultades de otro orden. Para obtener 30 a 50 c. c. de sangre no se encuentran dificultades en la práctica; pero no siempre se dispone de personas que se dejen sustraer 400 a 500 c. c. de sangre. La sangre, para estos casos, ha de ser recogida directamente desde la vena en los tubos de centrifuga parafinados (la parafina ha de ser fundida y esterilizada a 120° en el momento de ser vertida en los tubos; éstos han de ser sumergidos rápidamente en agua fría; solidificada una capa de dos milímetros, aproximadamente, de parafina, se vierte rápidamente el resto de parafina líquida, y queda un tubo interior de parafina en el tubo de cristal de la centrifuga). Personalmente, creo que las inyecciones de plasma humano deben ensayarse, para que logremos datos más numerosos y fehacientes acerca de sus resultados.

El método de DUFOUR, del pretendido choque anafiláctico sérico, capaz de provocar un arresto inmediato de la crisis hemorrágica, nos ha dado siempre un resultado negativo.

En el tratamiento de las adinamias cardíacas que acompañan siempre a estas crisis hemorrágicas, es de regla el empleo del aceite alcanforado. Pero es indudable que el grupo terpé-

nico  $C_{10}H_{16}$  posee propiedades hemolíticas, como el benceno y el tolueno. Será prudente emplear el aceite alcanforado, en los casos de púrpura, con más parsimonia de lo que se acostumbra en estos últimos años. En cambio, la *adrenalina*, manejada oportunamente, es insustituible en la inmensa mayoría de los casos.

c) *Hemoglobinuria paroxística.*

Persisten algunos autores en considerar a las hemoglobinurias en general como síndromes ligados con lesiones renales primitivas, y describen todavía entre las enfermedades de los riñones a la *hemoglobinuria paroxística* o hemoglobinuria esencial a *frigore*. Esto es inadmisibile desde que LICHTHEIM, KUESSNER, MURRI, EHRLICH, DONATH han demostrado la preexistencia de una *hemoglobinemia*, que precede a la hemoglobinuria. En realidad, como veremos, trátase de un *típico estado diatésico*, de una típica *hemodistrofia*, en el sentido que nosotros hemos dado a esta palabra.

**Etiología.**—Conocida desde más de cien años, al decir de GRAWITZ, principalmente en Inglaterra y en las provincias del Norte de Alemania; menos frecuente en las regiones mediterráneas (como la hemofilia), ataca, sobre todo, a los jóvenes y adultos (veinte a treinta años), más a los varones, y obedece a la *acción general o local del frío*. BANTI llama justamente la atención sobre la frecuencia de los *antecedentes sifilíticos* de los enfermos; hecho ya puesto de relieve por COPEMAN, MURRI, etcétera, recientemente confirmado por MATSUI y otros, y que, según DONATH, alcanza al 60 por 100 de los casos. Yo soy de la misma opinión.

En reciente trabajo (1) insiste FRITZ WEINBERG en la etiología sifilítica del estado hemodistrófico que produce la hemoglobinuria paroxística.

(1) F. WEINBERG (Rostock): «Untersuchungen bei der paroxysmalen Hämoglobinurie.» (*Münchener Medizin. Wochenschr.*, 8 abril 1921, pág. 422.)

De tres casos publicados por GIROUX, dos tenían antecedentes *sifilíticos* hereditarios (1).

CASTEX recientemente insiste en la posibilidad de una manifestación heredosifilítica tardía bajo la forma de hemoglobinuria paroxística (2), influenciada desde luego por el tratamiento específico, siempre que no se trate de estados muy avanzados de este proceso.

Un caso en extremo interesante de sífilis hepatoesplénica con ictericia y albuminuria paroxística *a frigore* ha sido publicado por CASTAIGNE y CATHALA (3). Se trata de una aportación más a favor de la hipótesis, que yo juzgo muy fundada, del origen sifilítico de las hemodistrofias del tipo hemorrágico (diátesis hemorrágicas).

**Patogenia.**—¿De qué manera, directa o indirecta, ejerce *el frío* en estos individuos predispuestos su acción hemolítica? ¿Y en qué territorios vasculares se verifica ésta? Son éstas cuestiones que han apasionado a los investigadores en los últimos veinte años. La congestión *a frigore* de los capilares renales (HARLEY), la discrasia oxálica de GREENHOW, la intervención del bazo (NEALE), o del hígado (CONTI y SILVESTRINI), por materiales tóxicos debidos a un proceso sifilítico, no explican satisfactoriamente la patogenia de este síndrome. No se trata, en efecto, de hemolisis local de origen nefrítico, a pesar de las interpretaciones dadas en este sentido por ROSIN, CHORO-SCHILOFF y otros, pues, como hemos dicho, el acceso hemoglobínico va precedido de una hemoglobinemia local o general, según la acción del frío se ejerce limitadamente a un territorio vascular, a un órgano, a un miembro o a todo el organismo. Experimentalmente, EHRLICH, MURRI, BOAS han comprobado esto, con sangre de un dedo sometido a baja temperatura,

---

(1) GIROUX: «Trois observations d'hémoglobinurie paroxystique.» (*Arch. Maladies du coeur, vaisseaux sang.*, París, marzo 1918, pág. 105.)

(2) Dr. MARIANO R. CASTEX: «Sífilis hereditaria tardía», un tomo de 708 páginas, con grabados; Buenos Aires, 1920.

(3) *Le Journal Méd. Franç.*, febrero 1920, t. IX, n.º 2.

comparada con la sangre de otro dedo mantenido a temperatura elevada (1).

Por otra parte, ni la resistencia globular propiamente dicha aparece disminuída *in vitro* en estos enfermos, ni los hematíes separados del plasma se demuestran más sensibles a la acción del frío que en los límites normales. Podría, pues, explicarse el fenómeno por la presencia de una *autohemolisina*, preexistente en la sangre de estos enfermos (debida quizá a infecciones precedentes, a sífilis), cuya acción se ejercería tan sólo cuando un factor físico ocasional (frío) determinara una alteración del equilibrio osmótico entre el plasma y el estroma (DONATH y LANDSTEINER) (2) o paralizara, como sostienen VIDAL, ROSTAINE y otros, una substancia antagonista (*anti-amboceptor hemolítico*) que existiría en el plasma normal (3).

Nosotros creemos que, como en todas las diátesis hemorrágicas, las condiciones fisiopatológicas del plasma están ligadas con lesiones celulares del endotelio vascular.

Una interesante interpretación de la patogenia del ataque hemoglobinúrico en la hemoglobinuria paroxística ha sido dada recientemente por VIDAL, ABRAMI y BRISSAUD. «Existe —escriben estos autores— en patología humana una enfermedad en la cual se ve estallar un *choc* indiferenciable, en realidad, de los *chocs* anafilácticos y proteínicos en general, *sin que ninguna substancia extraña, ni coloide ni cristaloi-de, sea introducida en el organismo*. El choque es producido tan sólo por medio de un agente físico: el frío. Esta enfermedad es la hemoglobinuria paroxística a *frigore*».

Hasta estos últimos años el ataque hemoglobinúrico parecía consistir en una crisis de hemólisis determinada por el frío. La observación cuidadosa de los enfermos de hemoglo-

(1) Véase P. GALLEGA: «Un caso d'Emoglobinuria parossistica», Roma, 1900.

(2) DONATH und LANDSTEINER: *Zeit. f. klin. Med.*, Bd. LVIII, 1905.

(3) Véanse a este propósito los trabajos de SACERDOTTI y de sus discípulos (GIAMPALMO y otros), sobre la formación de receptores antihemolíticos por autólisis aséptica de los hematíes en general. —SALINS: «Pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore.» Thèse de Paris, 1913.

binuria paroxística permite establecer que la crisis hemolítica se acompaña constantemente de una crisis de otra naturaleza, idéntica a la de los choques anafilácticos, peptónicos, anti-génicos. No solamente sobrevienen fiebre, o cuando menos hipertermias, angustia respiratoria, dispnea, náuseas o vómito, prurito, eritemas, urticarias, equimosis, edemas, etc., sino también una alteración vascular y hemática característica: leucopenia extremada, inversión de la fórmula leucocitaria, hipotensión arterial, trastornos de la coagulabilidad, disminución de las plaquetas, aspecto rutilante de la sangre venosa.

En realidad, como ponen de relieve WIDAL, ABRAMI y BRISAUD, el choque hemoglobinúrico no constituye un fenómeno aislado en patología; no es más que la exageración de un estado más general. El frío, factor etiológico que la observación secular ha asociado a tantos procesos morbosos, produce sin duda en el equilibrio humoral de ciertos sujetos modificaciones del mismo tipo, quizá menos violentas, pero parecidas a las que determina en los hemoglobinúricos. En el perro puede provocarse una crisis hemoclásica por enfriamiento; los mismos animales reaccionan a veces a la inyección consecutiva de peptona, como si el frío anteriormente aplicado correspondiera a una inyección primera del mismo antígeno; BLACHEZ, BÉHIER y otros muchos han descrito casos intermedios entre las reacciones normales fugaces, inapreciables a la acción del frío, y el síndrome de la hemoglobinuria paroxística. Los trabajos de BIEDL y KRAUS, ARTHUS, NOLF, BESREDKA, BORDET, DOERR, MUTTERMILCH, KOPACZEWSKI, etc., han demostrado que el choque anafiláctico no representa más que un caso especial del choque antigénico, considerado como el resultado de una ruptura del equilibrio en el estado físico-químico de los coloides del plasma sanguíneo.

Ahora bien: la brusca dislocación, por efecto del frío, del equilibrio hemoglobínico-globular es suficiente para determinar, en los sujetos predispuestos, los síntomas de un choque hemoclásico y el síndrome hemoglobinúrico. Es suficiente que

ciertos coloides plasmáticos o globulares, en lugar de permanecer unidos como en estado normal, se disocian bruscamente para que ejerzan acción de albúminas heterólogas. El plasma de los hemoglobinúricos encierra, como el de los individuos normales, las tres sustancias coloides (alexina, amboceptores o sensibilizatrices hemolíticas y antihemolisina) unidas en un *complexus* coloide o micelar (1). En los sujetos normales, este *complexus* permanece estable a todas las temperaturas (yo diría más exactamente: *en límites más amplios de temperatura*; esto es, frente a temperaturas más bajas). En los hemoglobinúricos es disociable por el frío: en esto reside, naturalmente, la *hemodistrofia*, lo que WIDAL llama la «anomalía sanguínea o hemática». Liberadas, por el frío, de la sustancia antagonista, sensibilizatriz y alexina actúan sobre el conjunto globular y desde este momento se desenvuelve una crisis de hemolisis intravascular, cuyo resultado es la hemoglobinuria. Mas el hecho importante es la disociación accesional, paroxística del estado coloide plasmático, que además equivale a una brusca inyección de albúmina heteróloga, y es la que determina el choque parecido al choque anafiláctico, que acompaña a la hemoglobinuria. En efecto: las primeras manifestaciones del choque son anteriores a la hemoglobinuria.

**Anatomía patológica.**—Nada digno de relieve: acúmulos de hemoglobina y sus derivados en los órganos hemoleucopoyéticos; gránulos de hemosiderina en el hígado; hígado grande; lesiones renales no primitivas. En los intervalos entre las crisis hemoglobinúricas, hiperplasia más o menos activa, generalmente muy poco acentuada, de los tejidos hemato-poyéticos.

**Síntomas clínicos.**—Las crisis sobrevienen de improviso en personas aparentemente sanas, por enfriamiento general o de las extremidades u otras partes del cuerpo, ya por exposición

---

(1) WIDAL, ABRAMI, BRISAUD: «Recherches sur l'hémoglobinurie paroxystique a frigore. Étude du processus hemolytique.» (*Soc. de Biologie*, 22 nov., 6 y 20 dic. 1919.)

en un ambiente frío, ya por mojaduras o baños fríos, etc. En los aficionados a los deportes de la nieve se dan con frecuencia casos de hemoglobinuria paroxística. En la sierra de Guadarrama, entre los esquidores, hemos visto en estos últimos años varios casos, a consecuencia de fuerte enfriamiento de las extremidades (manos, pies). La intensidad del acceso suele ser proporcional a la intensidad y duración del enfriamiento. Al comienzo (próximamente a la media hora de la causa) hay *bostezos, vahídos, vértigos, parestesias, cefalalgia, dolores lumbares* y, sobre todo, *escalofrío*, seguidos de *hipertermia* ( $38^{\circ},5$  a  $40^{\circ}$ ), rápidamente ascendente, tras la cual aparece la *hemoglobinuria* más o menos intensa, con ligera *albuminuria*. Urobilina en exceso. La crisis dura pocas horas; en los casos graves, varios días. La orina vuelve al estado normal lentamente.

Los accesos se repiten con intervalos variables (años, meses, días), determinando, cuando son muy frecuentes, un estado anémico más o menos acentuado.

MONTES PAREJA, de Montevideo, ha publicado un caso de hemoglobinuria paroxística estudiado con gran detenimiento (1). Tratábase de un hombre de veintisiete años, *heredosifilítico* (signo de Hutschinson, microdontismo, poli-micro-adenopatía generalizada, signos de infantilismo, *Wassermann positivo*), con evidente, aunque no acentuado, desorden endocrino de tipo hipotiroideo. Morfología de la sangre casi normal, pero con 9 por 100 de monocitos. Éstos aumentan a 14 por 100 durante la crisis hemoclásica, con una leucopenia máxima de 2.400, a cargo evidentemente de los polinucleares neutrófilos. Resistencia globular normal. Prueba de Donath y Landsteiner positiva. Tratamiento específico antiluéctico, sin eficacia contra las manifestaciones hemoglobinúricas. En cambio, resultados extraordinariamente favorables con la tiroidina.

**Hematología.**—Durante la crisis hemoglobinémica, el suero aparece rosáceo; a veces hay *pleiocromía* y ligera ictericia.

---

(1) J. MONTES PAREJA: «Un cas d'hémoglobinurie paroxistique corrigée par l'opothérapie endocrine.» (*Anales de la Fac. de Med.*, Montevideo, t. VI, n.º 2, abril 1921.)

Signos de destrucciones globulares intensas. La regeneración hemática suele ser rápida.

Por lo general hay, durante el acceso hemoglobinúrico, *hipoglobulia* acentuada: algunos dan cifras sumamente bajas, alrededor de un millón por milímetro cúbico. En un caso de COPEMANN se encontró una cifra asombrosa, quizá la más baja en la historia de las hipoglobulias: 129.000 hematíes por milímetro cúbico (?). TÜRK, en cambio, ha visto una ligera *hiperglobulia* (5.757.000). Esto depende, con toda evidencia, del momento en que se practica el análisis: a la crisis hemolítica debe seguir muy pronto, en efecto, una regeneración eritroblástica intensa. La disminución de la cantidad de hemoglobina es, desde luego, muy considerable (65-45 por 100). En la fórmula leucocitaria nótase casi siempre *polinucleosis*; y MEYER, EMMERICH, MORO, NODA, BENJAMÍN y otros han observado siempre una *eosinofilia* neta, acentuada a veces, casi siempre el día siguiente a la crisis (1).

**Diagnóstico y pronóstico.**—En sitios palúdicos (o en enfermos que procedan de sitios palúdicos) habrá que eliminar la sospecha, muy fundada, de un ataque de *fiebre hemoglobinúrica*. Si el acceso de hemogloburia paroxística es grave y acompañado por fiebre alta y fenómenos generales acentuados, el diagnóstico diferencial no es fácil y se fundará en el examen microscópico de la sangre, hallazgo de parásitos, tratamiento anterior con quinina, etc. Sin embargo, observando cuidadosamente al enfermo se aprecia en seguida—si se trata de fiebre hemoglobinúrica—la gravedad progresiva del síndrome, mientras que el acceso de hemoglobinuria paroxística, salvo casos excepcionalísimos, remite rápidamente. Si se sospechan lesiones locales (de vejiga, de riñón), practíquense las investigaciones correspondientes; no conviene, sin embargo, someter estos enfermos, en ningún caso, a las pruebas de eli-

(1) G. MOLINARE: «Nosografía della emoglobinuria parossistica.» (*La Riforma medica*, 1 mayo 1920.)—AMATI: «Emoglobinuria.» Nápoles, 1919, con extensa bibliografía.

minación renal con azul de metileno, etc. No debe olvidarse practicar una reacción de WASSERMANN.

**Tratamiento.**—Evitar el frío. Si se sospecha sífilis, tratamiento específico, principalmente yodomercurial; y de todos modos, adminístrense yoduros y preparados orgánicos de yodo. NOLF recomienda la inyección de peptona de WITTE, como en la hemofilia. Durante el acceso, dieta láctea absoluta, reposo en cama, quietud.

d) *Ictericias hemolíticas.*

(*Esplenomegalias icterohemolíticas*).

Las *ictericias hemolíticas* suelen estudiarse entre las enfermedades del hígado, antiguamente en el grupo de las *colemias* (*colemia familiar* de GILBERT y LERBOULLET), más recientemente con las *ictericias acolúricas crónicas* de GILBERT, de las cuales han sido separadas por los trabajos de MINKOWSKI, CHAUFFARD y WIDAL.

Si la *hemolisis* es el hecho cronológicamente inicial de estos procesos morbosos, como sostiene CAVAZZA (1) y como acontece seguramente en muchos casos, las ictericias hemolíticas deben considerarse como típicas «hemodistrofias». Esto sucede, por ejemplo, en la *ictericia hemolítica familiar*, tipo MINKOWSKI-CHAUFFARD, o *esplenomegalia familiar con ictericia crónica acolúrica* de PARKES WEBER (*ictericia crónica acolúrica esplenomegálica* de CANTONI y MILANI). La hemolisis puede depender de una *fragilidad globular congénita*, sin poder hemolítico del plasma (CHAUFFARD y WIDAL, CHALIER, etcétera), o bien de una toxicidad peculiar del plasma por *autohemolisinas* (*ictericias hemolisínicas*). En el primer caso es muy probable que intervenga como factor primitivo, origina-

---

(1) Véase la monografía, que juzgamos fundamental, de CAVAZZA: «Gli itteri emolitici.» Milán, 1911.

rio, una actividad anormal de la función hemocaterética o eritrolítica del bazo (MINKOWSKI); en el segundo caso, en cambio, quizá la esplenomegalia que siempre acompaña al síndrome icterohemolítico sería un fenómeno secundario, *post-hemolítico* (MICHEL). En los dos procesos la lesión hepática y la pleicromia son consecutivas al acúmulo de materiales procedentes de la desintegración de la molécula hemoglobínica; materiales que llegan al hígado, no sólo en cantidad anormal, sino en condiciones cualitativamente deficientes, por no haber sido preparados y fijados debidamente por la actividad específica del parénquima esplénico (1).

La íntima conexión funcional entre el bazo y el hígado, que se manifiesta en tantos estados patológicos, depende en primer término de la función eritrolítica del parénquima esplénico, destinada a preparar, con una primera elaboración, los materiales de desintegración hemoglobínica que el hígado ha de transformar en pigmentos biliares. Estos materiales llegan al hígado por la vena porta, que se constituye precisamente por la confluencia de la *vena lienalis* y de la *mesentérica superior*. La suplencia de la actividad de las células hepáticas, en los casos de insuficiencia o degeneración del parénquima esplénico, recorre todos los grados y durante este proceso de sustitución y de compensación se producen manifestaciones morbosas más o menos acentuadas y evidentes (2).

La *ictericia hemolítica adquirida*, tipo HAYEM-WIDAL (manifestación tardía de sífilis, paludismo, etc.) ofrece el sintoma hemático característico de la autoaglutinación de los hematíes.

Los **síntomas** de la *ictericia hemolítica congénita o familiar* de CHAUFFARD y los de la *adquirida* de WIDAL son parecidos, pero en la primera predomina la ictericia sobre la anemia,

---

(1) Véase el capítulo de CHAUFFARD y TROISIÉ: «La résistance globulaire et les ictères hémolytiques» en el *Traité* de GILBERT y WEINBERG, págs. 227 a 258, tomo I.

(2) LINTVAREV: «La destruction intrasplénique et intrahépatique des corpuscules rouges du sang dans les conditions normales et pathologiques.» *Annales Inst. Pasteur*, 25 enero 1912.)

mientras en la segunda predomina francamente la anemia, que puede llegar a grados muy avanzados (hipoglobulia de menos de un millón de hematíes por milímetro cúbico en un caso de WIDAL), aunque pongamos en duda la existencia de verdaderas *anemias perniciosas icterigenas* (estudiadas por CHAUFFARD, LAEDERICH y otros). En el tipo familiar, el síndrome aparece desde la infancia, es francamente hereditario, aunque a veces indirecta y saltuariamente, y constituido por ictericia bastante acentuada, con heces coloreadas, urobilinuria intensa, esplenomegalia moderada, pero claramente apreciable, constante, y en la sangre anisocitosis y poiquilocitosis, hematíes con granulaciones basiófilas, a veces muy numerosas, y resistencia globular muy disminuida.

En la variedad *adquirida*, como se ha dicho, la ictericia es menos acentuada; trátase a veces de un tinte subictérico, terroso o aceitunado persistente, con anemia intensa, lesiones globulares toxihémicas del mismo tipo de las antes descritas, pero con mayor cantidad de hematíes granulados, resistencia globular no tan disminuida, fragilidad globular extrema, y *autoaglutinación* de las hematíes. Ni el suero ni el plasma suelen contener hemolisinas (auto ni heterohemolisinas).

Leucopenia poco acentuada en ambos casos (EPPINGER), casi siempre con presencia de células inmaduras de la serie mieloide (mielocitos); a veces crisis de hiperleucocitosis pasajera, con mononucleosis (linfocitosis, presencia de monocitos) (MICHELI, BANTI, GEISBÖCK). En realidad, la monocitosis y la linfocitosis relativas son constantes (35-40 por 100) (1).

Comienzan a apuntarse numerosas observaciones de ictericias de origen sifilítico en los niños. Recientemente BLECHMANN (2) se ha

---

(1) Un estudio magistral de las ictericias hemolíticas hállase en HANS EPPINGER: «Die hepato-lienalen Erkrankungen» (*Enzyklopädie der Klin. Mediz.*), Julius Springer, edit., Berlín, 1920; págs. 162 a 242. En sucesivos capítulos (págs. 243 a 289 y 290 a 322), EPPINGER estudia también las formas de *anemia perniciosa hemolítica*, y de *anemia aplásica* como síndromes relacionados patogénicamente con un trastorno de la función esplénica.

(2) *Le Journ. méd. français*, febrero 1920.

ocupado de este asunto, y desde luego afirma que los casos son numerosos y graves, porque la ictericia de los niños heredosifilíticos suele acompañarse de profundas lesiones viscerales. PAUL CHEVALLIER (1), estudiando las ictericias sifilíticas precoces, en el período secundario de la sífilis, distingue: ictericias sifilíticas por obstrucción, por hepatitis parenquimatosa y hemolíticas. Estas últimas son, probablemente, el punto de partida de distrofias hereditarias (hemodistrofias) del tipo hemorrágico.

CHEVALLIER y TOURQUINE han analizado y descrito un síndrome hemolítico ligado con lesiones hepatoesplénicas primitivas o por lo menos preexistentes; estas lesiones son: bien la hepatitis esclerosa de tipo biliar (caso de CASTAIGNE), bien las hepatitis esclerosas melanodérmicas (GOUGET, LAURENT, ROQUE, etc.), la cirrosis atrófica de LAENNEC propiamente dicha (caso de CASTAIGNE), o las cirrosis bivenosas no atróficas. Constituyen el síndrome: 1.º, la ictericia (ictericia casi siempre pleiocrómica por hiperhemolisis); 2.º, la urobilinuria; 3.º, la hipoglobulia, no constante, más bien muy variable en sus cifras; 4.º, la oligocromemia (disminución casi siempre progresiva, aunque no muy acentuada, de la hemoglobina); 5.º, la presencia de hematies con granulaciones basiófilas y de algunos, raros, normoblastos; 6.º, la fragilidad globular; 7.º, la presencia de hemolisinas (inconstante); 8.º, la esplenomegalia; 9.º, la siderosis de los parénquimas. Las conclusiones de estos autores acerca de la patogenia son terminantes: el síndrome hemolítico es en estos casos un epifenómeno patológico, casi siempre grave, a veces terminal, debido a una infección aguda de tipo septicémico, que se desenvuelve sobre un fondo de lesiones orgánicas hepatoesplénicas (2).

G. WARD ha publicado recientemente una interesante contribución al estudio de las ictericias hemolíticas y de su patogenia (3). La alteración primaria, en todos los síndromes de este grupo, corresponde, según WARD, al plasma; de conformidad con las ideas de STEYSKAL y otros, un trastorno congénito del metabolismo o una acción tóxica primitiva determina

(1) *Le Journ. méd. français*, febrero 1920.

(2) P. CHEVALLIER y J. TOURQUINE: *Folia haematológica*, 1915.—BRULÉ: «Les ictères hémolytique acquis», Tesis de París, 1909.—CASTAIGNE: *Bull de la Soc. méd. des Hôpit.*, 1907.

(3) G. WARD: «Anaemias of the haemolytic Jaundice.» (*Proceedings of the Royal Soc. of Medic.*, 1919, t. XIII 1, págs. 1-21, Londres.)

la alteración del equilibrio bioquímico del plasma y consecutivamente la fragilidad globular, la hemolisis, la hemoglobinemias, la esplenomegalia por eritrocateresis y eritrofagia excesiva atípica, la hiperfunción hepática y, por fin, la ictericia. Esta concepción patogénica, como se ve, considera a la esplenomegalia y en general a la lesión esplénica como secundaria (1), a diferencia de lo que sostienen MINKOWSKI, en parte CHAUFFARD, EPPINGER y la mayoría de los estudiosos de este grupo de procesos morbosos (2). Nuestra experiencia personal, aunque limitada, nos inclina resueltamente a admitir la acción patógena primitiva del bazo, bien por la aparición precoz del infarto esplénico, bien por los caracteres hematológicos y serológicos, que coinciden con los de una hiperfunción eritrolítica sistematizada, no hematógena (ausencia de hemolisinas) con alteración de las actividades específicas de fijación y desintegración de los productos intermedios desde la molécula hemoglobínica a los pigmentos biliares. Los datos anatomopatológicos, que revelan la hiperplasia de las células del retículo adenoideo y de los cordones de Billroth del parénquima esplénico, confirman esta interpretación. Añadiremos que, en nuestro entender, también en la etiología de la *ictericia hemolítica congénita* familiar, del tipo MINKOWSKI-CHAUFFARD, juega un papel importantísimo la *infección tuberculosa*. EPPINGER pone de relieve, muy justamente a este propósito, la frase de CHAUFFARD: «un paciente con ictericia congénita es un tuberculoso latente».

Nosotros hemos observado, entre otros, dos casos en niñas de cinco y ocho años, respectivamente, con tinte subictérico acentuado persistente desde los primeros meses de vida extrauterina, esplenomegalia bastante acentuada, anemia con hipoglobulia, anisocitosis y poiquilocitosis, hematias con granulaciones basófilas y con subs-

(1) STEYSKAL: «Hämolytischer Ikterus und Auftreten hämolytischer Erscheinungen.» (*Wien. Klin. Wochenschr.*, 1909, pág. 1701.)

(2) EPPINGER: «Pathologie der Milzfunktion.» (*Berliner Klin. Woch.*, 1913, páginas 1509, 1572, 2409.)

tancia granulofilamentosa; astenia acentuadísima, anorexia, pérdida de peso, micropoliadenia generalizada, infartos glandulares linfáticos muy pronunciados de la cadena cervical y supraclaviculares, hígado algo engrosado, urobilinuria acentuada. En uno de ellos (niña de cinco años, enferma del Dr. MONTOURSY, de Osuna), excluidas con las reacciones serológicas todas las demás infecciones, existían al examen radioscópico (Dr. GUTIÉRREZ GAMERO) glándulas tráqueobronquiales evidentemente muy engrosadas e infiltraciones del hilio pulmonar derecho (lesiones iniciales fibrocáseosas perihiliares); proceso febril irregular, persistente (meses), con temperaturas de 37°,5 a 39°; fórmula leucocitaria:

Granulocitos neutrófilos.....	42
Idem eosinófilos.....	1
Linfocitos..	49
Monocitos.....	8
	100

Al lado de la ictericia congénita, familiar, del tipo MIN-KOWSKI-CHAUFFARD, pueden estudiarse, como hace WARD, algunos síndromes, en realidad extremadamente raros, de difícil diagnóstico, a los cuales dedicaremos, por tanto, breves palabras, a saber:

1.º El síndrome de DRESBACH, del cual se conocen tres o cuatro casos, dos de ellos familiares, caracterizado por una poiquilocitosis de tipo fijo, esto es, por un *aspecto elíptico de los glóbulos rojos* en la casi totalidad de la sangre.

2.º La anemia de HERRIK (anemia subictérica), con *hematias deformados en media luna o en forma de hoz*.

3.º La enfermedad de MALINS, o anemia fagocítica, o *autoeritrofagocitosis*; en la cual se establecería a modo de suplencia, o quizá más bien de acentuación e intensificación de los procesos eritrofágicos y eritrolíticos del bazo, una eritrofagocitosis hemática, con hiperleucocitosis (mononucleosis, presencia de esplenocitos, etc.) y esplenomegalia tardía.

4.º El síndrome de CLOUGH y RICHTER, caracterizado por la persistencia del fenómeno de la *autoaglutinación* de los

hematíes, a veces sin manifestaciones de verdadera ictericia hemolítica, a veces con pequeñas crisis paroxísticas.

Según las ideas de WARD, la patología del grupo puede resumirse así: un desequilibrio primario en la composición del plasma, que puede ser sencillamente una alteración molecular y física o puede comprender la presencia de cuerpos nuevos en el plasma; el plasma, a su vez, afecta a los hematíes y puede modificar su resistencia osmótica, alterar su forma o su misma constitución bioquímica; un gran número de estos elementos se hacen más propensos a los ordinarios procesos de hemolisis, al esplénico y al fagocítico, pudiendo predominar uno de ellos hasta el extremo de la exclusión virtual del otro; cuando predomina la función hemolítica, existe ictericia y puede esperarse que ésta desaparezca con la esplenectomía; la función fagocítica puede, no obstante, permanecer inalterada. Las alteraciones del número total de glóbulos rojos dependen de la intensidad de la destrucción y de la intensidad de la regeneración en la medula ósea, de la cual es signo la presencia de hematíes nucleados.

A excepción de la anemia, la salud del paciente no se altera en estas enfermedades, a no ser en el síndrome de Malins, en sus formas primaria y esencial. Las alteraciones del plasma no parecen tener ningún efecto tóxico general, excepto los manifestados en la destrucción sanguínea y sus resultados, como esplenomegalia, ictericia, etc.

Como se ve, WARD también en la interpretación patogénica de este grupo de síndromes afines a las ictericias hemolíticas prescinde de la lesión primaria esplénica. Sin embargo, es en extremo difícil concebir una alteración hereditaria o aun sencillamente congénita de la constitución bioquímica del plasma, que no esté ligada con lesiones celulares y, por tanto, de tejidos o de órganos. En el caso de la hemofilia, por ejemplo, la lesión atañe esencialmente al endotelio de los vasos, y en general a las células parietales de todo el sistema circulatorio. En este otro caso (ictericias hemolíticas congénitas y

síndromes afines), la lesión corresponde evidentemente, como lo demuestra la anatomía patológica (trabajos de EPPINGER, KAHN, GUIZZETTI, etc.) a los órganos, o mejor dicho a los elementos celulares, capaces por sus actividades fisiológicas primarias de ejercer acciones eritrofágicas y eritrolíticas y de intervenir en el mecanismo bioquímico que, por un lado, mantiene la integridad de los corpúsculos rojos circulantes, y por otro lado elabora la transformación de los restos hemáticos y de la hemoglobina en pigmentos biliares (1). Toman parte en todo este proceso: las células del parénquima esplénico, las células linfoides en general, las células de Kuppfer del hígado, las células estaminales eritroblásticas del tejido mieloide; todas ellas sometidas a reciprocas influencias hormonónicas y dominadas todas por la función compleja del bazo. Los antígenos infecciosos—adquiridos o congénitos—, que ejercen un estímulo hiperplástico sobre el tejido linfoide, como son principalmente el tuberculoso y el sífilítico, en este caso sobre todo el primero, excitan indirectamente todas las actividades de ese tejido y de las células que le pertenecen y que el mismo vierte en el plasma. Es muy probable, conforme a las sugestivas observaciones de BERGEL (2), que los linfocitos o los fermentos lipolíticos de las células linfoides contribuyan, en condiciones patológicas, a una más rápida y precoz desintegración de los materiales lipoides que concurren a estabilizar el sistema hemoglobina-estroma globular.

La hiperplasia linfática y en general las condiciones patológicas del sistema linfático y de las glándulas hemolinfáticas en general (por tanto del bazo) aparecen así relacionadas por un lado con un momento etiológico determinante (antígeno infeccioso, bien adquirido, o bien congénito) y por otro

---

(1) GUIZZETTI: «Hämolytischer Kongenitaler Ikterus.» (*Ziegler's Beiträge*, 1912, LII, 15.)—PARKES WEBER: «Vier Fälle von Kongenitalem acholurischen Ikterus in einer Familie.» (*Folia haematol.*, 1910, IX, 518.)—C. LEWIN (Berlín): «Zur Entstehung des erworbenen hämolytischen Ikterus.» (*Deutsche Med. Woch.*, núm. 9, 1920.)

(2) S. BERGEL: «Die Lymphocytose (Ihre experimentelle Begründung und biologisch. Klinische Bedeutung)». Berlín, Julius Springe, edit., 1921.

lado con las consecutivas alteraciones de los hematíes y de sus productos de desintegración, que caracterizan todo el proceso de las ictericias hemolíticas o de los síndromes afines.

Algunos autores (1) insisten en la necesidad de admitir también lesiones hepáticas primitivas (PAPPENHEIM) para la génesis de las ictericias hemolíticas.

La introducción de gran cantidad de sangre en el torrente circulatorio no da lugar a ictericia, y en cambio aparece ésta si al mismo tiempo se inyecta una substancia (toluendiamina, por ejemplo) de acción tóxica para la célula hepática, aunque sea en cantidad mucho menor de la necesaria para producir por sí sola la ictericia. Del mismo modo no se observa clínicamente ictericia en muchas afecciones en las que tiene lugar una intensa destrucción de glóbulos rojos. Sin embargo, no hay que despreciar la importancia del factor hemolítico, ya que las simples lesiones del parénquima hepático no bastan para producir la ictericia, siendo ésta bien rara en la cirrosis, en la cual, en efecto, el factor hemolisis es nulo o apenas apreciable.

En realidad, la sinergia hepatoesplénica, fisiológicamente indiscutible y potencialmente dotada de actividades vicariantes, puede interrumpirse o alterarse en uno o en varios de los eslabones que la integran; por ejemplo, en la actividad eritrolítica y pigmentógena de las células de KUPFFER del hígado, las cuales, en unión del parénquima esplénico, de los ganglios linfáticos y del tejido mieloide, constituyen un sistema celular que ASCHOFF llamó acertadamente *aparato metabólico reticulo-endotelial*, dotado de propiedades a la vez hemoanalíticas (desintegradoras) y hemosintéticas (formadoras), que pueden llegar, en la fase hemolítica, hasta la producción de la bilirrubina. Todos los trabajos recientes sobre la patogenia de la ictericia confirman la posibilidad de su origen extrahepático.

---

(1) G. BERNARDI: «Contributo anatomo-clínico alla patogenesi degli itteri emolitici secondari.» (*La Riforma med.*, núm. 34, agosto 1919.)

LEPEHNE (1) observa que la actividad hemolítica en las células del retículo endotelial, especialmente del bazo, obliga a pensar en la posibilidad de la formación de bilis a expensas de los hematies destruidos, pues en las células hepáticas, en algunos procesos icterógenos, no se encuentra ninguna alteración característica que pueda explicar el origen de la ictericia, y, por otra parte, en determinados procesos se ha logrado demostrar químicamente la producción de bilis en el bazo. Es, pues, segura la formación de bilis fuera del hígado, y es probable que también en el hombre normal esta formación extrahepática tenga lugar, pudiendo suscribirse la opinión de VAN DEN BERGH de que no se debe localizar en las mismas células el punto de la formación y el de eliminación de la bilirrubina, residiendo la primera en las células reticuloendoteliales, y la eliminación en las células hepáticas.

La escuela de WIDAL, por fin, y en particular BRULÉ y sus colaboradores (2) han puesto en justo relieve la *disociación de la retención de los diversos materiales constitutivos de la bilis* en las diferentes formas de ictericia, y precisamente la *retención pigmentaria pura* característica de las ictericias hemolíticas, en que faltan, en efecto, los síntomas de retención de las sales biliares (picor, intoxicación nerviosa, bradicardia), y la colesterinemia (CHAUFFARD, LAROCHE, GRIGAUT).

GILBERT, CHABROL y BENARD han demostrado (3) que en los enfermos de ictericias hemolíticas esplenomegálicas se encuentra aumentada la cantidad de urea en la sangre, y que esta *azotemia* está en relación con la misma intensidad del proceso hemolítico y procede probablemente (como se comprueba experimentalmente en el perro con *circulaciones hepáticas artificiales* de hemoglobina) de la desintegración del

(1) LEPEHNE: «Neure Anschauungen ueber die Entstehung einiger Icterusformen.» (*Münc. Mediz. Woch.*, 1919, núm. 23, pág. 619.)

(2) M. BRULÉ: «Recherches récentes sur les icteres.» (Paris, Masson edit., 1919, un tomo de 182 págs.)

(3) *Presse méd.*, 1914, núm. 3.

grupo proteico de la molécula hemoglobínica, del mismo modo como los pigmentos biliares en exceso proceden de la desintegración del grupo prostético o cromógeno, a consecuencia del mismo proceso general: la hemolisis.

**Diagnóstico.**— Prácticamente, en la clínica, creemos, de acuerdo con CECONI (1), que el diagnóstico diferencial de las ictericias hemolíticas congénitas y de las formas adquiridas no es de importancia, por ser en el fondo el mismo proceso, ya que los signos que se han dado como diferenciales se presentan indistintamente en ambas. Ni la esplenectomía, recomendada especialmente en las adquiridas, influye de diverso modo, pues hay casos de éstas que no obtienen ningún beneficio, y formas familiares que se han curado. El signo diferencial, considerado como fundamental (la aparición desde el nacimiento o en la primera infancia) es inseguro, pues siendo la ictericia el síntoma más visible, y pudiendo presentarse tardíamente, es posible creer, juzgando por la aparición de ésta, que se trata de una forma adquirida, cuando, en realidad, el proceso se inició en la primera infancia. Es posible que entre la esplenomegalia hemolítica y la enfermedad de BANTI haya un estrecho parentesco, como parecen demostrarlo las mismas lesiones anatomopatológicas que en algún caso son mixtas de fibroadenia e hiperplasia. Esto mismo parece deducirse de los estudios de EPPINGER. Pero el diagnóstico diferencial entre estos dos procesos se impone en la clínica. Servirán para ello: la edad del enfermo (la enfermedad de BANTI es de adultos), las lesiones hepáticas, la leucopenia acentuadísima del morbo de BANTI, el grado más acentuado de esplenomegalia, etc.

Recientemente se tiende a dar importancia a la concentración de los ácidos y sales biliares (glicocolatos y taurocolatos) en la sangre para el proceso de la coagulación y para la patogenia de las ictericias hemolíticas. Los estudios de PETREN (2) demuestran que pueden

(1) CECONI: «Splenomegalia emolítica.» *Polí-clínico*. Sez. Med., 1919, XXVI, fasc. 4.º, pág. 129.

(2) *Brunn's Beiträge zur Klin. Chirurgie*, año 1920, vol. 120.

encontrarse en estos datos fundamentos diagnósticos y pronósticos muy interesantes también para las eventuales intervenciones quirúrgicas en los ictericos.

**Tratamiento.**—La helioterapia, el tratamiento general de las tuberculosis ganglionares o latentes, los reconstituyentes (en particular la *colesterina* y la *lecitina*), por fin, los extractos totales de *cápsula suprarrenal* y la misma *adrenalina*, empleada por su acción en cierto modo antagonista de las linfoganglinas o de la actividad compleja de los órganos linfáticos, proporcionan resultados siempre mediocres, aun cuando se ven casos de franca mejoría, sobre todo en los niños. Es más: los casos en que la etiología tuberculosa es evidente se curan mejor que los demás.

En la mayoría de los casos, sin embargo, estos tratamientos no dan resultado. La röntgenterapia (aplicaciones sobre el bazo) no proporciona tampoco ningún beneficio (EPPINGER). Contrariamente a la opinión de CHAUFFARD, que, como es sabido, no cree que se deben operar estos enfermos, BANTI, EPPINGER, KAHN y otros aconsejan la esplenectomía, sobre todo en las formas con anemia acentuada de tipo maligno, más frecuentes en las ictericias hemolíticas adquiridas. Las estadísticas (EPPINGER, MICHELI, BANTI, GILBERT, CHABROL y BÉNARD) (1) dan una mortalidad aproximada del 15 por 100 de los operados. En los que sobreviven, los resultados, desde el punto de vista hematológico y general, suelen ser buenos.

En 1918 escribía URRUTIA, en una excelente contribución personal al estudio y al tratamiento de las esplenomegalias hemolíticas, que «los casos tratados con esplenectomía no superaban los cincuenta» (2). Desde entonces, en estos tres años últimos, las intervenciones se han hecho más numerosas y van

---

(1) GILBERT, CHABROL, BÉNARD: «La splénectomie dans les ictères chroniques splénomégaliqnes.» (*Presse méd.*, 1914, núm. 3.)—EPPINGER: *loc. cit.*, págs. 235-240.

(2) L. URRUTIA: «Haemolytic Splenomegaly cured by Splenectomy.» (*Surgery, Gynecology and Obst.*, marzo 1918, págs. 350-351.)

aclarándose mejor, por las investigaciones patogénicas, las causas de los resultados desfavorables o de los éxitos.

El caso de URRUTIA es en extremo parecido a los descritos por BANTI, MICHELI, ANTONELLI, FIORI; en suma, por la escuela anatómopatológica y quirúrgica italiana, que prefiere, a nuestro entender muy fundadamente, el nombre de «esplenomegalias hemolíticas» al de ictericias (1).

Tratábase de una persona joven, de diez y siete años. Diarrea en los últimos años. Desde un año, tumoración. Ataque de ictericia en septiembre de 1916 (ocho a diez días). Persiste ligera ictericia, más acentuada en la piel del abdomen. Gran tumoración esplénica, móvil, desplazable, hasta el ombligo.

Hematología: 3.000.000 hematies; 40 por 100 de hemoglobina; 0,66 valor globular; 1.740 leucocitos; 71 por 100 de granulocitos neutrófilos; 1 por 100 eosinófilos; 2 por 100 mononucl. gr.; 26 por 100 linfocitos. Ligera poiquilocitosis. Resistencia globular normal. No hay hemolisinas (CHAUFFARD-TROISIER). Ni albúmina ni azúcar en la orina, pero acentuada urobilinuria. Operada en 16 febrero 1917, con anestesia por éter.

Al día siguiente, hematología: 13.500 leucocitos; polinucleares, 90 por 100; eosinófilos, 2 por 100. A las tres semanas de permanencia en Clínica: 3.500.000 hematies; hemoglobina, 80 por 100; 16.900 leucocitos; 83 por 100 polinucleares; 2 por 100 eosinófilos.

A los dos meses, buen aspecto, buen color. No hay traza de ictericia en la esclerótica. El bazo pesaba 1.000 gramos. El examen microscópico, practicado por R. ARCAUTE, revelaba: intensa congestión con periesplenitis, moderada hipertrofia de las trabéculas, del retículo y de los folículos.

URRUTIA concluye que se trata de un caso de la variedad hepatoesplenomegálica de la ictericia acolúrica de GILBERT, antigua forma de ictericia hematógena, sinónimo en la actualidad de ictericia post-hemolítica.

---

(1) BANTI: «La splénomégalie haemolitique.» (*Semaine Médicale*, 1912, núm. 23).—IDEM: «Splénomégalie haemolitique anhémo-poietique.» (*Semaine Méd.*, 1913, número 27).—MICHELI: «Unmittelbare Effekte der Splenectomie bei einem Fall von erworbenen Haemolysischen Splenomegälischen Ikterus Typus Hayem-Widal (Splenohaemolytischer Ikterus).» (*Wien. Klin. Wochenschr.*, 1911, sept. 7).—ANTONELLI: «Intorno agli itteri emolitici; effetti della splenectomia su di una particolare forma di ittero emolitico acquisito con anemia a tipo pernicioso.» (*Policlinico*, 1913).—FIORI: «Un caso di splenomegalia emolitica trattata colla splenectomia.» (*Sperimentale*, 1913.)

HARTMANN ha tratado recientemente (1) por la esplenectomía a un enfermo de ictericia hemolítica (clínica de GILBERT). A los tres días de la intervención el enfermo parece clínicamente curado, con 4.750.000 hematies por milímetro cúbico. Es éste el tercer caso operado en Francia.

L. LOSIO ha publicado también (2) un caso de ictericia hemolítica esplenomegálica tratado por la esplenectomía. Tratábase de una joven de veintidós años. Wassermann negativo, 6.000 leucocitos por milímetro cúbico. El bazo, extirpado, pesaba 2.250 gr., y, en suma, ofrecía los caracteres histológicos de una esclerosis, particularmente perivascular.

### e) Enfermedad de Winckel.

Descrita primeramente por WINCKEL (Dresde, 1879) como una *cianosis icterica perniciosa hemoglobinúrica de los niños recién nacidos*, trátase en realidad de un proceso con todo el aspecto de una infección. Nosotros hemos visto tres casos, e indirectamente conocemos un cuarto, observado por el doctor GARCÍA DEL DIESTRO (Madrid), del cual hicimos análisis de orina.

**Etiología.**—Muy probablemente infecciosa, como hemos dicho. BRANDENBERG define, desde luego, la enfermedad como una *hemolisis infecciosa, con ictericia secundaria*, y BANTI la atribuye a una infección hemorrágica de origen umbilical (bacilo de GAERTNER, según LUBARSCH; estreptococo según STRELITZE y FINKELSTEIN; *b. coli* según WOLCZYNSKI). FEDE y otros—y nosotros también—creen que tiene gran importancia etiológica la infección sífilítica de los padres. De todos modos, este síndrome sólo temporalmente, de momento, corresponde a las diátesis hemorrágicas.

**Anatomía patológica.**—Lesiones degenerativas avanzadas del hígado y de los riñones; en éstos, infartos hemorrágicos;

(1) Académie de Médecine, 29 junio 1920.

(2) *Il Policlinico*, Sez. Med., Roma, t. XXVI, núm. 11, 1 nov. 1919.

hiperplasia linfoide del bazo; pequeñas lesiones hemorrágicas de todas las mucosas y de las serosas.

**Síntomas y marcha clínica.**—Cuadro alarmante, rápido; por lo general (96 por 100) muerte al cuarto o sexto día. *Coloración morada*, cianótica, luego parduzca, oscura de la piel. A veces (no siempre) *fiebre*, que cesa pronto; luego, *hipotermia*. *Albuminuria*; *hematuria* intensa; *hemoglobinuria*. *Vómitos*, *convulsiones*.

Un caso ha sido estudiado recientemente por MURRAY H. BASS (1). Tratábase de un niño de ocho días, sin antecedentes sifilíticos. Nada en el ombligo. Al séptimo día fiebre, cianosis y melena; al octavo, dispnea (60 respiraciones); ictericia, manchas rojooscurecidas, en escroto y nalgas; esplenomegalia. Orina: hematies, cilindros granuloso; albúmina. Convulsiones y muerte al noveno día de vida. Nada nuevo acerca de la etiología. No hubo autopsia.

NEULAND (2) ha puesto de relieve las analogías que existen entre la enfermedad de Winckel y los envenenamientos por anilinas. El síntoma esencial consiste, a su juicio, en la metahemoglobinemia, y en ello coincide con la opinión de NOBÉCOURT, MERKLEN, WEIKE y otros, que se inclinan resueltamente hacia el origen tóxico de este proceso morboso.

**Hematología.**—Sangre *asfíctica*, parduzca, achocolatada, de consistencia siruposa; *poiquilocitosis* acentuadísima; *anisocitosis* con gran cantidad de fragmentos globulares, microcitos, esquizocitos, etc. *Hipoglobulia* intensa, rápida (1-2 millones); a veces ligera *hiperleucocitosis* con mononucleosis.

**Pronóstico**, gravísimo.

**Tratamiento.**—Casi siempre ineficaz. Inténtese un tratamiento antisifilítico.

(1) M. H. BASS: «Cyanosis, Icterus and Hemoglobinuria in the New-born (Winckel's Disease).» (*Arch. of Pediatrics*, New-York, febrero 1918.)

(2) W. NEULAND (*Medizinische Klinik*, n.º 30, 1921).

f) *Enfermedad de Barlow.*

Observada primeramente, y casi al mismo tiempo, por MÖLLER y UROLLET (1859), y descrita luego con detenimiento por BARLOW (1883), indícase también con los nombres de *raquitismo agudo* de MÖLLER; *periostitis hemorrágica* de SCHMIDT; *escorbuto de los niños de pecho* de HEUBNER, y en general, *escorbuto infantil* (1).

**Etiología.**—Se trata de una enfermedad propia de los niños entre cinco meses y tres años, probablemente ligada con defectuosa alimentación (leche esterilizada, harinas lacteadas de mala calidad). Es indudable que la enfermedad se cura si se modifica la alimentación, y sobre todo si se le añaden fermentos frescos, vivos, o materiales del grupo de las *vitaminas* de C. FUNK. KOLLE, FRÖHLICH y otros (2) han intentado provocar experimentalmente en el conejo de Indias un síndrome análogo alimentándole con leche de vaca esterilizada. BARTENSTEIN y otros han sometido a comprobación estos ensayos. WEISS asegura, en cambio, haber visto casos de escorbuto infantil en niños criados al pecho materno. Sin embargo, no puede negarse que estos casos son extremadamente raros y que la falta de ciertos materiales (*vitaminas* de FUNK) en los alimentos, debe ejercer un papel fundamental en la etiología de este síndrome, que recientemente algunos autores (HOLST, LOOSER, VORTISH, VAN VLOTEN) consideran como una modalidad del escorbuto (3).

Los materiales accesorios de la alimentación que, prescindiendo de las proteínas, de los hidratos de carbono y de las grasas, se conocen con el nombre de *vitaminas* (FUNK) o de *nu-*

---

(1) Véase: BARLOW, en el «Traité des malad. d. enf.» de GRANCHER y COMBY, 1904; Memoria original; «Médico-chirurgical Transactions», vol. XLVI, pág. 187, 1883.

(2) Véase: STEPP, *Biochem. Zeitschr.*, 1909.

(3) *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1905; y *Arch. f. Schiffs-und Tropenhyg.*, 1911, vol. XV, pág. 380.

*traminas* (ABDERHALDEN), tienden a identificarse, por la mayor parte de los fisiólogos contemporáneos, con los ácidos aminados (triptofano, glicocola, lisina, cistina, histidina, etc.) contenidos en las diferentes albúminas animales o vegetales. Sin su presencia, el organismo animal no puede vivir largo tiempo. Intervienen también en modo especialísimo en el proceso del crecimiento (OSBORNE, MENDEL, etc.). El *monofagismo* o la alimentación defectuosa (*carencia* de vitaminas) dan lugar a síndromes patológicos graves, entre los cuales descuellan el *beriberi*, la *pelagra*, el *escorbuto* (enfermedades por *carencia* o *avitaminosis*) (1).

Se conoce un caso de escorbuto en extremo interesante, porque se trata de un gemelo, alimentado exactamente como el otro: en el primero se desarrollaron las lesiones escorbúticas; en el otro, no. Es el caso de BRACHI y CARR (*Lancet*, marzo 1911), y demuestra o cuando menos induce a pensar que existen condiciones intrínsecas, de predisposición, que contribuyen con las extrínsecas, de alimentación, a determinar el síndrome morbosus.

HOLST, FRÖHLICH, PRUSSAK, STRICKER y otros han estudiado a fondo, desde el punto de vista experimental, la patogenia del escorbuto y de los procesos parecidos, como la enfermedad de Barlow. Desde luego se logra, con un prolongado régimen de «carencia», a base de conservas, alimentos desecados, pan blanco o harinas, provocar en los animales de experimentación (perros, gatos, cerdos) lesiones análogas a las del escorbuto (bordes gingivales necrosados, dientes movidos, caries, hemorragias de las encías, pequeñas ulceraciones, extravasaciones sanguíneas y verdaderas hemorragias subperiosteas, desgarramientos epifisarios de los huesos largos, enterorragias, edemas) (2).

ALEXANDRA INGER ha determinado experimentalmente una

---

(1) Véase el capítulo *Avitaminosis* en el Tratado de Medic. interna de MARAÑÓN Y HERNANDO.

(2) Véase: *Journal of Hygiene*, VII, pág. 634, 1917.

enfermedad de Barlow en los fetos de cobayas o en cobayas recién nacidos (1) por medio de una alimentación a base de agua y de cebada.

Un problema interesante es el de la relación de la alimentación láctea con el escorbuto. NEUMANN, el primero, relacionó la *enfermedad de Barlow* con los distintos procedimientos de suministro de leche no materna a los niños de corta edad, cuando todavía no se conocían los actuales puntos de vista sobre la importancia de las vitaminas en la alimentación. Hoy ya no cabe duda de que la leche contiene sustancias protectoras contra el *escorbuto*, el *beri-beri* y, al parecer, otras vitaminas peculiares. Pero estas sustancias son muy inestables frente a las temperaturas elevadas, lo que no quiere decir que sean completamente destruidas cuando se las calienta a 100°. Las diferencias que, desde el punto de vista vitamínico, existen entre la sustancia original y la descompuesta por el calor dependen, sin duda, de numerosos factores. Además, las vitaminas no existen quizá en la leche en cantidades constantes, y pueden hasta faltar completamente si la alimentación de la madre o del animal de que procede la leche contenía pocos de estos compuestos. En este caso, la leche, aunque se encuentre poco calentada, tendrá poco valor. Por lo menos, experimentalmente, se han llegado a producir síndromes de *carencia* con la exclusiva alimentación láctea.

En la Sociedad de Pediatría de Montevideo, BONABA ha descrito recientemente (2) un caso de la llamada forma frustrada de enfermedad de Barlow en un niño alimentado exclusivamente al pecho, con Wassermann negativo, curado con relativa facilidad agregando jugos de frutas frescas al alimento (niño de siete meses).

La mayoría de los pediatras, con CONCETTI, IEMMA, en parte el mismo COMBY, admiten una predisposición orgánica caracterizada por trastornos funcionales de las glándulas de secreción interna, en particular del *timo*, cuyas hormonas corresponderían, como factor endógeno, a las llamadas *vitaminas de crecimiento*, factor exógeno indispensable para el des-

---

(1) «A study of Barlow's disease experimentally produced in fetal and new-born guinea pig»; by ALEXANDRA INGER, M. d., Christiania (*The Journal of experimental Medicine*, New-York, vol. XXI, n.º 6, junio 1915, págs. 525-538, con una lámina).

(2) Sesión del 15 de abril de 1918; resumen en *Arch. esp. de Pediatría*, núm. 9, julio 1918, pág. 421.

arrollo de los seres animales en sus primeros periodos de vida, y quizá sometidas a las acciones metabólicas de los materiales elaborados por el timo, órgano endocrino propio de las épocas del crecimiento.

Esta hipótesis de CONCETTI hállase, además, afianzada por las recientes investigaciones sobre la patogenia del raquitismo y de la osteomalacia, que ponen de relieve la intervención de una insuficiencia funcional del timo en el desarrollo del raquitismo (1). Los resultados negativos—obtenidos por muchos autores en los intentos de extirpación del timo—se explican, bien por haber dejado porciones del parénquima glandular activo, bien por no haber elegido un momento operatorio conveniente en relación con el periodo de desarrollo del animal; ya por no disponer de una especie animal idónea, ya por persistencia y funcionalismo vicariante de la metámera tímica IV. Por lo demás, las alteraciones macroscópicas de los huesos de animales timentomizados coinciden exactamente con las del raquitismo espontáneo: acortamiento, blandura, flexibilidad, abombamientos y acodamientos epifisarios, deformidades. Las alteraciones microscópicas coinciden también con las del raquitismo espontáneo y en especial las de la osificación encondral. La esencia de todas las alteraciones óseas del raquitismo consiste en que la fijación de las sales de calcio se halla retardada, modificada e impedida en las regiones en que normalmente se hubiera verificado. Es en extremo probable, por razones fisiológicas, clínicas y experimentales, que el metabolismo del calcio y su fijación en el proceso de osteogénesis esté regido por la glándula timo, a más de las paratiroides (2).

La importancia de un factor constitucional, congénito, temperamental, en los trastornos nutritivos de los niños de pecho es de tal índole, que una gran parte de estos niños enferman a pesar de estar sometidos a régimen normal, con dosis dentro

---

(1) *Anales de la Clínica del Dr. Cardenal*, Madrid, 1917, junio, pág. 267.

(2) Véase C. SAINZ DE LOS TERREROS: «El equilibrio del calcio en la infancia.» (*Arch. esp. de Pediatr.*, núm. 10, 1919, pág. 595.)

de los límites proporcionales a la edad, por el hecho de la intolerancia o cuando menos de una disminución congénita de la tolerancia. Muchos de ellos ofrecen síntomas de la diátesis exudativa de CZERNY o de la diátesis neuropática de FINKELSTAIN. En la mayor parte de los casos puede establecerse un diagnóstico funcional, porque, aparte la anemia, la apatía, la astenia y flojedad muscular, los caracteres de las deposiciones, abundantes en jabones grasos («Fettseifenstühle»), la detención del crecimiento, las variaciones en la curva del peso, etc., se comprueba que el aumento de la alimentación no conduce a ninguna mejoría, y, al contrario, en modo especialísimo, aumentando la ración de grasa, o dando leche más rica en manteca, el peso disminuye todavía más (reacción paradójica a las grasas).

Es evidente que en las mismas avitaminosis y en particular en la enfermedad de BARLOW, factores congénitos contribuyen, pues, y en gran medida, a la determinación del síndrome, junto con las causas dietéticas.

Los datos de la **anatomía patológica** son, desde luego, muy importantes, quizá más que en las otras diátesis hemorrágicas. En resumen, se encuentran siempre *lesiones hemorrágicas entre el hueso y el periostio*, y a veces *fracturas* en apariencia espontáneas. Los coágulos de la sangre extravasada abrazan a veces el hueso como estuches o vainas (BANTI). Las diáfisis del fémur, de la tibia, en menor proporción de las costillas, de los huesos craneanos, etc., son asiento preferido de estas lesiones; y el hueso en tal caso se reduce en volumen. Obsérvase al *examen histopatológico* verdadera hipoplasia o aplasia del tejido óseo, por obliteraciones de campos vasculares (NAEGELI, JACOBSTHAL, SCHÖDEL y NAUWERCK, SCHMORL, etc.). La medula ósea, en la proximidad de las epifisis, transfórmase en un tejido parecido al mucoso (BANTI); en la diáfisis hay al parecer una hiperplasia mieloide, casi siempre ortoplástica; USKOW ha observado, sin embargo, en algunos casos, una transformación linfoide. La aplasia medular descrita por SENATOR no ha sido confirmada por nadie. Finalmente, son muy características ciertas lesiones hemorrágicas intramusculares, serosas y mucosas, en particular intestinales, bronco-pulmonares, bucales, etc. El bazo suele presentar infartos

hemorrágicos, raras veces proliferación linfoide; nunca hiperplasias conjuntivales.

Comienzan a estudiarse, en estos últimos años, las lesiones del sistema nervioso en las avitaminosis en general (1).

**Síntomas y marcha clínica.**—Comienza la enfermedad por dolores articulares y óseos, principalmente en piernas y brazos, que los movimientos acentúan. El niño se queja a la más leve presión, al menor movimiento. Sobrevienen después *tumefacciones* más o menos pronunciadas a nivel de las epífisis, *fracturas* espontáneas de huesos largos y *anemia* acentuada. En la época de la dentición o en los niños de dos o tres años de edad, hay *hemorragias gingivales*, *estomatitis*, y, a veces, *hemorragias cutáneas*, nunca con el carácter de púrpura. Sólo raras veces hay *fiebre*, nunca muy elevada (38°-39°).

En los casos leves el proceso dura pocos meses y se cura. En los graves, seis, ocho meses y más.

El engrosamiento costal, llamado *rosario raquitico*, no debe ser considerado como patognomónico del raquitismo. Se observa frecuentemente, según HESS y LESTER J. UNGER (2), en el escorbuto infantil, y debe ser considerado como uno de los signos típicos de este trastorno, desarrollándose en el curso de la enfermedad y desapareciendo rápidamente cuando una buena dieta antiescorbútica modifica el síndrome infantil.

Todos los observadores, principalmente los de estos últimos años, insisten en la marcha subdola, lenta, del escorbuto infantil y en la posibilidad de una frecuente confusión con otros procesos morbosos de la primera infancia, como formas de raquitismo, retardos de

(1) Véanse los trabajos de LHERMITTE (*Revue Neurologique*, núm. 7, 1916) BAHRTD y EDELSTEIN. (Soc. alemana de Pediatría, Berlín, sep. 1913.)

(2) ALFRED F. HESS and LESTER J. UNGER: «Scorbutic Beading of the Ribs.» (*Americ. Journ. of diseases of Children*, Chicago, mayo 1920.)—Véase también DE STEFANO: «Forma monosintomática di malattia di Barlow.» (*Pediatría*, abril 1917.)—BROWN (*Arch. of Pediatrics*, 1916.)—A. F. HESS (*Arch. of Pediatrics*, n.º 5, 1916.)—M. LASSALLE (*Arch. Méd. des Enfants*, 1915, pág. 89.)—P. PENNATO: (*R. Inst.º Veneto di Scienze, Lett. ed Artí.* marzo 1914.)—NOBÉCOURT, TIXIER et MAILLET (*Arch. Méd. des Enfants*, abril 1913.)—FREUDENBERG (*Montas. f. Kinderheilk.*, Bd. XIII n.º 3, 1914.)

desarrollo por detención defectuosa, enfermedad de Pott, coxalgia, periostitis, etc. Es en extremo probable que casos de enfermedad de Barlow hayan sido diagnosticados bajo nombres distintos entre los procesos indicados y otros, sin hablar de la tan socorrida «atrespia» que ha servido para encubrir una serie inacabable de diagnósticos insuficientes. He aquí cómo uno de los autores que en fecha más reciente se han ocupado del escorbuto infantil, el Dr. PROVINCIALI (1), resume las dificultades del diagnóstico: «En los comienzos, el niño no suele presentar otros síntomas más que los dolores, a veces muy característicos, típicos para un observador acostumbrado, pero insuficientes para establecer en la generalidad de los casos un diagnóstico; dolores que obligan al niño a una inmovilidad absoluta, despiertan sus gritos al menor contacto y aun a veces ante la sola amenaza de tocarle; y en tales casos no sería tampoco descaminado el pensar en el reumatismo, en el raquitismo, en la parálisis infantil, en un trauma, procesos en que el dolor constituye un síntoma de mucha importancia. En un período más avanzado suelen aparecer hinchazón y equimosis de las encías, y entonces se piensa más bien por muchos en los trastornos de la dentición. Más adelante, cuando el cuadro clínico es completo, aparece la hematuria, que a veces persiste durante semanas y meses como único síntoma, y entonces suele pensarse en una nefritis aguda, en una lesión vesical o cosa parecida. Al propio tiempo sobrevienen edemas o hinchazones en las piernas, con dolores y sin manifestaciones inflamatorias externas: cuando el síndrome se limita a esto, bien justificada es la hipótesis de que se trate de una osteomielitis o de un sarcoma. En suma, el diagnóstico es realmente difícil, y de los 30 casos reunidos por MORSE, sólo cinco fueron diagnosticados con exactitud.»

COMBY ha visto y descrito, desde el año 1898, 41 casos de escorbuto infantil (2). Ninguno de estos niños había sido criado al pecho materno ni de ama, o simplemente con leche fresca o apenas hervida. Todos se alimentaban con leches esterilizadas más o menos modificadas, mezcladas con harinas, etc. He aquí exactamente los datos de COMBY:

- a) con leche esterilizada en el domicilio  
(Soxhlet-Budin).. . . . . 2 casos.

(1) Dr. M. PROVINCIALI: «Sulla malattia di Barlow (Istit.º di clinica ped. Univ. Parma).» (*La Pediatria*, Napoli, agosto 1917, año XXV, fasc. VIII, págs. 481 a 496), con buena bibliografía.

(2) J. COMBY: «Douze nouveaux cas de scorbut infantile.» (*Arch. de Méd. des enfants*) Paris, julio 1917.

b)	con leche esterilizada industrialmente..	9 casos.
c)	con leche maternizada (Gaertner).....	6 »
d)	con leche homogeneizada.....	20 »
e)	con leche oxigenada.....	1 »
f)	con harina lacteada.....	3 »

Siempre el uso de estos alimentos había sido exclusivo y prolongado (varios meses) antes que apareciera el síndrome de Barlow. Por esto COMBY se inclina mucho a la interpretación resueltamente alimenticia del escorbuto infantil. Observó como muy frecuentes las pseudoparálisis dolorosas de miembros inferiores. Las equimosis y las hemorragias gingivales y de la mucosa bucal no se presentan casi nunca antes de la época de la dentición; en cambio, son casi tan frecuentes como las pseudoparálisis en los niños ya un poco mayores (ocho a diez meses de edad, que es la época característica de desarrollo de la enfermedad de Barlow: 32 veces sobre 41 casos en la estadística de COMBY).

En Alemania, en los Balcanes, en Austria, han sido descritos gran número de casos de escorbuto infantil durante los últimos años de la guerra europea, que determinó en esos países, sobre todo en Austria, extraordinaria escasez de sustancias adecuadas para la alimentación de los niños. TOBLER y otros han descrito centenares de casos. Sin embargo, todos los observadores insisten, a pesar de la clara etiología alimenticia (comprobada muchas veces por la eficacia terapéutica de nutrimento fresco, fruta, legumbres, limones, etc.) en la intervención de un factor endógeno, familiar, puesto que de varios niños colocados en condiciones idénticas, unos son atacados y otros no.

Los *datos hematológicos* son escasos y poco característicos: anemia ortoplástica con disminución del valor globular; a veces hiperleucocitosis; raras veces mielocitos en la sangre periférica o verdadera reacción mieloide (LENOBLE y MERKLENTIXIER).

**Diagnóstico y pronóstico.**—En el período prodrómico de la enfermedad el diagnóstico no es fácil. El viejo concepto de la *atrepsia* encierra casos de todas las posibles enfermedades infantiles, a veces también de una *enfermedad de Barlow*. Cuando las lesiones óseas y las hemorragias gingivales aparecen, el diagnóstico es fácil. El examen hematológico no es

de gran utilidad. En cambio es, a veces, muy importante la radioscopia, que revela los hematomas subperiósteos y las fracturas.

**Tratamiento.**—En la enfermedad de Barlow podemos echar mano de una *terapéutica dietética casi etiológica*; me refiero al abandono de todo alimento artificial o manipulado, y a su sustitución con leche fresca, con fermentos vivos (posiblemente leche de mujer). Pueden emplearse zumos de frutas, jugo de limón, uvas. Añádanse pequeñas dosis de *cloruro de calcio* (veinticinco centigramos a un gramo) o *lactato sódico* (cincuenta centigramos).

TOBLER ha renovado con éxito, a falta de otros recursos, un antiguo procedimiento preconizado por ERHENIUS en 1708, que consiste en hacer beber a los enfermos una poción de agujas de abeto.

Se frotan y rompen primero estas agujas entre las manos, luego se vierte encima el agua hirviendo y se deja en infusión, hasta que se advierte el fuerte y agradable olor de la planta.

A los niños de más de seis meses se les dará, además de la leche fresca, purés de patatas, una cucharadita de jugo de carne al día (carne prensada, cruda). Ha de evitarse todo movimiento brusco al niño, procurando que aun espontáneamente se mueva lo menos posible.

Puede administrarse, además de lo indicado, una cucharadita cada tres horas de la solución siguiente:

Citrato de sosa.....	5 gramos.
Agua destilada esterilizada.....	300 »

Durante la convalecencia deben administrarse un poco de hierro y sales de calcio. Lo mejor es el jarabe de yoduro de hierro y de lactofosfato de cal (en partes iguales): dos cucharaditas al día; o bien:

Protoxalato de hierro.....	2 centigramos.
Bicarbonato de sosa.....	10 »

para un paquete; dos veces al día en un poco de leche.

## g) Escorbuto.

**Etiología y patogenia.**—Solamente ciertas afinidades del síndrome hemorrágico aconsejan conservar el escorbuto entre las diátesis hemorrágicas. Es desde luego la enfermedad que, entre todas ellas, ofrece menos caracteres de congénita y hereditaria. En realidad, trátase de un proceso morboso que se manifiesta en forma epidémica o endémica, bajo la influencia de malas condiciones higiénicas y, sobre todo, de la *alimentación inadecuada*. Hoy día es poco frecuente en su forma más típica y grave; pero no son nada raros entre marinos, tripulaciones de veleros, exploradores, pescadores, etc., los síndromes escorbúticos de mediana intensidad. Dos teorías etiológicas pueden tomarse en cuenta: 1.<sup>a</sup>, la *alimenticia*, que en nuestro entender tiene todo el apoyo de los datos experimentales (trabajos de JACSON y VAUGHAN HARLEY, que han reproducido el escorbuto en los monos alimentándolos con carnes alteradas). La alimentación por conservas preparadas en latas, como se emplea en las expediciones polares o ecuatoriales, entre las tripulaciones de los veleros, etc., suele dar lugar a lesiones de este tipo. Finalmente, la doctrina de CASIMIRO FUNK y sus estudios sobre la alimentación que carece de «vitaminas», y que ha dado tanta luz acerca de la etiología del *beri-beri*, pueden aplicarse en este caso; 2.<sup>a</sup>, la *teoría infecciosa*; sin que hasta ahora se haya alcanzado ningún resultado positivo, en cuanto al hallazgo de gérmenes específicos (1). El carácter epidémico de la enfermedad, en otros tiempos, en marinos, exploradores, etc., aminora el valor de los factores

---

(1) Los trabajos de C. FUNK sobre las *vitaminas* vegetales y animales, ya comprobados por numerosos investigadores, son de extraordinaria importancia. Véase a propósito de la etiología del *beri-beri*, del *escorbuto* y de la *enfermedad de Barlow*: «The etiology of the deficiency diseases», en *Journ. of State Medicine*, 1912; y *Ergebnisse der Physiologie*, vol. XIII, 1913.—G. PITTALUGA: «El problema de las vitaminas y la alimentación del obrero.» (*Discurso inaug. en a Soc. Esp. de Hig.*, Madrid, 1917.)

diatésicos o constitucionales, que tanta importancia tienen en las otras enfermedades de este grupo; sin embargo, es innegable que algunos individuos resisten bien, en las mismas circunstancias en que otros contraen la enfermedad, y que algunos enfermos se curan pronto y otros con dificultad (1).

**Anatomía patológica.**—Son características las hemorragias en las serosas y en la mucosa y submucosa gastrointestinal, y sobre todo las lesiones de las encías (tumefacciones moradas, hemorrágicas). Son igualmente muy frecuentes las hemorragias en el miocardio, en el hígado, en el páncreas, etc. Ya por lesiones hemorrágicas superficiales, pero extensas, de la mucosa; ya por procesos inflamatorios sobre un fondo hemorrágico, pueden presentarse ulceraciones intestinales. Los órganos hematopoyéticos no revelan especiales lesiones primitivas. Son frecuentes las lesiones secundarias del hígado (degeneración grasienta).

**Síntomas y marcha clínica.**—Los prodromos suelen ser largos (varias semanas), y consisten en fenómenos nerviosos, cansancio, somnolencia, escalofríos, cefalalgias, hemeralopia (disminución o abolición de la visión durante la noche), vértigos, náuseas, adelgazamiento, malestar, dolores musculares y articulares; signos, en suma, de intoxicación general, que nada tienen de característico. Otras veces, bruscamente, como lesión primitiva, se desarrolla un proceso ulcerativo de las encías. En los comienzos la mucosa parece tumefacta, violácea y sangra con facilidad; hay ptialismo y sialorrea; finalmente, se ulcera a trozos y se cubre de detritus gangrenosos necróticos de olor fétido. La necrosis alcanza más tarde hasta el hueso y se desarrollan alveolitis y periostitis.

Al propio tiempo se presentan lesiones hemorrágicas múltiples de la piel, principalmente en forma de petequias, que suelen empezar en torno de un folículo piloso y crecen, por extensión y confluencia con las vecinas; rojas al principio, se

---

(1) Para cuanto atañe al escorbuto véase el libro reciente de ALFRED F. HESS: *Scurvy. Past and Present*, Philadelphia y Londres, Lippincot, ed., 1921.

tornan violadas y aun se ulceran después, desapareciendo rápidamente cuando sobreviene la curación. Hay también *epistaxis, hematemesis, enterorragias, hemorragias oculares, conjuntivales, articulares, derrames, etc.* En unos casos no hay fiebre; en otros, sí, de tipo irregular, influida por las lesiones secundarias (estomatitis, etc.). El bazo se hipertrofia con frecuencia. Sobreviene, por último, la caquexia y a veces la muerte por agotamiento o derrames hemorrágicos de la pleura o el pericardio, bronconeumonía, hemorragias fulminantes, etc.

**Hematología.**—Hay casi siempre *hipoglobulia y oligocromohemia*; el *valor globular suele ser muy bajo* (0,5); *poiquilocitosis* en los casos graves. Hay a veces *hiperleucocitosis* (20.000, 40.000, hasta 47.000 leucocitos por milímetro cúbico, USCOF). Probablemente esta hiperleucocitosis está ligada no con el proceso escorbútico mismo, sino con las complicaciones inflamatorias o sépticas, pues las ulceraciones necróticas de la mucosa bucal son siempre el asiento de infecciones secundarias, a veces con proliferación muy precoz de bacterias de todo linaje (abundan los espiroquetes).

**Diagnóstico y pronóstico.**—El ambiente en que se desarrolla la enfermedad; la edad de los enfermos (adultos); las lesiones de la boca, precoces y rebeldes; la ausencia de datos hereditarios y constitucionales, establecen el diagnóstico en comparación con las demás diátesis hemorrágicas. El pronóstico depende de la intensidad de la afección, del estado general del enfermo, de la prontitud con que se acuda al tratamiento. Por lo general, es favorable.

**Tratamiento.**—Una *profilaxia* higiénica y dietética (no hacer uso de conservas alimenticias, de carne conservada en lata y tomar una alimentación rica en verduras, legumbres frescas, sobre todo las muy ricas en sales, como espinacas, berzas; zumo de frutas) puede evitar las manifestaciones del escorbuto.

El *zumo de limón* ha sido preconizado desde hace mucho

tiempo como antiescorbútico (uso interno de limonadas; aplicaciones locales en las encías y mucosas). *Fruta fresca* con fermentos vivos (uvas, naranjas, manzanas), verdura fresca, principalmente berros, acederas, espinacas, tomates, ensaladas en general. HESS insiste mucho en el uso y en las ventajas de los tomates. Algunos han empleado, en casos graves, el *zumo de naranjas por vía intravenosa* (6 a 30 c. c.). *Lactobacilina* y fermentos lácticos en general (*Lacteol*, *Bulgarol*, etc.). Se puede emplear también el *ácido láctico*, si bien con menor eficacia. LITTEN y MORAWITZ aconsejan la *coclearia*, ya empleada de antiguo:

Tintura de coclearia.....	} aa. 100 gramos.
Idem de quina .....	
Elixir de Garus.....	300 »

M. d. para tomar dos cucharadas al día.

Las lesiones gingivales se tratan localmente con tintura de yodo, con permanganato potásico en solución débil, con tintura de ratania (xxx a xl gotas en agua), con clorato potásico (al 1 por 100), con perborato sódico (al 1 por 100), con tanino (al 2 por 100), con tenues soluciones de adrenalina. No debe emplearse el cepillo de dientes.

Como reconstituyente, proporciona excelentes resultados esta fórmula:

Jarabe de yoduro de hierro.....	} aa. 250 gramos.
Jarabe de lactofosfato de cal.....	

Para tomar dos cucharadas grandes al día.

Es importantísima la advertencia de *evitar a toda costa*, durante la enfermedad, las infecciones, en particular de piógenos, sobre todo por la vía respiratoria.

## 2.° POLICITEMIAS

(*Policitosis eritrémicas, Poliglobulias.*)

Son caracteres comunes de las *policitemias*: el *aumento más o menos considerable de la cifra de hematies*, por encima del límite medio normal de 5.000.000 por milímetro cúbico; una *esplenomegalia* más o menos acentuada; *cianosis* más o menos pronunciada y *trastornos vasomotores*.

Las diferencias en la etiología y en la intensidad del proceso morboso aconsejan dividir las *policitemias* en dos grupos; a saber: por un lado las *hiperglobulias* sencillas o *eritrocitosis*; por otro lado la *eritremia* o *policitemia verdadera* (*enfermedad de Vaquez*). Particularmente en esta última forma—que es además la única que merece ser considerada como una enfermedad—se aprecian muchos puntos de contacto con las hemodistrofias en general.

a) *Hiperglobulias (Eritrocitosis).*

**Concepto, etiología y patogenia.**—Entendemos por *hiperglobulias* los estados, generalmente transitorios, en que, respondiendo a alguna causa ocasional claramente demostrable, se halla aumentado el número de hematies en el milímetro cúbico de sangre respecto a la cifra normal.

Debemos distinguir, ante todo, las *hiperglobulias relativas* o *falsas* de las *hiperglobulias verdaderas* o *absolutas*. En las primeras el aumento es sólo aparente; pues si la cifra de hematies resulta superior a la normal en el milímetro cúbico, en cambio no hay aumento verdadero en la masa total de la sangre. Estas *falsas hiperglobulias* dependen: bien de una cianosis local, bien de la aumentada densidad del plasma a consecuencia de diuresis, diaforesis, diarreas; por tanto, de un aumento del contenido globular en la unidad de volumen respecto al plasma concentrado.

Las *hiperglobulias verdaderas o absolutas*, en cambio, se deben: 1.º, a hiperplasias mieloides verdaderas, aunque transitorias, con hiperproducción de eritroblastos y en último análisis de normocitos (SENATOR, TÜRK, WEBER, WIDAL, etc.), *debidas a estímulos infecciosos, tóxicos*, etc.: son características, desde este punto de vista, las intoxicaciones por la nitrobenzina y los derivados anilínicos; 2.º, a fenómenos de compensación por defectos respiratorios, *ya ligados con dispnea crónica* (enfisema y otras enfermedades del aparato respiratorio, cardiopatías congénitas y adquiridas, etc.), *ya con una disminución de la tensión del oxígeno en la atmósfera* (clima de altura, montañas, ascensiones aeronáuticas, etc.). Esta última forma, a saber: la *hiperglobulia de las altas montañas o de las grandes altitudes* es ciertamente la más interesante.

La *patogenia* de esta forma, aunque muy debatida (GRAWITZ, VIAULT, KOEPPE, ensayos experimentales de EGGER, MISCHER, etc.), se explica satisfactoriamente por la necesidad de aumentar la superficie de absorción del campo globular para la fijación de cantidades medias normales de oxígeno en atmósferas en que la tensión de este gas es mínima.

Todas las causas que provocan una falta de oxigenación—bien exógenas: permanencia en altas montañas, aviación, máscara de Kuhn; bien endógenas: disminución del campo respiratorio por extirpación de una porción de pulmón, estenosis pulmonar, pneumotórax, o por disminución de la substancia fijadora del oxígeno (hemoglobina) en las anemias por intoxicaciones—dan origen a un típico conjunto de alteraciones hemáticas: hiperglobulia, aumento de la cantidad de hemoglobina, leucopenia, neutropenia, hiperlinfocitosis y eosinofilia. En cuanto al mecanismo en virtud del cual la falta de oxígeno provoca las mencionadas alteraciones hemáticas, GUTSTEIN (1) sugiere que si se comparan las susodichas modificaciones con las que KOCHER describió en el bocio exoftálmico, se les encuentra una extraordinaria semejanza, siendo también análogas las producidas por la administración de tiroidina. Sábese también que en

---

(1) GUTSTEIN (M.): «Über ein typisches Verhalten des Blutes unter dem Einfluss des Sauerstoffmangels.» (*Folia Haematologica*, XXVI, 1921, Heft 3, pág. 211.)

los animales tiroidectomizados no se produce el aumento de hematíes y hemoglobina en los climas de altura, siendo también en ellos perezosa la regeneración hemática subsiguiente a anemias experimentales. Por todas estas razones y algunas otras apuntadas por el mismo autor, llega éste a la conclusión de que la falta de oxígeno no actúa directamente sobre la sangre, sino que produce una hiperfunción tiroidea que, a su vez, origina las modificaciones hemáticas.

**Síntomas.**—Son insignificantes: ligera *cefalalgia*, *insomnio*; la *hiperglobulia* nunca es muy acentuada en estos casos: 6 a 9 millones por milímetro cúbico como máximo. (Ya hemos llamado la atención sobre el dato de que la cifra normal de hematíes en Madrid y en la alta meseta castellana es siempre algo superior a la que se indica como media normal del hombre sano: 5  $\frac{1}{2}$  millones por milímetro cúbico.) Ninguna otra alteración hemática, salvo un *ligero aumento de viscosidad* de la sangre, leucopenia y una leve *reacción mieloide* (desviación hacia la izquierda del esquema de ARNETH).

La cifra de glóbulos rojos, al abandonar la alta montaña no baja rápidamente (si la estancia ha sido suficientemente larga), sino muy despacio (1).

#### b) Eritremia.

(*Policitosis eritrémica o Polycythemia rubra.*) *Enfermedad de Vaquez-Osler.*

Las *formas leves* de este estado morboso (designado también con el nombre de *poliglobulia esencial esplenomegálica*

---

(1) El llama, mamífero (camélido) de las altas cumbres de los Andes, ofrece un ejemplo de adaptación definitiva al estado de hiperglobulia. Véase PITTALUGA: «Observaciones morfológicas sobre la sangre de llama (*Auchenia lama*).» (*Rev. de la R. Acad. de Cienc. Exact., Fis. y Nat.*) Madrid, 1906.—Véanse los estudios de J. S. HALDANE, GORDON DOUGLAS y otros en *Philos. Trans. Royal Soc.*, serie B, vol. 203, pág. 185, 1913. «Physiological Observat. on Pike's Peak, Colorado, with special Reference to Adaptation to Low Barometric Pressure.» Véase también F. VIAULT: «État actuel de la question de l'hyperglobulie des altitudes.» (Paris, *Soc. Hydrol. et Climatol.* de Bordeaux, 1913.)

o *mielopática*) son mucho más frecuentes de lo que comúnmente se cree, como ya indicó STAEHELIN y confirmaron VAQUEZ, LAUBRY, GEISSBÖK, SENATOR y otros. De la *forma típica* con síndrome completo se conocen dos centenares de casos publicados (1).

NOVOA SANTOS opina que el «clínico debe sospechar la existencia de una policitosis eritrémica en todos aquellos casos en que sea anormalmente intensa la coloración de las mucosas; aun cuando no existan síntomas ostensibles de eritrosis cutáneas» (2).

Nosotros hemos visto recientemente varios casos, entre ellos uno muy interesante: tratábase de una señora joven, que padecía pequeñas hemorragias retinianas, trastornos nerviosos, dermografismo, dismenorrea, edemas periódicos; la cuenta de glóbulos dió 8.250.000 hematies por milímetro cúbico; leucocitosis leve con mononucleosis. Wassermann, negativo.

**Etiología y patogenia.**—Nada puede afirmarse resueltamente acerca de la etiología de este proceso morboso. Todo hace suponer, sin embargo, que se trata de un trastorno congénito, aunque se manifieste a veces tardiamente, de los mecanismos reguladores de la eritropoyesis; por consiguiente y muy en primer término, de alteraciones funcionales del bazo, que actúa, como se ha dicho, con hormonas inhibidoras, sobre la médula ósea. Las lesiones anatómicas que constituyen el substratum de estas alteraciones funcionales del bazo, como veremos, no aparecen todavía muy claras. De todos modos se conocen muchos casos de lesiones específicas, fímicas, del parénquima esplénico (ROSENGART, MOUTARD-MARTIN y LEFAS, COLLET y GALLAVARDIN, etc.); otros de quistes, esclerosis, etc., todos ellos con un síndrome de policitemia típica.

Entre los mecanismos patogénicos más debatidos intervienen seguramente los que siguen: 1, un éxtasis general en los

(1) Véase la Tesis de LUTENBACHER, París, 1914.

(2) NOVOA SANTOS: «Policitosis eritrémica primaria simple.» (*Arch. de Cardiol. y Hematología*, Madrid, I, 1920, pág. 81.)

campos capilares y venosos, que determina por compensación una hiperactividad de la medula ósea y un aumento de la cifra globular; desde luego se aprecian fenómenos de vasoconstricción general permanente, a los cuales GRAWITZ atribuye con razón, a nuestro entender, gran importancia (neurosis vasomotora); 2, la disminución de la capacidad respiratoria de la sangre (LOMMEL, BENICE, KORANYI); parece ser que, en efecto, el coeficiente de fijación o absorción del oxígeno es algo inferior al normal (0,903) en las policitemias (KRAUS, SCHULZ y otros).

Por nuestra parte, insistimos en poner de relieve la importancia de los trastornos neuropáticos.

EPPINGER cita, como una prueba de la existencia, en la sangre de los policitémicos, de sustancias excitadoras de la eritropoyesis, el caso de WALTER (1), que inyectó a un enfermo de anemia perniciosa sangre de un eritrémico y vió aumentar en plazo relativamente breve el número de hematíes desde 700.000 hasta 4.500.000 por milímetro cúbico.

Del mismo modo como las lesiones tuberculosas del bazo pueden determinar, indirectamente, por la asplenia funcional, un síndrome de VAQUEZ-OSLER, no puede negarse la posibilidad de una etiología sifilítica de este proceso.

JIMÉNEZ ASÚA ha descrito un caso probable de esta naturaleza (2). SCHULMANN y WEISMANN han referido recientemente otro, muy interesante (3), en un hombre de cuarenta años; familia de once hermanos heredosifilíticos; Basedow frustrado en algunos miembros de la familia y en el mismo paciente. Leucoplasia bucal, Wassermann positivo en sangre. Hematemesis abundante (¿un litro?). Cianosis. Esplenomegalia y hepatomegalia, no muy acentuadas; síndrome subjetivo acentuado, vértigos, temblores, etc. Hematíes en sucesivos exámenes,

(1) WALTER: «Behandlung eines Falles von perniziöser Anämie mit Injektionen polycytämischen Blutes.» (*Med. Klinik*, 1911, 728.)

(2) *Arch. de Cardiologie et Hematologie*, 1920, pág. 93.

(3) SCHULMANN et WEISMANN: «Un cas de maladie de Vaquez chez un hérédosyphilitique. Résultats du traitement par le novarsénobenzol.» (*Arch. mal. du coeur, des vaisseaux et du sang*. Paris, XII, núm. 8, agosto, 1920, pág. 354.)

entre 8.500.000 y 11.600.000. Ligera eosinofilia. Tratamiento con novarsenobenzol (en conjunto, gr. 5,20 en cuatro meses). Los hematíes bajan a 5.600.000; luego vuelven a subir algo (7.000.000). El enfermo mejora visiblemente. La esplenomegalia disminuye.

TYRELL también ha publicado uno semejante (1).

Algunos autores insisten en asimilar el proceso eritrémico a las leucemias. No puede negarse que existen casos de verdadera *eritroleucemia*, o de transformaciones terminales leucémicas de la policitosis eritrémica. Sin embargo, nosotros pensamos que los dos procesos no tienen en absoluto nada común ni en el mecanismo patogenético ni en la evolución del síndrome clínico. En los estados eritroleucémicos verdaderos existen siempre en la sangre células eritroblásticas en gran cantidad, sobre todo proeritroblastos, eritroblastos policromatófilos, etc., además de los elementos indiferenciados (hemocitoblastos) y de las formas leucocitarias; en la policitemia eritrémica pura trátase siempre de un aumento de hematíes maduros, normales o con signos de regeneración reciente y apresurada (granulaciones basiófilas, cuerpos de JOLLY; resistencia globular aumentada), pero sin aparición tumultuosa de células inmaduras o atípicas.

HIRSCHFELD refiere un caso de eritremia en que, por causas desconocidas, se transformó el cuadro hematológico en el sentido de una anemia con alteraciones leucocitarias del tipo de leucemia mieloide que permaneció hasta la muerte. Las investigaciones microscópicas demostraron la existencia de una extensa tuberculosis miliar en pulmón, bazo, medula ósea e hígado, que en el bazo apenas dejaban libres algunas porciones, en las que pudo comprobarse una metaplasia mieloide, como se observa en las leucemias. Esta transformación era poco marcada en los ganglios linfáticos, y faltaba completamente en el hígado y riñón. La medula ósea presentaba, además de los tubérculos miliares, acúmulos de eritroblastos y mielocitos. La tuberculosis miliar fué, indudablemente, un fenómeno terminal,

---

(1) «Polycytaemia vera complicated with hyperthyroidism.» (*Brit. Med. Journ.*, nov. 1919.)

como muchas veces se observa en las leucemias, y también en las policitemias, y que quizá influyó en la poca extensión de los infiltrados leucémicos—que, como ya hemos dicho, no se encontraban en el hígado, que suele ser lugar de elección—, ya que se han observado remisiones de la leucemia a consecuencia de complicaciones tuberculosas. Sin embargo, no puede asegurarse si en el caso descrito se trataría, más que de una verdadera leucemia, de una intensa reacción leucocitaria leucemoide (1). Y de todos modos, prescindiendo de la fase terminal (brote miliar) se puede pensar que una lesión específica tuberculosa, lenta, altere la actividad normal del parénquima esplénico, suprimiendo la función eritrolítica, eritrocaterética e inhibidora, del bazo, respecto a la actividad eritroblástica mieloide; de donde procedería en este, como en muchos otros casos de eritremia y de eritroleucemia, el aumento de la cifra globular y leucocitaria.

**Anatomía patológica.**—En los casos autopsiados, que no son muchos, la medula ósea aparece desde luego en plena actividad hematopoyética, ya *in toto*, ya en zonas o nódulos hiperplásticos, en que a veces la actividad eritroblástica se acompaña de intensa producción de formas mielocíticas. Son muy interesantes las lesiones esplénicas, que algunos ponen en relación con una disminución o pérdida del poder eritrolítico (hemocaterético, BANTI), por efecto ya de procesos inflamatorios crónicos (como en los casos de tuberculosis con nódulos caseosos diseminados, descritos por WIDAL y RENDU, LOMMEL, LEFAS, etc.), ya de procesos degenerativos (como en el caso de COMINOTTI, con esclerosis y estado fibroso total del bazo). BANTI ha descrito dos casos con lesiones hepáticas acentuadas (¿primitivas?): uno de ellos con cirrosis atrófica alcohólica y esplenomegalia; otro con esplenomegalia malarica (paludismo crónico).

La *esplenomegalia*, en realidad, es casi constante en la policitemia: en un primer período quizá se trate, en algunos casos, de una hiperfunción eritrolítica compensadora, frente a

---

(1) HANS HIRSCHFELD: «Zur Frage der Beziehungen Zwischen Erythrämie und Leukämie.» (*Folia haematologica*, XXVI, 1920, 2, pág. 108.)

una eritropoyesis excesiva por estímulos hormónicos anormales (¿tiroideos?, ¿suprarrenales?) excitadores de la actividad del tejido mieloide; en un segundo período, de procesos degenerativos (esclerosos) del órgano. En general, los parénquimas de los órganos internos se hallan siempre llenos de sangre.

HIRSCHFELD, NENCKI, HUCHINSON, MILLER y otros han encontrado en el bazo una «reacción mieloide» más o menos intensa, que justificaria la disminución de la acción inhibitoria del tejido esplénico normal sobre la eritropoyesis. EPPINGER describe detalladamente (1) el resultado de los hallazgos anatomopatológicos en un caso de policitemia rubra (hombre de cincuenta y dos años; 8 a 10 millones de hematies; 13 a 14 mil leucocitos con polinucleosis). En el *bazo*: dilatación congestiva de los senos y lagunas venosas; algunos infartos hemorrágicos; espesamiento de los cordones de Billroth con reacción conectiva periendotelial; reducción del parénquima linfoide del órgano; acúmulos de hemosiderina. En el *hígado*: gran repleción y dilatación de los capilares, éstasis, acúmulos de hierro. En los *ganglios linfáticos*: gran dilatación de los capilares, acúmulo de pigmento, hemosiderina, hierro (revelable con las reacciones microquímicas) en el conectivo perivascular; infiltración leucocitaria atípica. La *medula ósea* no revela tan sólo una hiperplasia ortoplástica eritroblástica, sino además fenómenos congestivos e hiperémicos de los territorios vasculares del tejido mieloide, y cierta reacción mieloblástica total.

**Síntomas y marcha clínica.**—BLUMENTHAL sostiene que la verdadera policitemia es congénita. Lo cierto es que se desenvuelve de un modo oculto, lentamente, quizá desde la infancia; se acentúan en la pubertad y adolescencia los síntomas subjetivos, y casi siempre se manifiesta o se descubre la enfermedad

---

(1) EPPINGER: «Polycytämie», en «Die hepatollenalen Erkrankungen», loc. cit., página 501.

en la edad adulta (entre los treinta y cinco y los cincuenta años).

El primer síntoma que se observa suele ser la *cianosis*; la *piel* aparece de un rojo púrpura, vinoso, sobre todo en la cara y en las extremidades; las *mucosas* están violáceas, las venas dilatadas.

El *examen del corazón y de los pulmones* suele ser negativo, desde el punto de vista de las lesiones que acompañan ordinariamente a la cianosis. Algunas veces el corazón está hipertrofiado, con ruido de galope. Hay hipertensión arterial (*poliglobulia hipertónica* de GEISBÖCK; *policitemia espleno-megálica hipertónica* de VON DECASTELLO). Sin embargo, ARNSTEIN ha visto casos sin hipertensión vascular.

Hay *hemorragias* diversas: de la piel, de las mucosas, de las serosas y de la retina, donde las venas están dilatadas (DUPUY-DUTEMPS); a veces pequeños trastornos cerebrales, amnesia, apatía. Es constante el *estado pletórico*; suele haber *congestión de los órganos digestivos*, que se traduce por dispepsias, meteorismo, etc.; y del riñón, que da lugar a *albuminuria*, intermitente. Hay *esplenomegalia*, a veces considerable (su ausencia sería signo de mal pronóstico: OSLER). El *higado* participa en modo variable del síndrome. En las mujeres, suele haber *varices*. Sobrevienen con frecuencia *trombosis* venosas.

Los enfermos se quejan de *dolores* muy vivos localizados en las extremidades (VAQUEZ y LAUBRY), algunas veces complicados por *eritromelalgia* (PARKES WEBER), y gangrenas cutáneas.

Con gran frecuencia se observan *dermografismo* y otros síntomas cutáneos de naturaleza vasomotora (1).

Estos enfermos sufren, además de *cefalalgia*, *vértigos* (que pueden tomar el tipo del de MÉNIÈRE), *insomnio*, o, por el con-

---

(1) Véase el capítulo de ZIERL: «Einfluss des vegetativen Nervensystemes auf die Haut» en *Das Vegetative Nervensystem* de L. R. MÜLLER, Berlin, Springer, edit., 1920, págs. 218 a 243; y en particular las páginas que se refieren al mecanismo de producción del *dermografismo*.

trario, *tendencia al sueño; dolores abdominales*, en particular de los hipocondrios. A veces hay un verdadero *síndrome neurasténico*, y, sobre todo, con gran frecuencia, fenómenos de *vagotonia*. No es rara la *hipotermia* y la *tendencia a la obesidad*.

PARKES WEBER insiste acertadamente en hacer notar que, a pesar de la excesiva viscosidad de la sangre (en relación con el contenido de elementos celulares), la presión sanguínea en la policitemia no es siempre elevada y en algunos casos el ventrículo izquierdo no está muy hipertrofiado. Evidentemente la dificultad en la circulación ocasionada por la enorme viscosidad está compensada en gran medida por la dilatación de los vasos (1).

Los *oculistas* suelen sospechar y descubrir con frecuencia casos de policitosis eritrémica. El prof. MARQUEZ, de la Facultad de Madrid, y el Dr. CASTRÉSANA me han enviado repetidas veces enfermos en que la congestión de la coroides, la existencia de hemorragias retinianas, las lesiones degenerativas consecutivas de fondo de ojo, junto con algunos otros datos clínicos, les hacía sospechar, algunas veces fundadamente, un estado policitémico. En tres casos, recientemente, el examen de la sangre y el estudio ulterior de los enfermos confirmó la eritremia. He aquí las cifras halladas:

1.º Hombre de 52 años.....	} hematias.....	7.820.000
		} leucocitos.....
2.º Mujer de 48 años.....	} hematias.....	
		} leucocitos.....
3.º Mujer de 37 años.....	} hematias.....	
		} leucocitos.....

ENGELKING y otros han publicado casos parecidos, en que la lesión ocular fué el punto de partida para el diagnóstico. El interés de la comunicación de ENGELKING, realmente considerable, estriba en que *el síndrome policitémico, con las lesio-*

(1) F. PARKES WEBER: «Critical Review of Polycythaemia, Erythrocytosis and Erythraemia.» (*Quart. Journ. of Medic.*, 1908, págs. 85-134.)

en la edad adulta (entre los treinta y cinco y los cincuenta años).

El primer síntoma que se observa suele ser la *cianosis*; la *piel* aparece de un rojo púrpura, vinoso, sobre todo en la cara y en las extremidades; las *mucosas* están violáceas, las venas dilatadas.

El *examen del corazón y de los pulmones* suele ser negativo, desde el punto de vista de las lesiones que acompañan ordinariamente a la cianosis. Algunas veces el corazón está hipertrofiado, con ruido de galope. Hay hipertensión arterial (*poliglobulia hipertónica* de GEISBÖCK; *policitemia espleno-megálica hipertónica* de VON DECASTELLO). Sin embargo, ARNSTEIN ha visto casos sin hipertensión vascular.

Hay *hemorragias* diversas: de la piel, de las mucosas, de las serosas y de la retina, donde las venas están dilatadas (DUPUY-DUTEMPS); a veces pequeños trastornos cerebrales, amnesia, apatía. Es constante el *estado pletórico*; suele haber *congestión de los órganos digestivos*, que se traduce por dispepsias, meteorismo, etc.; y del riñón, que da lugar a *albuminuria*, intermitente. Hay *esplenomegalia*, a veces considerable (su ausencia sería signo de mal pronóstico: OSLER). El *hígado* participa en modo variable del síndrome. En las mujeres, suele haber *varices*. Sobrevienen con frecuencia *trombosis* venosas.

Los enfermos se quejan de *dolores* muy vivos localizados en las extremidades (VAQUEZ y LAUBRY), algunas veces complicados por *eritromelalgia* (PARKES WEBER), y gangrenas cutáneas.

Con gran frecuencia se observan *dermografismo* y otros síntomas cutáneos de naturaleza vasomotora (1).

Estos enfermos sufren, además de *cefalalgia*, *vértigos* (que pueden tomar el tipo del de MÉNIÈRE), *insomnio*, o, por el con-

---

(1) Véase el capítulo de ZIERL: «Einfluss des vegetativen Nervensystemes auf die Haut» en *Das Vegetative Nervensystem* de L. R. MÜLLER, Berlín, Springer, edit., 1920, págs. 218 a 243; y en particular las páginas que se refieren al mecanismo de producción del *dermografismo*.

trario, *tendencia al sueño; dolores abdominales*, en particular de los hipocondrios. A veces hay un verdadero *síndrome neurasténico*, y, sobre todo, con gran frecuencia, fenómenos de *vagotonía*. No es rara la *hipotermia* y la *tendencia a la obesidad*.

PARKES WEBER insiste acertadamente en hacer notar que, a pesar de la excesiva viscosidad de la sangre (en relación con el contenido de elementos celulares), la presión sanguínea en la policitemia no es siempre elevada y en algunos casos el ventrículo izquierdo no está muy hipertrofiado. Evidentemente la dificultad en la circulación ocasionada por la enorme viscosidad está compensada en gran medida por la dilatación de los vasos (1).

Los *oculistas* suelen sospechar y descubrir con frecuencia casos de policitosis eritrémica. El prof. MÁRQUEZ, de la Facultad de Madrid, y el Dr. CASTRESANA me han enviado repetidas veces enfermos en que la congestión de la coroides, la existencia de hemorragias retinianas, las lesiones degenerativas consecutivas de fondo de ojo, junto con algunos otros datos clínicos, les hacía sospechar, algunas veces fundadamente, un estado policitémico. En tres casos, recientemente, el examen de la sangre y el estudio ulterior de los enfermos confirmó la eritremia. He aquí las cifras halladas:

1.º Hombre de 52 años.....	{ hematies.....	7.820.000
	{ leucocitos.....	14.200
2.º Mujer de 48 años.....	{ hematies.....	6.800.000
	{ leucocitos.....	12.700
3.º Mujer de 37 años.....	{ hematies.....	11.220.000
	{ leucocitos.....	18.500

ENGELKING y otros han publicado casos parecidos, en que la lesión ocular fué el punto de partida para el diagnóstico. El interés de la comunicación de ENGELKING, realmente considerable, estriba en que *el síndrome policitémico, con las lesio-*

(1) F. PARKES WEBER: «Critical Review of Polycythaemia, Erythrocytosis and Erythraemia.» (*Quart. Journ. of Medic.*, 1908, págs. 85-134.)

nes oculares correspondientes, se manifestó hereditariamente en tres generaciones sucesivas y en ambos sexos, en una familia (1). Esta hereditariadad de síntomas y lesiones que constituyen la *policitosis eritrémica vera*, junto con la constancia de los desórdenes neuropáticos-endocrinos, comprueban su naturaleza hemodistrófica primaria.

OSLER (1908) y SENATOR (1911) hicieron resaltar con gran acierto los síntomas nerviosos de este proceso. CHRISTIAN refiere en reciente trabajo diez casos nuevos (2), todos neuropáticos, algunos con grandes síntomas (hemianopsia, jaquecas, etc.). El mismo VAQUEZ, quien en realidad no ha dado nunca una gran importancia a los síntomas neuropáticos-endocrinos de la enfermedad, a pesar de haberla descrito magistralmente, desde un principio, en sus caracteres hematológicos y viscerales, ha publicado hace poco (3) un caso particularmente interesante desde el punto de vista de los trastornos nerviosos que acompañaban al conjunto de los demás síntomas, de suyo muy acentuados. Tratábase de una mujer de cuarenta años, con lesiones congestivas y degenerativas de fondo de ojo, dolores lancinantes, agudos, de los dedos gruesos de los pies (*acroeritralgia*), hemorragias gingivales, vértigos, etc. Tenía 12.000.000 de glóbulos rojos.

A veces—aunque no frecuentemente—se encuentran reunidos en estos enfermos—sometiéndolos a una exploración cuidadosa y repetida—casi todos los signos de los síndromes vagotónicos más complejos (4): miosis (estrechez pupilar); bradicardia por compresión ocular (fenómeno de ASCHER), en algunos casos, con vértigos; bradicardia relativa cuando el en-

(1) F. ENGELKING: «Familiäre Polyzythämie.» (*Klin. Mbl. für Augenheilk.*, 64, 1919.)

(2) *American Journ. of the Medic. Sciences*, CLIV, octubre, 1917.

(3) *Soc. de Médecine*, París, 28 febrero 1920.

(4) Véase el estudio fundamental, tan discutido en estos últimos años, de EPPINGER y HESSE: *Die Vagotonie*. Berlín, 1910.—DZIEMBROWSKI (*Berl. Klin. Woch.*, 1917, 32) ha descrito toda esta serie de síntomas en los estados vagotónicos observados con gran frecuencia en hombres jóvenes, fuertes, durante la guerra europea.

fermo se inclina hacia adelante (fenómeno de ERB); signo de GRAEFE (zona de esclerótica descubierta, al dirigir la mirada hacia abajo); aumento de la secreción del sudor (hiperhidrosis paroxística, o persistente, general o local, palmar, plantar, etcétera); dermatografismo; hipotensión, en grandes alternativas, con períodos de hipertensión arterial; arritmias, extrasístoles; gran tolerancia para el azúcar; astenia, cefalea, insomnio, a veces dispnea, asma; sensibilidad moderada a los extractos suprarrenales y a la adrenalina.

NOVOA SANTOS admite cinco variedades de eritemia, agrupadas a su vez en dos tipos distintos:

A.—*Policitosis eritrémica sin esplenomegalia.*

- 1.º Tipo ARNSTEIN: eritemia + eritrosis (esto es: *policitosis eritrémica primaria simple*).
- 2.º Tipo GEISBÖCK: eritemia + eritrosis + hipertonia vascular.
- 3.º Tipo BLUMENTHAL: eritemia + eritrosis + cuadro subleucémico (mielocitemia).

B.—*Policitosis eritrémica esplenomegálica.*

- 4.º Tipo VAQUEZ: eritemia + eritrosis + esplenomegalia.
- 5.º Tipo VON DECASTELLO: eritemia + eritrosis + esplenomegalia + hipertensión vascular.

Mas, aun en la forma más sencilla (tipo ARNSTEIN), que NOVOA describe como bastante frecuente en Galicia (1), advierte que «con mucha frecuencia se aprecian *disturbios en la esfera del sistema nervioso* (astenia, somnolencia, vértigos, cefalea, trastornos visuales, etc.), en parte como expresión de fe-

(1) NOVOA SANTOS: «Policitosis eritrémica primaria simple.» (*Arch. de Cardiología y Hematología*; Madrid, año I, 1920, pág. 81.)

nómenos puramente congestivos, en parte como resultado de hemorragias centrales». Y añade más adelante: «Además de los síntomas motores (monoplejía, hemiplejía), y de la posible existencia de trastornos sensoriales (ambliopía, amaurosis, etcétera), debemos señalar ahora aquellos otros casos en que se presentan trastornos cerebrales capaces de simular un tumor encefálico o que cursan con un estado de pronunciada torpeza mental o de sopor casi continuo.» También son de notar los síntomas gástricos (hiperclorhidria) y ulcerosos (úlcera gástrica y duodenal) que, como es sabido, han sido relacionados por muchos autores contemporáneos con un trastorno endocrino. En otros casos aparece en estos enfermos un complejo desequilibrio del sistema nervioso visceral, que recuerda desde luego la *neurosis vagosimpática* de RAMOND y CARRÉ; y aun a veces dominan los síntomas del tipo simpáicotónico (hiper-adrenalinemia-hipertiroidismo) que a su vez engendran poliglobulia por antagonismo respecto a la acción inhibitoria y enfrenadora de la eritropoyesis, ejercida normalmente por el bazo y por el sistema linfático (1). SAUNDBY ha atribuído importancia fundamental al trastorno neuropático en la génesis del síndrome eritrémico de VAQUEZ-OSLER (2), sosteniendo resueltamente que se trata de una neurosis con espasmos vasomotores productores de éstasis. A esta misma interpretación, y en general a las relaciones de la policitemia con la actividad de las glándulas de secreción interna, ha dedicado JIMÉNEZ ASÚA un interesante trabajo, con varias observaciones personales (3).

---

(1) Véanse los trabajos de BERTELLI, FALTA y SCHWEEGER en *Zeitsch. f. Klin. Med.*, 1910, LXXI, pág. 23; FRIEDMAN, en *Medical Record*, octubre 1913-mayo 1914; CANTIERI, en *Rivista critica di Clin. med.*, 1913, XIV, pág. 657.

La discusión continúa, sin embargo, abierta acerca de estas cuestiones. Véase F. HEISSEN: «Zur Frage der Erblichkeit vagotonisch bedingter Krankheiten, Bronchialasthma, Ulcus pepticum.» (*Munch. Mediz. Woch.*, n.º 49, 2 dic. 1920.)

(2) *British. Medic. Journ.*, mayo 1907.

(3) F. JIMÉNEZ ASÚA: «Las poliglobulias; contribución al estudio del mecanismo regulador de la cifra de los hematies.» (*Arch. de Cardiología y Hematología*, Madrid, I, 1920, pág. 93.)

Yo he visto un caso interesantísimo de tuberculosis fibrocásea en un hombre robusto, de recia contextura, de cuarenta años de edad, camarero en un *cabaret* nocturno de Madrid, y que luego fué hospitalizado en el Sanatorio de Valdelatas que dirige el Dr. Codina. Este enfermo presentaba una *facies* rubicunda, francamente pleotórica, con eritrosis generalizada de la cara y de las mucosas, en parte de las extremidades (*acroeritrosis*), y tuvo durante meses (1919-1920) de 6 a 8 millones de glóbulos rojos por milímetro cúbico, con una ligera hiperleucocitosis (mononucleosis). Más tarde la cifra de hematies empezó a decaer. Este caso, en el cual coexistían muchos síntomas de desequilibrio endocrino y nervioso (timidez excesiva, emotividad extremada, trastornos vasomotores, vagotonia, sudoración palmar y plantar, dermatografismo, etc.), plantea, a mi modo de ver, junto con otros numerosos que se le parecen y que se hallan referidos en la literatura de estos últimos años, un problema difícil de resolver: el del deslinde, de la separación neta entre las *poliglobulias secundarias compensadoras* y las *poliglobulias primarias* o verdadera *policitosis eritrémica primaria*. Yo creo, en efecto, que, salvo las formas transitorias, como la poliglobulia de *altitud*, la *tóxica* (arsenical), etc., un síndrome eritrémico, aunque ocasionado por una causa extrínseca, como las afecciones crónicas del aparato respiratorio (tuberculosis fibrosa, esclerosis pulmonar, etc.), no se desarrolla si no existe un fondo orgánico predispuesto y esencialmente caracterizado por el desorden endocrino que modifica las relaciones de excitación y de inhibición que las cápsulas suprarrenales y el tiroides por un lado, el bazo y el sistema linfóide por otro, ejercen sobre el tejido eritropoyético de la médula ósea.

A propósito de las innegables relaciones que existen entre estas formas hemodistróficas y los trastornos endocrinos, recordaremos también que recientemente LEOPOLD-LÉVI ha llamado la atención sobre los desórdenes vasomotores, relativamente frecuentes, a cargo de territorios vasculares de órganos o de grupos de órganos, en enfermos que obedecen muy favorablemente a la medicación opoterápica. Se trata sobre todo de crisis congestivas o secretoras. LEOPOLD-LÉVI designa a estos enfermos con el nombre, muy acertado, de «angiocrinos» o «angiocrinianos» (1). Desde este punto de vista, la eritremia

(1) «Des angiocriniens.» (*C. R. Soc. de Biologie*, 31 mayo 1919, París).

ofrece innegables relaciones, que nos limitaremos a apuntar aquí, con las neurosis tróficas y vasomotoras, como la enfermedad de REYNAUD o *gangrena simétrica*, la *eritromelalgia*, el *edema angioneurótico* de QUINCKE, el *trofoedema crónico* y otras formas parecidas.

**Hematología.**—El síntoma principal es la *hiperglobulia*; suelen hallarse de 8 a 12 millones de hematíes por milímetro cúbico en la sangre periférica (dedo). Trátase, naturalmente, de sangre de territorios capilares. En la sangre venosa la cifra de hematíes puede ser todavía mayor. Sin embargo, también la sangre arterial, que siempre contiene, en relación al volumen de plasma, una cantidad más reducida de hematíes, presenta en la policitemia un aumento (ASCOLI, GEISBÖCK). Suele haber gran número de macrocitos, y, a veces, normoblastos (TÜRK). La sangre aparece más espesa. Una pequeña picadura basta para dar una gruesa gota de sangre; los enfermos sangran, en efecto, con facilidad; tienen una verdadera tendencia a las hemorragias; pero esta tendencia es puramente mecánica, y la hemorragia se detiene fácilmente (AUBERTIN).

Sin embargo, no es exacto, como se ha creído hasta hace poco, que en la policitemia eritrémica no existan alteraciones del proceso de la coagulación.

Los trastornos de la coagulación en el síndrome de Vaquez-Osler han sido estudiados recientemente por LAUBRY y DOUMER (1) en cinco eritrémicos; todos presentaban la triada sintomática fundamental: tinte rojo vivo de la piel, mucosas y conjuntivas; hipertrofia esplénica y poliglobulia, la cual era de 7.120.000 en el primero, 7.840.000 en el segundo, 8.520.000 en el tercero, 9.740.000 en el cuarto y 10.180.000 en el quinto. Ninguno de ellos tenía, al parecer, lesión cardíaca congénita, ni trastornos funcionales hepáticos o renales.

Descartados, por sus causas de error, los métodos de DUKE, de BLOCH y de BRISSAUD, LAUBRY y DOUMER han estudiado el tiempo de coagulación, recogiendo sangre por punción venosa en tubos es-

(1) LAUBRY et DOUMER: «Les troubles de la coagulation dans l'érythémie.» (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, núm. 5, 17 febrero de 1921 pág. 170.)

tériles de hemolisis de ocho milímetros de diámetro, previamente flameados; repetidos los análisis en diversas ocasiones, han dado siempre resultados sensiblemente iguales: en el primer enfermo, el tiempo de coagulación era de diez y ocho minutos; en el segundo, de diez y seis; en el tercero, de veintitrés; en el cuarto, de treinta y cinco, y en el quinto, de cincuenta; se observa que el retardo de la coagulación está en relación con la cifra de la poliglobulia. La clínica, por su parte, enseña que uno de los síntomas importantes de la eritremia es la tendencia a las hemorragias. Admitida esta menor coagulabilidad en los eritrémicos, es difícil, sin embargo, su interpretación. A primera vista se piensa en una lesión del hígado, de la cual estos trastornos serían el síntoma; pero la eritremia no es una afección que lesione seriamente la célula hepática, como lo ha probado el estudio histológico de las piezas de autopsia. Es posible que la misma poliglobulia explique, al menos en parte, estos trastornos. No es necesario admitir *a priori* que esté funcionalmente lesionado el hígado para explicar su intervención; sus actividades antitrombóticas están solicitadas cada vez que las probabilidades de coagulación son excesivas; ahora bien: es innegable que la poliglobulia amenaza al organismo del peligro de trombosis, y entonces este retardo de la coagulación sería la traducción de un proceso de defensa. Otro hecho interesante aparece en estos enfermos después que la sangre se ha coagulado. A medida que se retrae el coágulo parece que se va fundiendo progresivamente, o por lo menos deja escapar una gran parte de los glóbulos rojos que entran en su constitución. Puede comprobarse esto observando las fases sucesivas del fenómeno en la sangre pura, o diluyéndola al tercio o al cuarto en suero fisiológico; el coágulo disminuye de volumen a medida que el líquido periférico se va llenando de glóbulos rojos, hasta el punto de perder su transparencia.

La cifra máxima de hematias hallada parece ser de 15.600.000. Por otra parte, existen formas frustradas en las que la cifra de hematias está moderadamente elevada (de 5 a 6 millones); en semejantes casos es difícil afirmar que se trata de eritremia; sería necesario para ello una dosificación de la masa total de la sangre demostrando que está aumentada. Pero muchas veces esta poliglobulia ligera coincide con una reacción mieloide intensa (mielocitemia); en tales circunstancias creemos que se debe pensar en la eritremia o en un síndrome

ofrece innegables relaciones, que nos limitaremos a apuntar aquí, con las neurosis tróficas y vasomotoras, como la enfermedad de REYNAUD o *gangrena simétrica*, la *eritromelalgia*, el *edema angioneurótico* de QUINCKE, el *trofoedema crónico* y otras formas parecidas.

**Hematología.**—El síntoma principal es la *hiperglobulia*; suelen hallarse de 8 a 12 millones de hematíes por milímetro cúbico en la sangre periférica (dedo). Trátase, naturalmente, de sangre de territorios capilares. En la sangre venosa la cifra de hematíes puede ser todavía mayor. Sin embargo, también la sangre arterial, que siempre contiene, en relación al volumen de plasma, una cantidad más reducida de hematíes, presenta en la policitemia un aumento (ASCOLI, GEISBÖCK). Suele haber gran número de macrocitos, y, a veces, normoblastos (TÜRK). La sangre aparece más espesa. Una pequeña picadura basta para dar una gruesa gota de sangre; los enfermos sangran, en efecto, con facilidad; tienen una verdadera tendencia a las hemorragias; pero esta tendencia es puramente mecánica, y la hemorragia se detiene fácilmente (AUBERTIN).

Sin embargo, no es exacto, como se ha creído hasta hace poco, que en la policitemia eritrémica no existan alteraciones del proceso de la coagulación.

Los trastornos de la coagulación en el síndrome de Vaquez-Osler han sido estudiados recientemente por LAUBRY y DOUMER (1) en cinco eritrémicos; todos presentaban la triada sintomática fundamental: tinte rojo vivo de la piel, mucosas y conjuntivas; hipertrofia esplénica y poliglobulia, la cual era de 7.120.000 en el primero, 7.840.000 en el segundo, 8.520.000 en el tercero, 9.740.000 en el cuarto y 10.180.000 en el quinto. Ninguno de ellos tenía, al parecer, lesión cardíaca congénita, ni trastornos funcionales hepáticos o renales.

Descartados, por sus causas de error, los métodos de DUKE, de BLOCH y de BRISSAUD, LAUBRY y DOUMER han estudiado el tiempo de coagulación, recogiendo sangre por punción venosa en tubos es-

(1) LAUBRY et DOUMER: «Les troubles de la coagulation dans l'érythémie.» (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, núm. 5, 17 febrero de 1921 pág. 170.)

tériles de hemolisis de ocho milímetros de diámetro, previamente flameados; repetidos los análisis en diversas ocasiones, han dado siempre resultados sensiblemente iguales: en el primer enfermo, el tiempo de coagulación era de diez y ocho minutos; en el segundo, de diez y seis; en el tercero, de veintitrés; en el cuarto, de treinta y cinco, y en el quinto, de cincuenta; se observa que el retardo de la coagulación está en relación con la cifra de la poliglobulia. La clínica, por su parte, enseña que uno de los síntomas importantes de la eritremia es la tendencia a las hemorragias. Admitida esta menor coagulabilidad en los eritrémicos, es difícil, sin embargo, su interpretación. A primera vista se piensa en una lesión del hígado, de la cual estos trastornos serían el síntoma; pero la eritremia no es una afección que lesione seriamente la célula hepática, como lo ha probado el estudio histológico de las piezas de autopsia. Es posible que la misma poliglobulia explique, al menos en parte, estos trastornos. No es necesario admitir *a priori* que esté funcionalmente lesionado el hígado para explicar su intervención; sus actividades antitrombóticas están solicitadas cada vez que las probabilidades de coagulación son excesivas; ahora bien: es innegable que la poliglobulia amenaza al organismo del peligro de trombosis, y entonces este retardo de la coagulación sería la traducción de un proceso de defensa. Otro hecho interesante aparece en estos enfermos después que la sangre se ha coagulado. A medida que se retrae el coágulo parece que se va fundiendo progresivamente, o por lo menos deja escapar una gran parte de los glóbulos rojos que entran en su constitución. Puede comprobarse esto observando las fases sucesivas del fenómeno en la sangre pura, o diluyéndola al tercio o al cuarto en suero fisiológico; el coágulo disminuye de volumen a medida que el líquido periférico se va llenando de glóbulos rojos, hasta el punto de perder su transparencia.

La cifra máxima de hematíes hallada parece ser de 15.600.000. Por otra parte, existen formas frustradas en las que la cifra de hematíes está moderadamente elevada (de 5 a 6 millones); en semejantes casos es difícil afirmar que se trata de eritremia; sería necesario para ello una dosificación de la masa total de la sangre demostrando que está aumentada. Pero muchas veces esta poliglobulia ligera coincide con una reacción mieloide intensa (mielocitemia); en tales circunstancias creemos que se debe pensar en la eritremia o en un síndrome

mixto de eritremia y leucemia (AUBERTIN). Hay que advertir que al principio de la enfermedad se pueden encontrar cifras menos elevadas: VAQUEZ y LUTENBACHER han podido observar un enfermo que no tenía más que 4.800.000 glóbulos rojos, con bazo voluminoso; cuatro meses más tarde, la cifra globular era de 8 millones. En ciertos casos se ha podido asistir a esta progresión regular de la eritremia, sobreviniendo la muerte cuando la cifra globular se acercaba a 10 millones. En otros casos se observan remisiones y aun mejorías con descenso más o menos notable de la cifra globular. A veces estas mejorías son de orden terapéutico (radioterapia); con más frecuencia son debidas simplemente a las hemorragias que desembarazan al enfermo de una cierta cantidad de glóbulos rojos.

No hay, por lo general, mas que una *poiquilocitosis* muy ligera; suele haber hematíes con granulaciones basófilas. La *resistencia globular* es generalmente normal.

El número de leucocitos se halla por lo general aumentado, y a veces existe una leucocitosis permanente y progresiva, como la poliglobulia misma, aunque mucho menos marcada. En dos casos de AUBERTIN el número de leucocitos pasaba de 40.000; en otro de WEINTRAUD, de 54.000; generalmente oscila entre 15.000 y 20.000. Hay muchas veces polinucleosis, acompañada por ligera eosinofilia (del 3 al 9 por 100), y presencia de mastzellen (1 a 4 por 100). En ciertos periodos de la enfermedad existe verdadera mielocitosis. Estos hechos demuestran que hay una proliferación *in toto* de la medula ósea. Sin embargo, la reacción mieloide suele ser moderada, y aun puede faltar del todo. En cambio, hay casos en que esta reacción es de una intensidad extremada, y que, por tanto, pueden considerarse, con AUBERTIN, como *eritremias subleucémicas* o *eritroleucemias* (DI GUGLIELMO) (1).

El número de *plaquetas* resultó muy elevado en un caso de LESOURD y PAGNIEZ (750.000 por milímetro cúbico).

---

(1) G. DI GUGLIELMO: «Un caso di eritro-leucemia.» (*Folia medica*, 1917, n.º 17.)

El contenido de *hemoglobina* aumenta, pero no en grado correspondiente al aumento de la cifra globular. Por tanto, el *valor globular* suele ser algo inferior al normal. BUTTERFIELD ha hecho ensayos de *ferrometría*; el contenido de hierro aparece normal, en concomitancia con la cantidad de hemoglobina. La *viscosidad* de la sangre hállase aumentada.

El *curso* de la enfermedad es muy lento: dura muchos años, con grandes alternativas de bienestar y de trastornos subjetivos.

A veces el *pronóstico* se ensombrece porque sobrevienen síntomas más o menos alarmantes (dispnea, sofocación, asfixia, parálisis respiratoria). La muerte acaece por infecciones intercurrentes o por congestión cerebral o por hemorragias intestinales (raramente).

El *tratamiento* es, por lo general, sintomático. Sólo algunos autores (LÖWY) insisten en la *sangría* periódica (de 200 gramos) y aseguran haber obtenido buen resultado. Se ha recomendado la *quinina* (ROSENGART) y el *arsénico*, a altas dosis (TÜRK). Se puede intentar un tratamiento con pequeñas dosis de *tiroidina*. A veces los *extractos totales de glándula suprarrenal* dan buenos resultados, tal vez por su acción simpaticotónica (ya se ha dicho que se notan, cuando menos en lo que atañe a los síntomas subjetivos, grandes semejanzas entre estos enfermos y los vagotónicos).

Dos casos de YACOEL, relativamente recientes (1), han sido tratados por el *benzol* (pequeñas dosis), que ha determinado leucopenia acentuada (antes había 20.000 glóbulos blancos en uno y 25.000 en otro), pero ninguna modificación de los hematies.

El primero era un hombre de cincuenta y cuatro años, enfermo desde tres: fenómenos congestivos de fondo de ojo; bazo hipertrófico; ligera hipertrofia de hígado; artralgias; 7 a 11 millones de hematies; 20.000 leucocitos con 90 por 100 polinu-

---

(1) *Soc. Méd. des Hôpit.*, París, 27 julio 1917.

cleares. El segundo, mujer de cuarenta y siete años, con todos los caracteres de la hiperglobulia hipertónica de GEISSBÖCK (hipertensión arterial muy acentuada, edemas de piernas, albuminuria, turgencia de las venas del fondo de ojos, 7.500.000 hematíes con 110 hemoglobina). En cambio, bazo normal o pequeño (¿esclerosis?). También el benzol ha de ser manejado con extraordinario cuidado en estos enfermos.

NORDENTOFT (1) ha empleado en un caso el tratamiento por rayos X y ha obtenido una modificación favorable en el estado del bazo y del hígado, antes muy hipertrofiados. El estado de la sangre, sin embargo, no se modificó.

En estos últimos tiempos se han empleado los rayos X en aplicaciones muy espaciadas y muy cuidadosas sobre los campos medulares en actividad (¿diáfisis?), previa biopsia (!). Es un procedimiento sumamente peligroso, como reconoce EPPINGER, y que no aconsejariamos nunca, a pesar de la opinión de BÖTTNER (2), quien insiste recientemente en el tratamiento por los rayos X aplicados a la diáfisis de los huesos largos. Cree BÖTTNER que toda roentgenterapia esplénica seria nociva en las policitemias, opinión a la que suscribimos enteramente. Si acaso, aconseja aplicar al bazo dosis irritativas, excitadoras de la propia función citógena y eritrocaterética, eritrolítica, del parénquima esplénico; pero abstenerse de las dosis de rayos X capaces de inducir destrucciones celulares o efectos metaplásicos. Asegura que con la roentgenterapia aplicada a la actividad mieloide (medula de los huesos) se logran a veces buenos resultados.

ROSENGART y algunos otros han practicado la esplenectomía. Cuando la lesión esplénica es evidente, la esplenomegalia considerable y, en suma, las probabilidades de que en este órgano resida la causa principal del proceso morbozo son grandes, es desde luego aconsejable la operación, quizá me-

---

(1) Citado en *Arch. Maladies du cœur*, etc., mayo 1918, pág. 222.

(2) *Deutsch. Mediz. Wochenschr.*, 15 enero 1920.

nos grave y arriesgada que algunos de los procedimientos terapéuticos antes reseñados (benzol, o roentgenterapia medular).

EPPINGER ha propuesto, y comprobado en algunos casos, el empleo de la *fenilhidracina* (2 c. c. de una solución al 1 por 100 de fenilhidracina, en inyección subcutánea, durante algunos días, y luego 5 y hasta 10 c. c.) con resultados al parecer bastante satisfactorios. En un caso logró en cuatro meses de tratamiento discontinuo llevar la cifra de hematíes desde 10.500.000 a 6 millones; en otro, en cinco meses, desde 9 millones a 5, con una relativa mejoría en todos los demás síntomas. Sin embargo, existe el riesgo, que ya se advierte en las mismas cifras publicadas por EPPINGER en sus casos, de que la hemoglobina baje más de lo que corresponde a la disminución del número de hematíes; indicio, a nuestro parecer, de una acción tóxica, propia desde luego de la fenilhidracina ( $C_6H_5NH.NH_2$ ) y de algunos de sus derivados, sobre el cromoproteido de la sangre, que transforma, al parecer, en metahemoglobina después de haber ejercido, además, una acción hemolítica.

### 3.º CLOROSIS

Conocida de antiguo, desde la clásica descripción hipocrática, con los nombres de *cachexia virginum*, *febris virginea* y otros, que recuerdan, desde luego, sus relaciones con la pubertad y con la vida sexual de la mujer, no es raro, sin embargo, como ya hemos dicho en otro lugar, encontrar en los tratadistas contemporáneos clasificada y estudiada la clorosis entre las *anemias* en general, y propiamente entre las *anemias ortoplásticas* (esto es, desde el punto de vista anatomopatológico, sin desviaciones de la actividad de la médula ósea, excepto las modificaciones hiperplásticas, regenerativas). Es un criterio totalmente erróneo. La clorosis es, en realidad, un

*proceso hemotóxico y neurotóxico, ligado con un trastorno de la actividad endocrina de la glándula sexual.* Aparecen, además, evidentes, en la mayoría de los casos, cuando las historias clínicas se hacen con cuidado, caracteres de *hereditariadad directa o indirecta*. Trátase, por tanto, de una típica *hemodistrofia*.

En estos últimos tiempos, GRAWITZ ha sido el que ha definido con mayor claridad el concepto de la clorosis (1), sometiendo a un examen crítico detenido todos los síntomas de la enfermedad, y separándola netamente como un síndrome *sui generis*, de las anemias.

GRAWITZ puso de relieve, desde el punto de vista clínico, el fondo neuropático de las cloróticas, y los caracteres que en parte parecen acercar esta enfermedad al histerismo, o cuando menos acusan un conjunto de trastornos nerviosos. MORAWITZ rechaza de plano la hipótesis de la naturaleza histeroide de la clorosis, aunque reconoce que las ideas de GRAWITZ tienen gran fundamento.

Nosotros, de acuerdo en esto con NAEGELI, creemos que la clorosis puede definirse como: 1, *una enfermedad casi exclusiva del sexo femenino*; 2, *propia de la pubertad*, aunque con posibles recidivas ulteriores; 3, *de desarrollo al parecer espontáneo, primitivo*; 4, *sin intervención de un antígeno tóxico*, contrariamente a lo que ocurre en las demás anemias ortoplásticas; 5, *con un síndrome hemático caracterizado por disminución más o menos acentuada del valor globular*; síndrome que NAEGELI define justamente como *necesario, pero no suficiente*. Estas circunstancias han de concurrir todas juntas para establecer un diagnóstico de clorosis. A ellas nosotros añadimos, por los resultados de la experiencia propia, que nos ha procurado un convencimiento definitivo, y por la autoridad de GRAWITZ, una sexta, a saber: *la constancia de los*

---

(1) E. GRAWITZ: «Klinische Pathologie des Blutes», 1911, Leipzig, edit. G. Thieme; véase págs. 504 a 543: *Die Chlorose*.

*trastornos nerviosos de tipo histeroide*, relacionados con el desorden endocrino (*disfunción ovárica*).

**Etiología.**—Particularmente frecuente, como hemos dicho, en el *sexo* femenino, sobre todo en la *edad* de la pubertad y en los primeros años que la siguen. Algunos patólogos, como NÆGELI, niegan terminantemente que se presente entre los varones (*clorosis viriles*). De todos modos, entre los varones sólo se observan rarísimos casos de clorosis, en individuos gráciles, de constitución y aspecto afeminado; y esto ya hace pensar que existe algún trastorno de las glándulas endocrinas que prepara el terreno para esta forma de hemopatía.

V. NOORDEN, entre 242 enfermas, sólo observó dos por encima de los veinticuatro años. La edad típica de la clorosis es la de los catorce a los diez y seis años. En cambio, después de un tratamiento adecuado y de un éxito aparente (o real, pero transitorio), pueden sobrevenir recidivas de la enfermedad aun después de los treinta años.

A la edad y al sexo puede añadirse, como dato etiológico importante, la *herencia*, que ya VIREHOW puso de relieve demostrando la coincidencia de la clorosis con una *hipoplasia del aparato vascular*. JOLLY, HAYEM, GRAWITZ y EICHHORST insisten en la *hereditariad indirecta* de la clorosis en las familias tuberculosas, a veces en las atacadas por el carcinoma o por enfermedades del sistema nervioso.

A estos factores generales y fundamentales de la etiología deben añadirse dos causas ocasionales de extraordinaria importancia: 1, *trastornos de las funciones genitales* o bien *trastornos psíquicos de la esfera genital* (dismenorreas, masturbación, trastornos psíquicos en coincidencia con la pubertad, emociones, lecturas excitantes, nostalgias, etc.); 2, el *método de vida*, en ambientes cerrados con aire viciado, nutrición insuficiente, etc.

WUNDERLICH cree que la clorosis ataca principalmente a las rubias. NIEMEYER afirma que se vuelven cloróticas todas las muchachas menstruadas antes de los doce o trece

años, esto es, antes que se desarrollen el pecho y el pubis.

La *distribución geográfica* no ofrece ninguna particularidad. Es muy frecuente en España.

En resumen: la *edad*, el *sexo*, la *herencia* indirecta (neuropática, cancerosa o tuberculosa), el *régimen* alimenticio, y sobre todo el *cambio de vida* y de *ambiente* acompañado por *emociones*, *estados depresivos* persistentes, *nostalgia*; o bien *excitaciones psíquicas relacionadas con la vida sexual*, en la época de la pubertad, pueden considerarse como condiciones favorables al desarrollo de la clorosis. Nosotros insistimos particularmente en el *cambio del ambiente familiar y social* y en *los trastornos psicosexuales*; como MORAWITZ, hemos visto muchas criadas jóvenes volverse cloróticas *al llegar a la ciudad*, al entrar al servicio de una familia desconocida; se puede afirmar que en estas circunstancias y en otras parecidas (emigración a países lejanos, etc.), sin que importe el medio social de que procede la enferma, todas las predisuestas por alguna tara orgánica o por un desequilibrio más o menos acentuado del sistema endocrino-simpático, se vuelven cloróticas.

**Patogenia.**—La antigua doctrina, sostenida ya por autores griegos y latinos, y aceptada durante muchos siglos, del *origen genital* de la clorosis por *retención de la sangre menstrual* en la matriz de las adolescentes e intoxicación consecutiva, ha ido transformándose poco a poco en una *teoría autotóxica* por trastornos de las funciones propias de los órganos genitales, principalmente de los ovarios, hasta llegar a la *teoría endocrina*. Algunos autores sostienen, en efecto, que la causa de la clorosis está en una hipersecreción del ovario; para otros, en una insuficiencia pluriglandular, principalmente timoovárica (VON NOORDEN), o bien tiroideovárica o más complicada aún (FALTA). Recientemente (RICCA-BARBERIS), se habla de una forma morbosa de la función de germinación con síndrome neurotóxico, concepto fundado en el estudio hematológico de los períodos premenstruales, que ofrecen, al parecer, un cua-

dro en todo semejante al de una clorosis en miniatura (1).

ARCANGELI, VILLEMEN y otros suponen, fundándose en algunos trabajos experimentales, que se trata de una intoxicación por sustancias lipoides dotadas de propiedades hemolíticas, segregadas por los cuerpos amarillos. Bien por exceso de formación (hiperactividad ovárica), bien por insuficiente eliminación, estos materiales, retenidos en la sangre, disminuyen la resistencia de los hematies o aminoran la capacidad de fijación de la hemoglobina y su estabilidad en el estroma globular. En opinión de PENDE, los lipoides se forman en el tejido intersticial del ovario, y normalmente son aprovechados en el ovario mismo para la nutrición del óvulo; si esos lipoides se producen en exceso o el proceso de ovulación es deficiente y exige escasos materiales, quedarán éstos libres en el torrente circulatorio y determinarán la intoxicación clorótica. Sin embargo, en contra de la intervención de materiales hemolíticos están los resultados de otras investigaciones, que MORAWITZ recientemente resume diciendo que se trata de una «anemia mielopática por hematopoyesis químicamente defectuosa, no cuantitativamente disminuida y sin ningún factor hemolítico ni acciones eritrocateréticas».

Las dos teorías fundamentales acerca de la intervención de la secreción interna ovárica en la patogenia de la clorosis, son, en suma, la de VON NOORDEN, de la insuficiencia ovárica, y la de ARCANGELI, VILLEMEN y otros, de la intoxicación por lipoides hemolíticos. La teoría de VON NOORDEN admite que el ovario introduce en la circulación general sustancias hormó-

---

(1) Particularmente interesantes son los estudios de RICCA-BARBERIS (de los cuales ya se ha hecho mención en páginas anteriores) acerca de la clorosis, en relación con la constitución morfológica y bioquímica de la sangre durante el período catamenial de las mujeres sanas. Suele haber, unos días antes de la menstruación, una *fórmula clorótica* de la sangre, por disminución bastante acentuada (10 a 15 por 100) del contenido de hemoglobina y ligero aumento o persistencia de la cifra normal de hematies. Véase E. RICCA-BARBERIS: «Studi ematologici.» Torino, Unione tipogr. edit., 1912. Un tomo de 1082 páginas, con numerosas láminas y una extensa bibliografía, que comprende 2.615 citas, de gran utilidad para los estudios de hematología.

nicas, verdaderas *harmozonas* en el concepto morfogénico recientemente definido por GLEY, las cuales excitan la actividad de los órganos hematopoyéticos y la fijación del pigmento hemoglobínico en los glóbulos rojos de la sangre. Una disminución patológica (por causas múltiples, etiológicamente distintas en los diferentes casos) de una secreción interna ovárica, daría lugar, por tanto, a una insuficiencia de la actividad mieloide en cuanto formadora de glóbulos rojos y, por consiguiente, a la clorosis.

Esta concepción ha sido sometida durante estos últimos años a una crítica severa. Recientemente, PENDE (1) resume las objeciones que un gran número de observadores han venido acumulando contra la doctrina de VON NOORDEN, poniendo de relieve: que la clorosis no es en realidad un síndrome de insuficiente formación de sangre total; que las alteraciones hemáticas pueden ser mínimas, y que de todos modos la hipoglobulia es casi siempre poco acentuada; que la clorosis es también, desde el punto de vista clínico, como reconocen GRAWITZ, NAEGELI, MORAWITZ y otros hematólogos, muy distinta de las demás anemias ortoplásticas y aun displásticas; que la acción medicamentosa del hierro en las cloróticas es de una eficacia extraordinariamente mayor que en todas las demás anemias; que, por otra parte, ni la aplasia ni la hipoplasia congénita del ovario determinan necesariamente un síndrome clorótico, como tampoco lo produce la castración en la mujer. Desde el punto de vista experimental, tampoco ha llegado nadie a determinar un síndrome clorótico propiamente dicho con la ovariectomía en hembras de animales en las más diferentes condiciones de desarrollo.

La teoría de ARCANGELI se acerca evidentemente mucho más a la realidad. Con ella se intenta conciliar la hipótesis patogénica por alterada secreción interna del ovario con las an-

---

(1) N. PENDE: «Endocrinología» (2.ª edición; edit. F. Vallardi, Milán, 1921.) Véase parte II, págs. 968 a 972.

tiguas doctrinas del origen uterino y menstrual de la clorosis, cuya expresión más reciente se encuentra en CHARRIN y, en parte, en la interpretación patogénica de SPILLMAN y ETIENNE.

ARCANGELI define, en efecto, a la clorosis como una intoxicación debida a los lipoides elaborados por el cuerpo lúteo, bien vertidos en exceso en el plasma intersticial y hemático, o bien insuficientemente eliminados por la vía uterina con la menstruación; o, finalmente, en parte, por hipoplasia uterina coincidente con trastornos ováricos. En resumen, la patogenia de la enfermedad consistiría en un desequilibrio entre la cantidad de la secreción luteínica circulante y la cantidad de estos materiales eliminados con la sangre menstrual, y, por tanto, en una retención de estas sustancias dotadas de una acción hemotóxica y neurotóxica. Ahora bien: si en las cloróticas existiera realmente y pudiera comprobarse un exceso de hormonas del cuerpo lúteo circulante en la sangre, todas las cloróticas (observa PENDE) tendrían que presentar más bien fenómenos menstruales exagerados. Las hormonas del cuerpo lúteo, como han demostrado los trabajos de LOEB, ISCOVESCO y otros, activan el trofismo y el desarrollo de la mucosa uterina y, por tanto, aun en los casos de hipoplasia uterina previa o constitucional, un exceso de esas hormonas debería dar por resultado la modificación, por lo menos funcional, de esos fenómenos de hipoplasia.

Además, no puede sostenerse, desde el punto de vista hematológico y serológico, que la clorosis consista en una intoxicación por lipoides hemolíticos. En realidad, no se trata, ni mucho menos, de un proceso hemolítico *a posteriori*, es decir, de una acción de materiales hemolíticos sobre glóbulos rojos normalmente preformados.

PENDE sostiene que durante el proceso de maduración del ovario en el periodo de la pubertad, proceso que debe conducir a la primera ovulación y que luego ha de repetirse en las ovulaciones sucesivas, en los periodos catameniales, acontece en la glándula ovárica una neoformación y proliferación de

as células intersticiales y un acúmulo de lipoides (demostrables con métodos específicos) elaborados por estas células. Estos lipoides han de ser utilizados en gran parte por las células de la membrana granulosa de los folículos ováricos para la nutrición de los óvulos que van madurando en estos folículos, y en parte, vertidos en los plasmas, han de estimular e desarrollo de los caracteres sexuales somáticos que se despiertan en el período de la pubertad.

En condiciones normales existe un equilibrio entre el desarrollo de las células intersticiales y la actividad de las células foliculares: esto es, entre la cantidad de lipoides formados por las células intersticiales y la cantidad utilizada para la maduración de los óvulos. Cualquier proceso que perturbe este equilibrio y determine la secreción de lipoides ováricos en cantidad superior a la utilizada por los epitelios foliculares, o bien que inhiba el ciclo de maduración completa del folículo, de tal modo que éste degenera antes que hayan sido aprovechados los lipoides elaborados por las células intersticiales, dará lugar a una absorción en exceso de lipoides acumulados en el plasma intersticial, con la consiguiente intoxicación del organismo, análoga a la que se determina por el acúmulo de las hormonas tiroideas en la hiperplasia de la glándula tiroides y, en general, por el acúmulo de materiales de secreción interna de todas las glándulas endocrinas.

Los síntomas que constituyen la clorosis son expresión de esta acción hemotóxica y neurotóxica procedente del ovario; entre ellos la insuficiencia de formación de la hemoglobina y sobre todo de fijación de la hemoglobina en el espongioplasma de los eritroblastos. Trabajos recientes demuestran que los lipoides ováricos actúan enérgicamente sobre el metabolismo del hierro, bien sea en su fase catabólica durante la desintegración de la molécula hemoglobínica, principalmente en el parénquima esplénico, bien sea en su fase reestructora o anabólica durante el proceso de formación de la hemoglobina en la eritropoyesis.

Los fenómenos de excitación del gran simpático, el eretismo cardíaco, los trastornos nerviosos del aparato digestivo, respiratorio, urinario, con predominio de síntomas simpático-tónicos, etc., propios de la clorosis, estarían en directa relación con el proceso neurotóxico. La amenorrea y la hipoplasia genital dependerían más bien de la insuficiencia endocrina del epitelio folicular, que ejerce una acción excitadora sobre la formación periódica de la decidua menstrual.

PENDE llama además la atención sobre la existencia de los síndromes cloróticos por acciones endocrinas múltiples, síntomas de hipoplasia tímica y linfática o de hipoadrenalismo, sobre los cuales insiste también, como hemos visto en otro lugar, NAEGELI, y que inducen a pensar en la intervención pluriglandular con predominio, en los distintos casos, de las alteraciones de uno o de otro de los sistemas endocrinos, sinérgicos o antagonistas.

La hipótesis de PENDE, en gran parte acorde con la interpretación muy interesante de RICCA-BARBERIS sobre la *onda sexual*, que reproduce pequeños estados cloróticos durante la menstruación, el embarazo y la menopausia, es, a nuestro entender, la que mejor corresponde al estado actual de nuestros conocimientos clínicos, anatomopatológicos y etiológicos acerca de la clorosis.

La hiperactividad intersticial del ovario explica los casos de clorosis con signos de hiper genitalismo funcional; da razón de la reproducción del *pequeño síndrome clorótico*, de conformidad con las ideas de RICCA-BARBERIS, en los diferentes períodos de la vida sexual de la mujer; da razón también de la eficacia terapéutica, conocida desde antiguo (aunque excesivamente generalizada por el vulgo) de la vida sexual fecunda (coito, embarazo, etc.), en las cloróticas, por una excitación de la ovulación y, por tanto, del consumo total de los materiales intersticiales. Finalmente, esta hipótesis de PENDE explica, en parte, los casos raros de *clorosis en varones*, debida quizá a un exceso de actividad del tejido intersticial del testículo con

acción hemotóxica y neurotóxica, parecido al de los lipoides elaborados en exceso o no eliminados por vía normal en los ovarios de las cloróticas.

Sin embargo, yo insisto en pensar que todos los casos, desde luego muy raros, descritos en organismos masculinos deben ser sometidos a cuidadosa revisión y aceptados con extremada reserva. Creo firmemente que en la clorosis se verifica el mismo hecho (en sentido inverso) que existe en la hemofilia, a saber: una alteración bioquímica, en la cual interviene específicamente como factor determinante, en el sentido mendeliano, la actividad de la glándula sexual específica. En el primer caso (hemofilia), la glándula sexual femenina inhibe, probablemente, las manifestaciones de la alteración bioquímica y, por tanto, ésta se manifiesta solamente en los varones de las familias atacadas. En el segundo caso (clorosis), la actividad intersticial de la glándula sexual específica masculina no interviene probablemente para nada en el proceso de formación y fijación del cromoproteido de la sangre (hemoglobina) y, por tanto, no se manifiesta el síndrome hemotóxico y neurotóxico característico de la clorosis.

Queremos, por fin, insistir en un hecho de observación que no se encuentra justipreciado en todo su valor por la mayoría de los observadores, aun cuando GRAWITZ hizo hincapié en él y PENDE recientemente habla de ello como de un hecho demostrado. Me refiero a la extraordinaria frecuencia de la clorosis en las mujeres pertenecientes a familias de tuberculosos. Los materiales tóxicos elaborados por el bacilo de la tuberculosis estimulan, al parecer, la actividad de las células intersticiales ováricas, mientras inhiben el desarrollo del tejido folicular. Esta relación patogénica explica el hecho clínico y etiológico de que antes hemos hablado.

La teoría *autotóxica intestinal*, sostenida principalmente por la escuela de NOTHNAGEL, por DUCLOS, VANNI y algunos discípulos de BOUCHARD, atribuye principalmente la causa de la enfermedad a la *coprostasis* y al estreñimiento que acom-

pañá muchas veces al estado clorótico; no es, hoy día, aceptada por nadie. MEINERT y otros creen en *gastroptosis* y *enteoptosis* como hechos anatómicos ligados con la patogenia de la clorosis. Recordemos por fin las teorías anatómicas de ROKITANSKY y VIRCHOW (*hipoplasia génitovascular; nanismo aórtico*) (1); una teoría propiamente hemática (*hipoplasia hemática* de GILBERT) y, finalmente, una teoría escuetamente *nerviosa*, sostenida en parte por la escuela de Padua (DE GIOVANNI), por CASTELLINO y MURRI en Italia, y que encuentra el decidido apoyo de GRAWITZ (2).

Nosotros creemos, en resumen, que se trata de una *alteración endocrina relacionada con las funciones genitales, acompañada por un trastorno nervioso ya primitivo* (fondo neuropático), *ya secundario* (neurosis consecutiva al desorden endocrino), *y por una deficiente hematopoyesis, de carácter bioquímico* (defecto de formación de hemoglobina) *más que histogénico*.

**Anatomía patológica.**—Existen, sin duda, en las cloróticas lesiones hipoplásicas de la esfera sexual, a veces del corazón y de los grandes vasos. Sin embargo, no es posible sostener la constancia de estos hechos anatómicos. STIEDA y otros hablan de deficiente desarrollo del sistema esquelético y otros trastornos óseos que, a veces, recuerdan la osteomalacia: NÄGELI, por ejemplo, describe un caso de clorosis con manifestaciones de osteomalacia acompañada de esplenomegalia (3).

El bazo, sobre todo en las formas graves, hállase aumentado de volumen con lesiones congestivas y a veces (JACOBI, FÜHRER, SCHARLAU) degenerativas. LAZARUS, GRAWITZ y BANTI afirman que la médula ósea no ofrece alteraciones ni macros-

(1) R. VIRCHOW: «Chlorose und die damit zusammenhängenden Anomalien im Gefäßapparat.» (*Vortr. Berl. Geburtshilf. Gesellschaft*, 12, VII, 1870, Berlin.) Habla VIRCHOW de una *chlorotische Konstitution*.

(2) Véase el capítulo de W. DAHL: «Die Innervation der Weiblichen Genitalien» en *Das Vegetative Nervensystem*, de L. R. MÜLLER. (Un tomo, Julius Springer, edit., Berlin, 1920; págs. 201 a 218.)

(3) Véase pág. 391 del Tratado de NÄGELI: «Blutkrank. und Blutdiagn.», 1911.

cópicas ni microscópicas. MARTELLI sostiene en cambio que a veces aparecen zonas o focos de tejido hiperplástico, siempre con los caracteres de la medula ortoplástica. Ganglios linfáticos normales. Existen indudables lesiones tiroideas (congestivas, hiperplásticas, etc.). Algunos hablan de persistencia del timo, sin que existan hasta la fecha datos fehacientes sobre el particular.

Por lo demás, no debemos olvidar que las autopsias son muy raras; los datos anatomopatológicos no son casi nunca puros, esto es, ligados exclusivamente con el proceso clorótico, sino también con estados morbosos (infecciones, etc.) que han llevado a la muerte a las enfermas.

**Síntomas y marcha clínica.**—*Palidez de las mucosas y de la piel*; esta última adquiere un *tinte verdoso o parduzco*, ligeramente pigmentado, en particular en la cara, de preferencia alrededor de la boca y en la frente (¿alteraciones de las glándulas suprarrenales?). A veces, las mejillas presentan chapetas rosadas (*clorosis florida* de WENDT). *Infiltración edematosa del tejido celular subcutáneo*, que confiere aspecto fofo a algunas cloróticas; en otros casos el edema se limita a los párpados, a las manos; *ojeras*; *venas visibles*, como finas líneas grisáceas o azuladas.

Las enfermas no suelen adelgazar; al contrario, algunas se conservan relativamente gordas, con panículo adiposo bien desarrollado; esto indica bien a las claras que no se trata de un proceso caquectizante (GRAWITZ). La *temperatura* es casi siempre normal, excepto en los casos en que sobreviene flebitis (VON NOORDEN, MORAWITZ).

Son en extremo frecuentes los trastornos subjetivos, ya circulatorios (*palpitaciones, sensaciones de calor y de frío*, etcétera), ya digestivos (*anorexia, gastralgias*), ya nerviosos y psíquicos (*cefalalgia, esplenalgias, dolores óseos, melancolía*, etc.).

Sin embargo, los trastornos circulatorios tienen un fundamento objetivo, real, fácilmente demostrable a veces; suele

apreciarse un *ruido sistólico*, ya parecido al de la insuficiencia mitral, ya localizado en la arteria pulmonar; la patogenia de estos soplos ha sido ya estudiada. *Ruidos anémicos*; particularmente apreciable el llamado *ruido del diablo* sobre la articulación esternoclavicular (yugular). *Arritmias* poco persistentes.

La circulación capilar, como dice acertadamente RICCA BARBERIS, demuestra una peculiar excitabilidad y labilidad neuromotora. Recordemos la sensación de frío en las extremidades, en la punta de la nariz; a veces las acralgias, etc. En algunos casos existe evidente el fenómeno del pulso capilar. El *cardiopalmo*, las palpitaciones súbitas, paroxísticas; la taquicardia, son en extremo frecuentes.

Ligero grado de *dispnea*, compatible, de todos modos, con esfuerzos a veces violentos, cuando éstos se acompañan, como nota GRAWITZ, con excitaciones psíquicas (baile). Se presentan a veces *trombosis venosas* (casos de BOURDILLON, BATTLE, KOCKEL, SCHWEITZ, etc. (1). Esta complicación es relativamente frecuente, de preferencia en las piernas; raras veces en territorios venosos de importancia grande, como en los senos venosos cerebrales. La causa de esta predisposición a la trombosis permanece obscura, como la de la trombosis embólica de los caquéticos. Sin embargo, es probable que deba atribuirse precisamente a la alterada concentración de los lipoides en el plasma, como se desprende de los recientes estudios de la escuela de BORDET sobre la acción coagulante de estos materiales (2), aun prescindiendo de las lesiones del endotelio vascular.

---

(1) Ya en los últimos lustros del siglo XIX TROUSSEAU, EICHHORST, HAYEM, VON NOORDEN y otros muchos han puesto de relieve la frecuencia de las trombosis venosas en las cloróticas.

(2) Véase un trabajo reciente de A. GRATIA: «Recherches sur le mécanisme des actions anticoagulantes» (*Ann. Inst. Pasteur*, Paris, agosto 1921, págs. 513 a 557), en que se resumen y comprueban los fundamentos bioquímicos de las doctrinas hoy dominantes acerca del proceso de la coagulación y se hace resaltar la importancia de los lipoides circulantes.

En cuanto al aparato digestivo, aparte los síntomas subjetivos ya indicados, se nota *aversión para ciertos alimentos* y una tendencia invencible hacia otros, sobre todo gran predilección para las ensaladas, mariscos, y a veces *geofagia*, etc.; sobrevienen *dispepsias*, generalmente hiperclorhidria; a veces *gastroptosis*; *estreñimiento*. En muchos casos los síntomas a cargo del aparato digestivo adquieren tal relieve, predominan de tal modo entre los demás, que puede hablarse realmente de una *clorosis dispéptica* (vómitos, pirosis, hiperstenia gástrica, pequeñas hematemesis, úlceras gastroduodenales, etc.). Este síndrome ha sido estudiado y comentado con especial predilección por las escuelas de PENZOLDT en Alemania y de BOUCHARD en Francia. Permanece como un hecho clínico indudable, pero la interpretación unilateral que atribuye a los trastornos gastrointestinales el proceso clorótico debe ser desechada. Existen igualmente fermentaciones anormales del contenido intestinal (a veces demostradas por la *indicanuria*). A veces sobreviene una descamación y una necrosis superficial de la mucosa bucal (*estomatitis clorótica* de КАНАН). Se encuentra con gran frecuencia un *espasmo faríngeo*, que da a estas enfermas la sensación de la deglución de materiales repugnantes, etc. Estos fenómenos en realidad pertenecen al grupo de los trastornos neuropáticos de las cloróticas.

Son importantísimas las alteraciones de la esfera genital: *masturbación*, *trastornos menstruales*, *dismenorrea*, *amenorrea*; con frecuencia *leucorrea*, a veces *menorragias* (*clorosis menorrágica* de TROUSSEAU) y *metrorragias* intercurrentes. Tres factores intervienen en la producción de estos trastornos: un factor propiamente anatómico, congénito; otro endocrino, ovárico, uterino-ovárico o pluriglandular; y el factor neuropático y psicopático. Las estadísticas de STIEDA (1), sugeridas por las primeras observaciones de VIRCHOW, ROKITANSKY, etc.; y

---

(1) N. STIEDA: «Chlorose und Entwicklungsstörungen.» (*Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynæk.*, XXXII, 1, 1896.)

las de FRÄNKEL y otros en tiempos más recientes, demuestran aproximadamente en el 52 por 100 de las cloróticas una hipotrofia uterina, en un 20 por 100 un retardo de desarrollo de las glándulas mamarias y de los caracteres sexuales secundarios. La escasez, el retardo o la ausencia de la menstruación son en extremo frecuentes y constituyen aun en la opinión vulgar síntomas característicos de la enfermedad (*chlorosis morbus est ex menstruis retentis*). VON NOORDEN ha descrito una *leucorrea periódica*, premenstrual, propia de las cloróticas.

La orina suele ser pálida, de bajo peso específico (1.010 a 1.015), y con gran frecuencia hay *poliuria*. En algunos periodos de la enfermedad aparecen crisis de poliuria con escasisima densidad (orina *nerviosa*) que alternan con días de orina muy concentrada, rica en materiales nitrogenados. Por lo general, ni azúcar ni albúmina. Sin embargo, pueden observarse *albuminuria intermitente* (siempre muy limitada) y *ortostática* (VON NOORDEN, PRIBRAM, etc.). Algunos han hablado de un *clorobrightismo*. Trátase de una concepción puramente teórica, que no tiene el menor apoyo en la realidad clínica. Por fin, *indicanuria* frecuente; muchas veces ligera *fosfaturia*. Urobilina en algunos raros casos aumentada, como, en general, también los *pigmentos biliares*.

Por fin una exploración bien hecha revela por parte del sistema nervioso *zonas anestésicas*, a veces anestesia faríngea histeroide; *neuralgias*, *hiperestesias*, *paresias*; *dermografismo* en algunas enfermas (raro), y sobre todo *alteraciones de tipo simpácticotónico*; en algunos casos se aprecian *trastornos de tipo hipertiroideo*; y desde luego es frecuente una alteración de la glándula tiroides, apreciable clínicamente como un ligero bocio. También son frecuentes las *alteraciones de la visión*, sobre las cuales insisten HIRSCHBERG (*neuritis óptica de las cloróticas*) y GRAWITZ, quien recomienda el examen oftalmoscópico.

Personalmente, queremos llamar la atención de los médi-

cos sobre las *manifestaciones tardías de la clorosis*, muy en particular sobre la marcha de la *menopausia en las mujeres que han sido cloróticas* en la juventud, y sobre el síndrome que MARAÑÓN ha estudiado con gran acierto con el nombre de *clorosis de involución*. Es sabido, citaremos las palabras exactas de MARAÑÓN (1), que «en las mujeres cloróticas la menopausia suele ser prematura: hoy sabemos que la clorosis es una enfermedad ligada con perturbaciones aún no bien precisadas, pero indudables del ovario, a mi juicio del tipo de la insuficiencia; no es de extrañar, por tanto, que su actividad se agote antes de lo que marca el ciclo normal.

Patogénicamente, esta perturbación ovárica de la clorosis consiste, según todas las probabilidades, en un trastorno en la formación y en el paso a la sangre de los lipoides ováricos, que parecen jugar un importante papel en la vitalidad de los hematíes. Y esto nos explica que las cloróticas no siempre nos parezcan hipoováricas, pues, por el trastorno sanguíneo, tienen con frecuencia hemorragias grandes; y por eso también los trastornos menstruales de la menopausia pueden tomar en ellas un tipo hemorrágico alarmante, como KISCH indica. He aquí un ejemplo (MARAÑÓN):

B. C. T. Nació estando su padre muy enfermo (no puede precisar de qué enfermedad: murió al poco tiempo de nacer ella). Siempre pálida, clorótica, débil, *con diversos síntomas de insuficiencia ovárica* (obesidad, sofocos, frigidez sexual, etc.), con reglas irregulares, pero generalmente no escasas. Desde los treinta y nueve años, *profusas, a veces enormes* hemorragias menstruales. Su tipo es el de una clorótica tardía, con la piel y las mucosas muy pálidas y el tinte verdoso característico. Análisis de la sangre típico. A los cuarenta y un años, menopausia definitiva.

En general, estas hemorragias, aunque sean muy copiosas, no suelen producir un gran trastorno en el estado general de la enferma; ésta se repone pronto de la pérdida sanguínea.

---

(1) G. MARAÑÓN: «La edad crítica.» Madrid, 1918, pág. 284.

*Pero otras veces llegan a determinarse estados anémicos que, según mi experiencia, sólo se presentan, o por lo menos sólo adquieren una cierta gravedad en las mujeres cuyo sistema hematopoyético era previamente débil.* Ocurre esto principalmente en los casos que en la pubertad presentaron manifestaciones cloróticas que luego, como es la regla, cesaron al alcanzar la vida genital su plenitud: al sobrevenir en dichos casos la menopausia, ésta suele ir acompañada de hemorragias copiosas, como ya hemos indicado, y no es raro que entonces resurja la sintomatología clorótica. Hemos observado muchos casos de esta *clorosis tardía* o *clorosis de involución*, cuya sintomatología reproduce la de la clorosis ordinaria: palidez verdosa, trastornos digestivos y nerviosos diversos, soplos anémicos, alteraciones hemáticas típicas, etc. >

**Hematología.**—Se aprecia desde luego una *disminución considerable de la cantidad de la hemoglobina*; el *valor globular se mantiene muy inferior al normal*. Las modificaciones citológicas parecen relacionadas a veces con una regeneración moderada de la sangre, hecho que se explica sin duda por la actividad de la médula ósea en los sujetos jóvenes. La sangre de las cloróticas es *flúida*, de *densidad disminuida* (1.030 a 1.050, según GRAWITZ; 1.038 a 1.042, según HUTINEL y BIGART); esta disminución de la densidad está en parte ligada con la disminución de la cantidad de hemoglobina.

En las formas graves en que la cantidad de hemoglobina puede descender a 10 ó 20 por 100, *es difícil obtener con la mayor parte de los hemoglobinómetros cifras exactas*. Calculada en gramos la hemoglobina, en vez de existir en la proporción normal de 14 por 100, puede bajar a 10, a 8 y aun a 3 por 100 en los casos graves. El valor globular desciende constantemente hasta 0,70 a 0,40 y aun menos; de tal manera que, con frecuencia, cada glóbulo contiene mitad menos de hemoglobina que en estado normal. En ninguna otra enfermedad el descenso en el valor globular es tan constante ni tan pronunciado.

*Glóbulos rojos:* en las formas ligeras su número es normal; en las formas de intensidad media el número oscila entre 3.500.000 y 4.000.000; en las formas graves la hipoglobulia puede ser muy importante y mantenerse durante largo tiempo entre uno y dos millones (raras veces menos de un millón por milímetro cúbico).

Las *deformaciones globulares son considerables*; la clorosis es una de las enfermedades en que es más fácil observar todo el polimorfismo de los poiquilocitos. La *anisocitosis* es igualmente muy acentuada; los glóbulos de dimensiones inferiores a 6-5 micras no son raros; los macrocitos de 10 a 12 micras figuran en una proporción bastante importante; sin embargo, algunos autores estiman que los macrocitos son tan poco numerosos como en las anemias post-hemorrágicas; personalmente, hemos visto predominar casi siempre los microcitos.

RICCA BARBERIS llama justamente la atención sobre la importancia y la frecuencia de la microcitemia. Personalmente debo confirmar estas observaciones. Se encuentra, en efecto, en la sangre de las cloróticas, en periodos paroxísticos, muchas veces relacionados con el ciclo menstrual, gran cantidad de glóbulos rojos de dimensiones inferiores a la normal y fragmentos globulares (microcitos, esquizocitos).

La *policromatofilia* es muy frecuente; por último, principalmente en las clorosis graves, se encuentran algunos hematíes nucleados (1 a 2 por 100 leucocitos).

De un modo general, cada elemento hemático contiene una cantidad reducida de hemoglobina, generalmente localizada en la periferia del glóbulo en forma de un anillo; en ciertos casos la materia colorante está desigualmente repartida; las imágenes proporcionadas por el hematíe así modificado varían, naturalmente, con las modalidades de esta repartición.

La *resistencia globular* no está sensiblemente modificada. MARAGLIANO y CASTELLINO han demostrado que en algunos casos el suero posee un cierto poder hemolítico; pero estas

observaciones están lejos de ser constantes. La *coagulabilidad* de la sangre a veces se halla aumentada; la retracción del coágulo se verifica en las condiciones habituales. El coágulo, de volumen reducido, flota en un suero acuoso, decolorado, con frecuencia florescente (A. JOUSSET).

La cifra de *leucocitos* no se aparta mucho de la normal. Alguien ha observado ligera hiperleucocitosis, a veces con polinucleosis transitoria, relativa (¿complicaciones infecciosas?). Suele haber de todos modos una *mononucleosis absoluta y relativa*, con predominio de los grandes monocitos y sobre todo de los linfocitos (*leucocitoides* de PAPPENHEIM). GILBERT y WEIL insisten en la abundancia de los mononucleares de dimensiones medias y en las alteraciones que presentan los eosinófilos; el núcleo está deformado, fragmentado, desigualmente coloreado; las granulaciones son desiguales y repartidas sin orden en el citoplasma.

En realidad, son características de la clorosis las oscilaciones de la cifra total de leucocitos. Por lo general, en la mayoría de los casos de marcha lenta con síndrome tóxico más o menos acentuado, predominan los leucocitos linfoides con acentuación considerable de la cifra de monocitos, y un *índice de granulaciones azurófilas* siempre muy elevado.

También la cantidad de plaquetas de la sangre circulante varía considerablemente, como ya observó HAYEM.

Sin embargo, todos los observadores (LITTEN, GRAEBER, MOUIR, ARCANGELI, VON LINBECK, GRAWITZ) están de acuerdo en admitir un aumento casi siempre muy acentuado de las plaquetas, hasta 750.000 por milímetro cúbico y aun más, salvo en los casos muy graves, en que éstas aparecen disminuidas.

Su tamaño es, por lo general, aumentado. Se ven gruesas plaquetas con cromómero de recios gránulos cromáticos. Se aprecia, en relación quizás con este aumento de plaquetas, la hipercoagulabilidad de la sangre de que antes hemos hablado.

RICCA BARBERIS, sobre los datos de las observaciones de BEQUERELL y RODIER, HAMMERSCHLAG, NAEGELI y otros, hace resaltar el hecho de que en la clorosis no puede hablarse de verdadera *hidremia* y sí de un estado de *poliplasmia*; con otras palabras, no existe una dilución de la sangre por aumento del contenido de agua en el suero, sino, en cambio, un aumento del suero por reducción de la masa globular.

El fibrinógeno y, respectivamente, la formación de fibrina aparecen aumentados en correlación con la hipercoagulabilidad de la sangre (trabajos de KOCKL, ERBEN, BEQUERELL y RODIER y otros).

El contenido de hierro es casi siempre muy inferior a lo normal, y a veces menor también de la cifra proporcional a la disminución de la hemoglobina, como han demostrado los trabajos de BIERNACKI, MONERI y PLESSI, FOEDICH, DUMAS y DENYS y otros.

ERBEN y, posteriormente, otros observadores han acometido el estudio de las variaciones de los lipoides y en particular de los lipoides fosforados en la sangre de las cloróticas. Estas investigaciones son de extraordinario interés y probablemente darán razón de muchos fenómenos patológicos característicos del proceso clorótico.

HAYEM ha demostrado que la regeneración de la sangre en los períodos de mejoramiento de las cloróticas pasa por dos fases sucesivas; en el primer período, los glóbulos rojos aumentan por grados sucesivos, mientras que el valor globular permanece débil. Durante la segunda fase el diámetro de los hematíes crece y el valor globular alcanza progresivamente la unidad. En otros términos, la reparación globular precede siempre a la reparación hemoglobínica. No es raro ver, durante la primera fase, el número de glóbulos rojos sobrepasar los cinco millones para volver en algunos días a la proporción normal. Según GRAWITZ, el aumento precoz del número de hematíes no es más que aparente; parece debido a la disminución de volumen del plasma y a la concentración de la sangre,

consecuencias de la desaparición de los edemas, de la acentuación de la diuresis y de la disminución del peso. Sabido es, en efecto, que GRAWITZ considera como constante la *hidremia* de las cloróticas.

Cuando la hipoglobulia es muy acentuada, debemos pensar en complicaciones, como la úlcera gástrica, con hemorragias latentes; las metrorragias (GRAWITZ). Una cifra elevada de hematíes no es, como ya se ha indicado, del todo incompatible con la clorosis. La cifra máxima es la de un caso de GRAEBER, de 5.700.000 por milímetro cúbico. Nosotros hemos visto un caso con variaciones muy acentuadas del número de hematíes: en un período de siete meses (mujer de diez y siete años) tuvo 3.285.000 glóbulos rojos al comienzo de la observación; 4.150.000 a los dos meses; bajó otra vez a 2.500.000, y subió luego, progresivamente, a 3.500.000, a 4.000.000 y 4.500.000, cifra que no rebasó.

**Diagnóstico y pronóstico.**—Para el diagnóstico, téngase presente el color de la piel, el sexo, la edad, los síntomas nerviosos y mentales, la disminución del valor globular. Es imprescindible el examen de la sangre.

La gran mayoría de los casos se cura ya con un tratamiento adecuado (hierro), ya con el paso de la pubertad a la edad adulta. Sólo cuando la enfermedad persiste durante mucho tiempo pueden sobrevenir procesos infecciosos, etc., que hallan al organismo muy débil y que determinan una marcha de pronóstico grave y en raros casos fatal.

**Tratamiento.**—La asociación de los *extractos de ovario* y de los *preparados de hierro* resuelve, prácticamente, el problema terapéutico de la clorosis. A pesar de la crítica de GRAWITZ, que niega a la terapéutica marcial una eficacia específica, sus beneficios no pueden desconocerse. De acuerdo con MORAWITZ y NAEGELI, no creemos pueda sustituir la terapéutica física a los preparados de hierro. Esto no quiere decir que en el tratamiento de la clorosis no se deban tener en cuenta consejos dietéticos e higiénicos.

**Tratamiento higiénico, dietético y físico.**—*Clima.*—La clorosis se puede tratar y curar en todos los climas, pero cuando haya facilidad para ello o la importancia del caso lo requiera, se preferirán los climas de montaña (alrededor de 1.000 metros), que es sabido favorecen y activan la hematopoyesis. En todo caso, siempre se extremarán los cuidados en la aireación de las habitaciones de las cloróticas o se favorecerá su permanencia al aire libre.

*Reposo.*—Nada tan perjudicial para estas enfermas como el ejercicio excesivo. En los casos graves habrá que llegar al reposo en la cama. Sin embargo, esto ha de supeditarse siempre al estado psíquico de las enfermas. Cuando se inicie la mejoría se las podrá permitir paseos cortos, y el ejercicio será mayor a medida que el estado general mejore y la alimentación sea más abundante.

*Alimentación.*—En general debe procurarse que los alimentos de las cloróticas sean ricos en hierro. Discutida la absorción del hierro medicamentoso, nadie pone en duda la del alimenticio. Los huevos, solos o en forma de cremas, las carnes y pescados; entre los vegetales, las espinacas y otras verduras; los purés de legumbres, especialmente de lentejas, las harinas alimenticias, las frutas (en mermeladas y compotas), sobre todo en las estreñidas (la manzana es particularmente rica en hierro) son convenientes. En todos los casos y como alimento de reposo para el aparato digestivo, se aconsejará la leche y sopas de leche. En general, casi todos los alimentos serán permitidos, salvo las grasas, los embutidos, las cubiertas vegetales, los ácidos, salados y picantes, a los que suelen tener demasiada afición estas enfermas; así como las bebidas alcohólicas, incluyendo todos los vinos medicinales, que estimamos la peor forma en que se les pueden administrar los medicamentos. Deben aconsejarse en particular los alimentos ricos en *vitaminas* (frutas frescas, zumo de naranja o de limón, jugo de carne, etc.).

En ciertos casos el régimen será de excepción; sabido es la

frecuencia con que estas pacientes presentan alteraciones gástricas, desde las perturbaciones secretorias más ligeras hasta la úlcera. Como es natural, durante un cierto tiempo habrá que adaptar el régimen alimenticio a estas alteraciones.

Las cloróticas por lo general *beben mucho* (¿retención de cloruros en relación con los edemas?). Ha sido propuesta la cura declorurada; basta con disminuir la sal en las comidas.

*Psicoterapia y terapéutica física.*—Estos procedimientos terapéuticos, útiles en todos los casos, lo son particularmente en aquellas enfermas en las que predominen manifestaciones del sistema nervioso. El *aislamiento*, los consejos, la tranquilidad de espíritu contribuyen a veces a mejorarlas. En otros casos, en cambio, el aislamiento está totalmente contraindicado; nada es tan perjudicial entonces como la insistencia del médico que no se amolde a las circunstancias espirituales, familiares, etc., de estas enfermas, que a veces necesitan diversiones, distracción, etc. La *sugestión hipnótica* es aconsejable en contadísimos casos, en que los motivos psíquicos, en particular emotivos, de la esfera sexual, predominen claramente en la etiología y el organismo enfermo ofrezca estigmas neuropáticos. Por lo general el médico debe limitarse a emplear la acción sugestiva de su autoridad a través del medio familiar.

La *hidroterapia* fría seguida de fricción se ha mostrado eficaz en algunos casos.

La *fitoterapia* (FINSSEN) y la *helioterapia*, aparte de que en muchos casos no son recursos fácilmente accesibles a todos los enfermos, deben ser empleados con circunspección. Sin embargo, los baños de luz y de sol producen a veces mejoras rápidas.

**Tratamiento medicamentoso.**—*Compuestos de hierro.*— Como hemos dicho antes, no puede negarse la utilidad de los compuestos de hierro, y sus pequeños inconvenientes (perturbaciones digestivas) pueden evitarse, y a lo más limitarán o retardarán su empleo en algunos casos. Sin embargo, nos cer-

cioraremos con un diagnóstico cuidadoso de que no se trate de un caso de tuberculosis incipiente (muy frecuente) y de que no haya fiebre; en estos casos el hierro ha de ser empleado con extraordinario cuidado. Si la eficacia de los ferruginosos es indudable, son más discutibles dos cuestiones: la una teórica, el mecanismo de su acción, en cuya discusión no hemos de entrar ahora; la otra práctica, que se refiere a la manera de administrar el hierro y al preparado que se debe preferir. Empezamos afirmando que, en general (la observación es frecuente), no todas las enfermas se benefician igualmente del mismo preparado, y en pacientes en que fracasa uno, produce buenos resultados otro. Muchos autores admiten una acción del hierro puramente sobre el aparato digestivo (neutralizando los sulfuros e impidiendo que éstos actúen sobre el hierro alimenticio); otros, sobre el hígado; cuando menos, estas hipótesis encierran parte de la verdad y explican y justifican que, en general, se dé la preferencia a la vía gástrica para la administración de los ferruginosos.

No merecen gran preferencia los preparados solubles sobre los insolubles. Todos ellos se pueden utilizar con buenos resultados a dosis variables entre *diez* y *cuarenta* centigramos. Nosotros, sin embargo, somos partidarios decididos de las *dosis pequeñas*, y aun de las *dosis mínimas*, muy fraccionadas, que a veces dan resultado cuando no han demostrado eficacia alguna las dosis crecidas. Se pueden emplear las limaduras de hierro, los óxidos, etc. Las *píldoras* de BLAUD, muy conocidas, constituyen un buen preparado; entran en ellas el carbonato potásico y el sulfato ferroso, que al unirse dan lugar al carbonato ferroso; se pueden dar 2 a 8 al día, en las comidas, como todos los ferruginosos.

El *protoxalato*, muy recomendado por HAYEM, es un buen preparado. Se da en sellos que contengan cada uno *cinco* a *diez* centigramos.

Es recomendable la siguiente fórmula:

De protoxalato de hierro .....	} aa. 2 gramos.
De polvo de ruibarbo .....	

H. s. a. veinte sellos, para tomar uno al comer y otro al cenar.

Tomada esta tanda de sellos, si se toleran se puede dar otra, poniendo *quince* centigramos en cada sello. El ruibarbo tiene por objeto combatir el estreñimiento que producen los ferruginosos. Si la paciente es hiperclorhídrica, se debe suprimir o sustituirlo con magnesia calcinada.

Citemos también entre los preparados inorgánicos pero solubles más empleados el yoduro ferroso, que se da en forma de *jarabe de yoduro ferroso* (una cucharada al comer, otra al cenar), y que forma también parte de las *píldoras de BLANCARD* (cada una contiene *cinco* centigramos de yoduro ferroso, 2 a 8 píldoras al día); el *tartrato férrico potásico* a iguales dosis; el *lactato de hierro*, el *citrate de hierro amoniacal* (dosis de *dos* centigramos, seis veces al día, son eficaces); los «jelloids» de hierro de Warrick, etc.

Entre las formas orgánicas del hierro, merecen mencionarse el *hemol* y *hemogallol* (ambos se emplean en sellos de *diez* a *quince* centigramos, dos al día); los preparados de hemoglobina de eficacia discutible (*hemoplasa*, *hematógeno*, etcétera); la *ferratina* (extraída por SCHMIEDEBERG del hígado del cerdo, que se da en polvo a la dosis de medio a un gramo), etc.

Es muy discutible la eficacia del *empleo subcutáneo de los preparados de hierro*; sin embargo, en algunos casos puede ensayarse. Estas inyecciones son casi siempre dolorosas. Se emplea el citrato de hierro o los compuestos arsénico-ferruginosos. Hemos ensayado con éxito el *valerofosfer WASSERMANN*.

Nos parecen siempre recomendables, y en muchos casos superiores a los preparados medicamentosos, las *aguas ferru-*

*ginosas* naturales. Suelen indicarse como excelentes las de Roncegno y de Levico (Trentino). En España, las de Villaharta y las de Incio (que contienen también pequeñas cantidades de arsénico) son muy eficaces; en algunos casos leves las mismas de Mondariz, que contienen cantidades muy reducidas de sales de hierro (carbonatos).

*Arsenicales.*—Son útiles en todas las anemias, pero no tanto en las clorosis, en que *sólo pueden aconsejarse acompañados o precedidos de la medicación ferruginosa*, y sobre todo *en los casos de oxidaciones exageradas* (A. ROBIN), en que no conviene emplear el hierro; casos que no son muy frecuentes en la clorosis pura, verdadera. Se pueden emplear los preparados de arsénico y hierro por la boca o en inyecciones hipodérmicas (arseniato de hierro soluble de Zambelletti, metarsilo, cacodilato de hierro y otros preparados comerciales); pero, en general, *consideramos muy preferible el empleo del hierro por vía gástrica y de los arsenicales por inyecciones hipodérmicas*, y de éstos el cacodilato sódico (*cinco centigramos diarios durante veinte días, descanso de diez y repetición*). También se puede dar por boca el licor de Fowler, xv a xxx gotas, empezando por dosis más pequeñas.

En las formas precoces (*clorosis infantiles o prepúberes*) prescribese, con la certeza de tener buen éxito, el *aceite de hígado de bacalao*.

También se han empleado los *sueros artificiales* o *naturales* y la *colesterina*. No creemos que den en la clorosis resultados apreciables. Las sangrías pequeñas (*veinte a cincuenta centímetros cúbicos*) aconsejadas por DYES, son a veces útiles para excitar la hematopoyesis.

GRAWITZ insiste en las ventajas de los *antinervinos* (valeriana, bromuro), combinados con clima templado, diversiones, etcétera. Conviene siempre suprimir el *corsé*.

Finalmente, la *opoterapia ovárica* y la *tiroideo-ovárica* combinada, si se vigilan cuidadosamente, proporcionan a veces resultados innegables. Se pueden emplear los preparados

de ovario (*ovarina* MERCK, BOURROUGHS WELLCOME, o de las marcas españolas IBYS, HERMES, y otras), solos, o lo que es mejor, asociados con la medicación arsenical y la ferruginosa. El comercio expende asociaciones de extractos ováricos con el hierro, que han sido muy recomendadas últimamente; la *ovaradenotriferrina* (KNOLL), que contiene 0,3 gr. de ovario y 3,1 de *triferrina* (paranucleinato de hierro); la *arsiferrovarina*, etc.

La teoría del origen digestivo de la clorosis condujo a PICK a afirmar que con el *lavado sistemático del estómago* se logra curar estados cloróticos antiguos. No creemos que el procedimiento sea aconsejable sin previo examen de jugo gástrico y de las condiciones anatómicas del estómago.

Otros han aconsejado el empleo de la *antiseptia intestinal*, de *purgantes* repetidos, etc. Todo esto puede y aun debe intentarse en ciertos casos, según las indicaciones.

Algunos *síntomas* requieren tratamiento especial. Entre ellos han de ser mencionados los digestivos. Con frecuencia existe hiperclorhidria y anaclorhidria, que es la responsable de la anorexia; se instituirá el plan oportuno. El estreñimiento es muy frecuente; debe combatirse con laxantes: dos a cuatro cucharadas de carabaña con manzanilla, por la mañana; una cucharada de magnesia, diez a cuarenta centigramos de fenoltaleina (purgén, laxén, etc.).

La cefalea persistente en muchas cloróticas no debe tratarse con los comunes analgésicos; prescribese el reposo, la obscuridad, el baño sedante, y a veces los mismos laxantes.

### *Anemia plasmática.*

A. ROBIN describió con este nombre (1) un grupo de estados anémicos, muy parecidos a la clorosis, debidos principalmente a un proceso de *desmineralización, demostrable por*

(1) A. ROBIN: «L'anémie plasmatique.» (*Bull. gén. de Thérap.*, 23-30 dic. 1902.)

*el análisis comparado de la sangre y de la orina.* La desmineralización orgánica se pone de relieve por el aumento del residuo mineral de la orina y del coeficiente de desmineralización y por la disminución correlativa de la concentración salina del plasma. Tras este trastorno se producen lesiones globulares, hipoglobulia, etc.; sin embargo, el tipo de alteración hematológica propio de esta forma de anemia no ha sido estudiado con suficiente exactitud. El *tratamiento* consiste en estos casos en reconstituir el equilibrio salino del plasma (*remineralización*). ROBIN sugiere fórmulas muy complejas (que contienen fosfatos de sosa y de potasa, glicerofosfatos, cloruros, sulfatos, carbonato de hierro, etc.), hoy poco empleadas. Nosotros creemos que estos estados morbosos son muy afines a la clorosis.

#### 4.º DIÁTESIS EOSINOFÍLICA

Un grupo de estados patológicos, hasta ahora estudiados como desórdenes del metabolismo, han demostrado poseer un síntoma común, o, mejor dicho, un síndrome hemático común, caracterizado por una *reacción eosinófila persistente* (*eosinofilia hemática* entre 6 y 20 por 100). La eosinofilia, según se desprende de las pesquisas de SCHLECHT, de AHL y SCHITTENHELM, de GUERRINI, comprobadas por nuestro discípulo DE BUEN en una serie de observaciones en parte inéditas, y por JIMÉNEZ ASÚA (1) es provocada por el acúmulo de materiales procedentes de intensas autolisis celulares, y en suma, por los productos de la fragmentación anormal o tumultuosa de moléculas albuminoideas, ya heterólogas (antígenos), ya homólogas (traumas, necrosis, acciones tóxicas, etc.). En estos estados diatésicos, con eosinofilia, hay probablemente un retardo

---

(1) Véase la excelente monografía de JIMÉNEZ ASÚA: «Los leucocitos eosinófilos y la eosinofilia» (Madrid, CALPE ed., 1920), con extensa bibliografía.

o una incapacidad de transformación y de asimilación de los polipéptidos y de los grupos moleculares derivados de la desintegración de los materiales proteicos; de allí fenómenos de tipo tóxico, síntomas exudativos, signos de eliminación deficiente, trastornos nerviosos, etc.; y las consiguientes alteraciones bioquímicas y morfológicas de la sangre.

La llamada *diátesis exudativa* de CZERNY, que comprende la mayor parte de los *eczemas*, la *dermatitis de Dühring*, algunos *pénfigos*, la predisposición a la *urticaria*, etc., presenta siempre un cierto grado de eosinofilia hemática, a veces muy acentuada (1).

El *asma esencial*, en el cual la lesión broncopulmonar está caracterizada por intensa reacción eosinófila local que se re-

(1) Véase NEUBAUER und STAUBLI: «Ueber eosinophile Darmkrank.» (*Munch. med. Woch.*, 1906, pág. 2380).—H. LAMS: *Revue de Méd.*, 1907, núms. 5-6, pág. 594, y trabajos de PAPPENHEIM, PRÖSCHER, ASCOLI, etc., en *Folia haematol.* de estos últimos años.—Un excelente estudio de conjunto ha sido publicado, con interesantes aportaciones personales, por A. DE VICARIS (de la Clínica pediátrica de Nápoles): «La diatesi essudativa» (un tomo de 251 páginas, Nápoles, 1914), con una buena bibliografía, que comprende cerca de 200 citas.—VENTURA: «La diatesi essudativa.» (*Riv. di Clin. pediat.*, junio 1909).—SITTLER: «Die Exsudat. limphat. Diathese.» (Würzburg, 1913).—RISEL: «Adipositas und exsudat. Diath.» (*Zeitsch. f. Kinderheilk.*, B. II, pág. 325).—KRASNOGORSKI: «Die exsudat. Diath. und Vagotonie.» (*Monatsch. f. Kinderheilk.*, 1913, pág. 129, B. 12).—AUDRAIN: «Le tissu lymphoïde devant les grandes diathèses et l'intoxication.» (*Progrès méd.*, 1912).—TOMENO und ASCHENHEIM: «Ueber die Einwirkung von Pilocarpin auf das Blut, in besondere auf die Eosinophilen.» (*Monats. f. Kinderheilk.*, B. X, pág. 340, 1911).—ASCHENHEIM: «Eosinophilie und exsudative Diathese.» (*Monatsch. für Kinderheilk.*, B. 11, 1912, H. 6, página 269).—Y. BANZA: «Valor semiológico de la eosinofilia en los niños.» (*Rev. med. del Uruguay*, t. XIII, año 1910, pág. 241).—BENFEY: «Eosinophilie und exsudat. Diath.» (*Monats. Kinderheilk.*, B. 11, 1912).—HELMHOLZ: «Eosinophile Blut-Körperch. und opson. Index bei der exsudat. Diath.» (*Jahrbuch für Kinderheilk.*, Bd. 19, Berlin, 1909).—KROLL LIFSCHUTZ: «Zur Frage der Eosinophilie und exsudativen Diathese.» (*Monatsch. f. Kinderheilk.*, B. X.I, H. 10, 1904).—LANGSTEIN: «Zur Kenntnis eosinophiler Darmkrisen in Säuglingsalter.» (*Munch. med. Woch.*, 1912).—MARKEL: «L'asthme chez les enfants.» (Thèse de Paris, 1901, julio).—MOSCHOWITZ: «Eosinophilie.» (*New-York Medical Journ.*, 7 enero 1911).—NEVILLE TAYLOR: «Eczema and asthma. A chemical Note on the connection between asthma and eczema.» (*New-York Med. Journ.*, 21 oct. 1899).—PRÖSCHER: «Ueber experimental Erzeugung von Eosinophilen exsudaten.» (*Folia haematologica*, B. II, 1905).—ROMME: «L'eosinophilie et la diathese exsudat. chez les nourrissons.» (*Presse Med.*, 1909).—ROSENSTERN: «Exsud. Diath. u. Eosinoph.» (*Jahrb. f. Kind.*, B. 19, pág. 631, 1909).—SALLE: «Ueber Blut. im Kind.» (*Jahrb. f. Kind.*, 1911, B. 73).—WIDAL et FAURE-BEAULIEU: «Eosinophilémie et histo-eosinophilie.» (*Bull. Soc. Med. des Hôp.*, Paris, 1912).

vela por el acúmulo de células eosinófilas en los esputos (1), es otra de las típicas manifestaciones de un estado diatésico, que algunos autores consideran como un fenómeno anafiláctico (2). Quizá muchos estados «braditróficos», según el concepto de la escuela de BOUCHARD, pertenezcan también a este grupo.

Una relativa eosinofilia local y general (hemática) se presenta también en la llamada «neurosis asmática infantil», caracterizada por un evidente estado linfático (hipertrofia de ganglios superficiales y profundos, vegetaciones adenoides, tumefacción del bazo, palidez, hipotensión, etc.); irritabilidad y excitabilidad extremadas, así de las zonas del dominio directo cerebroespinal, como del sistema nervioso vegetativo (taquicardias y bradicardias alternantes; insomnio; ensueños y terrores nocturnos; estreñimiento o diarrea, en periodos accesoriales esta última; vómitos cíclicos en algunos casos; catarros fáciles y frecuentes de la mucosa nasal, de la faríngea y bronquial, a veces urticaria, eczemas, edemas fugaces, etc.); herencia neuroartrítica; gran obediencia al empleo de los preparados de suprarrenales, y a veces del yodo y del calcio. Es muy probable que, de conformidad con las hipótesis de MARFORI, NOVOA SANTOS y otros, el acceso asmático dependa de un estado paralítico del simpático bronquial a causa de una hipersecreción de linfoganglina, hormona de los órganos linfoides antagónica a la adrenalina. De aquí los resultados verdaderamente sorprendentes obtenidos con los extractos de cápsulas suprarrenales o con la adrenalina en el tratamiento abortivo de los accesos asmáticos, sobre todo en el adulto y por vía hipodérmica (3).

(1) Véase BEZANÇON et DE JONG: «Traité de l'examen des crachats.» Paris, 1913, pág. 245.—DARGALLO: «Análisis clin. de los esputos.» Barcelona, 1916.—H. VON HOESSLIN: «Das Sputum», Berlin, Springer ed., 1921, 1 t. de 398 págs.—PENNETTA: *Il Policlinico*, 1911, n.º 14, pág. 421.—WEINBERG (*Annales de l'Inst. Pasteur*, mayo 1914.)

(2) Véase SCHLECHT und SCHWENKER: *Arch. fur experiment. Pathol.*, t. 68, número 3, mayo 1912, y sobre *eosinofilia local*, un excelente estudio de C. BARBANO: *Virchow's Archiv.*, t. 217, núm. 3, 1914.

(3) Véase M. SPOLVERINE: «Sulla etiologia e patogenesi della neurosi asmática infantile.» (*La Pediatria*, octubre 1918, año XXVI, núm. X.)

El estado de vagotonismo—escribe CARRASCO en un reciente trabajo crítico (1)—puede ser heredado o adquirido. A la herencia desde antiguo se le ha asignado importancia etiológica en el asma, y son muchas las observaciones de casos de *asma hereditario y familiar*. No faltan autores, como HEISEN, que niegan el papel de la herencia en el asma, ya que este último no encontró mas que un 8,5 por 100 de estos enfermos que tuvieran asmáticos entre sus ascendientes. Pero en las hemodistrofias no se trata siempre de herencia homóloga directa, sino en la mayoría de los casos de una herencia de alteraciones bioquímicas y neuropáticas de tipo similar, aunque no idéntico a la manifestación patológica actual.

DE MICHELE (2) sostiene, en un reciente trabajo, que no existe un asma esencial; en realidad, trátase de una manifestación de focos de tuberculosis activa de los pulmones, de las glándulas tráqueobronquiales o de los unos y de las otras al mismo tiempo. A su modo de ver, el acceso de asma débese a una acción química ejercida sobre el vago por toxinas difusibles, que se elaboran en los focos bacilares cerrados, encapsulados, de los cuales se vierten en los plasmas intersticiales periódicamente. Algunas observaciones, indudablemente interesantes, acompañadas por radiografías, apoyan esta opinión; pero no parecen suficientes para adoptar un criterio definitivo.

No es difícil poner de relieve la relación existente entre los estados que constituyen la diátesis eosinofílica y los síndromes vasomotores y aun propiamente hemorrágicos de origen simpático, ya adivinados en parte por GILLES DE LA TOURETTE cuando hablaba de una *diátesis vasomotriz histérica*, que, a

(1) *Archivos de Med., Ciruj. y especial*, Madrid, 15 abril 1921, III, 2.—En lo que atañe al asma esencial en sus relaciones con la vagotomía por un lado, y con las hemodistrofias por otro, véanse los trabajos de C. LIAN y J. CATHALA (*Paris médical*, 4 sep. 1920); SEGARD (*Le Journ. med. franc.*, IX, 1920); CURSCHMANN (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, Leipzig, 1920, 132, pág. 362.)

(2) Prof. P. DE MICHELE: «Sulla patogenesi dell'asma essenziale.» (*Riforma Medica*, 22 nov. 1919, pág. 1020.)

su vez, tiene afinidad con los trastornos neuropáticos de las policitemias (1).

Los resultados terapéuticos comprueban desde luego la intervención del sistema endocrino en la génesis de los síndromes que hemos agrupado bajo el nombre de *diátesis eosinofílica*. Recientemente, ASCOLI y FAGIUOLI han irradiado con rayos X la hipófisis en cinco casos de asma, con resultados satisfactorios (2). Ya desde hace tiempo se empleaba la *pituitrina*.

Los trabajos de EPHREIN, seguidos por las observaciones de DUC (de Mont-Doré), O'MAIRA, ARTURO HERTZ y otros han demostrado la eficacia terapéutica inmediata de las inyecciones de pequeñas dosis de adrenalina (una o dos gotas de la solución al milésimo) en los accesos de asma esencial (3).

En los niños con manifestaciones acentuadas de la diátesis exudativa suele haber modificaciones, por lo general disminución, de la cantidad de *colesterina* en la sangre. DI STEFANO (4) y otros autores relacionan justamente estos hechos con el trastorno endocrino, a cargo principalmente del sistema simpáicotropo, que constituye el fondo de la diátesis y que se halla comprobado por la eficacia de las medicaciones opoterápicas asociadas a las reglas alimenticias e higiénicas.

El hallazgo de una cantidad apreciable de células eosinófilas en el sedimento (centrifugado) de la orina puede servir, según nuestra experiencia personal, como indicio de un proceso relacionado con la diátesis eosinofílica en general, y muy especialmente del asma bronquial (5).

Existe también una *eosinofilia familiar* (KLINKERT), que a

(1) FEDERICO J. ONTIVEROS: «Sobre un caso de síndrome hemorrágico de origen simpático.» (*Clinica*, Madrid, núm. 8, II, 1 marzo 1917.)

(2) M. ASCOLI and A. FAGIUOLI: «Effects of X-Ray treatment of the Hypophysis in bronchial asthma.» (*Endocrinology*, oct.-dic. 1920, pág. 567.)

(3) Dr. GARCÍA TRIVIÑO: «Las inyecciones de adrenalina en el asma.» (*Rev. Ibero-Amer. de Ciencias méd.*, abril 1918.)

(4) *Pediatria*, Nápoles, enero 1918.

(5) Véase también a este propósito: EDELMANN und KARPEL: «Eosinophilie der Harnwegen Verlaufe von Asthma bronchiale nebst einem Beitrag zur Farbenmethode der Harnsedimente.» (*Deutsch. Mediz. Wochenschr.*, 4 julio 1912.)

veces se encuentra por casualidad y no ofrece otras peculiares manifestaciones clínicas (1). Sin embargo, en la mayoría de estos casos—que son más frecuentes de lo que se cree—se logra siempre poner de relieve, bien un trastorno, igualmente familiar, de las funciones glandulares—digestivas y endocrinas—, por ejemplo en relación con la digestión de ciertas albúminas, con urticaria, etc.; o bien lesiones glandulares linfáticas del tipo escrófula, o pequeñas infiltraciones tuberculosas (tuberculosis familiares, *tuberculosis doméstica*). Nuestro discípulo DE BUEN ha estudiado en Madrid casos de eosinofilia familiar (2).

#### *Enfermedad de Mikulicz.*

Del síndrome de MIKULICZ, constituido por una hinchazón simétrica de las glándulas parotídea, submaxilar, sublingual, de la glándula de NUHN-BLANDIN y de las lacrimales, con signos generales de estado linfoide, no conocemos con suficiente claridad la anatomía patológica ni la patogenia. Muchos observadores han entrevisto, sin embargo, una relación con una distrofia endocrina, probablemente pluriglandular. COUGEROT ha insistido en esta hipótesis, y ha puesto de relieve la coexistencia de síntomas de hipoovarismo y de hipotiroidismo con signos de hiposuprarrenalismo, en las mujeres. Más generalmente, con LEO MOHR y otros, puede afirmarse que en los casos de MIKULICZ hay hipogenitalismo, hipotiroidismo, trastornos del metabolismo de las grasas y signos de estado tímico-linfático.

TASCHENBERG ha descrito (3) un caso interesante por la acentuación de los síntomas neuropáticos y por los trastornos de la esfera genital (dismenorrea, etc.), tratado ventajosamente con extractos pluriglandulares.

(1) KLINKERT: «Ueber familiäre Eosinophilie.» (*Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1911, pág. 938.)

(2) S. DE BUEN: *Soc. espec. de Biología*, 1915.

(3) TASCHENBERG (Ernst. W.): «Mikuliczscher Symptomenkomplex und innere Sekretion.» (*München. Mediz. Wochenschr.*, 18 marzo de 1921, pág. 333.)

## CAPÍTULO III

### Anemias.

Se llaman *anemias* los estados de depauperación de la sangre, caracterizados principalmente por la disminución del contenido globular (hematíes) en la unidad de volumen del líquido hemático, y por la disminución de la masa total de este líquido relativamente al peso del cuerpo.

Sería preferible emplear la palabra *oligoemias* (u *oligohemias*), que significa exactamente «escasez de sangre»; mientras que *anemia* significa, en realidad, falta o ausencia o pérdida total de sangre. Pero el uso corriente impone la adopción de los vocablos.

**Etiología.**—Las *anemias en general* pueden repartirse, desde el punto de vista propiamente *etiológico*, en los cinco grupos siguientes: *traumáticas, infecciosas, parasitarias, tóxicas, criptogenéticas*.

Es inútil hacer observar que en este último grupo reunimos precisamente todas aquellas formas, todos aquellos síndromes anémicos que, en el estado actual de nuestros conocimientos, no podemos atribuir con certidumbre a una de las cuatro causas anteriormente enumeradas. Todavía, por desgracia, las formas más graves, como la anemia perniciosa progresiva de Biermer, son las menos conocidas en su etiología. Pero, en suma, no hay ninguna clase de anemia que no pueda incluirse en una de las cinco agrupaciones etiológicas indicadas.

**Patogenia.**—El mecanismo patogénico de las *anemias en*

*general* puede reducirse teóricamente a los tipos que siguen (BANTI): 1.º, por hemorragias que rápida o lentamente sustraen una parte de la masa de la sangre (*anemia post-hemorrágica, aguda y crónica*); 2.º, por aumentada destrucción de los glóbulos rojos (*anemia hemocaterética o anemia consuntiva* de IMMERMANN) o bien por hemolisis aumentada (*anemia hemolítica*); 3.º, por disminución de la formación de glóbulos rojos (*anematopoyesis* de AUBERTIN, o *anemia hipoplástica y aplástica*); 4.º, por disminuida potencialidad de los glóbulos rojos jóvenes para producir hemoglobina; 5.º, por desviación del tipo hematopoyético en la medula ósea y en los órganos hematopoyéticos en general, de suerte que se producen glóbulos rojos anormales (*anemia metaplástica o displástica*); 6.º, por deficiente penetración de los glóbulos rojos en la circulación periférica (*anemia por retención globular*); 7.º, por combinación de algunos de estos procedimientos (*anemia mixta*).

Casi siempre uno de estos modos predomina en principio, pero luego intervienen varios de ellos; clínicamente, una forma pura debida a un solo mecanismo patogénico, se verifica quizá tan sólo en los casos de anemias post-hemorrágicas poco acentuadas con medula ósea netamente ortoplástica.

Los *caracteres anatomopatológicos* de los tejidos hematopoyéticos, y particularmente de la medula ósea, adquieren una gran importancia para la clasificación de las anemias. Siguiendo en parte los resultados de las investigaciones de la escuela de EHRlich y de las más recientes de PAPPENHEIM, AUBERTIN, etc., podemos distinguir: 1.º, un tejido medular *ortoplástico* llamado también *hiperplástico* o *normoblástico*, que ofrece una estructura semejante en todo a la de la medula epifisaria de los adultos, incluso en las diáfisis de los huesos largos (donde en condiciones normales la medula se halla transformada en tejido adiposo). Trátase, por tanto, de un estado hiperplástico típico (*ortoplástico*) de los elementos medulares en una delicada trabazón conectiva, con predominio de la serie normoblástica y de los mielocitos neutrófilos; 2.º, una

medula *metaplástica* o *displástica*, con caracteres histológicos del tejido hematopoyético fetal (principalmente megaloblastos y megalocitos), es decir, con una hiperplasia atípica (*metaplasia*); 3.º, medula *hipoplástica* o *aplástica*, grasienta en toda la extensión de las diáfisis y de las epífisis, en los huesos que conservan la función hematopoyética en el adulto; a veces gelatinosa o transformada en una masa acuosa blancoamarillenta o grisácea (ENGEL, MARTELLI).

El *estado hiperplástico* representa desde luego una reacción del organismo que lucha contra las causas anemizantes e intenta neutralizarlas con una mayor actividad de la función hematopoyética; los datos experimentales (sangrías repetidas en animales, acciones tóxicas leves, etc.) comprueban el hecho. El *estado aplástico* puede explicarse como un agotamiento de esta facultad del organismo; esta explicación no vale, sin embargo, para todos los casos, puesto que a veces la aplasia es primitiva, producida evidentemente por acciones tóxicas, específicamente anemizantes (BANTI). Nada sabemos acerca de los procesos en virtud de los cuales se establecen las *lesiones metaplásticas*. Una misma causa puede dar lugar a hiperplasias, metaplasias y aplasias medulares, sin que se logre poner en relación la variedad del tipo de lesión anatómica con el grado, la intensidad, la virulencia, el modo de acción de las causas anemizantes. Interviene con toda evidencia un factor endógeno. El estado anatómico de la medula ósea puede revelarse *intra vitam* por los datos semiológicos de la sangre periférica; sin embargo, tampoco en esto es posible hacer hincapié, y sobre todo no es fácil adoptar un criterio puramente hematológico para una distinción neta de las anemias en todas sus fases de desarrollo.

Desde el *punto de vista clínico*, las *anemias ortoplásticas* pueden distinguirse claramente de las *anemias con lesiones metaplásticas, aplásticas y pseudoaplásticas*, que en conjunto, y de acuerdo con MARTELLI, indicaremos con el nombre de *anemias displásticas*. Esta distinción clínica, aceptada uni-

versalmente, entraña extraordinario interés *pronóstico*, ya que las anemias ortoplásticas pueden llegar a grados muy avanzados, en apariencia gravísimos, sin comprometer la vida del enfermo.

### 1.º ANEMIAS ORTOPLÁSTICAS (ANEMIAS SENCILLAS)

En las anemias ortoplásticas, cualquiera que sea la causa primera de la enfermedad, la excitación a la reacción hemato-poyética determina siempre una hiperplasia medular de compensación, que revélase con el hallazgo en la sangre periférica de *normoblastos, hematíes con restos nucleares, policromatofilia, granulaciones basiófilas, mielocitos, formas de paso de la serie mieloide, leve leucocitosis neutrófila y a veces eosinófila*.

#### a) Anemias post-hemorrágicas.

**Forma aguda.**—Las hemorragias intensas producen un *estado anémico agudo*, en que el organismo intenta sustituir rápidamente la masa de sangre perdida, por medio de la linfa de los vasos linfáticos y el plasma intersticial. De aquí que se observe, poco después de la hemorragia provocadora del estado anémico, un primer período de relativa *hidrohemia* o *hidremia*. De aquí también que una de las primeras indicaciones terapéuticas, como veremos más adelante, aun en los casos más alarmantes y siempre que no se disponga de medios más eficaces, sea la de *introducir líquido isotónico* en la circulación del paciente. Acompañan naturalmente a la hidrohemia una *hipoglobulia* más o menos acentuada, con *oligoeromohemia*, y con un *valor globular* casi siempre alrededor de los límites normales.

El máximo de pérdida de sangre (de una vez) que consiente la supervivencia calculase aproximadamente en la mitad

de la masa (dos a tres litros, en un adulto). Estos casos no son muy frecuentes en la vida social normal. Trátase casi siempre de grandes *traumas* por accidentes, o heridas con *lesiones de gruesos vasos* arteriosos o venosos, o bien *metrorragias, gastrorragias* intensas y repetidas, etc. En cambio, durante la guerra europea los cirujanos de los ejércitos combatientes han adquirido una dolorosa experiencia de estos hechos, y a las primeras pérdidas (en proporciones realmente abrumadoras) del año 1914-1915, siguieron épocas de grandes resultados prácticos en cuanto al tratamiento de las anemias post-hemorrágicas agudas, como veremos más adelante (1).

Pasados los efectos inmediatos de la substracción de sangre, que se manifiestan clínicamente por la *palidez* intensa de piel y sobre todo de mucosas; *fatiga, dispnea* de compensación; taquicardia con pulso débil, blando, progresivamente más pequeño, filiforme, en los casos extremos imperceptible; *colapso, lipotimias*, pérdida de conocimiento, y en los días sucesivos *astenia* profunda; sobrevienen, en los organismos normales, sanos, con relativa rapidez los síntomas clínicos y hematológicos de una intensa regeneración hemática. Al examen de la sangre se aprecia entonces: gran número de hematíes granulosos, con granulaciones basiófilas, con azurofilia total del espongioplasma; hematíes con cuerpos de Jolly; en los casos graves (en que la hemorragia ha sido muy intensa) normoblastos, a veces eritroblastos en todas las fases de maduración; ligera hiperleucocitosis con eosinofilia limitada (3 al 5 por 100). Las *lesiones anatomopatológicas* se reducen a las de la medula ósea hiperplástica. Cuando la muerte sobreviene en plena anemia aguda (desangramiento), se aprecian los signos de la anemia parenquimatosa de todos los órganos, con lesiones degenerativas más o menos acentuadas, según el

---

(1) Un excelente resumen de estos datos, con buen número de observaciones personales, se encuentra en el libro de G. FANTOZZI: «Le emorragie nelle ferite d'arma da fuoco in guerra.» (Un vol. de 500 págs., edit. Benedetti & Nicolai, Pescia, 1920); con una extensísima bibliografía.

tiempo de supervivencia del organismo después de la pérdida de sangre.

Estas lesiones, y en general todos los fenómenos que acompañan a las graves anemias metahemorrágicas, han sido estudiados clínica y experimentalmente por el cirujano americano CRILE, y por su escuela, que durante los últimos quince años ha aportado valiosísimas contribuciones a la resolución del problema de la *reviviscencia* («*resuscitation*»), de la supervivencia de los tejidos anemizados (anemia aguda máxima, local o general) o asfícticos, de la transfusión de la sangre y de otros medios terapéuticos (1).

**Formas crónicas.**—Se reducen a las que a veces acompañan a la úlcera gástrica, a los estados hemofílicos, a las enterorragias repetidas y lentas, a veces a las lesiones hemorroidarias, a erosiones de la mucosa rectal o de otros tramos intestinales, lesiones mucho más frecuentes de lo que comúnmente se cree, como han demostrado numerosas observaciones de especialistas y de anatomopatólogos (2), y que producen en muchos casos graves estados anémicos.

En el caso de las lesiones hemofílicas, sin embargo, los caracteres de la anemia no se limitan ya a los de la pura anemia post-hemorrágica, puesto que intervienen factores bioquímicos que modifican el síndrome hemático, la marcha de la enfermedad y las indicaciones terapéuticas.

Tampoco puede incluirse en modo alguno entre las anemias propiamente metahemorrágicas la producida por el *anchylostoma duodenalis*. Con gran extrañeza vemos que MORAWITZ (3) adopta este criterio, cuando en realidad la anemia de los anquilostomíasicos

(1) Véase G. W. CRILE «Hemorrhage and Transfusion»; y del mismo autor «Anemia and Resuscitation», edit. Appleton and Co., 1914. Estos libros contienen datos experimentales, observaciones clínicas y estadísticas, resultados de investigaciones histopatológicas, que deben ser consultados por todos los que se ocupan de estas cuestiones. Allí encontrará el lector también una buena bibliografía sobre la materia.

(2) KARL WESTPHAL: «Ueber hämorrhagische Erosionen des Rektums.» (*Münch. Med. Wochenschr.*, 14 oct. 1921.)

(3) En «Handbuch der inn. Med.» de MOHR y STAHELIN, Bd. IV, pág. 183.

(*anemia de los mineros*) es de tipo francamente hemotóxico, o de todos modos mixto (hemorrágico y tóxico); cuando menos, interviene una acción tóxica tanto como el factor puramente mecánico (hemorragias intestinales).

De todos modos, las formas post-hemorrágicas lentas, crónicas, debidas a la persistencia o a la repetición de las pérdidas sanguíneas, como acontece en las úlceras gástricas no diagnosticadas, pueden adquirir caracteres alarmantes, no sólo en cuanto a la hipoglobulia (nosotros hemos visto un caso con 680.000 hematíes por milímetro cúbico, GRAWITZ uno con 400.000), sino además en cuanto a la posibilidad de una degeneración aplásica irremediable de la medula ósea; son estos los casos gravísimos, en que el diagnóstico, establecido tardiamente, no permite ya una intervención terapéutica eficaz.

El estudio de las propiedades biológicas del suero (plasma) y de los hematíes en los síndromes anémicos ha sido practicado por WEISSENBACH, bajo la dirección de WIDAL, en un trabajo de conjunto (1). En el pronóstico general de las anemias, la desaparición del poder isohemolítico con persistencia en el suero de una isosensibilizadora (o isoamboceptor) previa reactivación, acompañada por fragilidad globular (hiporresistencia) es de significación mala, casi siempre funesta (WEISSENBACH). Cuando, en cambio, la resistencia globular no disminuye o el límite *máximo* aumenta, el pronóstico es relativamente favorable.

**Tratamiento.**—En los casos graves de anemias post-hemorrágicas agudas el médico se ve obligado a intervenir con *tratamientos de urgencia*, en los cuales se confunden a veces, forzosamente, el *tratamiento de la hemorragia* y el *tratamiento de la anemia* (2). Nosotros no tendríamos por qué

---

(1) R. J. WEISSENBACH: «Étude comparée de quelques propriétés biologiques du sérum et des hématies dans les états anémiques.» Paris, Vigot frères, ed., 1915. Un tomo de 190 páginas.

(2) Véase P. E. WEIL et G. BOYE: «Le traitement des hémorragies.» (Un tomo de 318 págs., Vigot, edit., Paris, 1916.)

ocuparnos aquí del primero. Recordaremos tan sólo que el organismo intenta, con mecanismos reflejos inmediatos, contener la pérdida de sangre, y que estos procedimientos han de ser favorecidos, secundados, acentuados o corregidos por nuestra intervención terapéutica. Hay una *vasoconstricción* local; luego una *caída de la tensión vascular* y de la presión circulatoria; disminución progresiva de la intensidad de contracción del miocardio; en grados extremos, síncope, que en cierto modo puede favorecer la cesación de la hemorragia por estancamiento de la sangre. Acontece entonces, más o menos pronto, según la importancia de los vasos heridos o la extensión de los tejidos dilacerados, el proceso de *coagulación*. Empieza luego la reparación celular *in situ*, la cicatrización, la neoformación vascular. Por fin, comienza el proceso de reparación hematopoyética, la proliferación intensa de células eritroblásticas y, por tanto, el aumento más o menos rápido de la cifra total de glóbulos rojos, hasta volver a los límites normales o superarlos.

En un organismo joven y sano la reparación hemática comienza pocas horas después del accidente anemizante, y al cuarto o quinto día llega ya a su máxima intensidad, para agotarse hacia el octavo. La capacidad de neoformación de la sangre es, de todos modos, extraordinariamente elástica y depende de factores endógenos múltiples (integridad de los tejidos hematopoyéticos, edad del sujeto, enfermedades infecciosas anteriores, presencia de antígenos infecciosos *in actu*, integridad del equilibrio endocrino, del tono emotivo, etc.).

Como ejemplo de la capacidad de reparación y neoformación de la sangre puede recordarse lo que pasa en los Institutos dedicados a la preparación de sueros con los caballos sometidos a repetidas sangrias. Por lo general se extrae en cada sangría, a un caballo de edad media, de seis a diez años, y de peso normal (450 a 500 kilogr.), unos 6 litros de sangre total, y las sangrias suelen repetirse cada quince días; a veces cada diez. En este último caso los caballos se anemizan y adelgazan algo; pero en el primero (sangrias cada quince días) resisten perfectamente durante meses y años. Un caballo puede

dar así, al cabo de un año, 120 litros de sangre, esto es, tres o cuatro veces más de la masa total de su sangre circulante; o, lo que es lo mismo, el caballo ha regenerado tres o cuatro veces, en el espacio de un año, su masa de sangre.

La *medicación hemostática* local, los *vasoconstrictores* en las hemorragias poco pronunciadas, los *vasodilatadores* en otros casos (hemorragias de la pequeña circulación), los medicamentos *coagulantes* (gelatina, cloruro de calcio, peptona, etc.), la compresión, el taponamiento, los métodos quirúrgicos propiamente dichos (ligadura de vasos, etc.), todo habrá de ponerse en práctica para contener la hemorragia, con arreglo a las indicaciones del órgano o de los tejidos o de los vasos lesionados.

El *tratamiento de la anemia post-hemorrágica* aguda es en muchos casos tan urgente como el de la propia hemorragia. De todos modos, es siempre indispensable, aun cuando no requiera una intervención inmediata, en los casos en que la pérdida de sangre ha sido considerable (en relación con la edad). Cuando la anemia es extrema, debe inyectarse directamente en una vena una *solución isotónica* (de cloruro sódico al 7 por 1000) *glucosada* (de 45 a 50 por 1000) *caliente* (a 40°). Introduciendo una masa de líquido de esta composición, o de composición aproximada (la glucosa no es imprescindible, pero es útil, porque favorece la coagulabilidad y proporciona alimento), en cantidades variables entre 300 c. c. y un litro o aún más (en los casos gravísimos) los cirujanos de los ejércitos combatientes, durante la guerra 1914-1918, han obtenido resultados excelentes. Insistimos en ello, porque estamos convencidos de que muchos enfermos y enfermas (metrorragias, abortos, partos, grandes hemoptisis o enterorragias, traumas) se pierden por la vacilación del médico, por la falta de decisión en intervenir rápidamente. Téngase en cuenta que la técnica de estas intervenciones es en extremo sencilla; que la solución isotónica se obtiene fácilmente en todas partes, incluso empleando sal común (sal de cocina), en agua no desti-

lada. La práctica clínica y experimental de estos últimos años enseña que *no pasa absolutamente nada* por inyectar en las venas una solución que contenga, a más del cloruro sódico, pequeñas cantidades de otras sales previamente existentes en un agua no destilada, como carbonatos, sales potásicas, hierro, etc. Tampoco pasa nada por inyectar líquidos que no sean exactamente *isotónicos*; en primer lugar, porque el concepto de la *isotonía* (identidad de concentración molecular entre el líquido y el plasma circulante) es puramente teórico, ya que los distintos organismos, en distintos momentos, tienen una concentración molecular del plasma hemático diferente; y en segundo lugar, porque los endotelios vasculares, con la enorme superficie de absorción del territorio capilar, modifican rápidamente, con adaptaciones osmóticas inmediatas, el pequeño desequilibrio que se determina por la introducción de un líquido ligeramente hipo o hipertónico. El médico, por tanto, no debe vacilar: debe intervenir rápidamente en todos los casos de anemia aguda grave, *introduciendo en las venas una masa de líquido aproximadamente isotónico y sobre todo caliente*. Las observaciones hechas en los grandes heridos, durante la pasada guerra, son muy instructivas acerca de este particular. Algunos cirujanos han inyectado líquidos a 42° e insisten en los admirables resultados obtenidos.

Las inyecciones de *goma arábica* disuelta en proporciones variables en el líquido isotónico caliente han producido en muchos casos, como veremos más adelante, efectos sorprendentes. La goma restablece el equilibrio coloidal de la sangre, favorece el proceso de coagulación, aumenta la viscosidad momentáneamente disminuida por la hipoglobulia y por la hidrohemia compensadora característica de toda anemia aguda metahemorrágica.

La *adrenalina* dará excelentes resultados para dominar la astenia. Con la misma inyección endovenosa masiva puede introducirse, por ejemplo, un medio miligramo o un miligramo

de clorhidrato de adrenalina (1). Yo he introducido por vez primera en la práctica seroterápica el empleo del *suero equino adrenalínico* (*Adrenoserum*), que contiene medio miligramo de adrenalina en cada ampolla de 10 c. c. Puede inyectarse por vía subcutánea una ampolla; dos en las veinticuatro horas. También puede administrarse por vía digestiva (en agua fría o apenas templada).

En lugar de la inyección endovenosa (*fleboclisis*) pueden inyectarse soluciones isotónicas o glucosadas por vía hipodérmica (*hipodermoclisis*), en cantidad de 250 a 300 c. c. Estas inyecciones son de uso corriente; pero suelen ser dolorosas, y, además, la absorción es, en algunos organismos (viejos, caquéticos, atrépsicos, asfíxicos, asténicos), muy lenta y tardía. Se suele mezclar a estos líquidos, impropriadamente llamados «sueros fisiológicos», diversos tónicos cardiacos (esparteína, cafeína, etc.). En nuestra opinión, cuando no sea preciso apelar a la inyección endovenosa, es preferible adoptar el procedimiento del *goteo rectal* (enemas, con sonda rectal, de las mismas soluciones isotónicas, mejor glucosadas, permanentes). El *suero equino normal*, los llamados sueros hematopoyéticos, el *hemostyl*, pueden ser auxiliares eficaces, pasados los primeros momentos, del tratamiento de las anemias graves metahemorrágicas. Más tarde ha de instituirse un tratamiento reconstituyente con *arsénico* en un primer tiempo y *hierro* luego.

En las *formas crónicas*, de anemización lenta, se impone en primer lugar *investigar a toda costa y combatir la causa de las hemorragias* (enterorragias, úlceras, hemorroides, etc.). Puede instituirse luego, a más de los procedimientos antes indicados, la *opoterapia medular y esplénica* (tuétano fresco, o comprimidos de médula ósea y de tejido esplénico). Los extractos totales de cápsula suprarrenal, en pequeñas dosis diarias, suelen ser también muy eficaces. Son recomendables las

(1) Véase la monografía de J. SOPENA: «La Adrenalina.» (CALPE, Madrid, 1921.)

inyecciones de *lecitina* y *colesterina*, de *arrhenal* o de *caco-dilato sódico*, etc.; la administración de preparados de *hemoglobina*.

*Transfusión de sangre.*—Hemos dejado para lo último el método heroico del tratamiento de los estados anémicos agudos, la *transfusión de la sangre*, porque nos ha parecido oportuno estudiarlo aquí con alguna extensión, aun cuando se trata de un procedimiento aplicable no sólo a los estados anémicos post-hemorrágicos sino también a otros procesos hemopáticos (anemias criptogenéticas, anemias tóxicas, estados hemofilicos o hemorragiparos, etc.) cuando menos como intento terapéutico.

Con el nombre genérico de *transfusión de la sangre* se suelen indicar, en realidad, dos diferentes procedimientos: el primero consiste en la introducción *directa* de la sangre circulante de un sujeto, «dador», en un vaso venoso del enfermo; el segundo consiste en la inyección *indirecta* de sangre previamente extraída de los vasos del dador e introducida luego en un vaso venoso (o en peritoneo, o en tejido subcutáneo) del enfermo. Quizá sólo el primero merece el nombre de verdadera *transfusión de sangre*.

1.º Trátase de un procedimiento que ha pasado por largas vicisitudes. Empíricamente muy acreditado en otros tiempos, incluso empleando *sangre heterogénea* (de carnero, por ejemplo), fueron tales los fracasos que pronto cayó en desuso. Los ensayos de los fisiólogos de la segunda mitad del siglo XIX y, por último, los trabajos de CRILE, de que ya hemos hablado, pusieron en claro las condiciones en que puede favorablemente practicarse la transfusión y lo que de ella puede esperarse.

Lo primero que debe hacerse es *escoger un dador de sangre* fuerte y sano (deben excluirse, en particular: la infección palúdica, con el examen de sangre; la infección sifilítica, con la reacción de Wassermann; la infección tuberculosa). No es preciso que existan entre el dador y el receptor o enfermo relaciones de consanguinidad, aunque es preferible que perte-

nezcan a la misma familia (hermano, hermana, hijo). Conviene, en cambio, cerciorarse de que las dos sangres del dador y receptor no ejerzan recíprocamente acciones aglutinantes o ac-

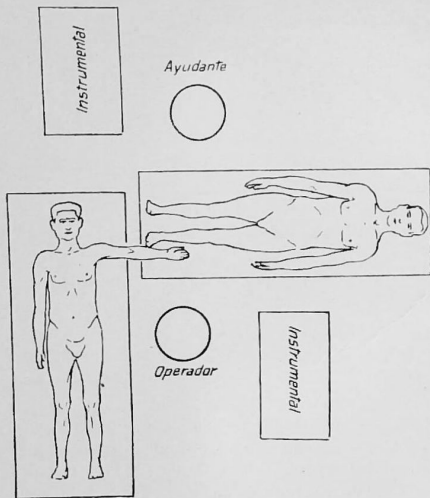


FIG. 28.

Disposición del dador y del enfermo para la transfusión de sangre desde la *arteria radial* a la *vena safena interna izquierda*, durante la operación previa para la disección de los vasos. (Según ROUX-BERGER.)

ciones hemolíticas, la una sobre la otra. Fuerza es, sin embargo, reconocer que estas investigaciones, aunque reducidas al mínimo y practicadas con rapidez, exigen siempre un tiempo considerable, no consentido, en la mayoría de los casos, por la urgencia apremiante de la operación. En realidad, se puede prescindir de ellas sin riesgo grave para el paciente.

Conviene que el «dador» no se encuentre en plena digestión, ni haya abusado de bebidas alcohólicas, ni sea excesivamente emotivo.

La comunicación entre el vaso arterioso del dador y el vaso venoso del enfermo puede establecerse: *a)* por sutura vascular, según la técnica de CARREL; *b)* por medio de tubo parafinado; *c)* por medio de la cánula de ELSBERG o de GOYANES. La sutura vascular a lo CARREL, empleada en sus primeros experimentos por CRILE, exige una técnica quirúrgica especializada, y requiere más tiempo. Para la transfusión con cánula parafinada se disponen por lo general los

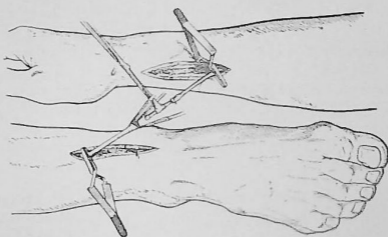


FIG. 29.

Disposición del vaso arterioso (radial) del dador, y del venoso (safena) del enfermo, para la transfusión de sangre.

dos sujetos (dador y enfermo) en la forma esquemáticamente representada por la figura adjunta (fig. 28), de modo que la sangre salga de la arteria radial del dador, puesta al descubierto, a la altura de la articulación radiocarpiana, y fluya por la cánula hacia el vaso venoso del enfermo, que suele ser la safena a la altura del maléolo, o bien la mediana cefálica a la altura del pliegue del codo (fig. 29). Para enlazar el vaso arterioso del dador con el vaso venoso del receptor (enfermo), se introduce primero en el uno (previa ligadura), luego en el otro, una cánula de Tuffier, de 3 a 4 centímetros de largo y 2 milímetros, aproximadamente, de luz (o diámetro interior del tubo); cánula que suele ser de plata o de platino, y ha de ser, naturalmente, esterilizada con los mayores cuidados y, en el momento de servirse de ella, sumergida en un baño de parafina (esterilizada

previamente también) fundida a 50°, de modo que toda la luz de la cánula (paredes interiores) quede revestida de parafina sin que la cánula se obstruya (hay que tener gran cuidado con este detalle). El revestimiento de parafina de la cánula es de gran importancia, puesto que, como es sabido, la sangre no se coagula en contacto de paredes parafinadas.

La cánula de ELSBERG (entre nosotros, GOYANES ha hecho numerosos ensayos y modificaciones a este procedimiento) se aplica del siguiente modo: el extremo del vaso arterioso ligado y seccionado se pasa a través de la cánula (que tiene una sección o diámetro interior variable por medio de un compresor o tornillo o disposición mecánica cualquiera); el vaso ha de sobrepasar por el otro lado a la extremidad de la cánula, y entonces se invierte este saliente sobre la cánula, fijándolo con una ligadura. Luego se introduce esta porción de la cánula, revestida por el vaso arterioso, con el endotelio al exterior, dentro del vaso venoso del receptor. Como se comprende, este método tiene sobre el anterior la ventaja de poner en contacto directo las paredes endoteliales de los dos vasos, sin intermediarios, lo cual es siempre muy conveniente para evitar toda clase de accidentes en el momento del paso de la sangre.

Ahora bien: el inconveniente común a todos estos métodos de transfusión directa, propiamente dicha, aun dejando a un lado las dificultades técnicas, la necesaria preparación quirúrgica, etc., consiste en *la imposibilidad de medir con exactitud la cantidad de sangre que se hace pasar desde el dador al receptor*. Este inconveniente es bastante más grave de lo que parece a primera vista, tanto para el dador (que puede perder cantidades de sangre excesivas) como para el receptor (que puede ser sometido de improviso a una dilatación cardiaca, por repleción; y en el cual pueden sobrevenir fenómenos vasomotores reflejos de alguna importancia, sobre todo si se trata de niños, cuando la masa de sangre introducida es excesiva). Como es natural, se ha intentado, con métodos de comprobación fisiológica de vario tipo, cerciorarse de la cantidad de sangre que pasa de la arteria del dador a la vena del receptor en la unidad de tiempo. Se calcula, por término medio, que pasan de 600 a 750 c. c. de sangre en una media

hora. Pero estas cifras, ya de suyo muy elásticas, varían considerablemente por factores difíciles de prever y aun de apreciar en el momento de la transfusión. Hay que atenerse, pues, a este criterio cuantitativo teórico, asesorándose al propio tiempo por los síntomas clínicos que vayan apreciándose durante la transfusión, en el dador y en el receptor (pulso, presión arterial, estado emotivo, palidez, sensación de vértigo, en el dador; calor, frecuencia del pulso, presión, fatiga, en el receptor).

Teóricamente, estos métodos de transfusión directa son los más eficaces, y, en efecto, han dado también prácticamente, en manos de CRILE, TUFFIER y MAUTÈ, MORAWITZ, ROUX-BERGER y otros, resultados excelentes. Sin embargo, resultados igualmente buenos se logran con los *procedimientos indirectos*, de que vamos a hablar brevemente.

El método de BLECHMANN, intermedio entre los de transfusión arterovenosa ahora descritos y los indirectos, consiste en hacer pasar la sangre, conforme al principio físico del sifón, desde un vaso venoso del dador, colocado a mayor altura que el enfermo, a una vena de este último, por medio de dos gruesas agujas reunidas por un tubo de goma parafinado.

2.º Los métodos indirectos consisten en recoger antes la sangre, extraída del dador, en un recipiente calibrado e inyectarla luego al enfermo. El inconveniente principal está en el peligro de una coagulación de la sangre durante estas manipulaciones, coagulación que, aun siendo parcial o apenas iniciada, podría acarrear funestas consecuencias. Para evitar este peligro, que los procedimientos de KIMPTON (recipiente de vidrio parafinado, calibrado, en que se recoge sangre venosa del dador, introduciéndola luego por presión en una vena del enfermo), de MAC GRATH (pera de goma) y otros no lograban descartar, el argentino AGOTE y, casi al mismo tiempo, LEWISHON y JEANBRAN emplearon *sangre citratada* (1). La acción del

---

(1) Prof. LUIS AGOTE: «Nuevo procedimiento para la transfusión de la sangre.» (*Anales Inst. modelo Clínica med.*, 1, 2, enero 1915.)

*cittrato sódico* se ejerce, como es sabido, sobre los iones de calcio presentes en la sangre e indispensables para el proceso de la coagulación, fijándolos en forma de sales solubles no disociables. Esta acción anticoagulante del citrato sódico, descubierta hace muchos años por PEKELHARING, se manifiesta en diluciones muy inferiores a las que ejercen acción tóxica sobre el organismo. Puede emplearse una solución de citrato sódico al 25 por 100 (AGOTE) en la proporción de *un centímetro cúbico* por 100 c. c. de sangre; o bien una solución de citrato sódico al 2 por 100, estéril, mezclándola con la sangre en proporción aproximada de *una parte* de dicha solución y *tres partes* de sangre, en el momento mismo de extraer esta última de la vena del dador. Prácticamente, nosotros procedemos del siguiente modo: en una gruesa jeringa de cristal de 500 centímetros cúbicos, perfectamente esterilizada, se introducen 20 centímetros cúbicos de una solución de citrato sódico al 15 por 100; luego, con la misma jeringa, se extraen de una vena del dador, mediante aguja de platino, unos 300 a 400 c. c. de sangre, que se mezclan, por tanto, directamente con el líquido citratado. Inmediatamente después se inyecta la mezcla en una vena del enfermo. La solución citratada conviene que sea caliente (a 40°-42°). Es un método sencillo, que requiere tan sólo las precauciones indispensables en toda intervención endovenosa, y con el cual se obtienen a veces excelentes resultados.

Se puede inyectar también sangre desfibrinada (GROBER). Algunos, siguiendo las primeras indicaciones de FOA, han introducido la sangre para la transfusión por vía peritoneal. Un ensayo clínico de este tipo, practicado hace ya muchos años por BURRESI en un caso de anemia perniciosa, no dió, en realidad, ningún resultado apreciable.

A pesar de las objeciones que se han aducido contra el empleo del método sugerido por AGOTE para la transfusión de la sangre, creemos firmemente que debe ser preferido de momento a todos los demás.

Entre estas objeciones, la más importante es la de que la sangre citratada disminuye considerablemente la coagulabilidad de la sangre; sin embargo, la experiencia demuestra que este peligro teórico no existe en la práctica. Tampoco es posible sostener, después de los estudios de HÉDON, que la sangre citratada sea menos apta para la fijación del oxígeno en su paso a través del campo respiratorio. Experimentalmente puede demostrarse, como resulta de los trabajos de HÉDON, que la sangre citratada es capaz de oxigenarse enrojeciéndose en contacto del aire por medio del sacudimiento mecánico. HÉDON ha comprobado, además, que la sangre de un animal al que se haya inyectado por vía endovenosa, esto es, con el método corriente de transfusión, la sangre citratada de otro animal de la misma especie, no difiere en nada de la sangre normal del mismo animal en cuanto a su contenido en oxígeno, anhídrido carbónico y nitrógeno (1). En las primeras horas después de la transfusión aumenta ligeramente la intensidad de los cambios gaseosos respiratorios, pero el cociente respiratorio, teniendo en cuenta el anhídrido carbónico eliminado con la espiración y el oxígeno consumido, no varía. Por otra parte, como hace observar en reciente estudio LUSENA, estos cambios respiratorios aumentan también a consecuencia de la transfusión de sangre disfibrinada, no citratada. Es muy posible que estos fenómenos dependan, más bien que de alteraciones de la capacidad de fijación del oxígeno en la molécula hemoglobínica de la sangre citratada, de pequeños trastornos nerviosos por excitación de los centros, como parecen demostrar los trabajos de SABATANI y otros.

LATARJET, ROSENTHAL, MURARD y WERTHAIMER, DRINKLER y BRITTINGHAM, y antes WEIL, LEWISOHN y otros muchos, han demostrado la eficacia de las transfusiones con sangre citratada.

---

(1) HÉDON: «Les gaz du sang et les échanges gazeaux respiratoires après la transfusion du sang citraté.» (*C. R. Soc. de Biologie*, 1918)

La cantidad de sangre citratada que suele inyectarse por este procedimiento varía entre 300 y 800 c. c.

En los grandes heridos de guerra operados por LATARJET, las transfusiones se hicieron aproximadamente con 500 c. c. de sangre citratada.

Personalmente, yo he practicado transfusiones de sangre de hijo a padre o de persona allegada de la familia a otras con sangre citratada del 10 al 20 por 100 y con cantidades aproximadas de 300 a 500 c. c.

BULLIARD ha estudiado detenidamente los efectos de la transfusión de sangre en las anemias post-hemorrágicas por grandes traumas, en parte en colaboración con LATARJET y también con comprobación de observaciones experimentales (perros) (1). En conjunto, resulta de las observaciones de BULLIARD que los hematíes tienden más bien a disminuir después de la transfusión, y que sólo alcanzan la cifra normal aproximadamente un mes después del acto operatorio.

En los mismos perros, el retraso en llegar a la cifra primitiva de hematíes y al contenido normal de hemoglobina aparece bien claro.

Por fin, el examen anatomopatológico de uno de los operados de LATARJET dió como resultado a BULLIARD el hallazgo en los órganos hematopoyéticos, y particularmente en el bazo, de todos los signos de una evidente eritrolisis.

Si se añaden a estas observaciones, y a otras muchas que podríamos citar, reunidas en estos últimos años, las dudas que desde hace tiempo han surgido acerca de la posibilidad de determinar fenómenos heterotóxicos por la introducción de sangre ajena y la existencia de grupos serológicos humanos, cuyos plasmas ejercen recíprocamente acciones hemoaglutinantes o hemolíticas sobre los hematíes de los demás, se comprende fácilmente que la transfusión de la sangre como

---

(1) BULLIARD: «Modifications sanguines après transfusion.» (*Journ. de Physiol. et de Path. génér.*, 1921.)

procedimiento experimental, y más aún como procedimiento terapéutico clínico, se encuentre hoy día en una fase muy distinta de la del optimismo entusiasta que atravesó hace todavía pocos años (1).

Los recientes trabajos de ASHBY (2) parecen, sin embargo, demostrar que los glóbulos rojos de una sangre humana introducidos por transfusión son eliminados después de periodos de tiempo muy variables, bastante largos, en relación evidente con el metabolismo general de los hematíes en el organismo humano, dominado por la actividad esplénica, y con un ritmo que en la mujer coincide, al parecer, con el ciclo de la menstruación.

Se admite en la actualidad que todos los injertos deben considerarse como antígenos, a los cuales el organismo consigue, en ciertas condiciones, acomodarse temporalmente para obtener alguna utilidad, pero terminando siempre por desembarazarse de ellos. Claro está que la transfusión sanguínea sólo tiene eficacia cuando en primer término la sangre del dador es compatible con la del individuo que la recibe. Esta compatibilidad se determina por el estudio de los grupos sanguíneos, existiendo cuatro grupos que se distinguen por el fenómeno de la aglutinación globular.

En la práctica ya se ha dicho que casi nunca se encuentra verdadera incompatibilidad. Ahora bien; para que los injertos tengan un valor que los justifique, es indispensable que sobrevivan cierto tiempo, y según las experiencias de ASHBY, ya citadas, los hematíes inyectados con la transfusión sanguínea conservan su vitalidad hasta treinta días, y aun más; no parece

---

(1) Véase a este propósito un reciente estudio de MARCELLO LUSENA: «Studio sperimentale sulla trasfusione del sangue.» (*Lo sperimentale*, Firenze, LXXV, 4, octubre 1921.)

(2) W. ASHBY: «The determination of the length of life of transfused blood corpuscles in man.» (*Journ. of exper. Medic.*, 1919, XXIX, pág. 207.)—ID: «Study on transfused blood.» (*J. Exper. Medic.*, agosto 1921, XXXIV, págs. 127 y 148.)—Véase también: O. HANSSEN: «Transfusion und Anämie.» Christiania, 1914.—HERZOG: «Ueber Bluttransfusion bei Hämophilie.» (*Munch. Mediz. Woch.*, 14 octubre 1921.)

dudoso, por tanto, que los beneficios de la transfusión se deben, cuando menos en un primer tiempo, a la entrada en funciones de los glóbulos injertados y no a una acción estimulante sobre la medula ósea; así, pues, el injerto sanguíneo que se realiza al practicar la transfusión es *un injerto temporal*; pero si se efectúa en las condiciones racionales, es un injerto útil, cuya acción puede prolongarse durante bastante tiempo. Esta es también la opinión de BARTHÉLEMY (1). Por otra parte, el valor real de la transfusión está confirmado por una serie de hechos expuestos por R. MONOD, a saber: 1.º, curación de las asfixias por óxido de carbono, sólo explicable por la introducción de hematíes nuevos, capaces de transportar el oxígeno; 2.º, supresión casi inmediata, en el curso de la transfusión, de una dispnea *sine materia* (dispnea de compensación) por falta de hematíes; 3.º, aumento apreciable, *en algunos casos*, del número de hematíes, demasiado rápido para ser debido a la hematopoyesis (esta afirmación está, sin embargo, en contradicción con importantes experimentos, como los de LUSENA y otros); 4.º, coloración casi instantánea de las mucosas, debida al paso de los glóbulos rojos; 5.º, ausencia en las orinas, durante los primeros días, de señales de albúmina procedentes de la sangre. La transfusión sanguínea está, pues, claramente indicada en las hipoglobulias en todas las graves anemias ortoplásticas, y parece estarlo, además, en las infecciones, siempre que exista compatibilidad recíproca entre el dador y el receptor. En efecto: el organismo, después de la transfusión, tiene que realizar un doble esfuerzo; primero, para destruir el injerto sanguíneo, y después, para reconstituir su masa de sangre mermada; si el organismo tiene que realizar ya un esfuerzo para luchar contra una infección, sería perjudicial imponerle un nuevo doble esfuerzo, como ya hemos dicho tratando de las púrpuras; pero si pueden entrar inmediatamente

(1) M. BARTHÉLEMY: «Valeur comparative et indications des injections intraveineuses de sang, de plasma et de sérum gommé.» (*Revue de Chirurgie*, 1920, núm. 4, página 271.)

en funciones hematíes nuevos, determinando una mejoría del metabolismo de las células de la medula ósea, estos hematíes ayudan indirectamente a la fagocitosis y constituyen un auxiliar importante de defensa contra la infección, antes de imponer el esfuerzo necesario para su destrucción. BARTHÉLEMY, en su trabajo ya citado, sostiene que la indicación absoluta de la transfusión no está en los casos de hemorragia; la causa de la muerte en las hemorragias no es tanto la falta de fijación de oxígeno cuanto el descenso de presión, con la expoliación brusca consecutiva de los líquidos de los tejidos; por tanto, está quizá más indicada en estos casos la *plasmoterapia*, que restablece la masa sanguínea y limita dicha expoliación. Nosotros opinamos, en contra de lo que sostiene BARTHÉLEMY, que la inyección de plasma humano no actúa tan sólo por la albúmina extraña, determinando el *shock* peptónico, sino también por los fermentos que contiene, por la alexina, por el fibrinógeno y la protrombina, factores todos que tienen su indicación precisa en otros estados morbosos, principalmente, como se ha visto, en los procesos hemodistróficos del tipo de las púrpuras. En estos casos, además, la cantidad de plasma humano inyectado en vena puede ser relativamente reducido (30 a 50 c. c.), lo cual facilita su obtención; mientras que en la anemia aguda metahemorrágica, en el *shock*, cuando la presión ha descendido en proporciones peligrosas, lo que importa es inyectar grandes masas de líquido. Por esto, como han comprobado los cirujanos durante la gran guerra, la transfusión globular no es indispensable; y en cambio está indicada la inyección de un líquido artificial que no injurie a los glóbulos, no determine el *shock* peptónico y restablezca y mantenga la presión. Las soluciones salinas ordinarias son insuficientes, por su escasa viscosidad, por carecer de presión osmótica y carecer de coloides; cuando se inyectan, el sistema vascular se vacía poco a poco, desapareciendo de la circulación en menos de hora y media. Pero si se añade a la solución fisiológica cierta cantidad de goma arábiga, este fenómeno de la exósmosis perma-

nente no se produce. El suero gomoso se prepara con 60 gramos de goma arábica del comercio (que contiene pequeñas cantidades de calcio y de potasio), que se funde al baño de maria en solución salina fisiológica al 8 por 1000, completando un litro, filtrando y esterilizando al autoclave.

Esta solución ha permitido experimentalmente obtener la supervivencia definitiva de perros sangrados hasta el límite extremo. Las soluciones salinas ordinarias, en opinión de BARTHÉLEMY, tienen un gran valor terapéutico como tratamiento de espera; pero la inyección intravenosa de suero gomoso y calentado a 50° parece formalmente indicada en todos los casos en que sea preciso restablecer y mantener la presión, en todos los casos de anemia agudísima con *shock* traumático.

Las conclusiones de BAYLISS, BARTHÉLEMY y otros, comprobadas por algunos cirujanos, acerca de la eficacia del suero gomoso, han sido criticadas y rechazadas, sin embargo, por RICHT (1), quien cree haber demostrado que, cuando la pérdida de sangre es realmente máxima (70 por 100 de la masa total), el suero gomoso no logra en modo alguno salvar al animal; la transfusión de sangre propiamente dicha, en estos casos, es mucho más eficaz.

#### b) *Anemias (toxihemias) post-infecciosas y post-parasitarias.*

Este grupo comprende una serie de síndromes ocasionados por antígenos infecciosos y parasitarios, y que en período tardío, ya por localizaciones directas en los órganos hematopoyéticos, ya por acciones tóxicas indirectas sobre estos últimos órganos, conducen a un estado de anemia profunda, a veces de tipo caquético.

---

(1) CH. RICHT: «Injections de gomme ou de plasma après hémorragie.» (*C. R. Académie des Sciences*, Paris, 1919, n.º 23, pág. 1072.)

La *tuberculosis*, la *sifilis* pueden determinar estados parecidos. Sin embargo, es difícil en estos casos deslindar por un lado la acción específica del virus, por ejemplo, sobre las paredes vasculares (como en el caso de la sifilis), que de rechaza da lugar a lesiones degenerativas de parénquimas, y por tanto a un conjunto de trastornos orgánicos que contribuyen a la formación del síndrome morboso; y por otro lado la acción directa o indirecta que los materiales tóxicos, primero por agotamiento, luego por hiperplasia compensadora, determinan en los órganos hematopoyéticos y particularmente en la médula ósea (1).

De todos modos, existen casos de verdadera *anemia sifilitica*, en organismos no tratados o tratados insuficientemente, en los cuales quizá el virus ejerce acción directa sobre los tejidos hematopoyéticos. Estas anemias caracterizadas por hipoglobulia, anisocitosis, poiquilocitosis, escasos signos de regeneración eritroblástica, se curan rápidamente con tratamiento adecuado, sobre todo de arsenobenzol endovenoso asociado a reconstituyentes ferruginosos y lipoides (lecitina, colesteroína), salvo los casos muy avanzados (*caquexia sifilitica*) (2).

Parece inútil recordar que todas las infecciones, desde los procesos piógenos locales hasta las septicemias, dan lugar a un estado anémico más o menos acentuado. En algunas (como la fiebre de Malta) la anemia adquiere caracteres específicos y de no escaso relieve dentro del síndrome clínico.

De mayor evidencia son los procesos debidos a la acción de protozoos parásitos del género *Trypanosoma*, del género *Leishmania* y del grupo de los parásitos del paludismo sobre las células hemáticas y los órganos hematopoyéticos. La *trypanosomiasis humana* (*enfermedad del sueño*) puede dar

---

(1) Acerca de las reacciones leucocitarias en el proceso tuberculoso, véase el excelente estudio de JIMÉNEZ ASÚA: «La fórmula leucocitaria de la tuberculosis» (*Arch. esp. de Fisiología*, 2 mayo 1929) con extensa bibliografía (118 citas, de los últimos años).

(2) Véanse más adelante, en el capítulo correspondiente, las consideraciones acerca de la verdadera *anemia perniciosa progresiva* de origen sifilitico.

lugar a hipoglobulias y anemias profundas, las cuales, sin embargo, van siempre acompañadas de síntomas que se deben a lesiones de las paredes vasculares y del sistema nervioso central y trascienden del campo limitado de las anemias sencillas

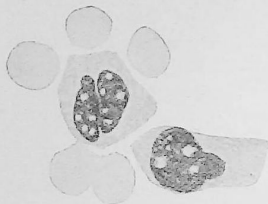


FIG. 30.

Células leucocitarias de tipo hemohistioblástico en la sangre periférica de un palúdico (anemia grave por infección maligna; Talayueta, Cáceres, 1921; observación personal). Estas formas deben distinguirse con cuidadosa diferenciación citológica de los megaloblastos característicos de las anemias displásicas (anemia perniciosa progresiva). Se distinguen por la basofilia del citoplasma, que no contiene trazas de hemoglobina; por la estructura nuclear, que en los megaloblastos recuerda la disposición radiada de la cromatina de todos los eritoblastos; por la existencia de nucleolos casi siempre múltiples, etc.

locitosis, desviación linfoide de la fórmula leucocitaria con ligera hiperleucocitosis.

Las lesiones determinadas por parásitos del género *Leishmania* (anemia esplénica parasitaria de los niños o *Kala-azar infantil*) se estudiarán más adelante al tratar de las esplenomegalias, porque el síntoma predominante, debido a una localización y proliferación peculiar del germen patógeno, es la hipertrofia del bazo.

aun cuando la lesión de los órganos hematopoyéticos se mantenga dentro de los límites de una hiperplasia ortoplástica. Aparece evidente en la mayoría de los tripanosomiásicos, y también en los animales inoculados con *Trypanosoma gambiense*, el fenómeno de la autoaglutinación de los hematíes, que indica desde luego alterada composición bioquímica del plasma (respectivamente, del suero) por el metabolismo parasitario.

La hipoglobulia en los enfermos de tripanosomiasis humana no suele ser muy acentuada, ni siquiera en los períodos extremos de la enfermedad. En cambio, hay siempre anisocitosis, poiqui-

Recordaremos aquí que FRANCO (de Lisboa) ha descrito recientemente hemohistioblastos circulantes en la sangre en casos de anemia leishmaniósica; hallazgo comprobado por nosotros. En nuestros enfermos hemos encontrado siempre (1) monocitosis relativa con leucopenia acentuada (1.500 a 3.000 leucocitos por milímetro cúbico y aun menos).

En cuanto a la *infección palúdica crónica*, determina en algunos casos (particularmente frecuentes en las *cuartanas* no tratadas o descuidadas durante largo tiempo) una anemia a larga distancia, de marcha lenta, que alcanza muchas veces una gravedad excepcional. Naturalmente, la infección palúdica aguda, en todas sus formas, determina de igual modo una hipoglobulia; pero sólo cuando la acción del germen ha perdido su carácter de virulencia aguda y el mismo examen

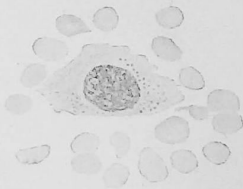


FIG. 31.

Hemohistiocito (célula endotelial?) en la sangre periférica de un niño enfermo de Kala-azar infantil. (Observación personal.)

parasitológico de la sangre no revela la presencia de formas parasitarias, es posible diagnosticar la persistencia de lesiones hemáticas con el carácter de una verdadera anemia. A veces las recidivas palúdicas producen un estado anémico acentuado, que se establece rápidamente, en pocos días, sin demacración, sin graves síntomas objetivos, exceptuado el tumor del bazo (véase fig. 31). Nosotros hemos visto gran número de casos de anemias post-palúdicas con cifras inverosímiles de hematíes (1.000.000 y hasta 500.000 hematíes por milímetro cúbico). Nótese que esta *anemia grave post-palúdica* no es,

(1) Véase PITTALUGA, GARCÍA DEL DIESTRO, VILA: «El Kala-azar infantil en España», 1914.

en modo alguno, sinónimo de *caquexia palúdica*; este es un estado morbooso con lesiones anatomo-patológicas múltiples,



FIG. 32.

Enorme esplenomegalia (paludismo crónico cuartanario). (Observación personal. La Cava; Delta del Ebro, Tortosa; 1912.)

definitivas, no limitadas a los órganos hemato-poyéticos, y en que predominan siempre los signos de estas lesiones anatomopatológicas (esplenomegalia, cirrosis hepática o hepatitis intersticial, etc.) y de las alteraciones funcionales correspondientes, sobre las lesiones hemáticas. La hipoglobulia en estos casos no suele ser tan acentuada; predominan las degeneraciones globulares; el tumor del bazo puede alcanzar dimensiones enormes (véase fig. 32). En cambio, en los graves estados anémicos post-palúdicos (no caquéticos) la lesión esplénica es limitada, y siempre de carácter congestivo o espodógeno o debida a hiperplasia linfoide, no a procesos degenerati-

vos esclerosos, y predomina sobre todo la hipoglobulia. Hace tiempo (1915) hemos visto un enfermo de treinta y ocho años, procedente de Fernando Póo, con antecedentes palúdicos; presentaba profunda astenia, demacración, tinte subictérico, terro-

so; las masas musculares casi habían desaparecido del todo; atonía acentuada del miocardio, etc.; el examen hematológico dió 320.000 hematies por milímetro cúbico, anisocitosis, poiquilocitosis acentuadísima, etc. (véase página 72). Con un tratamiento adecuado, se curó por completo y vive actualmente en buen estado de salud.

En estas anemias, determinadas por destrucción globular intensa, debida a la acción del virus palúdico, llama la atención, a veces, el aspecto poco demacrado, ligeramente edematoso, de los enfermos, en particular de los niños, en comparación con las cifras a veces extremadamente bajas de glóbulos rojos que se encuentran en la sangre (véase figura 33). Trátase de un estado de hidroemia compensadora, con ligera infiltración edematosa generalizada, que en cierto modo permite al organismo esperar la regeneración eritropoyética en cuanto ha sido dominado el ataque del virus.

En lo que atañe al comportamiento del bazo en la infección palúdica, y por tanto en relación con la anemia palúdica también, cabe hacer muchas distinciones. Aparte la lenta y progresiva esclerosis del órgano en los casos de paludismo crónico, y al tumor espodógeno de las reiteradas infecciones agudas, hay que distinguir la reacción que acompaña a ciertas formas estio-otoñales, probablemente debidas a una variedad de parásito (*Plasmodium praecox* o *Laverania malariae varietas mitis*) muy frecuente en la costa de Levante en sus comarcas septentrionales, y en Cataluña (1); y los brotes de esplenomegalia precoz y casi pre-



FIG. 33.

Anemia grave (niña de diez años) por recidiva palúdica estio-otoñal (*Laverania malariae*). (Observación del Dr. F. HUERTAS; La Bazagona, Cáceres.) Esplenomegalia no muy acentuada.

(1) Véase PITTALUGA: «La partenogénesis del microgameto del género *Laverania*.» (*Arch. de Parasitol.*, París, 1903.)—PITTALUGA y MARTÍNEZ VARGAS: «El paludismo en Cataluña», 1903.

cursora, o esplenomegalia pura, descritos recientemente por PORAK y otros en las epidemias que han invadido los ejércitos de los Balcanes durante la guerra (1).

Esta *capacidad de regeneración de la sangre* desde límites inverosímiles de hipoglobulia, *caracteriza precisamente desde el punto de vista hematológico y clínico las anemias sencillas, ortoplásticas y las distingue de las anemias displásticas.*

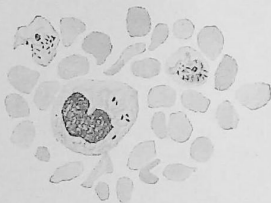


FIG. 34.

Campo microscópico de sangre de un palúdico (terciana) con dos formas parasitarias endoglobulares (monontes adultos de *Plasmodium vivax*); un grueso monocito con granulaciones de pigmento fagocitado; anisocitosis, poiquilocitosis acentuada, anisocromia.

En efecto, en estas últimas, los enfermos que alcanzan límites tan bajos de cifras globulares son rarísimos, porque antes que estas cifras se revelen, la marcha clínica de la enfermedad suele ya manifestarse como rebelde a todas las acciones terapéuticas.

El clínico debe, por tanto, tener presente que la *hipoglobulia*, aunque sumamente acentuada, no

constituye *per se* motivo de pronóstico infausto *casi en ningún caso*, y una vez determinados con la investigación hematológica los demás caracteres de la sangre, y excluida una anemia displástica, acometer resueltamente el tratamiento con plena confianza en sus resultados. Repito una vez más que hemos visto materialmente resurgir a vida nueva organismos profundamente anemizados (recuerde el lector el caso antes citado, de menos de medio millón de hematíes por milímetro cúbico) con un tratamiento enérgico emprendido sin vacilaciones.

(1) PORAK: *La Presse médicale*, 22 de abril, 1918.

Las *anemias por parásitos intestinales* pueden alcanzar igualmente una gravedad excepcional. Entre ellas estudiaremos aquí principalmente la

*Anemia por anquilostomiasis o anemia de los mineros (uncinariosis).*

**Etiología y patogenia.**— Descubierta por DUBINI, de Milán (1838-1842), estudiada por GRIESINGER (1851) en Egipto, luego por PERRONCITO, en 1879, entre los mineros del túnel de San Gotardo, es muy frecuente en España en las minas de las cuencas de Puertollano y de Almadén, en los cotos mineros y valles de Sierra Morena en general; en Linares, en toda la provincia de Jaén, en la de Córdoba, etc. Es además frequentísima en las posesiones españolas de África, en toda la costa occidental africana, en las Antillas, en los Estados Unidos del Sur, Méjico, etc., y en Filipinas. Ha sido objeto de un estudio clínico interesante por CODINA CASTELLVÍ (1). Se debe, como es sabido, a un pequeño gusano cilíndrico (nematodes), cuyo ciclo evolutivo, muy complicado por los cambios morfológicos que sufre la larva, ha sido puesto en claro en estos últimos años. En resumen: los huevos de *Anchylostoma* salen al exterior con las heces humanas; en el barro húmedo y en el ambiente caliente de las minas, el embrión madura, las larvas salen al exterior, sufren una primera muda (*ecdysis*), y atacan entonces al hombre por la vía cutánea (aunque pueden también penetrar por la boca). Dan lugar así a las características lesiones cutáneas de los mineros, en los pies, en las piernas. Penetran en la circulación general o en los linfáticos y alcanzan por la vía venosa y por el corazón derecho el parénquima pulmonar, se fraguan camino a través de la pared de los

(1) CODINA CASTELLVÍ: P. Acad. de Med. de Madrid, 1905; y «La anquilostomiasis o anemia de los mineros.», Madrid, 1912.

alvéolos pulmonares, suben por la mucosa de los bronquios y, remontando la tráquea, llegan a la mucosa faríngea y penetran en el tubo digestivo. Durante todo este tiempo, que dura unos ocho o diez días, las larvas sufren nuevas metamorfosis



FIG. 35.

Extremidad cefálica de *Ancylostoma* fuertemente implantada en la mucosa intestinal (el epitelio de la mucosa, desgarrado, penetra en la cavidad bucal del gusano). Microfotografía de GRAY, Comisión americana de Puerto Rico (de ASHFORD y GUTIÉRREZ). (Aumento 300 diám.)

(segunda y tercera *ecdisis* o muda). En el intestino, después de una cuarta muda, alcanzan el aspecto y la estructura de gusanos adultos (machos y hembras); a veces en número extraordinario, se fijan entonces profundamente en la mucosa del intestino delgado y determinan las lesiones características y la anemia consiguiente, en gran parte por la acción anti-coagulante y hemolítica de los materiales tóxicos elaborados por las glándulas cefálicas de los gusanos.

En el intestino de los enfermos de anquilostomiasis se encuentran a veces centenares y aun millares de parásitos. El diagnóstico etiológico se hace por el hallazgo de huevos de anquilostoma en las heces. Las lesiones que los anquilosto-

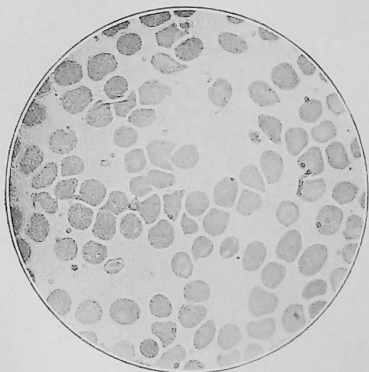


FIG. 36.

Hematies en un caso de anemia por anquilostomiasis no muy avanzada (2.800.000 hem. p. mm. c.). Anisocitosis y poliquiloci-tosis acentuadas; anisocromía. (Observación personal.)

mas determinan en la mucosa del duodeno y del intestino delgado, producen: 1.º, hemorragias continuas, persistentes, múltiples, y por tanto, a la larga, graves; 2.º, absorción en el torrente circulatorio de materiales tóxicos directamente inoculados por el parásito en las heridas de la mucosa, en virtud de secreciones de sustancias anticoagulantes y hemolíticas que el parásito elabora por medio de células glandulares situadas en la proximidad de la extremidad cefálica; 3.º, absorción de los productos tóxicos procedentes del metabolismo parasitario,

que se disuelven o emulsionan en el quimo intestinal. Las investigaciones de LUSSANA con las orinas de los enfermos de anquilostomiasis, de CRISAFULLI con extractos acuosos de anquilostomas, de LEICHTENSTERN, y otros sobre el poder hemolítico del suero de los enfermos de anquilostomiasis, han dejado fuera de duda la acción tóxica específica del parásito (1).

**Sintomas y marcha clínica.**—La anemia de los mineros es una enfermedad lenta y grave. A los síntomas propios de todos los estados anémicos se añaden signos peculiares que poco a poco producen en estos enfermos una *facies* característica. Al comienzo advierten *picazón*, *prurito*; a veces sobreviene una típica *dermatitis*, principalmente en las extremidades inferiores (que los americanos, en ciertas comarcas, llaman «mazamorras»); luego *palidez* acentuada, a veces con manchas cianóticas, o bien *petequias* o *urticaria*; finalmente, una *infiltración edematosa*, más pronunciada en los casos graves, apreciable sobre todo en la cara y que contrasta con el adelgazamiento general. *Fatiga*, sensación de gran cansancio muscular. A cargo del *aparato digestivo*: anorexia, sensaciones dolorosas epigástricas y abdominales, náuseas, vómitos; pujos, tenesmo; crisis de estreñimiento, a las cuales suelen seguir descargas o periodos diarreicos de tipo disentérico con sangre, a veces abundante. *Pulso* dicoto, débil; *trastornos cardíacos* casi siempre funcionales, a veces muy acentuados (dolores precordiales, fenómenos anginosos; palpitaciones, ruidos sistólicos de tipo anémico). *Cefalalgia* persistente, a veces síntomas de anemia cerebral acentuada; amnesia, obtusidad mental. Parestesias, impotencia, disminución o abolición de los reflejos. Lesiones de fondo de ojo, de tipo anémico. En la

---

(1) LUSSANA: *Arch. ital. Clin. med.*, Milano, 1890.—LEICHTENSTERN: *Deutch. med. Woch.*, 1899.—DARRÉ: «Sur un cas d'anémie ankylostomiasique avec fragilité globulaire et ictère hémolytique.» (*Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1909, t. II, pág. 97).—WEINBERG: Primer Congreso internacional de Patología comparada, 1912, Ponencia I).—SIMONIN: «Introduction à l'étude des toxines vermineuses», Thèse de Nancy, 1919-1920, n.º 125.

orina, a veces, albúmina, albumosas; siempre indicanuria (1).

Los casos graves producen un estado estuporoso con decaimiento progresivo, lipotimias, síncope, colapsos. Tratada a tiempo la enfermedad suele curarse. Pero en las comarcas de anquilostomiasis endémica y en particular en los cotos mineros, la vida antihigiénica de los obreros, la mala alimentación, la deficiencia de los medios de diagnóstico etiológico, las constantes causas de reinfección, determinan estados anémicos profundos, con 20 a 15 por 100 de hemoglobina, graves lesiones globulares, hipoglobulia, etc.; y, finalmente, un síndrome tóxico, caquéctico, que lleva a la muerte. En algunas autopsias se ha visto ulcerada toda la mucosa del duodeno y del delgado, con lesiones inflamatorias de la submucosa, necrosis, etc.

La **fórmula hematológica** de la anquilostomiasis no puede confundirse con las que caracterizan las anemias displásticas y en particular la anemia perniciosa progresiva, a pesar de la gravedad considerable que a veces alcanza. En términos generales se observa: 1.º, una *hipoglobulia* muy acentuada con *anisocitosis* y predominio de los microcitos; 2.º, una *disminución casi constante del valor globular* (0,5 y aun menos); 3.º, *ausencia de megalocitos y megaloblastos*; 4.º, *leucocitosis* poco acentuada, pero con *constante eosinofilia*, a veces acentuadísima (40, 50 y aun 70 eosinófilos por 100; cifras medias entre 10 y 25 por 100).

El **tratamiento** de las anemias tóxicas de este tipo es en primer lugar etiológico. El examen parasitológico de las heces, descubre la presencia de huevos de anquilostomas. Practíquese entonces un cuidadoso tratamiento con *timol* (*ácido tímico*), que es, por lo general, bien tolerado (a veces produce ligera intolerancia gástrica), con tal que los enfermos no tomen alcohol, éter, cloroformo, aceite ni glicerina, líquidos que disuelven el medicamento. *Modo de administración*: Primer día;

---

(1) Véase B. K. ASHFORD and P. GUTIERREZ IGARAVIDEZ: «Uncinariasis in Porto Rico: a medical and economic problem.» (Washington, Governm. Print. Office. 1911. Un tomo con numerosas láminas y figuras.)

dieta láctea, por la noche purga; segundo día, por la mañana una toma de dos sellos de un gramo de timol en una taza de tisana caliente, repitiendo la misma dosis cada dos horas hasta tomar seis a ocho gramos; por la noche caldo, leche o café.

Algunos (CODINA, MADINAVEITIA) prefieren el *benzonaftol* (3 gr. en sellos de cincuenta centigramos, tres días consecutivos).

En cuanto al *helecho macho* puede administrarse siguiendo el método de MALVOZ, que dura seis días: el primero, tomará el enfermo 30 gr. de aceite de ricino, dieta láctea; el segundo, guardará cama, tomará una poción de: extracto etéreo de helecho macho, 4 gr. y cloroformo 2 gr.; a las dos horas, agua clorofórmica: a las cuatro, aguardiente alemán u otro purgante drástico; el tercero, descansará; el cuarto, 20 gr. de aguardiente alemán; el quinto, hará lo mismo que el segundo; el sexto, lo pasará en cama. No aconsejamos este procedimiento por demasiado violento y no siempre eficaz. Desde luego el procedimiento preferible es el del timol.

Los *preparados de hierro*, como reconstituyentes de la sangre, no suelen dar resultado alguno en esta enfermedad. Naturalmente, hay que apelar, sin embargo, a procedimientos directos e indirectos para restablecer el equilibrio hemático (enemas de suero, inyecciones masivas de suero, suero equino normal, tratamiento higiénico, etc.).

*Anemia pseudoperniciosa*  
*o anemia perniciosa parasitaria no progresiva.*

**Concepto y patogenia.**—La mayor parte de los tratadistas, incluso los más recientes (BANTI y MARTELLI), consideran como formas etiológicamente definidas de anemia perniciosa progresiva a las anemias tóxicas graves, principalmente la debida a botriocéfalo y a toxinas intestinales.

Nosotros no creemos que este criterio sea acertado. Es

indudable que las tenias, y sobre todo el botriocéfalo, determinan muchas veces un síndrome hemático en extremo parecido al de la anemia perniciosa, como ya notaron NAEGELI, BLOCH, recientemente RAGOSA y otros (1); pero no es menos cierto que hay muchos portadores de botriocéfalo en que, aun dejando que la causa actúe durante largo tiempo, no sobrevienen lesiones tan graves e irremediables, como las de la anemia perniciosa; y al revés, hay otros en que, eliminada la causa (expulsado el botriocéfalo), el proceso anémico sigue acentuándose y se transforma luego en un estado displásico (pernicioso). Nosotros pensamos con SCHAUMANN que en los casos en que el síndrome pernicioso progresivo parecía determinado por la presencia del botriocéfalo, éste actuaba en realidad como causa excitadora de condiciones preexistentes en el organismo. A este respecto, SCHAUMANN y RAGOSA recuerdan siete casos de anemia pseudoperniciosa curados a consecuencia de la expulsión del parásito, en los cuales, sin embargo, apareció tras algún tiempo una recidiva que se desarrolló con todos los caracteres de una anemia perniciosa criptogenética; por otra parte, hay familias enteras atacadas por tenias o por botriocéfalo: entre los individuos de estas familias, algunos portadores de tales parásitos llegan a padecer anemias graves, acompañadas por síntomas de depresión del sistema nervioso; otros soportan bastante bien la acción de los venenos de origen parasitario, y finalmente, en estas familias se observan, de cuando en cuando, casos aislados, criptogenéticos, de verdadera anemia perniciosa progresiva, en individuos no atacados por botriocéfalo. Luego se trata de una disposición orgánica, probablemente ligada con un estado hipoplástico de la médula o una fragilidad globular o ambas cosas a la vez, condiciones que se exaltan a veces bajo la influencia del estimu-

---

(1) Acerca de las alteraciones de la sangre en los portadores de platelmintos, véase el importante trabajo de N. RAGOSA: «Ueber die Blutveränderungen bei Bandwurmträgern.» (*Folia haematologica*, junio 1915, págs. 269 a 334, con extensa bibliografía.)

lo tóxico y adquieren una definitiva e irreparable marcha que se revela en el síndrome hemático.

Entre las *anemias pseudoperniciosas secundarias* la mejor conocida es la producida por el *Bothriocephalus* (o *Dibotriocephalus*) *latus*, un platelminto (cestode) que se transmite al hombre por medio de la carne de pescados (*truchas* y otros pescados de agua dulce), en que se desarrolla la fase de larva de estos gusanos. El gusano adulto, en el intestino humano, alcanza a veces los seis, ocho metros, con más de 3.000 y aun 4.000 anillos. Es desde luego menos frecuente que las tenias ordinarias, transmitidas por carne de cerdo (*Taenia solium*) o de buey (*T. saginata*), y en España se ven pocos casos, particularmente en Asturias, en Galicia, en Aragón, en Cataluña. Es más frecuente en Suiza (por la pesca de lagos), en la Italia del Norte, en Francia, en Alemania.

Su presencia en el intestino puede producir una anemia realmente muy grave, que tiene en parte los caracteres clínicos, hematológicos y anatomo-patológicos de la *criptogenética* de BIERMER; hay una gran destrucción globular; la cantidad de hierro contenida en el hígado es de 166-262 miligramos por 100 gr. de parénquima seco (STOCKMANN). La anemia es atribuida a los venenos producidos por el parásito (SCHAUMANN y TALLQVIST: véase *Anemia perniciosa: patogenia*). La expulsión del *bothriocephalus*, en los casos no muy avanzados, es seguida casi siempre, de la curación de la anemia. No todos los individuos parasitados alcanzan grados de anemia tan considerable; lo cual se ha atribuido a que sólo se producen en los casos de muerte o de enfermedad del parásito dentro del intestino, mas no parece cierto; es muy probable que dependa, como hemos dicho, de las condiciones individuales del enfermo, que puede ser más o menos resistente a los venenos hemolíticos del parásito.

Las anemias producidas por las tenias comunes no suelen ser muy acentuadas; pero yo he visto un caso realmente alarmante, en que, aparte los síntomas a cargo del sistema ner-

vioso, que nunca faltan, los caracteres hemotóxicos (poiquilocitosis, anisocitosis, presencia de esquizocitos, Arneth a la izquierda, con mielocitos y promielocitos, etc.) y la hipoglobulia (1.850.000 hematias) hacian pensar en una anemia grave.

HERZOG refiere la historia clínica de un enfermo, portador de *botriocéfalo*, en que se observaba un cuadro hemático semejante al de la anemia perniciosa criptogenética (megalocitos, megaloblastos, valor globular elevado, aumento de la resistencia globular—muy frecuente en la anemia perniciosa, según Naegeli—, leucopenia, linfocitosis relativa, disminución del número de plaquetas), pero faltaban los restantes síntomas propios de la verdadera perniciosa, tales como la aquilia gástrica y la atrofia de las papilas linguales, muy características del mencionado proceso. Cree, por tanto, que la anemia botriocéfala no puede identificarse con la perniciosa progresiva; la primera está producida por la acción tóxica del parásito (SCHAPIRO, DEHIO, TALLQUIST y FAUST, ROSENQUIST), o, a lo sumo, como opina MORAWITZ, por esta acción asociada a una determinada predisposición, pero que no debe ser confundida con la anomalía constitucional, que MARTIUS supone sea el fundamento de la enfermedad de Biermer, teoría de que el autor es también partidario (1), y que, como veremos, comparte PAPPENHEIM.

Como curiosidad del enfermo referido, debe citarse la pigmentación cutánea, que HERZOG interpreta como hemocromatosis.

### c) Anemias tóxicas propiamente dichas.

Las intoxicaciones crónicas por *plomo*, relativamente frecuentes en los fontaneros y plomeros; por *mercurio*, por *arsénico*, por *fósforo*, estas últimas más raras, dan lugar a lesiones globulares muy acentuadas, principalmente poiquilocitosis, anisocitosis, anisocromia, disminución acentuadísima del valor globular, policromatofilia, basofilia del estroma globular, presencia de granulaciones, etc. La hipoglobulia no suele ser muy pronunciada. En estos últimos años han sido especial-

(1) HERZOG (Fr.): «Zur Kenntnis der Bothriozephalus anämie.» (*Münchener medizin. Wochenschrift*), 1920, núm. 48, pág. 1383.

mente estudiadas las *intoxicaciones debidas al benzol* y a sus compuestos, que determinan fenómenos hemolíticos y secundariamente hiperplasia ortoplástica de la medula, seguida de un rápido agotamiento de la actividad eritroblástica y de fenómenos aplásticos (1).

Recientemente, durante la guerra, se han hecho observaciones de interés acerca de las lesiones globulares y alteraciones hemáticas en general determinadas por gases tóxicos, que se forman en la atmósfera de los submarinos (anhidrido sulfuroso,  $\text{SO}_2$ ; hidrógeno sulfurado,  $\text{H}_2\text{S}$ ; hidrógeno arsenical; hidrógeno) (2).

Es característica común de todas las anemias tóxicas debidas a agentes que actúan primitivamente sobre el parénquima hepático, como las intoxicaciones agudas por el *fósforo*, el *arsénico*, el *cloroformo*, una disminución acentuada, brusca, de la coagulabilidad de la sangre. Sabemos, en efecto, que el hígado interviene activamente en la formación del fibrinógeno y de la protrombina (*serozima* de BORDET y DELANGE). Las insuficiencias funcionales agudas de este órgano comprometen, por tanto, a veces en modo brusco, el proceso de coagulación. En ocasiones, en estas formas de anemias tóxicas se llega a la incoagulabilidad completa.

En los nefríticos, en particular en los casos de retención azotémica, se desarrollan a veces formas gravísimas de anemia, que pueden adquirir un tipo pernicioso y llevar rápidamente a la muerte en el término de pocos meses (3).

(1) Véase W. HEUBNER: «Ueber d. Wesen d. akuten Nitrobenzol und Anilinvergiftung», en *Central. f. Gewebehigiene*, 1914, núm. 12.—HURWITZ y DRINKER: *Journ. of experim. Med.*, 1915, t. XXI, núm. 5.—Y sobre los efectos del plomo, un estudio fundado en la observación de 283 trabajadores de fábricas de albayalde, de SCHNITTER, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, vol. CXVIII, núm. 2, 1914.

(2) Véase M. GIORDANO: «Osservaz. sopra alcuni casi di avvelenam. acuto da idrog. arsenic., etc.» (*Ann. Medic. nav. e colon.*, Roma, 1916, II, 3-4, settembre-ottobre; pág. 319. —C. M. BELLI-OLIVI: «Crisi sanguigna, etc., nei sommergibili sommersi.» (*Ann. Medic. nav. e colon.*, año XIX, v. II, pág. 457.)

(3) WIDAL, ABRAMI, BRULÉ (*Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 1907) y recientemente AUBERTIN y YACOEL (*Presse médicale*, 10 julio 1920) han descrito casos interesantes de este tipo.

Recordemos, por fin, que una lenta absorción de materiales insuficientemente eliminados por el intestino puede determinar procesos toxihémicos y estados anémicos muy acentuados, a los cuales HUNTER, el mismo BOUCHARD, VON NOORDEN y, finalmente, GRAWITZ otorgaron, a fines del siglo XIX, gran importancia (síndromes anémicos de la *intoxicación intestinal crónica*; anemias por *coprostasis*; *caquexias enterotóxicas*).

## 2.º ANEMIAS DISPLÁSTICAS

La mayor parte de las anemias displásticas dependen de una hiperplasia de tipo fetal del tejido mieloide (*metaplasia fetal* de la medula ósea). Existen, empero, *formas aplásticas* que no pueden identificarse, desde el punto de vista anatómopatológico, con la anemia perniciosa progresiva (que es en suma el tipo clásico de la anemia metaplástica), porque desde un principio, evolucionan con una escasez y pobreza tan acentuada de la reacción mieloide, que bien puede hablarse de una verdadera *aplasia medular*. Clínicamente y aun anatómicamente todas estas formas de anemias merecen el nombre de *perniciosas*, puesto que se trata de lesiones graves de marcha fatal por impotencia regenerativa, bien en el sentido metaplástico o en el aplástico. Sin embargo, algunos autores insisten todavía en separar la anemia perniciosa progresiva de las formas aplásticas, que consideran como tipos extremos de las anemias sencillas. MARTELLI rechaza esta interpretación. De todos modos, conviene (aun considerando como perniciosas todas las anemias displásticas) conservar el nombre de «anemia perniciosa progresiva» a la llamada *enfermedad de BIERMER*. Por otra parte, PAPPENHEIM y otros hematólogos han disminuído con sus observaciones el valor, que se creía patognomónico, de los megaloblastos y megalocitos en la fórmula hematológica de la anemia perniciosa progresiva, y han atribuído en cambio mayor importancia diferencial a la hiperpro-

mía relativa, a las alteraciones de la fórmula leucocitaria (leucopenia con linfocitosis relativa), y a la disminución del número de las plaquetas, haciendo hincapié particularmente en el *aumento del valor globular* (anemias hiperocrómicas).

a) *Anemia perniciosa progresiva*  
(*anemia criptogenética de Biermer*).

HAYEM, LAACHE y EHRLICH han perfeccionado nuestros conocimientos acerca del síndrome clínico descrito entre 1868 y 1881 por BIERMER con el nombre de *anemia perniciosa progresiva*. Trátase de una forma gravísima de anemia, caracterizada: 1.º, por la marcha progresiva y casi siempre fatal; 2.º, una metaplasia fetal de la medula ósea, que se manifiesta por la presencia en la sangre de megaloblastos y megalocitos; 3.º, alteraciones hemáticas que conducen a un aumento del valor globular por hipoglobulia exagerada, respecto a la cantidad global de hemoglobina.

**Etiología.**—Van aclarándose poco a poco las causas directas e indirectas de esta enfermedad. Renunciamos, como se ha dicho, a comprender en los límites de la verdadera anemia perniciosa progresiva los casos ligados etiológicamente con la presencia de helmintos intestinales, y sobre todo del botriocéfalo.

ROTH cree, y en nuestro entender con gran fundamento, que existen formas de anemia perniciosa progresiva, de carácter familiar, al parecer hereditario, que en realidad se desenvuelven a consecuencia de lesiones de tuberculosis esplénica, asociada a veces con tuberculosis glandular y cirrosis hepática. En siete casos por él estudiados, esta etiología aparece bastante clara. SCHAUMANN insiste también en la existencia de una predisposición familiar de carácter específico desconocido (1).

(1) ROTH: *Zeitschr. f. klin. Mediz.*, vol. 79.—SCHAUMANN: *Klin. med. Woch.*, 1912.

La edad media en que se contrae la anemia perniciosa progresiva es, salvo raros casos, la de treinta a cincuenta años. CURSCHMANN, de la policlinica de Rostock, ha descrito recientemente casos de anemia perniciosa en personas de edad avanzada (sesenta a setenta años) (1). El sexo parece tener alguna importancia; la enfermedad es más frecuente en las mujeres: LAZARUS, en los años de 1887 a 1898, observó en Berlín 274 casos, entre ellos 102 hombres y 172 mujeres. Pueden ser causas predisponentes de alguna importancia la sífilis, las infecciones puerperales graves con trastornos hemolíticos, las hemorragias repetidas persistentes, las intoxicaciones intestinales con lesiones hepáticas capaces de dar lugar a fenómenos hemolíticos. Nótese, sin embargo, que en estos factores lejanos, que algunos tratadistas aducen como causas indirectas de la anemia, se hallan implícitas algunas lesiones orgánicas, que intervienen ya directamente en el síndrome mismo de la enfermedad. Todo ello aumenta en cierto modo la confusión acerca de la etiología de este proceso morboso.

Muchos hechos hablan en favor de la hipótesis de que la anemia progresiva obedece a un factor extrínseco variable (infección, intoxicación, etc.) y a un factor intrínseco endocrino, emotivo, etc., siempre unidos, y en cierto modo inseparables.

MARCORA ha referido hace poco (2) la historia clínica de una enferma con un cuadro bastante típico de anemia perniciosa, en que la autopsia permitió descubrir focos de bacilos de Eberth, en el bazo y en la médula ósea.

Los trabajos experimentales de BERGER y TSUCHIYA y de LÜDKE, y las observaciones de GILBERT y WEIL, de PATECK y otros, intentan aclarar la cuestión. Los primeros (1909) han demostrado que el extracto etéreo de mucosa intestinal de individuos muertos por anemia perniciosa progresiva posee un

(1) Prof. HANS CURSCHMANN: «Die perniziöse Anemie im Greisenalter.» (*Münch Mediz. Wochenschr.*, 11 febrero 1921, pág. 172.)

(2) FERRUCCIO MARCORA: «Anemia perniciosa e infezione tífica.» (*Policlinico* Roma, 1919, XXVI, pág. 424.)

poder hemolítico diez veces mayor que el de una mucosa normal; inyectado en animales de experimentación, determina una anemia grave con todos los caracteres de la perniciosa. LÜDKE (1912) ha obtenido de los cultivos de algunos microbios, y particularmente de razas del *Bacterium coli*, materiales tóxicos dotados de un fuerte poder hemolítico que, inyectados en los monos, han provocado un síndrome de anemia perniciosa cuya marcha clínica ha podido, además, corregirse en sentido favorable con el empleo de sueros inmunes específicos. Por otra parte, es evidente que causas bacterianas o microbianas o tóxicas, que en condiciones ordinarias no ocasionan trastornos de gran relieve, pueden provocar un síndrome anémico grave cuando han sido previamente debilitados los órganos hematopoyéticos. Quizá en este sentido ejercen su acción algunos factores como el puerperio, el agotamiento físico, etc. Nosotros hemos visto, con el Dr. ELIZAGARAY, un caso de anemia perniciosa progresiva en un hombre de cuarenta y cinco años, ligada con un periodo de exceso de trabajo físico y mental y preocupaciones morales; existían a la vez lesiones hemorroidarias antiguas, que habían ocasionado insistentes, repetidas pérdidas de sangre durante largo tiempo; esta *coincidencia de factores generales y de factores especiales con acción anemizante directa* (ya sean mecánicos, ya químicos o tóxicos) es, en nuestro entender, de importancia fundamental.

MARTELLI (1), en un largo y razonado trabajo, ataca el concepto de que la anemia perniciosa sea debida a causas actualmente desconocidas, así como el carácter de progresividad e incurabilidad que muchos hematólogos la asignan. El estudio detenido de once individuos afectos de tal proceso le permite distinguir tres tipos de causas: predisponentes, eficientes y coadyuvantes.

---

(1) MARTELLI (Carlos): «Polietiologia e curabilità dell'anemia perniciosa.» *Atti della R. Accademia Medico-Chirurgica di Napoli*, 1919.

*Predisponentes:* I. La especial constitución morfológica, observada en ocho casos, y que está representada por un esqueleto delicado, raquitico, con cavidades medulares estrechas (constitución meloide de Martelli). II. La tendencia familiar, existente en cuatro casos. III. Las alteraciones gastrointestinales y hepáticas, positivas en cuatro casos.

*Coadyuvantes:* I. Exceso de trabajo (2 observaciones). II. Embarazo y puerperio (3 casos).

*Eficientes:* La sífilis (8 casos), tuberculosis (2 casos), paludismo (4 casos), parásitos intestinales (un caso de botriocéfalo), cáncer (2 casos).

Los datos experimentales parecen confirmar estos resultados. La inyección de benzol y de selenito sódico en dosis moderada, que otros animales sufrieron sin inconveniente, produjo en dos perros anemia de tipo pernicioso. En la autopsia se observó en uno de ellos una marcada hipoplasia intestinal; en el otro se trataba de una perra embarazada. La clínica y la experimentación demuestran, pues, que la anemia perniciosa débese a causas comunes toxiinfecciosas, que recaen sobre individuos con órganos hematopoyéticos especialmente dispuestos, y con el concurso de causas coadyuvantes.

Este criterio es quizá, de momento, demasiado esquemático. De todos modos, yo también creo que *la etiología de la anemia perniciosa es múltiple, aunque esta multiplicidad de causas no es muy extensa; y que estos momentos causales o agentes patógenos dan lugar a un síndrome pernicioso tan sólo cuando actúan, por un mecanismo patogenético único y común, en un organismo predispuesto desde el punto de vista hematopoyético y endocrino.*

PAPPENHEIM, en su interesantísimo trabajo póstumo, cuyas conclusiones referiremos y comentaremos más adelante, insiste en la posibilidad de desarrollo de un síndrome pernicioso progresivo *tardío* por infección sífilítica.

CASTEX habla de una anemia perniciosa debida a heredo-sífilis. Esta última posibilidad merece atento estudio y com-

probación, difíciles de establecer mientras no se disponga de medios más eficaces para conocer la historia de la patología familiar y mientras los pediatras no acompañen a los niños hasta los linderos de la adolescencia con cuidadosas observaciones.

PISSAVY ha referido recientemente un caso de anemia perniciosa progresiva sobrevenido en el curso de una tuberculosis ganglionar, mesentérica y traqueobronquial (1), con ictericia hematógena. LAEDERICH, en la misma sesión de la *Soc., méd. des Hôp.*, de París, expuso un caso de síndrome pernicioso aplástico con tubérculos microscópicos del bazo y de la medula ósea femoral y costal.

**Patogenia.**—De un modo esquemático podríamos reducir a tres las teorías elaboradas para explicar la patogenia de la enfermedad de Biermer:

1.º Teoría mielógena y mielopática, según la cual las causas anemizantes actúan directa y primitivamente sobre el tejido mieloide, desviando la función eritroblástica y, en cierto modo, reproduciendo condiciones bioquímicas propias de los tejidos embrionarios; de aquí la formación de los megaloblastos (EHRlich y sus discípulos). Otros admiten que el plasma intersticial del tejido mieloide contiene hormonas o fermentos peculiares debidos a una actividad endocrina de la medula ósea *in toto* (DONZELLO), o bien de algunos de sus elementos celulares, y que la alteración o modificación de esta secreción interna constituye un estímulo anormal que determina la actividad atípica de la serie eritroblástica.

2.º Una teoría hematógena, sostenida hace tiempo por PAPPENHEIM, que afirma que los materiales tóxicos anemizantes actúan directamente sobre los glóbulos de la sangre de la circulación general, determinando rápidos fenómenos destructivos por la presencia de sustancias hemolíticas en el plasma o por la actuación del poder eritrolítico de la pulpa espléni-

---

(1) *Soc. méd. Hôp.*, 11 junio 1920.

ca, y secundariamente alterando también el tejido mieloide.

3.º Una teoría mixta (hematomielopática), según la cual los materiales tóxicos anemizantes actuarían al mismo tiempo sobre los hematies de la sangre circulante y sobre el tejido eritroblástico de la medula ósea. En realidad, PAPPENHEIM, como veremos más adelante, adopta en sus últimos trabajos este punto de vista.

No cabe duda que en la anemia perniciosa progresiva existe una exagerada destrucción de glóbulos rojos, de la cual, como dice BANTI, son testigos la *urobilinuria* y la *siderosis* de los órganos, producida por una exageración de la acción eritrocitolítica normal del bazo. Alguien ha pensado en un agente protozoárico o bacteriano, directamente eritrolítico (KLEBS, PETRONE, FRANKENHAUSER, LEFAS); pero esta hipótesis no ha encontrado una base sólida. HUNTER y otros atribuyen el proceso destructivo hemolítico a una absorción lenta y persistente de toxinas del tubo digestivo; GRAWITZ también se inclina a una patogenia autotóxica y hematógena. Es difícil determinar hasta qué punto los efectos hemolíticos dependen de una verdadera acción de los virus, venenos, etc., o bien de una previa fragilidad de los glóbulos rojos formados en una medula ósea hipoplástica. Las recientes pesquisas de LITTEN y MICHAELIS (en oposición a las de MARAGLIANO) parecen excluir la presencia de una verdadera hemolisina (autohemolisina) en el plasma de la sangre de los enfermos; es posible, en cambio, que se trate de una alteración en el equilibrio plasmático de los lipoides, que, según BERGER y TSUCHIYA, hallanse en estos enfermos en cantidades muy considerables. Quizá la constitución bioquímica de la pseudomembrana lipóide del estroma globular contribuya a crear una sensibilidad especial para el ataque de materiales hemolíticos ligados con moléculas de lecitina y de coleslerina (SACHS y otros). SCHAUMANN y TALLQVIST han intentado demostrar que en las proglótides del botriocéfalo existen también materiales del tipo lipóide (ácido oleico), que, inyectados en los animales de experimentación,

serían capaces de reproducir un síndrome parecido a la anemia perniciosa progresiva. CECONI (1) ha sometido a una crítica severa estos estudios. Muchas veces la intervención directa del poder eritrolítico del bazo se demuestra palmariamente, aunque se ignora de qué modo el bazo aumenta hasta límites tan perjudiciales su actividad normal (2).

En resumen; podríamos sintéticamente afirmar que la anemia perniciosa progresiva se determina por la acción de materiales tóxicos, en parte hemolíticos, que actúan en organismos morfológicamente predispuestos, bien destruyendo los elementos de la sangre circulante, bien alterando y desviando la actividad de los órganos hematopoyéticos hacia una reacción metaplástica.

Podemos, en efecto, considerar la presencia en círculo de megaloblastos y megalocitos como la expresión de un agotamiento extremo de reservas normales del tejido eritropoyético mieloide en su reacción regenerativa frente a los estímulos tóxicos que constituyen los factores etiológicos (quizá múltiples) de la anemia perniciosa; entonces el tejido mieloide adopta el tipo de regeneración de la época prehepática fetal, caracterizado precisamente por la formación de megaloblastos.

Ahora bien; un último punto de disensión entre los hematólogos consiste en interpretar este tipo de regeneración atípica megaloblástica como expresión genérica de un estado anémico gravísimo, o bien interpretar la reacción megaloblástica como un proceso patológico primitivo o, cuando menos, ligado con una incapacidad definitiva del tejido mieloide para producir una reacción de tipo normal, ortoplástico.

El carácter más saliente de la anemia perniciosa es, en opinión de PAPPENHEIM (3), el ser hiperocrómica; pero este ca-

---

(1) CECONI: *Rivista critica di clin. med.*, Florencia, 1912.

(2) Véase MOFFITT: *Americ. Journ. of the Med. Sc.*, 1914, vol. 148.

(3) PAPPENHEIM (A.): «Unsere derzeitigen Vorstellungen vom Wesen, Ursachen und Zustandekommen der perniziösen Anämie.» (*Folia haematologica*, 1919, XXIII, Fascículo 4, pág. 149.)

rácter no es exclusivo de la misma, pudiendo observarse en la leucanemia, ictericia hemolítica, intoxicación pirodínica, anemia por botriocéfalo, y, por el contrario, faltar durante el período inicial y las remisiones de aquélla.

Las anemias hipercrómicas—añade PAPPENHEIM en su último trabajo—no se diferencian patogénicamente de las hipocrómicas en que éstas sean hemolíticas primarias y las primeras, especialmente la perniciosa, mielopáticas primarias (ENGEL, STERNBERG, POLLITZER, MEYER, BUNTING), o viceversa (TÜRK, ISAAK). Todas las anemias son mielopáticas, y, por lo que se refiere a las toxianemias, son hemo y mielotóxicas. La anemia está producida en el primer momento por la toxemia, pero la insuficiente regeneración secundaria por la intoxicación medular la mantiene.

Se sostenía que la esencia de las anemias hipercrómicas, en oposición a las hipocrómicas, era que la acción del tóxico sobre la médula producía una aberración de la hemopoyesis secundaria, es decir, un retroceso al tipo megaloblástico embrionario. Esta hipótesis, en opinión de PAPPENHEIM, cuyas conclusiones seguimos examinando, no puede sostenerse.

La eritropoyesis megaloblástica sólo tiene el carácter de regeneración secundaria postanémica, y los megaloblastos son, como los normoblastos de las hipocrómicas, pobres en hemoglobina; no siendo tampoco cierto que los megaloblastos sean más lábiles, y, por tanto, que la hemolisis esté aumentada, ni, por el contrario, como sostienen NAEGELI y TÜRK, que sean células paquidérmicas gigantes.

EPPINGER afirma que es la eritrolisis esplénica la causa de la anemia perniciosa, es decir, que las anemias hipercrómicas serían esplenógenas; esto tampoco es admisible en todos los casos, pues, sin duda, en la perniciosa, como en la anemia por intoxicación pirodínica, la hemolisis se verifica por la acción directa del antígeno tóxico sobre la sangre.

Ninguna de las cuatro teorías mencionadas esclarece la diferencia patogénica entre anemias hiper e hipocrómicas. Sólo debe retenerse que las anemias hipercrómicas, tanto la perniciosa como la de la ictericia hemolítica, son simultáneamente hemopáticas primarias, mielotóxicas y esplenopáticas; pero los mismos factores intervienen también en las toxianemias simples, como la producida por la toluidiamina.

Mientras que las anemias hipocrómicas (ortoplásticas) pueden ser tóxicas o atóxicas (posthemorrágicas, etc.), las hipercrómicas

(displásticas) son siempre tóxicas, y el veneno que las produce es de otra clase que el que origina las toxianemias hipocrómicas. En aquéllas, su acción es eritrocaterética, eritroréxica y eritrolítica, con secundaria paquidermia de la superficie de los hematíes y esquistocitosis. Este endurecimiento facilita la hipermaduración de los eritrocitos hiperocrómicos, dificultando la pérdida de hemoglobina; por el contrario, en las anemias tóxicas hipocrómicas trátase de una simple hemolisis con disminución de la hemoglobina en los hematíes persistentes. A los venenos eritroréxicos pertenecen la hidroxilamina, el nitrobenzol, la fenilhidracina (pirodina); a los eritrolíticos, la tolulendiamina y el pirogalol. Sólo los primeros producen *in vivo* la formación de cuerpos de Heinz y esquistocitosis, e *in vitro* forman hematina y metahemoglobina; los últimos producen únicamente hematina. El nitrobenzol es transformado en el organismo en p-aminodofenol (oxifenilamina), siendo probable que venenos de acción análoga desempeñen un papel en todas las anemias hiperocrómicas que presentan alteraciones hemáticas semejantes.

No es acertado designar a las anemias hiperocrómicas con el nombre de primarias, en oposición a las anemias sintomáticas hipocrómicas, puesto que no existen, en realidad, anemias primarias que no reconozcan una causa patogénica anterior; todas son, o secundarias directas, o sintomáticas, y tanto en las hipo como en las hiperocrómicas hay formas secundarias y sintomáticas. Ejemplos de hiperocrómicas sintomáticas son las del cáncer de los huesos, ictericia hemolítica y leucemia, y de hipocrómicas secundarias directas, las producidas por la anquilostomiasis y el pirogalol. A las hiperocrómicas secundarias directas pertenecen, además de la perniciosa, las provocadas por el botriocéfalo y la pirodina; la primera es secundaria criptogenética; las últimas, fanerogenéticas secundarias. *La anemia perniciosa es, pues (PAPPENHEIM), una anemia hiperocrómica directa secundaria criptogenética, de naturaleza hemomielotóxica, producida por venenos hemáticos eritroréxicos, y constituye un cuadro morboso especial (anemia esencial) diferente de las restantes anemias hiper e hipocrómicas secundarias y de las enfermedades con anemia sintomática hipo e hiperocrómica.*

La anemia progresiva que caracteriza la enfermedad de Biermer, es el resultado concomitante de la intoxicación *hemática y medular* por venenos de constitución semejante a los productos de destrucción del nitrobenzol, fenilhidracina e hidroxilamina, suposición también sustentada por HESS y MÜLLER.

A pesar de que la anemia botriocéfálica pueda presentar iguales caracteres que la perniciosa, debe considerársela, según PAPPEN-

HEIM, y así lo hemos sostenido nosotros desde el año 1915, como una enfermedad diferente con distinto pronóstico y tratamiento.

En la intoxicación pirodinica, el veneno activo no es la sustancia introducida, sino los productos que por la acción del organismo se originan en ella, desconociéndose el órgano en que se verifica dicho desdoblamiento. En la anemia botriocéfálica, el tóxico anemianante no existe en el extracto del antígeno parasitario, ni está constituido por los productos (ácidos grasos o lipoides) de él derivados, pues los ácidos grasos *in vitro* son hemolíticos, pero *in vivo* jamás provocan anemias hipocrómicas y menos hiperocrómicas.

Tanto en la anemia perniciosa como en la botriocéfálica, es necesaria de todos modos la existencia de una causa interna; no así en la producida por la pirodina, ya que las dosis para provocarla varían según la especie animal, y necesita ser aumentada para mantener la anemia, por producirse un acostumbramiento de la sangre al tóxico. La pirodina jamás produce verdadera anemia perniciosa, mientras que la anemia botriocéfálica, si bien en casos rarísimos, puede transformarse en perniciosa, persistiendo la enfermedad después de la expulsión del parásito.

Se ha admitido que en la anemia perniciosa sólo existe una causa interna, autointoxicación, mientras que en las anemias por pirodina y botriocéfalo sólo debe tenerse en cuenta la causa externa, la acción del antígeno. Esto no es cierto. En la botriocéfálica existe también una disposición interna, pues los productos del parásito no son venenos hemáticos activos; en la pirodinica son los productos de su desdoblamiento o reducción por el organismo los causantes; en fin, en la perniciosa son necesarios factores patógenos externos que activen el estado latente de la enfermedad.

En el mayor número de los casos, las causas externas de la perniciosa no son conocidas, pero en otros existen, tales son: la *sífilis* tratada o no, la *parasífilis* (tabes), el *embarazo*, el *puerperio* (PAPPENHEIM), a las cuales añadiremos la *emoción*, sobre todo el hondo trastorno del metabolismo, del equilibrio hormonal y de la hematopoyesis que producen las emociones prolongadas, angustiosas y secretas, la depresión psíquica de un callado y hondo sufrimiento.

Todas las diferentes causas exógenas (sífilis, embarazo, alguna vez botriocéfalo), producen, en los casos de especial predisposición, una única enfermedad, la anemia perniciosa. La

variabilidad de las causas exógenas indica que no constituyen el origen de los venenos hemáticos, sino que sólo condicionan la producción del tóxico endógeno propio e independiente de los citados factores. Prueba de ello—dice PAPPENHEIM—es que puede tratarse de sifilíticos con Wassermann negativo, de metasifilis o de puerperas después de expulsión de un feto sano a lo cual podemos añadir el hecho mismo de la influencia de la emoción.

En los casos de anemia perniciosa verdadera en sifilíticos, embarazadas o portadores de botriocéfalo, la enfermedad no se cura por el tratamiento, aborto o expulsión. Esas mismas causas pueden provocar también anemias hiperocrómicas curables por el tratamiento; pero en tales casos la anemia no es sino un simple síntoma de sífilis, embarazo patológico, etc.; son tres diversos procesos en íntima conexión con la causa externa, y que desaparecen con ella. En cambio, en la anemia perniciosa metasifilítica, puerperal o botriocéfálica, esta causa exógena sólo tiene un valor indirecto: la predisposición a la enfermedad es lo esencial.

No es tampoco exacto creer que la criptogenética incurable esté producida sólo por una causa tóxica interna desconocida y su incurabilidad radique en este desconocimiento, y que, en cambio, la anemia botriocéfálica curable sólo esté provocada por la causa externa y su curabilidad sea debida a la posibilidad de eliminarla. En la primera es indudable, no obstante la necesidad de la causa externa, que lo principal es la inclinación de un cierto órgano para la enfermedad; es decir, una cierta diátesis o predisposición; pero también en las anemias curables botriocéfálicas, etc., es necesaria la disposición, aproximándose en su mecanismo más a la verdadera perniciosa que a la anemia por pirodina, diferente también por el comportamiento de los leucocitos.

La curabilidad o incurabilidad depende de que en la anemia perniciosa tiene más valor la disposición interna, y en las otras, las causas externas.

¿Cuál es la diferencia entre una anemia botriocéflica, curable, y la anemia perniciosa por botriocéfalo, incurable, si en ambas los productos del parásito se limitan a excitar la fuente interna del veneno hemático? Debe admitirse que, en la primera, la disfunción del órgano desconocido productor del tóxico es sólo provocada por la causa externa, y su excitación y consiguiente formación del veneno desaparece al desaparecer la causa excitante; mientras que en la segunda la acción patógena externa sobre el órgano produce una alteración funcional permanente, un estado irreparable, que persiste y progresa después de la eliminación de aquélla.

En estos estados morbosos hay, pues, una disposición interna congénita, hereditaria o adquirida, de un cierto órgano, cuya reacción anormal, consistente en la producción de venenos hemáticos, es fácilmente provocada por las causas externas. Desde este punto de vista la anemia perniciosa tiene algo común con las hemodistrofias. Ahora bien: ¿cuál es el órgano que interviene en esta formación de venenos hemáticos y orgánicos, que no son lipoides ni ácidos grasos y que tienen, probablemente, la constitución de hidroxilaminas o amidofenoles? El hecho de que en la perniciosa y en la anemia botriocéflica, no obstante la caquexia, sea abundante el páncreo adiposo conduce a admitir que existe una disfunción de los órganos que regulan el metabolismo de las grasas, o sea, especialmente, de las glándulas endocrinas: hipófisis, tiroides y genitales. De qué modo el aparato endocrino se altera y cuál sea la disfunción, nada se sabe, ni se conoce si se trata de una hiper o hipofunción, de una excitación directa del órgano en cuestión o indirecta por falta de función de otro. Para la obesidad podría tratarse de una paralización del tiroides o genitales, con sucesiva o coordinada alteración de las suprarrenales, que produciría la anemia o, por el contrario, de una primaria modificación de las suprarrenales, causa de la anemia acompañada de adiposis por la alteración del tiroides y genitales.

Conviene apuntar aquí que la inmensa mayoría de los casos de anemia perniciosa sobrevienen alrededor de la edad crítica o en los años inmediatos al desequilibrio endocrino ocasionado por la involución de la actividad de las glándulas sexuales.

Por la disfunción endocrina, completada por las causas exógenas, tóxicas o no, que originan los venenos autógenos, hemáticos y orgánicos, sobreviene en este proceso un trastorno del metabolismo, que es en parte consecuencia funcional de la anemia y simultáneamente existe una degeneración grasienta de los órganos, producida directamente por la acción del veneno sobre los parénquimas.

Este trastorno falta en las restantes anemias hipercrómicas (afecciones medulares, ictericia hemolítica, etc.); en que se conservan al parecer inalterados los órganos que presiden el metabolismo graso. La esplenectomía no modifica el carácter hipercrómico de la anemia perniciosa, lo cual demuestra que la causa tóxica es independiente del bazo y de su influjo sobre la sangre (1).

En ciertas avitaminosis se presentan alteraciones hemáticas semejantes a las de la anemia perniciosa. En estos casos, la intoxicación está originada por los productos de destrucción tóxicos de las sustancias propias del organismo por la insuficiente alimentación. En las diátesis se trata, por el contrario, de una acumulación de las sustancias exógenas que son imperfectamente quemadas por causa de la debilidad funcional. La anemia perniciosa no debe considerarse como una avitaminosis por una defectuosa asimilación y destrucción de las grasas; en tal proceso, al lado de la formación de venenos hemáticos existe una debilidad de los órganos reguladores del metabolismo de las grasas. La hipótesis de que la perniciosa

---

(1) Estas ideas de PAPPENHEIM, expuestas en detalle en su trabajo póstumo ya citado, hallanse ampliamente resumidas en la referencia bibliográfica publicada por F. JIMÉNEZ DE ASUA en *Arch. de Cardiol. y Hematol.*, 1920, págs. 329-334, de la cual reproducimos aquí algunos párrafos de especial interés.

se deba a una defectuosa combustión de las grasas por debilidad de los órganos reguladores (tiroides, hipófisis, genitales), con consiguiente intoxicación por los productos de la imperfecta descomposición de la grasa exógena, aunque no hay ningún fundamento para admitirla, no parece del todo rechazable en opinión de PAPPENHEIM. En todo caso, la enfermedad no se cura por la administración de grasas, ni especialmente de co-lesterina.

En fin, ya queda dicho que la alteración del metabolismo graso es un proceso coordinado y aun quizá subordinado a la intoxicación hemática por concomitante lesión de una glándula endocrina especial o un grupo endocrino; y que los venenos anemiantes hipercrómicos no se derivan de la grasa, pues no se conoce ningún lipoide hemolítico cuya introducción en el organismo produzca la hiperchromia, siendo más probable que su constitución sea semejante a la hidroxil-amina.

FERRATA, en cambio, sostiene que la anemia perniciosa no debe considerarse como unidad nosológica, sino como un grupo de hemopatías graves, de tipo pernicioso, idénticas en los síntomas esenciales clínicos, hematológicos, anatomopatológicos, diferentes en su factor etiológico, curables o no, según que su etiología sea conocida, o sea criptogenética; más fácilmente curables, como puede comprenderse, en el primer caso; debiendo rechazarse, por tanto, el carácter de *progresividad*, considerado como esencial por algunos autores.

Como ya demostró EHRLICH, se observan en la sangre y medula ósea de estos enfermos megaloblastos y megalocitos idénticos a los primitivos eritroblastos y eritrocitos del período prehepático de la fase embrionaria, y puesto que las investigaciones de NAEGELI, MEYER, FERRATA, etc., demostraron que la hiperchromia que caracteriza la anemia perniciosa se observa igualmente en la sangre embrionaria, resulta que el aumento del valor globular no debe considerarse como un proceso degenerativo desligado de la macrocitosia (PAPPENHEIM), sino

que se trata en este proceso morboso, así desde el punto de vista histogénico como desde el punto de vista bioquímico, de un retorno al tipo de maduración eritroblástica embrionaria. EHRLICH sostenía que la anemia perniciosa era una enfermedad primitiva de la medula ósea; pero ya LAZARUS y NAEGELI la consideraron como una anemia hemo y mielotóxica con retorno de la eritropoyesis al tipo embrionario, sosteniendo que la hipercromía y macrocitosiis no son debidas a la hemolisis, sino originadas por el estímulo directo de la toxina sobre la medula ósea.

Para FERRATA es inaceptable que la megaloblastosis y megalocitosiis puedan explicarse ni siquiera como consecuencia de una grave alteración mieloide, ya que por tejido mieloide debe entenderse un parénquima de funciones granulocitógenas y normoeritroblásticas, no encontrándose jamás en él megaloblastos (FOA y MICHELI). Los megalocitos y megaloblastos (eritroblastos y eritrocitos primitivos, según la designación de FERRATA) son los primeros elementos de la sangre que se diferencian, en el área vascular primitiva, de los hemohistioblastos o células embrionarias mesenquimatosas indiferenciadas y que desaparecen al comenzar la función hemopoyética del hígado. Existe, pues, sí, un retorno a la hemopoyesis embrionaria, como sostiene NAEGELI; pero la esencia del proceso no debe verse en la alteración medular, pues tales elementos no pertenecen, como se ha advertido, a dicho tejido. Llégase así a la conclusión de que la anemia perniciosa es, por su patogenia, *extramieloide*, o, mejor dicho, *premieloide*, ya que no ataca al tejido mieloide, sino al tejido hemohistioblástico.

Por otra parte, las investigaciones anatómicas demuestran que no sólo en la medula, sino también en el bazo e hígado, se encuentran nidos megaloblásticos, lo cual indica que se trata de una enfermedad sistemática del tejido hemopoyético. Los agentes tóxicos o toxiinfecciosos conocidos o ignorados, obrando primitivamente sobre los hemohistioblastos plasma-

tocitoides, paralizan en parte su evolución leucopoyética (leucopenia), su función normoeritropoyética (normooligoemia), e impidiendo su evolución hemocitoblástica, la orientan, como ocurre en la primera fase embrionaria, hacia la formación de eritroblastos primitivos o megaloblastos.

Existe, pues, una cierta afinidad entre leucemia y anemia perniciosa; ambas son sistemáticas, y en ambas la célula hemohistioblástica participa del proceso, madurando hacia los granulocitos en la primera y hacia los eritroblastos primitivos en la segunda; pero en la leucemia también el hemocitoblasto parenquimatoso produce leucocitos, mientras que en la anemia de tipo pernicioso hay una hipofunción general leucoblástica y normoblástica, y de aquí que exista *leucopenia*.

La anemia de tipo pernicioso es, por tanto, según FERRATA, en su esencia patogénica, el exponente de una orientación hemohistioblástica prehemocitoblástica o premieloide; en otros términos, de una derivación directa de los megaloblastos o primitivos eritroblastos desde los hemohistioblastos clasmaticitoides (1).

ASHBY, en un trabajo reciente (2) muy interesante y bien documentado, demuestra que no existe un veneno hemolítico determinante de la anemia en la enfermedad de Biermer, sin que se pueda afirmar que intervenga como factor decisivo la destrucción globular con intensidad anormal.

Recientemente, VAN THIENEN ha emprendido el estudio de la catalasa hemática (fermento que desdobra el agua oxigenada en agua y oxígeno) mediante el método de JOLLES y OPPENHEIM. Estos investigadores señalan con el nombre de cifra media de catalasas los gramos de  $H_2O_2$  que descompone 1 c. c. de sangre cuando se mezclan en la proporción de 30 c. c. de solución al 1 por 100 de la primera y 50 c. c. de la dilución en solución fisiológica al 1 por 1000 de la segunda. JOLLES y OPPENHEIM en el cáncer, tuberculosis, nefritis, etcé-

---

(1) FERRATA (A.): «Sulla patogenesi e sulla essenza delle anemie a tipo pernicioso.» (*Haematologica*, 1920, I, fasc. 1.º, pág. 48.)

(2) W. ASHBY: «Blood destruction in pernicious Anemia.» (*The Journ. of Exper. Medic.*, agosto 1921.)

tera, han encontrado disminuida esta cifra y han atribuido la disminución al proceso morboso, sin considerar que tales enfermedades producen anemia y que ésta podría ser la causa de la disminución de la cifra. Para resolver este problema, propone VAN THIENEN la determinación del índice catalásico, que se obtiene dividiendo la cifra de catalasas por el número de millones de hematíes. Si la disminución de la cifra de catalasas (normal media 27,50) estuviese condicionada por la disminución de los hematíes, el índice catalásico no variaría (normal media 6,14), y así ocurre en las anemias por cáncer, tuberculosis, hemorragias, leucemia y otros procesos. Sólo en la anemia perniciosa (17 casos), y por causas que no pueden esclarecerse, el índice catalásico es muy superior al normal (cifra mínima, 9,2; cifra máxima, 17,6); pudiendo estimarse este signo como característico de la anemia perniciosa, constituyendo una prueba más de que dicho proceso debe considerarse como una enfermedad *sui generis* (1).

**Anatomía patológica.**—Si se excluyen, como parece justo, de la clásica enfermedad de Biermer las anemias perniciosas o pseudoperniciosas debidas a lesiones viscerales (neoplasias, parásitos, etc.), queda un hecho fundamental, característico de la anemia criptogenética: la falta de lesiones de los parénquimas capaces de explicar la marcha maligna de la enfermedad.

Sólo los órganos hematopoyéticos ofrecen datos peculiares histopatológicos. La *medula ósea* hállase casi siempre en estado de actividad fetal; es una medula roja, en toda la extensión de las diáfisis óseas, siempre con actividad metaplástica; sólo en casos raros se encuentra una medula aplástica; y, por tanto, amarilla, y aún más, en degeneración gelatinosa o mucóide, en toda la extensión de la diáfisis y de las epifisis óseas. En la *medula metaplástica*, el estroma conectivo intersticial aparece muchas veces hipertrófico, espesado. Existen gran número de megaloblastos y macrocitos hipercrómicos. El contenido en hierro es considerable. La transformación megaloblástica no ataca sistemáticamente la totalidad de la medula

---

(1) VAN THIENEN (G. J.): «Uber die perniziöse Anämie als eine selbständige Krankheit.» (*Deutsche Archiv für klin. Med.*, 1920. CXXXI, fascs. 3.º y 4.º, pág. 113.)

ósea; como observa MARTELLI, se encuentran a veces territorios limitados de la medula con los caracteres de la metaplasia fetal, mientras el resto conserva la primitiva estructura grasienta, o bien revela una limitada hiperplasia ortoplástica. Gran importancia ofrece la proliferación de las células conectivas jóvenes, que a veces constituyen un manguito alrededor de las pequeñas arterias de la medula ósea.

En la *medula aplástica* y aun en las formas hipoplásticas, en las cuales algunos puntos de la medula, por ejemplo, de las costillas o de las vértebras, conservan la estructura hematopoyética normal, se observa de todos modos una progresiva disminución o una completa supresión de la actividad del tejido mieloide, a pesar de los esfuerzos vicariantes de los parénquimas del bazo, de los ganglios linfáticos y del hígado, en el que se encuentran a veces nódulos mieloides.

El *bazo*, en la mayoría de los casos, está más o menos considerablemente aumentado de volumen, casi siempre por la coincidencia de los tres factores siguientes: 1.º, acúmulo de hematies y de desechos globulares, restos de hemoglobina, hierro (*siderosis esplénica*); 2.º, hiperplasia de los elementos linfoides debida al aumento de las actividades eritrolíticas y hemocataréticas, fagocitarias, etc.; 3.º, una verdadera proliferación de elementos mieloides, ya en el sentido ortoplástico, ya, raramente, en el sentido metaplástico. A veces, en cambio (BANTI), el bazo es pequeño, retraído, pobre en materiales celulares, con estroma conectivo muy espesado.

En los ganglios linfáticos se observan a veces alteraciones análogas a las del bazo. MARTELLI ha descrito fenómenos muy acentuados de fagocitosis con gran cantidad de macrófagos en los senos linfáticos muy dilatados. EICHHORST ha visto los ganglios mesentéricos infartados con los caracteres de la hiperplasia sencilla. *Hígado* grande, con degeneración grasienta a veces; con mayor frecuencia de color rojo parduzco oscuro por los acúmulos de hierro; en algunos casos se encuentran en el parénquima hepático nódulos mieloides metaplásticos.

En los órganos hasta ahora citados (bazo, medula ósea, glándulas linfáticas, hígado, etc.), la *siderosis* debida al acúmulo de los materiales de hierro *es una de las alteraciones constantes y características de la anemia perniciosa progresiva* (BANTI, QUINQUE, STOCKMAN, STÜHLEN); mientras en 100 gramos de parénquima hepático normal, seco, se hallan, por lo general, 70 a 90 miligramos de hierro, en la anemia perniciosa sube a 140, 250 y hasta un gramo o más.

*Aparato digestivo.*—Muchos observadores han encontrado lesiones graves de los órganos digestivos, y algunos insisten todavía en atribuir a estas alteraciones el origen de la enfermedad. SAHLI, por ejemplo, cree que la aquilia gástrica determina indirectamente todo el síndrome pernicioso. Es frecuente, en efecto, una atrofia de la mucosa gástrica o de la mucosa intestinal *in toto* (MARTIUS), o bien una atrofia glandular con hiperplasia del conectivo intersticial (*atrofia gastrointestinal progresiva* de JURGENS o *anadenia* de EWALD). Se hallan a veces degeneración grasienta de los epitelios glandulares y hemorragias de la mucosa gastroentérica; finalmente, degeneraciones progresivas de los nervios motores y de los plexos de AUERBACH y MEINERT. A veces se encuentran ulceraciones intestinales. El páncreas puede ser hipertrófico, con hemorragias intersticiales y con degeneración grasienta del epitelio glandular, aunque suelen permanecer íntegros los islotes de LANGHERANS.

*Riñones.*—Las lesiones renales son tardías, salvo algunos casos de lentos procesos escleróticos (atrofia, degeneraciones grasientas, siderosis).

*Aparato circulatorio.*—Las lesiones del miocardio son muy importantes; aparece pálido, con infiltraciones grasientas irregulares, principalmente de los músculos papilares del ventrículo izquierdo. Ligera hipertrofia cardíaca. Hipoplasia aórtica en algunos casos; en otros muchos se encuentran signos de endo y periarteritis que a veces se descubren también al examen radioscópico de los enfermos.

*Aparato respiratorio.*—Como las autopsias se refieren casi siempre a casos muy avanzados de la enfermedad, se aprecian ya las lesiones correlativas a los esfuerzos compensadores de la deficiencia del campo globular (dispnea, etc.): pequeñas lesiones hemorrágicas, edema pulmonar, etc.

*Sistema nervioso.*—Son casi constantes las hemorragias meníngeas, y aun de la substancia nerviosa cerebral y espinal. Se observan degeneraciones celulares en los ganglios semilunares del simpático abdominal.

Interesantes aportaciones a la histopatología de la anemia perniciosa se deben a ELLERMANN, que recientemente, empleando métodos adecuados de coloración de los cortes, ha puesto de relieve la existencia, al parecer constante, de una metaplasia mioide atípica, megaloblástica, en el hígado, en el bazo y en los mismos ganglios linfáticos. En la medula ósea, como también en estos territorios metaplásticos extramedulares, predomina una célula de tipo linfoeritroblástico, que ELLERMANN llama *eritrogonio*, formadora de megaloblastos. Estos linfoeritroblastos (eritrogonios) poseen una forma particular de mitosis, idéntica a la de los megaloblastos, pero diferente de la de los mielocitos. Los mielocitos de la medula ósea en la anemia perniciosa derivan de otros mielocitos y de mieloblastos, conservando sus granulaciones durante la mitosis y no juegan ningún papel en la histopatogenia de la anemia perniciosa (1). En más extensa Memoria, ELLERMANN describe minuciosamente (2) los caracteres citológicos de estos elementos productores de megaloblastos, dispuestos a veces en grandes hileras compactas en la medula, en el bazo y en el hígado, y comprueba las interesantes observaciones de HANSEMANN, sobre la diferencia del ángulo polar en la fase de placa ecuatorial de las mitosis, entre uno y otro tipo de células. Este ángulo es sensiblemente el mismo en los megaloblastos y en estas gruesas células linfoides (promegaloblastos), y precisamente corresponde en término medio a  $20^{\circ}$ ; mientras en las mitosis de los mieloblastos y mielocitos trátase siempre de un ángulo mucho mayor (aproximadamente  $70^{\circ}$ ). La placa ecuatorial es también más fina y menos recia en los megaloblastos y promegaloblastos que en los mielocitos.

(1) ELLERMANN (V.): «Sur l'érythropoïèse dans l'anémie pernicieuse» (*C. R. de la Société de Biologie*, 1920, núm. 10, pág. 318.)

(2) *Virchow's Arch. f. Path. Anat.*, sept. 1920.

En resumen: las lesiones anatomopatológicas características se reducen: 1.º, a la transformación metaplástica, megalo-blástica, de la médula ósea (raras veces aplástica); 2.º, a la neoformación de nódulos metaplásticos en los parénquimas esplénico y hepático, y probablemente en todo el conectivo hemohistioblástico; 3.º, a la hipertrofia esplénica moderada; 4.º, a la siderosis hepática, esplénica y medular; 5.º, a la típica degeneración grasienta del miocardio; 6.º, a las lesiones hemáticas que luego estudiaremos (véase *Hematología*).

**Síntomas y marcha clínica.**—Los comienzos de la enfermedad no ofrecen caracteres peculiares; es más, como nota MORAWITZ, los síntomas subjetivos de que se quejan los enfermos suelen ser muy limitados durante todo el curso de la enfermedad. *Cansancio*, *abatimiento progresivo*, a veces *sudores profusos*, *ligera dispnea*, que luego se acentúa progresivamente, *cardiopalmo*, *palidez* muy pronunciada, *ligero estado edematoso*, constituyen el síndrome del primer período.

Resalta entre todos estos síntomas uno que a veces (LAZARUS, EICHHORST) permite dirigir el pensamiento hacia un diagnóstico de anemia perniciosa progresiva, antes de apelar a la investigación hematológica: la *palidez extremada*, con tonos amarillentos o parduzcos (pseudoaddisonianos) de la piel, *sin relación con el peso* o el adelgazamiento de los enfermos. Muchas veces los enfermos no adelgazan hasta las últimas semanas, y aun engordan, adquiriendo un aspecto fofo. Las mucosas visibles presentan apenas un leve tinte rosado. El pelo cae rápidamente, y además suele presentarse como desecado, roto; estas alteraciones, como advierte EICHHORST, pueden ser acompañadas por lesiones generales del tejido córneo (uñas, epidermis, etc.). Es también muy característica la *infiltración edematosa generalizada* del pániculo adiposo subcutáneo, que suele ser más acentuada en la cara (cara bultuosa), en las manos y a veces, durante los primeros períodos de la enfermedad, es mudable, varía de intensidad y de localización; luego más tarde se hace estable; di-

fusa, y acompañada por la palidez cadavérica da un aspecto característico al enfermo.

Se presentan, por fin, pequeñas *lesiones hemorrágicas cutáneas y mucosas*; principalmente equimosis, manchas y petequias en las extremidades inferiores, en la piel del abdomen, en los brazos. HABERMANN describió un caso de hemorragia del laberinto, precedida y acompañada por vértigo, sordera, cefalalgia. A veces se presentan también hemorragias intestinales, nunca de gran consideración; pero repetidas con gran insistencia. A veces (como en un caso nuestro) estas hemorragias sólo son apreciables por los medios químicos.

En raros casos, el aspecto céreo de la piel se modifica y adquiere verdadero tinte icterico. BERNARDI ha descrito recientemente un caso de ictericia marcadísima y con gran cantidad de pigmentos biliares en la orina, sin acolia en las heces, sobrevinida un mes antes de la muerte en un pernicioso (1). El caso es importante, por haber sido practicada la autopsia, que demostró, además de las lesiones esplénicas y mieloides, un hígado grande, con degeneración grasienta acentuada, aunque con vías biliares completamente libres. Al examen histológico, en el hígado apreciábase un cierto grado de cirrosis periportal y biliar, y sobre todo lesiones celulares importantes, pigmento hemático en gran cantidad, en bloques. Este caso es en extremo semejante a otros dos, descritos por CHAUFFARD y LOEDERICH el primero, por COURTOIS-SUFFIT y FERRAND el segundo. Según BERNARDI, la lesión hepática es primaria; la degeneración parenquimatosa estaría ligada con la marcha de la anemia perniciosa en sus primeros tiempos.

STERN (1914) y otros insisten en atribuir gran importancia diagnóstica al *aspecto especial, escoriado, seco y como agrietado, de la lengua, del paladar y del fondo de la boca*. Ya SCHAUMANN, ZABEL y otros (2), habían puesto de relieve

(1) *La Riforma Medica*, t. XXXV, núm. 34, 23 agosto 1910.

(2) H. STERN: *Deut. med. Woch.*, 1914, núm. 30.—O. SCHAUMANN: *Ibidem*, 1912, núm. 26.—E. ZABEL: *Klin. therap. Woch.*, 1913, pág. 18.

este síntoma. No creemos, sin embargo, que pueda considerarse como característico.

La *temperatura* es en *extremo variable*. Los casos que se desenvuelven casi totalmente sin *movimiento febril* van siendo de día en día más escasos; una observación cuidadosa permite, en efecto, sorprender muchas veces períodos febriles de mediana intensidad, a veces verdaderos accesos con 38,5, a 40° y más.

Esta fiebre puede ser atribuida: bien al proceso de absorción de materiales procedentes de la citolisis y autolisis intensa de los elementos hemáticos por la acción eritrolítica del bazo; bien a la presencia en los estromas globulares de sustancias albuminoideas o de moléculas de hemoglobina anormales, capaces (MORAWITZ) de ejercer directa o indirectamente una acción pirógena; bien a productos tóxicos formados en un intestino cuya capacidad de elaboración de los fermentos digestivos es muy inferior al normal (generalmente hay hipoclorhidria muy acentuada); bien, finalmente, a infecciones secundarias que con relativa facilidad se establecen, sobre todo por la vía digestiva, o que producen pequeños estados septicémicos, no alarmantes, pero capaces, a veces, de determinar lesiones de endocarditis.

Adquieren gran importancia, en un período algo más avanzado de la enfermedad, los síntomas a cargo del aparato circulatorio, del respiratorio y del digestivo, así como del sistema nervioso. La mayor parte de los *trastornos circulatorios*, durante los primeros meses, o cuando menos algunas semanas, son puramente funcionales: se deben al estado anémico progresivo de la sangre, esencialmente a la hipoglobulia intensa, con la cual no se halla en relación el estado de las paredes vasculares y del corazón. Hay, pues, *ruidos sistólicos*, ruidos transmitidos de los grandes vasos, *pulso dicroto*, *pulso venoso*, *cardiopalmo*; a veces *fenómenos anginosos*; *pulso aórtico* (aorta abdominal), extremadamente pronunciado. Más tarde se establecen verdaderas *lesiones degenerativas* (véase

anatomía patológica) de las paredes de los gruesos vasos, y particularmente una *miocarditis* por infiltración adiposa que da lugar a *bradicardias* intermitentes y otros síntomas.

El *aparato respiratorio* se resiente sólo tardíamente de las alteraciones cardíacas y de las lesiones hemáticas. Las primeras dan lugar a un ligero *edema pulmonar*, pocas veces acentuado, en algunos casos acompañado por fenómenos de congestión pasiva de las bases y leves procesos catarrales de bronquios; las segundas, y entre ellas principalmente la hipoglobulia, determinan una progresiva *dispnea* de compensación, por la necesidad de suplir a las deficiencias del campo globular; *dispnea* que en las últimas semanas de la enfermedad puede alcanzar grados en extremo acentuados (50-60 inspiraciones por minuto). A veces se presentan verdaderos *accesos de asma*.

El *aparato digestivo* participa en cambio precozmente al conjunto del síndrome de la grave anemia perniciosa. Hay constantemente una *hipoclorhidria* que a veces alcanza límites extremos (*anaclorhidria*), acompañada, naturalmente, por *fermentaciones anormales* gastroentéricas, presencia de ácidos orgánicos (ácido láctico, etc.), y el conjunto de síntomas subjetivos que suelen acompañar a estos estados, principalmente *anorexia*, *tendencia al vómito*, *náusea*, disgusto ante ciertos alimentos, dolorimiento gástrico sin relación con las comidas, *aliento fétido*, gran sed, etc. Con frecuencia hay *sialorrea* (MÜLLER). *Descargas diarreicas* se alternan por lo general con periodos de estreñimiento, sobre todo en los primeros periodos de la enfermedad; más tarde se establece una ligera *diarrea* debida quizá al estado de hidremia, y en parte a alteraciones biliares. El *hígado* y el *bazo* suelen ser algo grandes, congestionados, a veces, como se ha dicho, claramente hipertróficos.

La *orina* presenta alteraciones dignas de relieve. Por lo general hay intensa *indicanuria* (en relación con los procesos de desintegración celular y con las fermentaciones gastroin-

testinales, que producen indol y escatol); se encuentran *albumosas* y *peptonas* (en relación igualmente con los procesos de autólisis celulares), y también, aunque sin gran constancia, *albúmina*. A veces hay *leucina* y *tirosina*. En el sedimento se aprecia, por lo general, signos de leves lesiones catarrales o irritativas; casi nunca verdaderos fenómenos inflamatorios y raras veces procesos degenerativos de parénquima renal (en algunos casos, aun sin verdadera albúmina, sólo con indicios de albumosas y peptonas, se ven cilindros hialinos y mucosos, y aun algunos moldes con restos de hematíes y leucocitos). Por lo general hay ligera *poliuria*, y la *densidad es inferior a la normal*. La *urea*, especialmente los materiales nitrogenados completamente oxidados, suelen estar disminuídos, y, por tanto, *el coeficiente de oxidación es muy inferior al normal*. También los *coeficientes de oxidación del azufre y de actividad hepática* suelen hallarse considerablemente disminuídos. A veces (muy raramente), se observan crisis de ligera *hemoglobinuria*.

El *sistema nervioso* participa en gran medida del proceso morboso. Aparte los signos generales de *apatía*, *abulia*, *depresión psíquica*, accesos de *melancolía*, a veces *crisis de delirio*, *amnesia*, *ataques maniacos*, *incoordinación de las ideas*, *modificaciones profundas de los estados afectivos*, etcétera, se presentan con frecuencia lesiones de la sensibilidad o de la motilidad que no dependen sólo de fenómenos degenerativos lentos debidos a la falta de nutrición de campos celulares del sistema nervioso central, sino además de extravasaciones y hemorragias producidas por alteraciones de las paredes vasculares; así hay *paresias*, a veces *fenómenos espásticos*, *paramioclonos*, verdaderos *ataques hemipléjicos*, etcétera; y por otra parte lesiones de los sentidos, principalmente *sorderas*, a veces completas; *amaurosis*, *hemorragias retinianas* y *alteraciones de la sensibilidad periférica* (LICH-  
THEIM y MINNICH).

En los últimos períodos de la enfermedad, los enfermos

cansados y dispneicos, caen en una *profunda apatía*, muy semejante a la que es propia de los enfermos de tripanosomiasis (enfermedad del sueño), que les hace permanecer horas y horas en posturas incómodas y aun dolorosas; a veces el *insomnio* persistente constituye un nuevo motivo de inquietud y desasosiego.

**Curso.**—La enfermedad *suele durar unos cuantos meses*. Hay casos rápidos, de marcha aguda, que duran apenas unas cuantas semanas (cuatro, en un caso de NAEGELI). Sin embargo, en la mayoría de los casos se aprecian remisiones, periodos de relativo bienestar subjetivo, de momentánea potencialidad regenerativa de la medula ósea, ya espontánea, ya por la acción de tratamientos adecuados; luego la marcha fatal de la enfermedad adquiere nuevo empuje, y los enfermos mueren al cabo de *tres, cuatro, seis, ocho meses, un año*.

Raras veces la enfermedad dura más tiempo, aunque se citan casos de algunos años de duración. En un caso de HIRSCHFELD, con algunas dudas en su historia, apareció una recidiva mortal al cabo de trece años; es éste quizá el caso de más larga duración. Otros casos interesantes son los de PAECHTER (1) (muerte a los seis años de enfermedad), de MALTHE (diez años), de SYLLABA (ocho años). En la Monografía de MÜLLER, entre 62 enfermos ninguno supera los dos-tres años. Yo me inclino a creer que, en realidad, la marcha total del proceso morboso es mucho más larga de lo que comúnmente se cree, puesto que al periodo de las alteraciones subjetivas y objetivas, incluso hemáticas declaradas, precede un largo periodo prodrómico, durante el cual se fraguan o preparan las desviaciones de la actividad del tejido mieloide.

La *muerte* sobreviene, por lo general, tras un periodo terminal de agotamiento que dura varios días. En muchos enfermos se acentúan extraordinariamente los trastornos del sistema nervioso. En otros se advierten cambios bruscos de la tempe-

(1) PAECHTER: *Inaug. Dissertat.*, Würzburg, 1894.

ratura: accesos febriles, fiebres de tipo septicémico, o bien, como en un caso de MÜLLER, hipotermia acentuada (26°). Merecen llamar la atención los casos en que la enfermedad en un último periodo se transformó y adquirió un tipo hemático distinto (leucemia mieloide, LITTEN, WALDSTEIN; sarcomatosis ósea, GRAWITZ; linfosarcomatosis de los ganglios mesentéricos, EICHHORST). KLEBS, EICHHORST mismo, MURRI y otros insisten en la frecuencia con que se presentan carcinomas, principalmente del estómago, en enfermos ya declarados de anemia perniciosa progresiva, en los cuales, por tanto, no puede pensarse en una anemia secundaria.

Existen casos en que el trastorno profundo de la hemato-poyesis abarca rápidamente a toda la actividad del tejido mieloide; el proceso anémico pernicioso se transforma entonces en un proceso leucémico. Estos síndromes suelen ser agudos, gravísimos, y primitivamente caracterizados por algún signo específico de la peculiar perniciosidad de la lesión toxihémica (hemolisis, ictericia, caquexia) (1).

He aquí referidos algunos casos personales, en que se aprecian diferentes circunstancias etiológicas y terapéuticas:

Señora de R. (consulta con el Dr. PÉREZ VALDÉS; luego con otros compañeros; junio a septiembre 1920). Síndrome asténico acentuadísimo; dispnea, angustia, calambres, diarreas paroxísticas, etc. Muerte a los seis meses de observación; tratamiento con arsenicales ineficaz, incluso inyecciones endovenosas.

Señora de M., Igualada (Barcelona) (consulta con el Dr. NUNELL, noviembre 1920). Edad crítica, emoción honda reciente, probable infección específica antigua. Tratamiento: inyecciones endovenosas seriadas de neoarsenobenzol, partiendo de dosis mínimas (5 centigramos); inyecciones subcutáneas de lecitina-colesterina; pequeñas dosis de estriquina; pequeñas dosis de adrenalina (adrenoserum). Mejoría notable a los tres meses (enero 1921); largo período de remisión; recaída a los seis meses; muerte dos meses después.

(1) Véase el caso reciente de A. CHAUFFARD y Mlle. BERNARD: «Anémie pernicieuse ictérigène terminée par leucémie myéloïde aigüe.» (*Presse Médicale*, 3 julio 1919, pág. 361.) Hombre de cincuenta y un años, empleado nocturno del Metro; interesantísimos los datos hematológicos (anemia máxima; leucemia terminal aguda).

Señor D. G. P., cincuenta y dos años; padre canceroso (cáncer de estómago). No se logra poner de relieve antecedentes sifilíticos. Wassermann negativo. Emoción honda durante la guerra europea. Fatiga, pérdida de peso, edemas generalizados, anorexia, astenia profunda, accesos melancólicos con llanto. Hematias, 1.525.000; hemoglobina (GOWERS y AUTENRIETH), 52 por 100; V.G. 1,75; leucocitos, 5.800; megaloblastos, etc. Una esplenomegalia bastante acentuada, que fué en aumento desde el tercer mes, aconsejó la röntgenterapia esplénica. La esplenomegalia disminuyó. Pero el síndrome no se modificó mucho. El enfermo, sin embargo, vive todavía (diez y siete meses desde que se estableció el diagnóstico). Sulfarsenol endovenoso, adrenalina, transfusión de sangre dos veces, etc.

Señor D. C. P., de cincuenta y nueve años (Dr. E. DE SALAMANCA). Síndrome hematológico grave. Melancolía, crisis angustiosas, astenia progresiva, de comienzo brusco. Antecedentes específicos dudosos. Inyecciones endovenosas de sulfarsenol; sanatorio (1.300 metros). Mejoría notable a los cuatro meses (3.800.000 hematias) (1921).

**Hematología.**—La sangre es, desde luego, flúida y pálida. GRAWITZ afirma que la *masa total de la sangre* es casi siempre muy inferior a la normal.

G. P. DENNY ha estudiado (1) el volumen de la sangre en la anemia perniciosa con un método personal para la determinación; hizo 19 determinaciones en 10 casos de anemia de Biermer. Encontró disminución acentuada, menos en dos casos. El volumen plasmático permaneció casi normal y la disminución del volumen se debió casi por completo a la pérdida de la masa celular. No hubo, sin embargo, relación apreciable entre la gravedad de la enfermedad y la disminución del volumen total.

Los *hematias se hallan siempre muy disminuidos*; su número suele oscilar entre uno y dos millones por milímetro cúbico; hay casos (NAEGELI, QUINCKE, GRAWITZ, etc.) con 150.000, hasta con 138.000 hematias por milímetro cúbico; nosotros hemos visto uno con 400.000. Cifras tan bajas de hematias se ven muy difícilmente en las anemias sencillas, aunque hay

(1) *Archives of intern. Medicine*, Chicago, XXVII, n.º 1, enero 1921.

excepciones, como ya hemos dicho. Importantísimas son las modificaciones de forma de glóbulos rojos, y particularmente la *anisocitosis marcadisima*, con predominio de los *macroci- tos*, con hallazgo de verdaderos *megalocitos*. Además son numerosos los *normoblastos* (de 1 a 6 por 100 leucocitos), y los *megaloblastos* y *gigantoblastos* (fig. 37).



FIG. 37.

Megaloblasto en división nuclear atípica. (Caso de anemia perníc. progr. Observación personal.)

A veces se encuentran fases de maduración de los eritroblastos (*eritroblastos policromatófilos*). Nosotros hemos encontrado muchas veces verdaderos *hemocitoblastos* (hemoblastos linfoides de PAPPENHEIM), ya señalados por SABRAZÉS y otros. Finalmente, se observan a veces *eritroblastos* y *megaloblastos* con *núcleos deformes*, bilobulados, trilobulados, en plena actividad carioquinética, o en fases distintas de cariorexis típica y atípica. Pueden también encontrarse todas

las fases intermedias desde el normoblasto al normocito, y muchas veces hematies con cuerpos de JOLLY, cuerpos de CABOT, granulaciones basiófilas, etc. Sin embargo, en las formas graves, terminales, no suele encontrarse ninguno de estos signos de regeneración eritroblástica. Es frecuente la *policromatofilia azurófila* del estroma globular de los macrocitos. El hallazgo más importante, ya puesto de relieve por EHRLICH, es el de los *megaloblastos*.

Es el *contenido de hemoglobina* el que importa determinar sobre todo. Siempre se le encuentra disminuído con relación a la cifra normal, pero casi nunca en proporciones tan acentuadas la cifra globular; por tanto, *el valor globular es relativamente elevado*, con gran frecuencia muy superior al normal (anemia hipercrómica).

Debemos recordar aquí ciertas dificultades técnicas en la determinación de la cantidad de hemoglobina, que dependen (cualquiera que sea el método empleado) del error de apreciación debido a las variaciones del color de la hemoglobina contenida en una gran parte de los glóbulos rojos alterados (microcitos y macrocitos), tan comunes en estos anémicos (MORAWITZ, PAPPENHEIM, SABRAZES y otros). Es también posible que las moléculas de hemoglobina de la sangre de la anemia perniciosa estén sujetas fácilmente a fenómenos de reducciones y oxidaciones que igualmente hagan variar el tono de color de las soluciones acuosas empleadas para la medición. Otra causa de error, en la determinación del *valor globular*, consiste en la presencia de un gran número de microcitos, algunos de ellos realmente enanos, restos o fragmentos de glóbulos rojos que en la enumeración con el cuenta-glóbulos suelen olvidarse o deliberadamente no contarse mientras, en realidad, cada uno de estos corpúsculos hemáticos contiene una pequeña cantidad de hemoglobina, la cual, en cambio, se calcula luego, al determinar el contenido de hemoglobina en la unidad de volumen de sangre.

Las *plaquetas* están casi siempre considerablemente dis-

minuidas en número, aunque AUBERTIN sostiene que esto acaece más bien en los casos de anemia aplástica.

Son, por fin, muy importantes las *reacciones leucocitarias*. No se encuentra jamás una verdadera *hiperleucocitosis*; a veces se hallan cifras normales o poco más, 7.000 a 10.000 leucocitos; más raramente entre 10 y 15.000; en la inmensa mayoría de los casos se encuentran cifras inferiores y muchas veces una verdadera *leucopenia* (3.000 y hasta 1.500 leucocitos por milímetro cúbico), principalmente a cargo de los elementos mieloides, permaneciendo en cantidad normal los linfoides.

Las modificaciones de la fórmula leucocitaria adquieren especial relieve cuando en exámenes sucesivos se confirma la progresiva *linfocitosis o mononucleosis relativa* en coincidencia con una leucopenia total; esto indica que mientras se han agotado las actividades leucopoyéticas del tejido mieloides, consérvanse relativamente íntegras las del tejido linfoide. Aun en estos casos, jamás las formas de los mononucleares corresponden a las de los mononucleares de la sangre normal; casi siempre predominan sobre los linfocitos típicos, los linfocitos leucocitoides de PAPPENHEIM, los monocitos, algunos monocitos azurófilos, y finalmente células de irritación de TÜRK, y en raros casos, como ya hemos indicado, formas de verdaderos linfoblastos o leucoblastos. En cambio se encuentran raramente las células de RIEDER. Muchas veces en las formas iniciales de anemia perniciosa progresiva se observa una ligera reacción mieloides (presencia de *mielocitos*, muchos de ellos *eosinófilos*). Pueden hallarse, por fin, promielocitos y mieloblastos.

Las alteraciones hemáticas en la anemia perniciosa son, por lo general, tan típicas, que sólo con el examen de *frottis* teñidos puede establecerse el diagnóstico, aunque esto es bastante difícil durante los periodos de mejoría y remisiones de la enfermedad. En resumen, consisten en:

A) *Megalocitosis, anisocitosis* muy marcada en los casos extremos; pero existe también durante las remisiones. La di-

ferencia de tamaño oscila entre 2,5 y 17  $\mu$ , en los primeros, y entre 3 y 12  $\mu$ , en las últimas. El número de micropoiquilocitos suele ser inversamente proporcional a la cantidad de hemoglobina.

B) *Policromasia y granulaciones basófilas*. Dependen del tratamiento, y son tanto más marcadas cuanto más intensa es la acción del arsénico sobre la medula ósea. Hay que hacer notar que durante los periodos últimos de las remisiones vuelven a descender.

C) *Hematies nucleados y megaloblastos*. En los casos extremos son muy abundantes, y apenas se observan durante las remisiones. No debe olvidarse que existen formas aplásticas de anemia perniciosa en que no existen megaloblastos (1).

En cuanto a los leucocitos, su número es, en opinión de SUZUKI, tanto menor cuanto mayor es la gravedad del caso, especialmente a expensas de los neutrófilos, cuyo núcleo, como ha hecho notar NAEGELI, está más segmentado que de ordinario. Eosinófilos y mastzellen están disminuídos. También en los monocitos ha encontrado NAEGELI alteraciones nucleares, en el sentido de ser más lobulados. SUZUKI distingue cinco tipos cuyas proporciones se alteran diversamente según los periodos de la enfermedad. La cifra absoluta de linfocitos está tanto más disminuída cuanto mayor es la anemia. El número de plaquetas es desde luego inferior al normal, especialmente en los periodos extremos.

La *resistencia globular* está algunas veces muy disminuída (casos de ALEFEYES y otros), y otras casi normal. Ni el plasma ni el suero revelan *propiedades hemolíticas* para los hematies de otro individuo; a veces, sin embargo, encierran *autohemolisinas*. El proceso de *coagulación* puede estar ligeramente retardado, y haber una *deficiencia de retractilidad del coágulo* como en las diátesis hemorrágicas.

---

(1) SUZUKI (Sanpaku): «Die Blutveränderungen in den verschiedenen Stadien der perniziöse Anämie.» (*Folia Haematologica*, XXVI. 1920, Heft 2, pág. 115.)

WIDAL, WEISSENBACH, ROQUE, CHALIER y NOVÉ-JOSSERAND y otros han estudiado el poder hemolítico (autolisinas, isolisinas, heterolisinas) en casos de anemia perniciosa progresiva. Ninguna conclusión aprovechable han dado hasta ahora estas observaciones. WEISSENBACH mismo escribe (1): «No es posible precisar la naturaleza de las relaciones que unen la marcha de la anemia con la presencia, las variaciones y la desaparición de las propiedades hemolíticas del suero. Además, si bien se observa con mayor frecuencia la presencia de hemolisinas en las anemias graves de tipo pernicioso, no se trata, sin embargo, de un carácter constante ni exclusivo: pueden observarse también en anemias leves y aun en organismos no anémicos.»

Se observa con frecuencia, pero no siempre, en la anemia perniciosa progresiva, una fragilidad anormal de los hematíes a la acción hemolítica de los sueros exclusivamente aléxicos (suero equino normal fresco, o suero fresco de cobaya, previamente comprobado para descartar un poder hemolítico general sobre glóbulos humanos de sujeto normal) (WEISSENBACH).

En resumen, los signos hemáticos propios de la anemia perniciosa progresiva son: 1.º, la *hipoglobulia* extraordinariamente acentuada; 2.º, el *aumento del valor globular*; 3.º, la *anisocitosis acentuadísima*, acompañada por *anisocromia*; 4.º, la *presencia de megaloblastos y gigantoblastos* con gran número de *macroцитos*; 5.º, la *leucopenia con linfocitosis relativa* en los periodos avanzados.

NAEGELI insiste recientemente en la posibilidad de establecer un *diagnóstico precoz* de la anemia perniciosa fundándose en los siguientes factores, que enumeramos por orden de importancia: 1.º, disminución del número de granulocitos polinu-

(1) WEISSENBACH, *loc. cit.*, pág. 120.—Véase también WIDAL et WEISSENBACH: «Anémie pernicieuse cryptogénétique avec hémolysinhémie et fragilité globulaire alternantes, etc.» (*Soc. Méd. Hôpitaux Paris*, 25 julio 1913, pág. 250).—ROQUE, CHALIER, etc.: «Anémie pernicieuse et hémossydérose viscérale d'origine hémolysinique.» (*Lyon Médical*, 25 febr. 1912.)

cleares en particular neutrófilos, y presencia de megaloblastos o cuando menos de macrolinfocitos primitivos; 2.º, presencia de pleocariocitos (PITTALUGA), esto es, de granulocitos polinucleares neutrófilos con segmentación anormal múltiple de las lobulaciones nucleares; 3.º, demostración viscosimétrica del aumento de volumen de los glóbulos rojos; 4.º, coloración amarillo-oro, muy intensa, del suero de sangre. Estos caracteres adquieren progresivamente mayor claridad, hasta convertirse en una evidente hiperchromia, una leucopenia acentuada, y presencia de gran cantidad de megalocitos y de megaloblastos.

**Diagnóstico diferencial.**—De un modo sintético, los datos más peculiares del síndrome clínico de la anemia perniciosa progresiva son los siguientes: *palidez acentuadísima*, no en consonancia con el adelgazamiento o la pérdida del peso; *aspecto ligeramente edematoso*, *dispnea progresiva*, *astenia extremada*, *trastornos digestivos* de tipo asténico e hipoclorhídrico, *trastornos circulatorios de tipo miocárdico*, *trastornos del sistema nervioso*, *alteraciones características de la sangre*, principalmente *hipoglobulia progresiva*. Para sentar un diagnóstico seguro, es imprescindible apelar al examen hematológico que es característico, como ya se ha dicho, en un 90 a 98 por 100 de los casos (PAPPENHEIM).

Un diagnóstico diferencial se impone, ante todo, con los *procesos neoplásicos*, principalmente con el carcinoma. No puede negarse que hay casos en que la anemia propia de la caquexia carcinomatosa llega a simular una anemia perniciosa; sin embargo, no se hallarán gigantoblastos ni megaloblastos; predominarán los microcitos y esquizocitos sobre los macrocitos; la disminución del contenido de hemoglobina aparecerá claramente correspondiente a la disminución del número de hematíes, o por lo menos el valor globular será relativamente bajo; se hallarán en proporción crecida las células de RIEDER, con una mononucleosis, de gruesos monocitos, no acompañada por lo general por una leucopenia total sino

por ligera hiperleucocitosis; las reacciones biológicas del poder antitripsico, de ABDERHALDEN y de ELSBERG, añadirán datos de probabilidad al juicio diagnóstico. Naturalmente, hay que tener en cuenta todos los demás elementos de juicio (marcha, herencia, lesiones localizadas, etc.). En segundo lugar, debe tenerse presente la posibilidad de confusión con las *formas aleucémicas de mielosis o linfosis* (véase más adelante), estados hemopáticos que tienen durante algunos períodos muchos puntos de contacto con las anemias graves; pero en ellos hay siempre una reacción más o menos acentuada de ganglios linfáticos (poliadenia), que falta en la anemia perniciosa progresiva. Las dificultades mayores (aunque de muy escaso valor clínico), se encuentran cuando se trata de diferenciar la anemia perniciosa progresiva de las *anemias sépticas* (GERHARDT), de las *anemias hemolíticas* y de las *anemias tóxicas graves*; siempre el examen hematológico será el que resuelva la cuestión. Se habla en los tratados de casos de *cirrosis hepática*, de *aquilia gástrica*, de *endocarditis ulcerosas* y de otras enfermedades generales que pueden exigir a veces un diagnóstico diferencial con la anemia perniciosa progresiva; en realidad, se trata de semejanzas fantásticas.

En los casos de etiología dudosa, en la hipótesis de carcinomas; o, viceversa, cuando tratándose, en realidad, de un carcinoma, por ejemplo de los del tipo laminar del estómago, el clínico se inclina a diagnosticar una anemia perniciosa, puede apelarse a la investigación de la urobilina en las heces y en la orina. Según SALOMÓN y CHARRAS (1), el contenido de urobilina hállase aumentado en las anemias perniciosas, disminuido en cambio en los carcinomas. Este hallazgo ha sido, en efecto, confirmado por todos los observadores más recientes.

**Pronóstico.**—Si se trata de verdadera anemia perniciosa progresiva criptogenética, el pronóstico es gravísimo; tanto más cuanto el diagnóstico suele hacerse, desgraciadamente,

---

(1) *Deutsch. Med. Woch.*, núm. 51, 1917.

en procesos ya muy avanzados. La mayor parte de los casos de anemia perniciosa son, en efecto, tratados durante meses y aun años—sobre todo en las mujeres—como anemias sencillas, astenias, debilidad general por trastornos de la esfera genital, etc. Los casos con etiología—directa o indirecta—*luética*, *puerperal* o *parasitaria*, ofrecen siempre alguna esperanza, ya que no garantiza, de obedecer al tratamiento específico o causal. Personalmente debo añadir que he visto períodos de remisión bastante largos (muchos meses), seguidos, sin embargo, de recaídas, por tratamiento con neosalvarsán (endovenoso) aún sin ningún dato de infección sífilítica. De ningún modo debe el médico renunciar a poner en práctica *todos* los medios terapéuticos, por grave que sea el caso, puesto que muchas veces se logra prolongar considerablemente la vida del enfermo.

**Tratamiento.**—Si se llega a tiempo, esto es, si el diagnóstico es relativamente precoz, el médico no sólo no debe abandonar la lucha, sino que debe emprenderla con la esperanza y la probabilidad de lograr un éxito y devolver, cuando menos temporalmente, la salud al enfermo.

Establézcase ante todo un régimen adecuado al quimismo gástrico de cada enfermo: suspensión del alcohol (salvo en los individuos muy habituados a beberle), abstención de las relaciones sexuales, clima de montaña, tónico, siempre moderado en consideración de la resistencia orgánica del sujeto; eviten-se en absoluto toda excitación psíquica, toda emoción y todo trabajo físico o intelectual, etc.

El empleo persistente de los preparados de *arsénico* proporciona resultados a veces excelentes (CABOT, MÜLLER, NAE-GELI, MORAWITZ), y aun verdaderas curaciones (EICHHORST). Quizá no puedan compararse los resultados que se obtienen con el arsénico en la anemia perniciosa con los efectos del hierro en la clorosis; pero es indiscutible que no podríamos de momento apelar a otro medicamento mejor. Pueden alternarse las gotas de *licor de FOWLER* (xx a xxx gotas diarias), que tal

vez es el preparado preferible, con las inyecciones hipodérmicas de *cacodilato sódico* o con *pildoras asiáticas* de ácido arsenioso o con *arrhenal* (4 ó 5 pildoras de un centígramo). Algunos aconsejan el *arseniato de hierro* o la asociación de preparados de *hierro* al arsénico; creemos que se trata de un error: el empleo del hierro en la anemia perniciosa es peligroso, los enfermos casi nunca lo toleran, y a veces produce en ellos fenómenos de autointoxicación o de intolerancia o de fatiga gastrointestinal, capaces de exacerbar todos los síntomas y de aumentar las reacciones febriles.

Merecen párrafo aparte los *preparados orgánicos de arsénico*. Entre ellos han sido empleados, hace tiempo, el *atoxil*, la *arsacetina* y en algunos casos el *salvarsán*. Personalmente hemos empleado en estos últimos años el *neosalvarsán* de MEISTER LUCIUS, el *silbersalvarsán*, el *novoarsenobenzol* de BILLON y el *sulfarsenol* de PLUCHON. Este último me ha dado los mejores resultados. El *sulfarsenol* es una sal sódica del éter sulfuroso ácido del monometilolaminoarsenofenol. Es muy probable que las modificaciones introducidas en su composición molecular respecto a los compuestos anteriores que tienen como núcleo el grupo benzólico contribuyan también a aminorar el peligro de una acción inhibitoria, y tardiamente eritrolítica, sobre el tejido mieloide, acción característica del benzol y de los grupos afines (tolueno, terpeno) y empleada en terapéutica, como veremos, en las leucemias (acción leucocitolítica). No hemos tenido nunca accidentes inmediatos ni tardíos por el empleo de ninguno de los preparados de arsénico en los casos de anemia perniciosa en que los hemos adoptado. En algunos de ellos el resultado fué de los más lisonjeros: remisiones de un año y más de duración, con elevación considerable de la cifra de hematíes (desde 1.280.000 en un caso a 4.500.000 después de la sexta inyección, de 42 centigr., de *sulfarsenol*). Conviene, como es natural, proceder con gran prudencia en las primeras dosis (5 a 6 centigr. en la primera).

Deben aconsejarse, desde luego, las *aguas minerales arse-*

*nicales*. Se cuentan entre las mejores las de la La Bourboule (Puy de Dôme, Francia), particularmente indicada en los hipopépticos en general, y, por tanto, en el tratamiento de estos anémicos; eficaz, además que por su contenido en arseniato sódico (que oscila entre 0,001 y 0,028 por litro), por su acción tónica sobre la mucosa gástrica; las de Levico, en el Tirol (0,002 ácido arsénico); las de Royat, de La Malou y algunas otras (con pequeñas cantidades de arsénico), en Francia; finalmente, las de Trillo, del manantial de la piscina, que contiene pequeñas cantidades, indudablemente muy eficaces, de arseniato de hierro; las de Buyer de Nava (arseniato sódico); las de Cardó (arseniato cálcico), en España.

Resulta a veces muy eficaz el *suero marino de Quinton* (agua de mar recogida con todas las precauciones debidas, y esterilizada por tindalización sin superar los 65°), en inyecciones masivas hipodérmicas. Sabido es que A. GAUTIER y otros han demostrado hace tiempo que el agua del mar contiene arsénico combinado con la materia orgánica, en modo parecido al del yodo.

Las inyecciones hipodérmicas en los anémicos del tipo pernicioso requieren especiales cuidados, ya por la mayor facilidad de procesos infecciosos, ya por las dificultades de la absorción parentérica en un tejido edematoso, con capilares hidrémicos, y circulación retardada. Conviene hacer inyecciones profundas.

Al propio tiempo se pueden y deben prescribir los amargos, los tónicos, los medicamentos sintomáticos requeridos por cada caso en particular; por ejemplo, en la atonía gástrica:

Pepsina clorhídrica.....	veinticinco centigramos.
Extracto nuez vómica.....	dos »
Hojas de eucaliptus pulverizadas...	veinticinco »

Mézclase para un sello o papel, y así tómense dos al día, en el momento de empezar a comer, durante veinte días.

Metavanadato sódico .....	<i>cinco</i> centigramos.
Metilarseniato sódico .....	<i>seis</i> »
Glicerofosfato sódico .....	10 gramos.
Elixir de Garus.....	300 »

Para tomar dos cucharadas grandes al día.

Los preparados de *estricnina*, empleados con parsimonia, proporcionan buenos resultados, bien por la acción tónica del alcaloide sobre el sistema nervioso, en particular sobre el simpático, bien por la acción indirecta sobre el ritmo respiratorio, que conduce a una mejor absorción del oxígeno en el campo globular. Pueden administrarse con fórmulas sencillas, como:

Sulfato neutro de estricnina. ....	<i>dos</i> centigramos.
Jarabe de corteza de naranjas.....	50 gramos.
Agua destilada.....	150 c. c.

Para tomar dos cucharadas al día; cada cucharada contiene aproximadamente *dos miligramos* de estricnina.

o bien con fórmulas compuestas, asociando la estricnina al fósforo, a los arsenicales, a la kola y la coca: por ejemplo:

Sulfato de estricnina.....	<i>diez</i> centigramos.
Arseniato de sosa .....	<i>quince</i> »
Glicerofosfato de sosa.....	10 gramos.
Extracto fluido de quina.....	20 »
Alcohol de 60°.....	75 »
Glicerina neutra.....	100 »

Para tomar una cucharadita de las de café, dos o tres veces al día (aproximadamente *dos miligramos* de estricnina por cada cucharadita). Esta mixtura conviene, en particular, a los organismos acostumbrados a las bebidas alcohólicas.

También, en los casos de astenia grave:

Sulfato de estricnina.....	<i>un</i> miligramo.
Sulfato de esparteina.....	<i>un</i> centigramo.
Sulfato de quinina .....	<i>diez</i> centigramos.

Para una pildora; y así tómensese *seis al día* (MARTINET).

Por vía hipodérmica puede administrarse igualmente el sulfato neutro de estricnina, asociado con cacodilato sódico, o con glicerofosfatos, disuelto en agua destilada estéril. Existen gran número de preparaciones farmacéuticas que corresponden a estas fórmulas. El *nucleinato sódico* ejerce acción leucopoyética y eritropoyética.

Sin grandes esperanzas, se puede prescribir cualquiera de los preparados de *hemoglobina* del comercio o se pueden practicar inyecciones de *suero equino normal* (10-20 centímetros cúbicos cada dos o tres días); también se puede dar por vía digestiva. El *suero adrenalínico*, y en general la *adrenalina*, bien por vía digestiva (gotas de la solución al milésimo de clorhidrato de adrenalina), bien por vía hipodérmica, mejoran a veces sensiblemente a estos enfermos, si bien estas mejorías suelen ser pasajeras y atañen sólo a ciertos grupos de síntomas (astenia, hipotensión, etc.).

Finalmente, en los casos graves, se puede intentar la *transfusión de sangre*, aunque ya se va perdiendo la confianza en este procedimiento.

HANSEN ha practicado transfusiones masivas de 200-400 centímetros cúbicos de sangre; otros, en cambio, prefieren cantidades pequeñas (WEBER, TIÉCHE, NAEGELI, etc.); y algunos recomiendan como especialmente eficaces las pequeñas dosis subcutáneas de sangre completa, cuya acción dependería de la introducción de sustancias excitadoras de la eritropoyesis medular que la sangre contiene. WAAG relata un caso de anemia perniciosa con 285.000 hematíes, 25 por 100 Hb., anisocitosis megalocítica y poiquilocitosis, que, después de haber fracasado los arsenicales, fué tratado con inyecciones subcutáneas de 5 c. c. de sangre completa, dos semanales. Ya desde las primeras inyecciones se hizo sensible la mejoría clínica y del cuadro hemático, que después de cuatro semanas (nueve inyecciones) era el siguiente: hematíes, 2.600.000; Hb., 55 por 100. Ligera anisocitosis. Pn. neutróf., 60 por 100; Linf., 35 por 100; Eosinóf., 5 por 100. Buen estado general sub-

jetivo, mejor color de la piel, aumento de peso, orina sin urobilina, temperatura normal (1).

Los *preparados opoterápicos* a base de medula ósea: diez a cincuenta centigramos de los extractos secos de medula del comercio; o 50 a 100 gramos de medula fresca (tuétano), pueden auxiliar al tratamiento.

La modificación de la actividad hematopoyética por medio de la *aplicación de los rayos Röntgen* sobre los huesos ha sido intentada por muchos, con resultados que en los comienzos suelen ser lisonjeros, pero que pronto decaen y aun, a veces, apresuran luego los fenómenos hemolíticos y las crisis finales de la enfermedad. Por razones teóricas y prácticas, nosotros no aconsejamos nunca este procedimiento.

En los últimos años, un buen número de autores, sobre todo americanos, han practicado para el tratamiento de la anemia perniciosa progresiva la *extirpación del bazo*. Han sido publicados bastantes casos, al parecer con éxitos apreciables; en uno de EPPINGER y RANZI, por ejemplo, a los nueve meses de la operación, el número de los hematíes subió de 900.000 a 5.200.000; la hemoglobina, de 30 a 98 por 100, y el peso del enfermo aumentó 38 kilogramos. Resultados semejantes refieren VON DECASTELLO (que ha hecho operar seis enfermos, con cuatro éxitos favorables), MÜHSANN, W. VON JAGIC, etc. (2).

La *desinfección intestinal*, considerada por GRAWITZ y otros como muy eficaz, en vista de su doctrina patogénica de la anemia perniciosa, puede dar buenos resultados de momento en algunos casos, pero no resuelve el problema terapéutico.

Creemos muy racional el empleo de la *colesterina* y de las *lecitinas* (per os y en inyecciones hipodérmicas), a pesar de las

(1) WAAG (A.): «Kasuistischer Beitrag zur Vollbluttherapie der perniziösen Anämie.» (*Münchener medizinische Wochenschrift*, 1921, núm. 22, pág. 677.)

(2) Véase LENORMANT: *Pres. méd.*, núm. 41, 1914.—MOFFIT: *Améric. Journ. of the méd. Science*, 1914, vol. CXLVIII, núm. 6, con el relato de 33 casos operados.—MINOT: *Johns Hop. Hosp. Bull.*, 1914, pág. 338.—De WARREN, COLEMAN and HARTWELL: *Med. Record*, 2. junio 1914.—EPPINGER und RANZI: *Mitt. a. d. Grenzder Med. und Chir.*, 1914.—W. VON JAGIC: *Wien. k. Woch.*, 1914. (Tres casos.)

observaciones negativas de KLEMPERER, GERHARDT y otros. Hemos obtenido con su empleo persistente (inyecciones diarias de 5 c. c. de lecitina-colesterina Wassermann o de bioplastina) resultados inmejorables. La *glicerina* propuesta por VETLESEN no ha sido experimentada suficientemente.

EYLENBURG, en un estudio de conjunto sobre las indicaciones de la esplenectomía, se opone recientemente (1) a la tendencia a operar en casos de anemia perniciosa progresiva. Afirma que, en este proceso, la extirpación del bazo sólo produce remisiones en los casos más favorables, si bien es cierto que tales remisiones pueden ser más prolongadas que las obtenidas por el tratamiento interno. De los 16 casos observados por el autor, murieron 15 después de un período de tiempo más o menos largo a partir de la intervención, sobreviviendo en la actualidad solamente uno que fué operado en el año 1913. Igualmente MARTELLI rechaza el tratamiento quirúrgico como ilógico, dada la naturaleza mielógena y la tendencia sistemática del proceso (2), de acuerdo en esto con PAPPENHEIM.

#### *Anemia aplástica (Ehrlich).*

#### *Anemia aregenerativa (Pappenheim).*

Desde el punto de vista clínico, es casi imposible distinguir las anemias aplásticas (casos por demás raros) de las formas agudas de anemia perniciosa progresiva. Sólo los datos hematológicos revelan la absoluta carencia de reacción *mieloide*, ya de tipo ortoplástico, ya de tipo metaplástico. Por tanto, se observa una rápida disminución progresiva del

(1) E. EYLENBURG: «Anzeigen und Ergebnisse der Milzextirpation.» (*Folia haematologica*, XXVI, n.º 3, 1921, pág. 176.)

(2) C. MARTELLI: «Polietiologia e curabilità della anemia perniciosa.» (*R. Accad. Med. Chir. Napoles*, 1919.) Sobre las indicaciones generales de la esplenectomía, y sus resultados también en la anemia perniciosa, véase KLEBLATT (Friedrich): «Die Indikationen zur Milzextirpation bei den Splenomegalien.» (*Münchener medizinische Wochenschrift*, 1919, n.º 45, pág. 1291.)

número de eritrocitos, con todos los demás signos de la degeneración globular, mas sin la presencia en el torrente circulatorio de eritroblastos, ni de normoblastos, ni de gigantoblastos o megaloblastos. Naturalmente, esta afirmación es demasiado esquemática, porque en algunos periodos iniciales suele haber en realidad una reacción leve en sentido, por lo general, ortoplástico. Suele ser acentuadísima y progresiva la leucopenia con típica linfocitosis relativa (1). Se da, por tanto, el caso, aparentemente extraño, de que en la sangre no se hallan los signos de anemia perniciosa, y sin embargo, la marcha de la enfermedad es gravísima, rápidamente fatal. En realidad, faltan sólo ciertos signos de la perniciosidad de la anemia, pues desde luego existe la hipoglobulia progresiva, con grados acentuadísimos de degeneraciones globulares (anisocitosis, anisocromia, poiquilocitosis, microcitos, esquizocitos, etc.).

LASNIER (de Montevideo) ha descrito recientemente un caso de anemia perniciosa aplástica (2) en una niña de tres años, con necropsia. Tampoco en este caso, bastante bien estudiado desde el punto de vista histopatológico, hay nada claro en la etiología.

Las observaciones de MARTELLI y otros sobre los estados preleucémicos en los niños y adolescentes, y algunos casos muy interesantes, publicados en estos últimos años, de síndromes anémicos perniciosos relacionados con momentos etiológicos evidentes, tienden a hacer cada vez más claras las relaciones entre estos procesos y las grandes infecciones granulomatosas, sobre todo la sífilis y la tuberculosis. Recientemente KHÁRINA-MARINUCCI ha dado cuenta (3) de un caso de *anemia perniciosa aplástica* en un niño de pecho, de etiología evidente heredosifilítica. Insiste este autor en considerar a todas estas formas como *no idiopáticas*, sino secundarias a procesos infecciosos del tipo indicado.

Queremos ahora recordar las conclusiones de un trabajo

(1) Véase un caso relativamente reciente en F. PARKES WEBER: «Acute aplastic Anemia.» (*Folia haematologica*, noviembre 1914.)

(2) EUGENIO P. LASNIER: «Un caso de anemia perniciosa aplástica.» (*Archivos españoles de Pediatría*, julio 1921.)

(3) R. KHÁRINA-MARINUCCI: «Sopra un caso di anemia perniciosa aplástica in un lattante.» (*La Pediatría*, Napoles, noviembre 1919.)

de GORKE, fundado en la observación personal de tres casos, y que juzgamos de extrema importancia. Del mismo modo que existe una anemia aplástica determinada por la acción tóxica del benzol y una aleukia radiotóxica, así, y quizá por acciones bioquímicas patogénicas muy parecidas, puede desarrollarse, según GORKE, una *aleukia hemorrágica* a consecuencia del novarsenobenzol. Es evidente que la proporción muy reducida de casos en que, después de un tratamiento específico, se desarrolla un síndrome de esta naturaleza, implica la existencia de otros factores, probablemente endógenos, que el autor cree encontrar en lo que él llama «diátesis linfática». La anemia aplástica o aleukia hemorrágica arsenobenzólica es una hematomielopatía con extremada neutropenia y trombopenia, con manifestaciones de diátesis hemorrágica, y con degeneración aplástica de la medula ósea.

Los tres casos estudiados por GORKE eran tres mujeres, todas sífilíticas (convendría determinar bien hasta qué punto habían podido influir las lesiones específicas sobre la actividad mieloide antes de iniciarse el tratamiento, puesto que se trata de otro factor patogénico de primordial importancia, como lo demuestra la etiología del síndrome pernicioso progresivo).

Los accidentes fueron muy parecidos en dos de las enfermas. La primera (mujer de cuarenta y cinco años) había sido tratada con aceite gris, y recibió luego, en conjunto, 2,85 gr. de novarsenobenzol (diciembre 1918 a febrero 1919). Pocos días después (marzo) empezó a manifestarse un violento síndrome hemorrágico (púrpura, gingivitis hemorrágica, necrosis de amígdalas, etc.). En la sangre: disminución rápida de hematíes (hasta 900.000 por milímetro cúbico en un mes), leucopenia progresiva aguda (hasta 600 por milímetro cúbico, en un mes), ausencia absoluta de signos de regeneración globular y leucocitaria, linfocitosis relativa, enorme disminución de los trombocitos (plaquetas) hasta 10.000 por milímetro cúbico. Coágulo no retráctil. Muerte al cabo de un mes.

La autopsia demostró una degeneración aplástica aguda del tejido mieloide.

La segunda (mujer de treinta y tres años) tuvo un síndrome muy parecido, y murió a los quince días.

La tercera (que el autor refiere como segundo caso, pero que

nosotros separamos de los otros dos porque no fué seguido de muerte) había sido tratada con salvarsán argéntico (1,95 gr.), y tuvo accidentes del mismo tipo, pero mucho menos graves, aunque el síndrome hemático correspondía en gran parte al de las anteriores.

El autor piensa que estos accidentes se deben, en parte, al arsénico, en parte al grupo benzólico del novarsenobenzol; los dos ejercerían acciones terapéuticas en cierta medida y en organismos normalmente constituidos, y acciones tóxicas en dosis mayores o incompatibles con la resistencia de ciertos organismos. Hemos creído oportuno comentar extensamente estas observaciones, precisamente porque nosotros preconizamos el empleo de preparados orgánicos de arsénico (en particular del sulfarsenol) en las anemias perniciosas. La posibilidad de que ciertas dosis de estos medicamentos den lugar a formas aplásticas merece ulteriores comprobaciones.

Algunos autores hablan también de *anemias pseudoaplásticas* (LUZZATTO, MARTELLI) (1). Trátase de casos en los cuales, a pesar de que en la sangre periférica no aparecen los signos de la reacción metaplástica de la medula, sin embargo, el tejido mieloide hállase (al examen histopatológico) en plena actividad anormal, de tipo metaplástico. Difieren, por tanto, de las aplásticas propiamente dichas, porque en estas últimas trátase de una verdadera degeneración primitiva del tejido mieloide, mientras en las pseudoaplásticas no se revelan en la sangre los signos de una reacción hiperplástica (desviada, displástica), que en realidad existe en el tejido mieloide.

Naturalmente, cuanto se ha dicho acerca de diagnóstico, pronóstico y tratamiento a propósito de la anemia perniciosa se aplica, con mayor escepticismo, si cabe, a estas formas aplásticas (2).

(1) LUZZATO: *Rivista veneta di Scienze mediche*, 1909, núm. 51.

(2) Véase la tesis de ACCOLAS: «L'anémie pernicieuse aplastique.» Lyon, 1910, con bibliografía.

## CAPÍTULO IV

### Leucosis (Leucemias).

Debemos, ante todo, someter a un examen crítico el concepto de *leucemia*, conforme al estado actual de nuestros conocimientos. En realidad, *el estado leucémico de la sangre no es mas que un síntoma* de lesiones distintas que asientan en los órganos hematopoyéticos y en los tejidos dotados potencialmente de actividad leucopoyética.

Por otra parte, desde el punto de vista clínico, no es posible desconocer que *existen estados patológicos aleucémicos* (es decir, sin que aparezcan aumentados en modo considerable en la sangre circulante los elementos celulares típicos y atípicos de la serie leucocitaria, bien de origen linfoide, bien de origen mieloide), debidos a lesiones idénticas a las que en otros casos determinan un *estado leucémico*; con otras palabras, existen periodos aleucémicos durante el desarrollo de verdaderas leucemias, y además, en un gran número de casos, toda la enfermedad se desarrolla sin que se produzca el estado leucémico propiamente dicho. Desde el punto de vista anatómopatológico y patogénico, el nombre de leucemia ha perdido, pues, toda significación. Sería preferible adoptar el nombre de *leucosis*, sugerido por HIRSCHFELD.

La penetración en la sangre periférica de los elementos leucocitarios propios del estado leucémico no se verifica por el procedimiento normal con que penetran en la circulación las células linfoides desde los nidos linfáticos, o los granulo-

citós maduros desde la medula ósea. Trátase de un proceso de neoformación hiperplástica que no se limita a una *elaboración intensa, excésiva, de los materiales celulares normales*, sino que determina una *proliferación atípica* que modifica la estructura del órgano leucopoyético de tal suerte, que aun los partidarios de una hipótesis hiperplástica pura, como PAPPENHEIM, hablan de una «hiperplasia maligna neoplastiforme» del tejido linfoide o del tejido mieloide. *Es esta desviación de la actividad y de la estructura del órgano leucopoyético la que caracteriza primitivamente el conjunto de estos procesos leucémicos o aleucémicos* que algunos autores reúnen bajo el nombre genérico de *hemosarcosis* (MARTELLI) o de *hemoblastosis* (HIRSCHFELD), otros llaman *linfadenias* y *mieloadenias*, y nosotros conservamos reunidos bajo el nombre puramente convencional de *leucemias*, haciendo de antemano las salvedades indicadas.

Finalmente, debe conservarse la separación entre las *leucemias mieloides* o *mieloadenias* y las *leucemias linfoides* o *linfadenias*. Sólo el desconocimiento absoluto de las causas etiológicas constituye un carácter común de estos procesos morbosos.

En resumen, podemos definir los estados leucémicos y aleucémicos de las linfadenias y mieloadenias, recordando los siguientes caracteres fundamentales (BANTI): 1.º, trátase de procesos cuya lesión anatomopatológica primitiva asienta en los órganos leucopoyéticos; 2.º, esta lesión primitiva consiste en la neoformación, con carácter invasor, de un tejido linfadenoide por un lado (cuando el proceso es a cargo de órganos linfoides), mieloide por otro (cuando el proceso se desenvuelve en los órganos mieloides, esencialmente en la medula ósea); 3.º, el tejido de neoformación no es típico y normal, sino más o menos atípico; 4.º, los tejidos de neoformación—linfadenoide o mieloide—invaden los territorios hemoleucopoyéticos, y a veces los territorios cercanos, ya difusamente, ya en localizaciones nodulares; 5.º, manifiestan estos tejidos de neo-

formación una tendencia especial a la invasión de las paredes venosas, que llegan a destruir, formando a veces voluminosas vegetaciones; o bien, como acontece en las pequeñas venas de los parénquimas (hígado, etc.), botones de neoformación que penetran en la luz del vaso, interrumpiendo la continuidad del endotelio; bien, por último, formando infiltraciones perivasculares difusas que permiten la persistencia e integridad de la capa endotelial; 6.º, de estas vegetaciones proliferantes separarse en el interior de los vasos gran número de elementos celulares, del tipo linfoide o del tipo mieloide, siempre con caracteres anormales en gran parte, y estos elementos mezclarse con las células hemáticas y constituyen los estados leucémicos (*linfosis y mielosis leucémicas*); salvo en los casos en que la infiltración del tejido de neoformación no logra pasar de las capas perivasculares, y hallándose íntegra la capa endotelial no se establece un paso considerable de tales elementos en la sangre, o se establece sólo en medida muy reducida, determinándose de tal suerte un *estado aleucémico* del proceso linfoadénico o mieloadénico, siempre diagnosticable por diversos caracteres; 7.º, finalmente, la proliferación linfadenoidea o mielode aparece también en órganos distintos de los propiamente hematopoyéticos, como en el hígado, etc., con focos que se consideraban hasta hace poco como metastáticos, y hoy se consideran como autóctonos, por metaplasia de tejidos potencialmente leucopoyéticos.

**Etiología.**—Estos procesos—sobre todo los *estados leucémicos* propiamente dichos—suelen sobrevenir en la *edad* adulta, entre veinticinco y cincuenta años; es muy probable, sin embargo, que algunas veces los verdaderos estados leucémicos de la linfadenia o de la mieloadenia sean precedidos, en edad más joven, por largos períodos aleucémicos durante los cuales se fraguan y extienden las lesiones del tejido linfoide o mieloide. Lo cierto es que los estados pseudoleucémicos y subleucémicos, debidos a lesiones linfoadénicas o esplenomegálicas, son muy frecuentes en los niños. Algunos insisten en

un predominio de la leucemia en el *sexo* masculino; nosotros hemos visto mayor número en mujeres que en hombres.

La acción o la intervención indirecta de los *traumas* ha sido puesta de relieve principalmente por EBSTEIN, MOSLER y otros. MORAWITZ recuerda, en particular, los casos en que un trauma en la región esplénica ha sido seguido por una tumora-ción progresiva del órgano, con estado leucémico; sin embargo, no puede demostrarse una relación causal propiamente dicha, ni siquiera en los casos mejor estudiados (1). De todos modos, no hay motivo para excluir la posibilidad de que los traumas intervengan a veces como factores etiológicos indirectos ocasionales, a semejanza de lo que ocurre en la etiología de los tumores en general, determinando la proliferación de elementos celulares predispuestos.

Oírece mayor interés el hecho indudable de la *relación que existe entre las leucemias y algunas enfermedades a las cuales siguen o con las cuales se asocian*. Conviene particularmente insistir en la *frecuencia de las lesiones tuberculosas* (2). Nuestra experiencia personal (catorce casos positivos) nos hace creer firmemente que esta relación patogénica de la leucemia con un proceso tuberculoso ya manifiesto, ya larvado en los colaterales, hermanos o padres, es mucho más frecuente de lo que se piensa; es más: nosotros creemos que en un gran número de casos la etiología más probable estriba en un *estímulo infeccioso de naturaleza fímica*. Bien entendido: éste no actúa en el proceso leucémico de igual modo que en los procesos granulomatosos que luego estudiaremos, sino determinando una proliferación metaplástica del tejido leuco-

(1) Véase STEINHAUS: *Soc. Anat. pathol. Belg.*, 1910.—GOERTZ: *Central. f. Chir.*, 1912, y otros.

(2) NANTA: «Le rôle de la tuberculose dans l'etiologie de la leucémie myeloïde.» (*Arch. Maladies du coeur, veisseaux, sang.*, Paris, enero 1913, pág. 38.) En este trabajo se analizan 36 casos de leucemia mieloide en relación con la etiología tuberculosa.—RIETTI (*Rev. crit. de clin. med.*, 1917, pág. 436) ha reunido cerca de 50 casos.—Véase, entre otros, los trabajos de HIRSCHFELD: *Berlin. klin. Woch.*, 1912.—GAU-DIANI: *Riforma medica*, 1910.—BRANDTS: *Munch. med. Woch.*, 1908.—JONA: *Poliell-nico*, 1910, etc.

blástico, linfoide o mieloide, sin asomo de estructuras parecidas a las que son propias de los procesos tuberculosos; de tal suerte, que el agente causal primitivo (tuberculoso) se anula, desaparece o queda localizado en lesiones focales primitivas, cuya existencia escapa casi siempre a nuestra investigación en vida y en las autopsias.

La *sifilis* se encuentra como antecedente personal o hereditario con relativa frecuencia. Recordando los procesos pseudoleucémicos y leucémicos de los recién nacidos, y las lesiones esplenomegálicas de los niños, ligadas con la infección sifilitica congénita, y teniendo presente la fórmula leucocitaria que en ellos se encuentra, aun en aquellos casos que no revelan verdadero estado leucémico, no nos extrañará la frecuencia de los precedentes sifiliticos de los leucémicos (1). Por esto, algunos prácticos insisten en intentar siempre un tratamiento específico (Hectina, Enesol, Neosalvarsán, etc.) en la leucemia.

Un gran número de estados infecciosos agudos y crónicos han sido, por fin, descritos en coincidencia con la leucemia o como punto de partida de un estado leucémico o pseudoleucémico. Así la *infección palúdica* (NABARRO), la *grippe*, el *reumatismo articular agudo*, los *pseudorreumatismos estreptocócicos*, la *fiebre de Malta* (2), la *forunculosis crónica* y, en general, los *estados septicémicos lentos* (3), las enfermedades exantemáticas, como la *escarlatina*, etc., las *infecciones intestinales* (paratíficas) (4), u otras. En algunos casos los *agentes*

(1) Véase a este respecto STUHL: *Deutsch. med. Woch.*, 9 abril 1906.—TREMBUR: *Deutsch. Arch. f. klin. Mediz.*, 1910, B. CI, pág. 20.—VERROTTI: *Girn. per le Scienze med.*, 1905, pág. 547.—NANTA: *Annal. Dermat. et Syphil.*, abril 1911, etc.

(2) RAUZIER y ROGER: *La Prov. médic.*, 1911, pág. 478, han publicado un caso de hepatoesplenomegalia consecutiva a infección melitocócica con grave anemia y síndrome leucémico.

(3) Véase JUN: *Deutsch. med. Woch.*, 23 de mayo de 1907.—ALLAIN: *Semaine médic.*, 1906, pág. 234 (sobre leucemias e infecciones por tetrágono).—EPPENSTEIN: *Deutsch. med. Woch.*, 27 noviembre 1907 (estreptococia y leucemia).—SAMSON: *Berliner klin. Woch.*, 3 febrero 1908 y otros.

(4) WOSWENKEL und DUNZELT: *Deutsch. Arch. f. klin. Mediz.*, 1910, Bd. C., h., 5-6.

físicos, en particular los rayos X o el radio, aplicados sin los exquisitos cuidados que exigen por parte del operador, pueden provocar, al parecer, metástasis de materiales neoplásticos, por ejemplo, de linfosarcomas uterinos en órganos leucopoyéticos (bazo), y dar lugar a leucemias agudas. Recientemente se habla de casos de leucemia provocados por *inyecciones de sueros o anafilaxia sérica* (1).

Finalmente, un cierto número de patólogos se inclinan en estos últimos años hacia una *etiología directamente infecciosa o parasitaria de la leucemia*. Los estudios de LOEWIT (2) acerca del agente específico, de naturaleza protozoárica (*Haemamaeba leucaemiae*) distinguen una variedad de *haemamaeba leucaemiae magna* propia de las leucemias *mieloides* y una variedad de *haemamaeba parva* propia de las leucemias *linfoides*. Creemos, con TÜRK, BLOCK y otros, que se trata de observaciones erróneamente interpretadas. Es inútil recordar los anteriores hallazgos (1890-1906) de formas bacilares (estreptococo, pneumobacilo, estafilococo, tetrágenos, pasteurelas, etc.). Con mayor seriedad fueron practicadas las pesquisas de AÜER (1905) (3), en parte comprobadas por PAPPENHEIM, HIRSCHFELD, OTTENBERG y otros (4); se refieren a la existencia de *granulaciones* y *cuerpos bacilares*, en el citoplasma de elementos celulares del tipo *linfoide* o *mieloide*, en particular de *mieloblastos*. Es, en efecto, indudable, como hemos podido comprobar, que a veces se encuentran, sobre todo en la *pulpa esplénica* y aun en la *sangre* de los *leucémicos*, tales *cuerpos*

(1) Véase un caso de EVERETT J. BROWN: *Journ. of. the Americ., Med. Assoc.*, 1914 volumen LXII.

(2) Véanse los trabajos de LÖEWIT en el *Centralblatt f. Bakt u. Parasit.*, entre 1901 y 1907-1908.

(3) J. AÜER: «Some hitherto undescribed structures found in the large lymphocytes of a case of acute leukaemia». (*Americ. Journ. of Medic. Sciences*, 1906, junio, pág. 1052).

(4) PAPPENHEIM und HIRSCHFELD: «Ueber akute myeloide und lymphad. macrolymphoz. Leukaemie etc.» (*Folia haematol.*, V, 1908, pág. 347.)—R. OTTENBERG: «Observations on acute Leukemia, with special reference to Auer's bodies». (*Amer. Journ. of Med. Sciences*, 1909, pág. 562.)

endocelulares, no clasificables en ninguno de los grupos de granulaciones citoplásmicas de los leucocitos normales; en parte, recuerdan los cuerpos de KÜRLOFF de los mononucleares de la cavia (1); yo insisto en pensar que la multiplicidad de sus aspectos y reacciones inclina el ánimo hacia la hipótesis de la naturaleza bioquímica, y no hacia la hipótesis de que se trate de seres vivos (2). Recientemente, FRANKEL y MÜCH, PROESCHER y otros (1908-1910) han señalado la presencia de granulaciones bacilares de un tipo pseudotuberculoso, resistente a la antiformina, colorable con el Gram, en casos de leucemia linfática. Ha sido descrito también un espiroquete (WITHE). BARRESCHEN, RYCHLICK y otros han observado casos de leucemias agudas, debidas con toda evidencia a un proceso séptico, *pero siempre sobre un fondo predispuesto*, que en gran parte corresponde al *estado linfático* de PALTAUF o a debilidad congénita del tejido mieloide. BANTI, a pesar de no haber alcanzado una demostración definitiva del germen específico, cree también que las linfadenias y las mieloadenias son de naturaleza infecciosa y probablemente se deben a gérmenes distintos. Ninguno de estos hallazgos puede aceptarse como definitivo. En cambio, son importantes las investigaciones de patología comparada acerca de las lesiones leucémicas de los animales domésticos (3), y, finalmente, los experimentos de LÜDKE y otros acerca de la posibilidad de determinar síndromes leucémicos completos con estímulos químicos, físicos, parasitarios, etc., de varias clases.

En *resumen*: es posible que los estados leucémicos obedezcan y sean debidos a virus especiales, cuya naturaleza, por

---

(1) Véase S. DE BUEN, *Bolet. Inst. Nac. Hig. Alfonso XIII*, marzo 1916.

(2) En un trabajo de TAKEO ISHIKAWA: «Ueber den ABERKörper bei einem Falle von akuter Myeloblastenleukämie» (*Mitt. a. d. Medizin. Fakult. d. K. Univ. Tokio*, XXII, 3, 1919, diciembre, págs. 321 a 354, con dos láminas), se encuentra un resumen de la bibliografía sobre este asunto y una buena contribución personal a su resolución.

(3) Véase GMACH (caso de leucemia en un cerdo). *Tierärztl. Centralbl.*, 1914, número 7, y otros.

ahora, se escapa a nuestras investigaciones; pero es igualmente muy probable que tales agentes no ejerzan acción patógena, con la plenitud de sus resultados, sino en organismos de antemano predispuestos, y que el proceso morboso leucémico (leucosis) pueda desarrollarse, en tales condiciones, también por la acción de gérmenes patógenos comunes, principalmente del bacilo de la *tuberculosis*. En mi opinión, este factor constitucional ejerce papel predominante en la etiología de las reacciones leucémicas. En este sentido, son de gran importancia las investigaciones de HIRSCHFELD, JOUSSET, PAPPENHEIM, NAEGELI, HERZ, DOMARUS y las muy recientes de STERNBERG, que demuestran cómo las septicemias en general provocan en los animales de experimentación o en organismos humanos previamente dispuestos un síndrome hemático en extremo semejante al de una leucemia aguda mieloide.

**Patogenia.**—Conviene estudiar en conjunto los datos que se refieren a la patogenia del proceso leucémico, antes de separar para un estudio clínico sus diversas formas. Trátase de saber, en suma, si la proliferación del tejido leucopoyético—linfoide o mieloide—es de carácter sencillamente hiperplásico o de carácter neoplástico.

En el primer caso, deberíamos de todos modos admitir que se trata de una hiperplasia no propiamente *ortoplástica*, sino de una *metaplasia*; ni aun siguiendo las huellas de los más resueltos partidarios de la teoría hiperplástica, como EHRlich y sus discípulos, puede considerarse el proceso de formación de los elementos celulares que invaden la sangre en las leucosis mieloides o linfoides como idéntico al proceso de formación normal de los leucocitos en los órganos hematopoyéticos. La maduración de las formas leucocitarias en los tejidos leucopoyéticos constituye un hecho biológico de gran importancia, dominado y regulado por fenómenos bioquímicos que se resumen en ese estado de equilibrio de las reacciones osmóticas, químicas, quimiotácticas, hormónicas, en el cual se desenvuelve la vida normal de las células del organismo animal.

Para que, sin llegar todavía al proceso leucémico, se rompa ese equilibrio y desde los tejidos leucopoyéticos penetre en la corriente sanguínea un número considerable de células inmaduras (por ejemplo, mielocitos, promielocitos o mieloblastos, raras veces algunos linfocitos o hemocitoblastos), es ya necesaria la intervención de un profundo trastorno, casi siempre de origen infeccioso; *sin embargo, en tal estado, el tejido hemoleucopoyético continúa produciendo a la par y en proporciones casi normales células de la serie leucocitaria y células de la serie eritroblástica*; sólo se apresura la penetración en el torrente circulatorio de células inmaduras de la serie leucocitaria y, por efecto de esta precoz penetración, se verifica en ciertos límites una sobreproducción que corresponde a una hiperplasia ortoplástica; la vía de penetración de estos elementos celulares inmaduros en el torrente circulatorio sigue siendo la normal y los capilares de la médula ósea no aparecen alterados en sus paredes en relación con el tejido leucopoyético. Muy distinto es el caso en el síndrome leucémico; aun en los comienzos de la enfermedad, y aun en las formas lentas, crónicas, *existe siempre una desproporción evidente entre los territorios hiperplásticos dedicados a la actividad leucoblástica y los territorios dedicados a la actividad eritroblástica normal*; estos últimos no sólo permanecen limitados (en organismos adultos) a los focos hematopoyéticos de los huesos que conservan normalmente los caracteres de la médula roja, sino que estos mismos focos aparecen invadidos por nódulos metaplásticos de tejido leucoblástico que procede de elementos celulares indiferenciados (hemogonios, hemocitoblastos), los cuales desvían totalmente su actividad en este sentido leucoblástico. La desproporción aumenta cuando, más adelante, ocurre que el tejido leucoblástico no se limita a los territorios primitivamente dedicados a la actividad hematopoyética, sino que, así en las leucosis mieloides como en las linfoides, invade los campos celulares, cercanos, las mallas del tejido conectivo intersticial

y del tejido adenoideo, los espacios linfáticos perivasculares y, en general, la adventicia y la totalidad de las paredes vasculares, penetra en el tejido óseo a través de los canales de HAVERS, infiltra a veces los espacios subperiósticos y, en suma, se comporta como un verdadero tejido de neoformación con caracteres malignos. En tales circunstancias podemos afirmar que *se trata siempre de una hiperplasia verdaderamente metaplástica de los tejidos leucopoyéticos*. No podemos, pues, hablar de un proceso sencillamente hiperplástico del tejido linfopoyético (*leucemias linfoides*) o del tejido mieoide (*leucemias mieloides*), o a la vez de los dos tejidos leucopoyéticos (*leucemias mixtas; gemischte Formen* de GRÄWITZ).

Teóricamente, todas las doctrinas y las hipótesis sobre la patogenia de los procesos leucémicos pueden reducirse a dos fundamentales: *a)* o bien existe una facultad espontánea por parte del tejido leucopoyético, en ciertos organismos, para engendrar en una tumulosa hiperplasia una gran cantidad de células leucocitarias, sin la intervención de un estímulo externo o con la intervención de un estímulo externo causal cualquiera; *b)* o bien la hiperplasia leucopoyética (leucosis) y el estado leucémico representan la reacción del organismo a un estímulo externo determinado, a un antígeno específico.

En este último caso, tomando en consideración, por ejemplo, las leucemias mieloides, se puede afirmar que la movilización de los tipos celulares dotados de actividad proteolítica responde a un antígeno capaz de ser digerido por la tripsina leucocitaria. Se establece entonces un estado patológico debido a la sucesión de los hechos siguientes:

- 1.º Ataque de un antígeno proteico.
- 2.º Hiperleucocitosis mieoide (granulocitosis o polinucleosis dotada de poder proteolítico).
- 3.º Transformación de la hiperleucocitosis pasajera en un estado permanente por la persistencia de la acción del antígeno.
- 4.º Producción de un exceso de fermentos proteolítico (tripsina).
- 5.º Acción tóxica, caquectizante, del exceso de tripsina circulante.

6.º Aumento del poder antitripsico de la sangre (comprobable en el suero).

7.º Insuficiencia de esta antitripsina reactiva para neutralizar la acción caquetizante del exceso de tripsina en círculo.

La acción tóxica de la tripsina ha sido demostrada por los experimentos de ACHALME (1) en los cobayas; ESMONET y LOEPER, KANTORGWICZ, ROGER y CADIOT, etc.

Las crisis leucolíticas (citolíticas) de los leucémicos, bien espontáneas, bien provocadas (fiebre radioterápica), provocan un exceso de tripsina en la sangre, que determina en gran parte, según LINSER, STEVENIN y otros, los fenómenos tóxicos característicos de esos periodos. Nosotros compartimos plenamente esta opinión, y podríamos recordar muchos casos, algunos de ellos observados con otros compañeros, en que la relación entre la destrucción celular específica (leucolisis) y el proceso hipertóxico aparecía evidente. STEVENIN ha comprobado, por su parte, que en las leucemias mieloides la actividad proteolítica del acúmulo leucocitario propio de la enfermedad se acompaña de un aumento reactivo del poder antitripsico de la sangre.

FIESSINGER y P. L. MARIE han visto un caso de leucemia mieloides aguda con grandes crisis leucolíticas en que la cantidad de ácido úrico en la orina alcanzaba la cifra de 3 gramos y más en las veinticuatro horas (hasta gr. 3,57) en relación directa con la intensidad de la desintegración leucocitaria, y que acabó con manifestaciones hemorrágicas múltiples, incoercibles, a pesar de ser normal el proceso de coagulación. Estos autores creen que estos fenómenos hemorrágicos pueden atribuirse a una especie de lisis, de digestión de las paredes vasculares, por la insuficiencia del antifermento (antitripsina) o, mejor dicho, por el exceso y acúmulo de fermentos proteolíticos (tripsina) en la sangre; lo cual recuerda también lo que acontece en la pancreatitis hemorrágica (GALLART).

BROUSSOLLE ha señalado el aumento, bastante acentuado, del ácido úrico en la sangre de un leucémico. Evidentemente, una sola observación es de todo punto insuficiente para establecer conclusiones. Sin embargo, la hiperuricemia es en el caso de BROUSSOLLE (2) tanto más significativa en cuanto que no se acompaña de hipercolesterinemia ni de retención nitrogenada, y no parece ser la consecuencia de una impermeabilidad renal, sino más bien de una hiper-

(1) ACHALME: (*Ann. Inst. Pasteur*, octubre 1901).

(2) BROUSSOLLE (Jean): «Un cas de leucémie aiguë.» (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, n.º 6, 25 de febrero de 1921, pág. 205.)

producción del ácido úrico ligada a una destrucción leucocitaria anormal.

Recordemos, por fin, las semejanzas que existen entre las *leucosis* en general y los *tumores malignos*; semejanzas de orden clínico, anatomopatológico y citológico, que prestan serio apoyo a la *teoría neoplástica* de las leucemias defendida principalmente por BANTI (1902). Se trataría de un tejido neoplástico no identificable ni con los tejidos sarcomatosos, propiamente dichos, ni con los tumores endoteliales; mas la proliferación celular que constituye la base orgánica del proceso leucémico tiene todos los caracteres de las «neoformaciones por desdiferenciación celular», constituidas por elementos primordiales que no poseen los signos de la progresiva diferenciación que conduce en el tejido leucopoyético normal a la formación de los varios tipos celulares adultos (*hemoblastosis* de HIRSCHFELD).

Finalmente, un grupo considerable de hematólogos (AUBERTIN, PAPPENHEIM, STERNBERG; en parte, RECKZEH, GRAWITZ, MÉNETRIER, FABIÁN, NABGELI), intenta explicar la patogenia de los procesos leucémicos, en algunos casos, como ya hemos dicho, como una *pura hiperplasia ortoplástica o metaplástica*; en otros casos como un *verdadero neoplasma maligno*, identificable con los verdaderos sarcomas, separando de este modo dos grupos muy distintos, desde el punto de vista etiológico y anatomopatológico, de *leucosis*.

Un dato de gran importancia, sobre el cual insiste justamente BANTI, se desprende del estudio patogénico de las leucemias, a saber: *que no debemos asimilar del todo los tipos celulares de los leucémicos a los de la serie leucocitaria normal*. Las células leucémicas son el producto de un tejido leucopoyético atípico (neoplástico o metaplástico), y el intentar asimilarlas a las normales sería reducir a un término único las manifestaciones de dos procesos totalmente distintos.

Los puntos más discutidos y de más difícil solución en la patogenia de los estados leucémicos se refieren al *tránsito desde los estados aleucémicos a las leucemias propiamente dichas*. Todavía algunos autores (LEUBE) llegan a dudar de las relaciones que existen entre los procesos leucémicos y los aleucémicos. Los trabajos de la escuela de BANTI han demostrado cómo en algunos casos no llega a producirse el síndrome leucémico, porque los elementos del tejido de neoformación no logran penetrar en la sangre, por no haberse interrumpido la integridad de las paredes endoteliales; sin que quisiera decir que la cuestión esté totalmente resuelta, sobre todo en lo que atañe a los estados pseudoleucémicos y subleucémicos. Este problema patogénico de la penetración de las células leucémicas en la sangre se relaciona también con otra cuestión fundamental, igualmente muy debatida: me refiero a la *posibilidad de una forma de leucemia linfógena sin intervención de la médula ósea*; posibilidad negada por NEUMANN, PAPPENHEIM, GRAWITZ y otros, para los que existiría en realidad, desde el punto de vista patogénico, una sola forma de leucemia—*leucemia mielógena*—; de suerte que, aun cuando nos hallemos en presencia de una *leucemia linfática típica o linfemia*, se trataría, en realidad, de una transformación metaplástica linfoadenoide de la médula ósea. Este criterio parte del supuesto de que las hiperplasias linfoides limitadas a los ganglios linfáticos propiamente dichos y a los folículos linfáticos en general, no dan lugar a la penetración en el torrente circulatorio de grandes cantidades de células linfoides, capaces de determinar un verdadero estado leucémico; en cambio, es imposible una hiperplasia considerable del tejido mieloide, sin que los productos de la actividad leucoblástica se viertan más o menos pronto en la sangre. Este concepto ha sido combatido por BANTI, SENATOR, WOLFF y otros, los cuales han comprobado que *pueden existir leucemias linfáticas típicas, sin transformación alguna de la médula ósea*; y que, por otra parte, *existen estados aleucémicos con evidente lesión neoplastiforme del tejido mieloide*.

*Una grande importancia debe tener en la producción de la leucemia el estado bioquímico del plasma y las relaciones funcionales entre los órganos hematopoyéticos y las glándulas de secreción interna en general*. Por desgracia, son extremadamente escasos nuestros conocimientos acerca del mecanismo que regula en condiciones normales la entrada en el torrente circulatorio de los elementos linfoides y de los ele-

mentos mieloides. Es muy probable que se trate de un verdadero proceso quimiotáctico cuyo desequilibrio determinaría la entrada en el círculo sanguíneo de una gran cantidad de materiales celulares atípicos.

La correlación indudable entre los trastornos endocrinos y las alteraciones hemáticas, a la cual nosotros hemos dado gran importancia desde hace años (1915) creando el grupo de las hemodistrofias, ha sido recientemente aplicada por NAEGELI a la patogenia de los procesos leucémicos. El antagonismo entre la actividad hormonal del tejido linfoide y la actividad específica del tejido mieloide está regido por un conjunto de acciones endocrinas, ligado con el equilibrio funcional de las glándulas de secreción internas (KURT ZIEGLER). Clínicamente no faltan motivos para pensar que, en efecto, hay períodos del desarrollo del organismo humano en que predomina la actividad linfoide (como en los niños), pronto contrarrestada después de la pubertad. En la infancia y en la edad juvenil son más frecuentes las linfosis y linfadenias, raras las mielosis, que en cambio predominan en la edad adulta. Sin embargo, esta hipótesis carece por ahora de todo fundamento anatómopatológico. Un trastorno tan hondo del equilibrio endocrino, capaz de determinar síndromes tan graves como las leucemias, no se puede concebir sin que existan lesiones de alguna o algunas de las glándulas de secreción interna que intervienen en el proceso de correlación hormonal del organismo.

Es evidente que en muchos enfermos el síndrome leucémico se desenvuelve lentamente, precedido por estados aleucémicos en que, sin embargo, existe ya o está preparándose la alteración de los tejidos leucopoyéticos propia de la enfermedad. MARTELLI define estos estados preleucémicos como «procesos menos raros en la infancia, rarísimos en los adultos, caracterizados por un síndrome hemático peculiar, cualitativamente del tipo leucémico, en individuos específicamente predispuestos por estados linfáticos, tímicolinfáticos, etc., debidos a la acción de factores etiológicos graves, casi siempre sífilis

y tuberculosis, menos frecuentemente paludismo e infecciones piógenas» (1).

En un trabajo, muy sugestivo, en que se describen casos clínicos, en parte seguidos de autopsia, insiste nuevamente MARTELLI en afirmar la idea, ya expuesta en otras publicaciones, de que las leucosis propiamente dichas y en general las mielosis o linfosis leucémicas y aleucémicas, o hemosarcosis, representan, en realidad, fases definitivas, preagónicas, de procesos que se desenvuelven durante largos años; períodos terminales en que el organismo, agotado por la lucha citotóxica, no ofrece ya resistencia alguna a la proliferación metaplástica de los tejidos leucopoyéticos, primitivamente excitados hacia la desviación fisiomorfológica por los estímulos infecciosos ya indicados. De allí el interés extraordinario que desde todos los puntos de vista—diagnóstico, pronóstico y terapéutico—adquiere una definición precoz de estado preleucémico.

Ahora bien; clínicamente las preleucemias no se distinguen con facilidad de otras formas morbosas, en particular, de la anemia esplénica pseudoleucémica de CARDARELLI-VON JAKSCH, de la esplenomegalia parasitaria o leishmaniosis, de algunas anemias graves postinfecciosas, etc. Lo que importa es investigar cuidadosa y reiteradamente la fórmula hemoleucocitaria. Los *estados preleucémicos* se caracterizan por: signos de metaplasia mieloide, presencia de células primitivas hematoblásticas (hemogonios, hemocitoblastos, leucoblastos), con escasa reacción cuantitativa. Un examen directo del tejido mieloide, por el procedimiento de la punción de la diáfisis de los huesos largos (GHEDINI), afianza a veces el diagnóstico.

La etiología permanece oscura; pero los datos de MARTELLI tienden a confirmar las sospechas, muy fundadas, a las cuales personalmente nos asociamos, de que se trate siempre de desviaciones de la actividad leucopoyética (quizá exista un

(1) MARTELLI (Carlo): «Preleucemie e stati preleucemici nella infanzia.» (*La Pediatria*, Nápoles, Clínica pediátrica del profesor Jemma, julio 1919, núm. 5, volumen XXVII, págs. 385 a 406.)

*status myeloides*), debidas a infecciones ancestrales tuberculosas o sifilíticas.

SELLARDS y BAETJER han intentado la reproducción experimental de la leucemia con inyecciones de pulpa esplénica de leucémicos en el parénquima del bazo de monos. Sólo han logrado un síndrome abortivo y una esplenomegalia reactiva (1).

### 1.º LEUCOSIS LINFOIDES (LINFEMIAS)

#### *Linfosis o linfadenia (leucémica y aleucémica) (BANTI) (2)*

Proceso agudo o crónico, caracterizado por hiperplasia linfoide múltiple, a veces difusa, *pero siempre dentro de los límites de los órganos o tejidos linfoides*, con penetración en la sangre de linfocitos en número anormal y casi siempre de células linfoides más o menos atípicas, en muchos casos en cantidad poco acentuada (*estados aleucémicos*), en otros en grandes cantidades (*estados leucémicos*).

**Anatomía patológica.**—Casi siempre la lesión primitiva asienta en los ganglios linfáticos, y comienza en un grupo glandular determinado (ganglios mediastínicos, mesentéricos, o bien cervicales, etc.). A veces, los ganglios alcanzan dimensiones muy considerables; puede haber, en raros casos, adherencias y fusiones de paquetes glandulares; pero con mayor frecuencia permanecen aislados. Más tarde se encuentran en activa proliferación linfoide, típica o atípica, todos los territorios linfáticos del bazo, del tubo digestivo: intestino, estómago, boca, a veces muy considerable (*leucemia o linfadenia intestinal* de BÉHIER), vías respiratorias, etc.; nódulos linfoides en la me-

(1) *John Hopkins Bullet.*, 1918, pág. 35.

(2) Sinonimia: *Linfocitemia* (MENETRIER).—*Linfomatosis* (RIBBERT).—*Leucemia y pseudoleucemia linfática* en general.—*Linfosis sencilla o hiperplástica* (MARTELLI).

dula ósea, y finalmente, *linfomas*, que debemos considerar como autóctonos, en varios parénquimas, principalmente en el hígado, riñones, cápsulas suprarrenales, pulmones, submucosa gástrica e intestinal, etc. La *estructura histopatológica* de los ganglios linfáticos hiperplásticos es en extremo interesante: toda la masa del ganglio aparece transformada en un tejido linfoide que conserva en gran número de casos caracteres citológicos casi normales: linfocitos y linfoblastos; y en otros aparece constituido por células en su mayoría atípicas por lo general, elementos celulares con los caracteres de los *linfocitos* de PAPPENHEIM, mezclados con gruesos monocitos, con algunos monocitos azurófilos (que en algunos casos predominan en gran medida), y finalmente con células indiferenciadas, identificables, en parte, con los *hemocitoblastos* o *linfocitos* de PAPPENHEIM. Estos materiales celulares, reunidos en un estroma conectivo de consistencia en extremo variable, casi siempre con tendencia a una transformación fibroadenoide, presentan un carácter francamente invasor; y no es raro hallar nódulos de células linfoides en pleno tejido conectivo periglandular, pero siempre sin que sobrepase los límites del órgano linfoide.

El *bazo* sufre constantemente una infiltración linfoide muy acentuada, que a veces llega a invadir la totalidad del parénquima esplénico. Sólo más tarde se producen hiperplasias conectivales, y el órgano puede llegar en los casos muy lentos a sufrir una degeneración esclerosa. En la *medula ósea* se hallan, sobre todo en los casos avanzados, alteraciones características; en los espacios linfáticos perivasculares se inicia un



FIG. 38.

Monocito azurófilo (granulaciones citoplásmicas azurófilas). (Observación personal. Consulta de Hematología de la Facultad de Medicina de Madrid. Microfotografía PADRO.)

proceso de infiltración y de proliferación de células linfoides típicas o atípicas, que poco a poco—a veces muy rápidamente—invade los territorios adyacentes y sustituye el tejido mieloide.

P. E. WEIL y COSTE han publicado recientemente un caso de leucemia linfática aguda esplenoganglionar (enfermo de veintiséis años; evolución rápida, en cinco meses) en que la autopsia demostró la existencia de una tuberculosis masiva del peritoneo, del bazo,

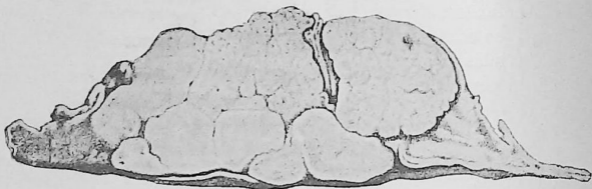


FIG. 39.

Grupo de ganglios linfáticos en la linfoadenia. Material conservado en líquido de KAYSERLING; tamaño natural (MARTELLI).

del hígado y de los ganglios linfáticos. Desde el punto de vista patogenético, este caso sugiere nuevamente la cuestión de las relaciones entre la tuberculosis y los procesos leucémicos, debatida en los años últimos con tanto interés entre los patólogos (1).

En nuestra opinión, muchos estados aleucémicos con linfocitemia relativa, de marcha más o menos aguda, son, en realidad, procesos tuberculosos (tuberculosis viscerales y glandulares). HENRY BOURGES ha descrito (2) uno de estos casos con el nombre de «linfocitemia aleucémica de marcha aguda y evolución febril», en un enfermo con hipertrofias ganglionares linfáticas, rápidamente establecidas; aumento de volumen de hígado y bazo; muerte al cabo de cinco semanas, en plena caquexia, después de evolucionar la enfermedad con un aspecto infeccioso de los más graves, con fiebre de tipo continuo. A pesar de la opinión acomodaticia de BOURGES, que hace entrar el caso observado en el cuadro general

(1) *Soc. méd. des Hôpitaux*, Paris, 1 julio 1921.

(2) *Ibidem*, Paris, 8 marzo 1918.

de las linfocitemias aleucémicas de VAQUEZ y RIBIERRE, es muy probable que se trate de un caso de tuberculosis.

S. MEYER ha descrito recientemente un caso de leucemia linfocítica aguda probablemente debida al empleo terapéutico reiterado de la naftalina como antihelmíntico. Experimentalmente el mismo autor ha observado lesiones acentuadas de los órganos hematopoyéticos (perro) por la ingestión de pequeñas dosis continuadas de la misma substancia (1).

**Síntomas y marcha clínica.**—Se suelen distinguir y describir por separado una *forma crónica o lenta* y una *forma aguda*. Muchos autores (GRAWITZ, MORAWITZ y otros) describen la forma aguda en un capítulo en que comprenden todas las *leucemias agudas* en general, que en efecto ofrecen grandes semejanzas en la marcha clínica y en el síndrome (2). Sin embargo, esto no es admisible ni desde el punto de vista anatómopatológico ni desde el punto de vista hematológico.

La **forma aguda**, rápida (uno a cuatro meses), fatal, estudiada por EBSTEIN (1889), FRAENKEL (1895), BIGNAMI y otros (1898-1900), es relativamente más frecuente en los niños o en los adolescentes. En el comienzo sólo hay síntomas subjetivos: *dolores óseos, malestar general, sensaciones dolorosas* difusas, *atonía, gran decaimiento*; sobreviene casi siempre *fiebre*, que puede ser elevada, nunca de tipo rítmico, a veces subcontinua (39°-40°) (*fiebre glandular*). Bazo muy aumentado de volumen (en los niños a veces enorme esplenomegalia rápida; en un mes o dos el bazo pasa desde el volumen normal a ocupar casi todo el abdomen); *infartos glandulares linfáticos*, casi siempre de un solo grupo de ganglios, o por lo menos más evidentes en unos que en otros; *amígdalas* muy infiltradas, a veces ulceradas; *anginas, hemorragias gingivales, epistaxis, hematurias*, a veces muy considerables. *Hígado* muy grueso; *tinte subictérico* de la piel; *atrofia muscular* rápidamente establecida, *anorexia, vómitos*, muerte.

(1) *Berliner Klinische Wochenschr.*, t. LVII, n.º 43, 25 octubre 1920

(2) Véase: G. DI GUGLIELMO: «La leucemia aguda»; Nápoles, 1919, 9p. N. Jovene (Monogr. de 108 págs. con 4 lám. en colores).

Naturalmente, no faltan en la literatura científica observaciones de **formas de tránsito** entre las agudas y las lentas.



FIG. 40.

Caso de linfosis subleucémica (pseudoleucemia linfoadénica) con gruesos linfomas del cuello y de los ganglios supraclaviculares. (Observación personal. Consulta de Hematología de la Facultad de Medicina de Madrid.)

La **forma crónica o lenta** ofrece modalidades muy variables de marcha clínica, y particularmente de duración. Su comienzo es siempre insidioso, oculto; todos los que han visto casos de este tipo saben que los enfermos apelan, de costumbre, al médico cuando ya están en un periodo muy avanzado de la enfermedad, con 100.000 y más leucocitos por milímetro cúbico en la sangre periférica; o, si se trata de formas aleucémicas, con *gruesos linfomas múltiples de los ganglios* en varias localizaciones. Esta tumefacción lenta de

grupos glandulares, a veces soportada casi sin quejas por los enfermos, es precisamente síntoma típico de esta forma de linfadenia. Por lo general, los grupos glandulares que alcanzan dimensiones más considerables son los del cuello y los axilares (fig. 40).

En gran número de casos, además, el estado leucémico

propiamente dicho no sobreviene sino en una fase tardía del proceso morboso, y éste ofrece a veces periodos de franca mejoría; pueden transcurrir años sin que la cifra total de leucocitos supere los 10.000-15.000 por milímetro cúbico; siempre con una linfocitosis relativa muy acentuada (50-70 por 100). *Bazo grande*, pero no en el grado que suele alcanzar en las formas agudas; a veces es doloroso a la presión; en otras, hay dolores espontáneos (*esplenalgias*). En estos casos lentos los *fenómenos hemorrágicos y hemolíticos* no aparecen o sobrevienen muy tardíamente en los últimos periodos de la enfermedad, cuando ésta toma una marcha grave, que no es lo más frecuente.

Merecen atento estudio las *lesiones cutáneas*, y en general las manifestaciones eruptivas y las alteraciones de la piel en los estados leucémicos. El lector encontrará una exposición muy detallada de este interesante aspecto del síndrome leucémico en un trabajo de HAZEN, de WASHINGTON (con extensa bibliografía) (1), en MRACEK, KAPOSI, UNNA, MÜHSAN y otros muchos (2) que han intentado establecer, ya desde fines del siglo XIX, las relaciones existentes entre algunas graves formas cutáneas linfoadénicas y las hemopatías sistemáticas, estudiando principalmente la patogenia de la micosis fungoides. En un trabajo reciente, BETANCES (3) vuelve a ocuparse extensamente de este asunto. HAZEN sostiene justamente que existe un grupo de procesos muy afines, que comprende la llamada «pseudoleucaemia cutis», la «lymphosarcomatosis cutis», la «lymphodermia perniciosa», la «mycosis fungoides», y, finalmente, las manifestaciones cutáneas del cloroma y del mielo-

(1) H. H. HAZEN: «Skin changes in the Leukaemias and allied conditions.» (*The Journal of Cutan. Diseases*, XXIX, núm. 10, octubre 1911.)

(2) MRACEK: «Diseases of the Skin», Philadelphia, 1905.—KAPOSI: «Haut Krank.», 1895.—MÜHSAN: «Ein Beitr. z. Histol. d. Mycosis fungoides.» *Disert. inaug.*, Breslau, 1902.—SCHNITZER: «Ueber leukaem. und pseudoleuk. Hautverander.», Freiburg, 1903.

(3) L. M. BETANCES: Relation pathogenique entre les leucémies et certaines dermopathies (*Haematologica*, I, 2, abril 1920).

ma (enfermedad de KAHLER). Considera este autor a la micosis fungoides resueltamente como una linfomatosis aleucémica, y por el examen histológico (biopsia) de una de las lesiones eruptivas de un caso de leucemia por él estudiado, afirma que los nódulos y elementos eruptivos se hallan constituidos por infiltraciones de células leucocitarias en el conectivo perivascular, probablemente identificables con los nódulos parenquimatosos de la leucemia esplenomieloide.

Nosotros personalmente, con la colaboración de S. DE BUEN, hemos examinado reiteradas veces, previa extirpación, los nódulos subcutáneos, de apariencia linfoide, en un caso de leucanemia que hemos seguido durante largo tiempo (Consulta de Enfermedades de la sangre de la Facultad de Medicina de Madrid, 1914-1920). Sólo apreciamos una estructura adenóidea laxa con células linfoides, monocitos, etc.

Por lo general, las manifestaciones cutáneas de la leucemia son tardías, en forma de vesículo-pápulas, casi siempre de tipo hemorrágico, como pequeños angiomas; o bien nódulos linfomatosos, a veces muy abundantes.

Hay casos en que ni el bazo ni los ganglios linfáticos se hallan considerablemente aumentados de volumen. Bien es verdad que en esto la opinión del clínico no debe considerarse jamás como definitiva sin un cuidadoso examen radioscópico, que ha faltado en muchos de los casos descritos, pues la autopsia a veces descubre paquetes glandulares profundos, mediastínicos, retroperitoneales, etc., o sencillamente folículos linfáticos de la submucosa intestinal en actividad hiperplástica intensísima; o bien infiltraciones difusas de los tejidos linfadenóideos, que de sobra justifican la marcha de la enfermedad y el síndrome leucémico.

No son infrecuentes los casos en los cuales no se había observado jamás un verdadero estado leucémico, y que terminan con *anemia progresiva* en los últimos meses.

A veces se dan casos de participación activa del timo (*reviviscencia tímica*) en el proceso de proliferación linfoide (*linfo-*

*matosis de origen tímico*) (1). Estos casos pueden conservar un estado aleucémico durante muchos meses; luego en las últimas semanas aparece una linfemia progresiva.

Aparte los datos hematológicos, de los cuales nos ocuparemos a continuación, suele encontrarse en estos enfermos, sobre todo en las formas agudas o subagudas con linfomatosis difusa, *albumosas*, *peptonas* y *albúmina* de BENCES-JONES en la orina: casos de ASKANAZY, CACCINI, etc.; muchos de ellos descritos como *linfomiomas* (*enfermedad de KAHLER*).

**Hematología.**— Los hallazgos más importantes, prescindiendo del número de leucocitos (puesto que el estado leucémico puede faltar), son: 1.º, la *mononucleosis relativa y absoluta*, casi siempre muy intensa, con predominio de los pequeños y medianos linfocitos; 2.º, la *presencia de elementos celulares con caracteres citoplásmicos y nucleares atípicos*, no sólo en el sentido de células inmaduras, sino en el sentido de células desviadas de su evolución y desarrollo normal (*células* de RIEDER en cantidad generalmente muy reducida en estos procesos linfoides; mucho más frecuentes y abundantes, como veremos, en las mielosis); *células cianófilas (plasmazellen)* y células de TÜRK, *linfocitos y linfoidocitos atípicos*; 3.º, las *lesiones globulares* que jamás faltan, aunque varían en límites muy acentuados: hipoglobulia, anisocitosis, presencia de granulaciones basiófilas, a veces normoblastos (principalmente en las formas agudas y leucémicas).

Las linfadenias de marcha lenta y relativamente benigna demuestran casi siempre—y esto creemos poderlo afirmar en contra de la opinión de BANTI—un predominio evidente de los elementos linfocitarios de aspecto normal. Hay casos en que se trata de una verdadera *linfocitemia leve*, con ligero aumento del número de los linfocitos y éstos completamente

(1) SIGNORELLI describió (*Archivos latinos de Medicina y de Biología*, num. 3, 1903) un caso de linfomatosis difusa con participación del timo, con un estado aleucémico persistente. La persistencia del timo había sido diagnosticada en vida como tumor mediastínico; luego fué confirmada en la autopsia.

normales; sólo con un estudio detenido se encuentran algunas formas atípicas.

Trátase, por lo general, de células del diámetro medio de 12-17 micras, a veces más pequeñas, con núcleo vesiculoso, no tan intensamente teñido como el núcleo linfocitario, con dos o más nucleolos, y citoplasma ligeramente basiófilo con zonas muy reducidas ligeramente acidófilas, con granulaciones azurófilas pequeñas, limitadas a una porción del mismo (fig. 37). A veces el núcleo aparece como separado en masas con afinidades tintóreas muy distintas. Se encuentran también gruesos *linfoidocitos* de 20-25 micras de diámetro; finalmente, abundan en algunos casos los *microlinfocitos* de 5-6 micras de diámetro, con escasísimo citoplasma y núcleo dentellado, como en proceso de cariorexis.

En los estados leucémicos propiamente dichos (linfemia o leucemia linfoide), la *cifra de leucocitos total* supera a veces los 200.000, y en ocasiones el medio millón por milímetro cúbico. Se conocen casos con 800.000 y más leucocitos. Los casos que superan el millón son muy raros en las linfosis; más frecuentes, según nuestra experiencia, en las mielosis. Siempre existe la linfocitosis, o, mejor dicho, la mononucleosis relativa y absoluta. He aquí, por ejemplo, la fórmula leucocitaria de un caso de linfadenia con estado leucémico poco acentuado (47.500 leucocitos por milímetro cúbico):

	Por 100.	Por 100, sangre normal adulta.
Leucocitos polinucleares neutrófilos.....	17,—	70,—
Leucocitos polinucleares acidófilos (eosinófilos)....	1,—	2,—
Granulocitos basófilos (células cebadas; mastzellen)..	1,—	
Granulocitos mononucleares (metamielocitos o granulocitos de transición).....	1,—	
Mielocitos neutrófilos.....	1,—	
Hemocitoblastos.....	3,—	
Monocitos.....	10,—	2,—
Linfocitos leucocitoides (PAPPENHEIM).....	7,—	1,—
Linfocitos propiamente dichos.....	55,—	25,—
Dismorfocariocitos (RIEDER).....	2,—	
Plasmocitos vacuolizados de TÜRK (células de irritación).....	2,—	
TOTAL.....	100,—	100,—

b) *Linfosarcosis o Linfosarcomatosis.*

(KUNDRAT, PALTAUF, BANTI) (1)

Las formas conocidas con el nombre de *linfosarcosis* no se distinguen en realidad de las *linfosis* que acabamos de estudiar sino por el aspecto francamente invasor de las neofor-maciones linfoides; la estructura histopatológica de estas neoformaciones no se aleja por ningún carácter microscópico de la que es propia de las lesiones linfoadénicas. En suma, en lugar de una infiltración linfoide generalizada debida a una proliferación de los centros germinativos de los órganos linfoides normales, como acontece en la linfadenia, se produciría en la *linfosarcosis* un tumor linfoide cuyos tipos celulares son desde luego los mismos del linfoma, *pero cuyo proceso de difusión y de metástasis* recuerda en absoluto los que son propios de los sarcomas y *linfosarcomas*.

No podemos ocultar que todavía permanecen oscuros muchos puntos que se refieren a las relaciones entre estos linfomas y los *linfosarcomas propiamente dichos*, que más adelante estudiaremos. Únicamente podría decirse para distinguir estos dos procesos que en el *linfosarcoma*, como en los sarcomas y en los neoplasmas en general, la malignidad del proceso neoplástico estriba en las actividades celulares, *in situ*, dentro del territorio en que se desenvuelve el tumor, sin que las células neoplásticas necesiten invadir el torrente circulatorio; mientras en la *linfosarcosis* las células producidas por el tejido de neoformación penetran en más o menos grado en la circulación general.

**Anatomía patológica.**— Las localizaciones linfomatosas pueden ser limitadas o múltiples. En el primer caso el tumor alcanza a veces dimensiones considerables y ofrece una tendencia evidente a la invasión de los tejidos cercanos; en el segundo

(1) **Sinonimia:** *Linfosis neoplastiforme* (MARTELLI).— *Linfadenia sarcomatosa* «pro parte» (BANTI).— *Linfocitoma* (MENETRIER).

caso se hallan nódulos metaplásticos múltiples diseminados en todos los órganos. Siempre las localizaciones más importantes, aun en la forma nodular, se encuentran en los órganos hematopoyéticos (ganglios linfáticos, bazo, medula ósea).

*Desde el punto de vista histológico*, no hay diferencia alguna entre las lesiones de las linfosarcosis y las de las linfadenias ya descritas. Sólo en el *bazo* se encuentra mucho más raramente una transformación linfoide difusa, y en cambio, la mayor parte de las veces el órgano encierra grandes nódulos de aspecto neoplástico linfoade-



FIG. 41.

Bazo en un caso de linfosarcomatosis (gruesos nódulos neoplásticos linfadenoides diseminados). Observación de MARTELLI. ( $1/2$  del normal.)

noides diseminados (fig. 41). Casi nunca se observan aquí las grandes esplenomegalias propias de las linfadenias y mieloadenias agudas; es más, la participación del bazo puede faltar del todo (KUNDRATH, MARTELLI, BANTI, BRANDERBURG, etc.).

Interesa sobre todo señalar la participación activa de la *medula ósea*, en la cual se verifica siempre una transformación linfadenoides, característica de las *linfadenias* y de las *linfosarcosis*, y que es preciso distinguir de aquellas otras lesiones primitivas que constituyen el *mielosarcoma* y el *mieloma* o *mieloma linfadenoides* de PAPPENHEIM-STERNBERG (*enfermedad de KAHLER*), como también de las *linfosarcomatosis cutáneas*.

**Síntomas y marcha clínica.**—A los síntomas ya descritos (pág. 416) de una linfadenia de tipo lento, se añaden, por lo general, en estos casos, los *trastornos que derivan de la presencia de una o más tumoraciones de aspecto verdaderamente neoplástico*; por ejemplo, tumores mediastínicos o prevertebrales o mesentéricos, etc. En la mayoría de los casos se trata de paquetes glandulares, más o menos fundidos en una masa hiperplástica neoplastiforme, casi siempre con adherencias con superficie irregular, dura, aunque a veces con algunos puntos de reblandecimiento, por degeneraciones necróticas, etcétera. Muchas veces el tumor primitivo y principal permanece desconocido durante toda la vida, y sólo se aprecian las hiperplasias de los ganglios linfáticos superficiales o de regiones cercanas. El examen de la sangre suele determinar el diagnóstico, principalmente en las formas leucémicas. Es imprescindible el *examen radioscópico* o la radiografía.

En cuanto a los síntomas subjetivos, se repite aquí, quizá en un grado muy acentuado respecto a las linfadenias, un hecho característico propio de todos los estados leucémicos (en parte también de la anemia perniciosa progresiva), a saber: la *extraordinaria intranquilidad* del paciente, un estado de ansiedad y de angustia debido, según dicen los enfermos, a un malestar difuso, indefinible, que a veces adquiere expresiones más concretas en el *dolorimiento* excesivo de ciertos puntos del cuerpo, o de las masas musculares, en dolores de la región del bazo (*esplenalgias*), y principalmente en *fuertes dolores de los huesos largos*, cefalalgias, etc.; y en otros casos en fenómenos pseudoanginosos y en períodos de *dispnea*. A veces los síntomas subjetivos son tan acentuados respecto al síndrome objetivo, que los enfermos son *considerados como simuladores* (casos de CACCINI, BIGNAMI, etc.).

Son frecuentes las *lesiones de fondo de ojo*; a veces hay *exoftalmos* y *lesiones del aparato auditivo*, bien por hemorragias del oído medio, bien por verdaderas proliferaciones linfomatosas del laberinto (POLITZER).

En las formas relativamente rápidas sobreviene *fiebre*. Nunca faltan *trastornos intestinales*, debidos en gran parte a las alteraciones de las funciones glandulares por efecto de la proliferación linfoide en la submucosa del tubo digestivo.

La *orina* ofrece siempre alteraciones considerables en lo que atañe al metabolismo de los materiales nitrogenados; sobrevienen verdaderas crisis de eliminación de materiales nitrogenados completamente oxidados; en otros periodos hay en cambio aumento considerable del ácido úrico; *se encuentra a veces leucina y tirosina*, ácidos aminados producidos por la desintegración intensa y rápida de materiales proteicos, quizás de los citoplasmas leucocitarios; casi siempre indicios de albúmina o albumosas y peptonas, acompañadas por indicanuria más o menos intensa; presencia de pigmentos biliares (bilirrubina y biliverdina, principalmente la primera), y en algunos casos aumento considerable de la urobilina. Tanto en las linfosarcosis como en las linfadenias sencillas de tipo crónico se citan casos con *glucosuria* más o menos intensa y *acetonuria*; se trata de trastornos ligados con lesiones hepáticas, y más raramente pancreáticas.

Los casos de linfomatosis difusa o linfocitoma con precoz localización en la medula ósea (metaplasia linfoide del tejido mieloide) no se distinguen, en realidad, del *linfomiéloma* o enfermedad de Kahler. No es posible afirmar que exista un proceso mielomatoso absolutamente *exclusivo* de la medula ósea, y distinto de las manifestaciones precoces de linfomatosis difusa; porque estos últimos casos no duran mucho tiempo, y la marcha de la enfermedad no consiente que se establezcan localizaciones múltiples. Los casos descritos por BIGNAMI (1), BOZZOLO (2), el mismo KAHLER (3), CACCINI (4), etc., pueden

(1) A. BIGNAMI: «Linfomatosi sistemica, etc.» (*Annali di Medicina navale*, 1898.)

(2) BOZZOLO: Congreso de Medic. interna, 1897.

(3) *Wiener mediz. Presse*, 1899.

(4) CACCINI (A.): «Linfomatosi sistematica del midollo delle ossa con trapiantazione, etc., etc.» (*Pollclinico*, 1901).

por tanto, estudiarse bien entre los de linfomatosis o linfosarcomatosis difusa, bien entre los del mieloma propiamente dicho (véase más adelante).

**Hematología.**—Los caracteres hematológicos no difieren fundamentalmente de los ya descritos a propósito de la linfadenia. Si los enfermos pudieran siempre estudiarse con sucesivas observaciones, como acontece en los casos hospitalizados, se vería que en la linfosarcomatosis el cuadro hemático se establece más lentamente que en los casos de linfadenia sencilla; como si en la linfosarcomatosis los elementos linfoides penetraran sólo tardíamente en la circulación.

En las formas *pseudoleucémicas* o *aleucémicas*, el diagnóstico se establece por la persistencia de una *linfocitosis atípica relativa*, muy considerable (50, 60 a 95 por 100 de linfocitos). Entre estos elementos linfoides predominan por lo general los *microlinfocitos* y los *mesolinfocitos* mezclados con *linfoblastos* y con *células cianófilas* o *plasmáticas* más o menos atípicas. En las formas crónicas son rarísimos los *mieloblastos* y los *mielocitos*, que en cambio aparecen en gran número en las formas agudas.

Cuando se determina un verdadero *estado leucémico*, el número de leucocitos es a veces enorme, y la linfocitosis o mononucleosis relativa y absoluta alcanza cifras inverosímiles. En las formas leucémicas agudas graves aparecen además en la sangre periférica toda una serie de *elementos celulares atípicos*, principalmente eosinófilos atípicos, promielocitos con granulaciones en parte azurófilas, en parte eosinófilas o neutrófilas, pleocariocitos con todas las deformaciones nucleares imaginables, células de RIEDER, células de irritación de TÜRK, y sobre todo microlinfocitos deformes con núcleo picnótico y gruesos esplenocitos (monocitos) con vacuolas pigmentíferas.

Adviértase que, por el predominio de formas celulares de tipo linfoide en la sangre, no se puede diagnosticar una linfemia sin detenidas observaciones y cuidadosa diferenciación citológica, pues se dan casos numerosos de mielosis (mielo-

adenias o mielosarcosis: véase más adelante) en que la sangre aparece invadida por elementos del tipo de los hemocitoblastos, que un observador poco cuidadoso puede considerar como células linfoides maduras (véase fig. 42).

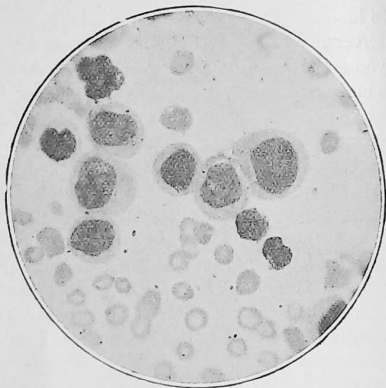


FIG. 42.

Campo microscópico de sangre leucémica (mielosis de curso lento, caso II, véase pág. 457), en que se aprecian seis gruesos elementos celulares agranulosos, de citoplasma linfoide. En realidad, se trata de gruesos hemocitoblastos atípicos, y constituyen la mayor parte de los elementos leucocitarios durante un periodo de evolución de este caso de leucemia mieloide.

La *hipoglobulia* suele hacerse muy acentuada en los periodos avanzados o con estado leucémico muy pronunciado. Por lo general no se halla muy disminuída la cantidad de hemoglobina.

## 2.º LEUCOSIS (LEUCEMIAS) MIELOIDES

a) Mielosis o mieloadenias (leucémicas y aleucémicas) <sup>(1)</sup>

Los caracteres fundamentales de las *mielosis* o *leucosis mieloides leucémicas* y *aleucémicas*, son: 1) una modificación profunda de la estructura de los órganos hematopoyéticos, por la cual éstos adquieren aspecto de tejido mieloides; 2) la presencia en la sangre periférica de un gran número de elementos celulares, a veces muy numerosos, con los caracteres de las formas inmaduras de la serie mieloides, principalmente mielocitos y promielocitos, en parte de mieloblastos, en parte de células completamente indiferenciadas, propias del tejido leucopoyético primitivo, y finalmente de elementos que BANTI llama *mielocitoides*, y que, en suma, pueden definirse como células atípicas, no sólo desde el punto de vista de su periodo de maduración, sino desde el punto de vista de su desarrollo y estructura.

**Anatomía patológica.**—Desde el punto de vista anatómico, una *mielosis* o *mieloadenia* propiamente dicha se distingue de una *mielosarcosis* o *mielosis neoplastiforme*, según el grado de atipia del tejido mieloides. En la mieloadenia propiamente dicha, la *medula ósea*, que es el tejido hematopoyético primitivamente alterado, ofrece los caracteres de una medula hiperplástica, muy distintos, sin embargo, de los que son propios de las hiperplasias ortoplásticas y de la medula ósea de las anemias, aun de las perniciosas. Es grisácea, rosada, nunca roja. En el estroma adenoideo el tejido mieloides aparece lleno de elementos variados de la serie leucoblástica. En algunos casos estas alteraciones se extienden a la mayor parte de los huesos y a la misma diáfisis de los huesos largos; pero cuando el proceso no está muy adelantado, suelen limitarse prin-

(1) Sinonimia: Mielocitemia.—Mielomatosis de RIBBERT y MENETRIER.

cialmente a las costillas y al esternón, a la epífisis de los huesos largos, y finalmente, a nódulos metaplásticos aislados que casi nunca faltan (si se buscan con cierto detenimiento en las autopsias) mezclados en el tejido adiposo del canal medular de los huesos largos. Muchas veces hasta el tejido óseo se halla atacado por el proceso de neoformación y aparece infiltrado por todas partes de tejido mieloide, que sobresale por debajo del periostio y forma escrescencias y botones carnosos, o bien una capa subperiosteal generalmente delgada, capaz de proliferar, sin invadir nunca los vasos de los tejidos colindantes.

Hay hipertrofia, más o menos considerable, del bazo; sólo excepcionalmente falta (caso de LITTEK); suele ser muy considerable sobre todo en las formas lentas, leucémicas, lo que justifica la separación (por lo menos con carácter clínico) de una *leucemia esplenomieloide*; en la cual, además, la actividad del tejido mieloide esplénico otorga un sello *sui generis* a la reacción hemática, como veremos más adelante. En esta *leucemia esplenomieloide* propiamente dicha, el bazo alcanza un volumen y un peso raramente igualados en otros procesos morbosos con lesiones esplénicas (7, 8 y aun 10 kilogramos de peso), ocupando a veces la totalidad del abdomen. En las otras formas de mieloadenias leucémicas y aleucémicas la reacción esplénica no alcanza nunca un tamaño tan considerable, y los mismos caracteres anatomopatológicos del órgano son idénticos; por ejemplo, en la forma aleucémica predominan las degeneraciones focales del parénquima esplénico y una hiperplasia progresiva del tejido conectivo, mientras esta última falta del todo en las formas de leucemia aguda en que la totalidad del órgano aparece invadido por un tejido de neoformación mieloide que tiene su punto de partida al parecer en las células de los cordones intervascuales de BILLROTH. Por lo general, el bazo conserva su forma *grosso modo*; la superficie no es del todo lisa; en algunos puntos aparecen zonas de perisplenitis. Al corte, el parénquima aparece en las formas

agudas, de un color rojo pardusco, pálido, constituido por un material semisólido, a veces casi líquido (*barro esplénico*); en cambio, amarillento y grisáceo, marmorizado, con zonas pigmentadas, en la forma crónica; y cuando ésta es muy avanzada, de consistencia fibrosa por la intensa proliferación del tejido conectivo.

Los *ganglios linfáticos* y el *tejido linfoide* en general en

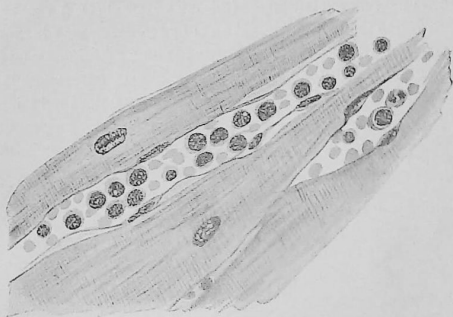


FIG. 43.

Capilares del miocardio de un caso de leucemia mielóide, llenos de células mieloides (MAC CALLUM).

las formas agudas reaccionan escasamente (casos de PAPPENHEIM, WECHSELMANN e HIRSCHFELD, BANTI, etc.). En cambio, en las formas crónicas, todos los órganos linfáticos suelen participar intensamente del proceso morboso, y desde luego en las formas esplenomieloides antiguas, leucémicas, se ven siempre infartos glandulares bien caracterizados de diferentes grupos ganglionares.

Una participación constante en la marcha de la enfermedad toma el *hígado*, que suele ser grande y a veces alcanzar dimensiones muy considerables, y resulta al examen necrópsico

casi siempre sembrado por pequeños nódulos blanco-grisáceos de tejido mieloides atípico, en correspondencia con los espacios de la vena porta (*mielomas*). En las formas crónicas puede hallarse hepatitis intersticial o bien un proceso de degeneración del tejido noble, que algunos autores hacen depender, no ya del proceso leucémico, sino más bien de una causa primitiva, probablemente infecciosa, que a la vez sería la causa inicial del proceso leucémico (BINGEL y BETKE) (1). A veces se encuentran también mielomas en el *páncreas*, en las *cápsulas suprarrenales*, en la *submucosa de las vías digestivas* y en el *aparato respiratorio*. Esas últimas, de todos modos, se hallan siempre infiltradas por una metaplasia mielomatosa del tejido linfoides, más o menos acentuada (tumefacciones, a veces ulceraciones y necrosis, de las tonsilas, velo del paladar, faringe, etc.).

En ciertos casos graves de la forma crónica la infiltración mielomatosa invade las paredes de *todos los vasos* y a veces llega al endocardio y al pericardio, pudiendo determinar hasta endoarteritis o endoflebitis obliterantes. En algunas formas leucémicas gravísimas subagudas las paredes vasculares pueden adelgazarse hasta el punto que un pequeño movimiento puede romperlas y acaecer la muerte por hemorragia interna (MARTELLI). Del mismo modo pueden ser invadidos: el *aparato génitourinario*, y muy especialmente los *riñones*; la *submucosa uterina* y las paredes de los vasos del *sistema nervioso central*, en el que pueden sobrevenir verdaderas hemorragias, que se observan también en las formas leucémicas o aleucémicas crónicas.

El *análisis histológico* del tejido mieloides de neoformación, bien procedente de la medula ósea, bien de algún órgano hematopoyético (bazo), revela modificaciones más o menos acentuadas del estroma conectivo que puede adelgazarse, o bien al contrario hacerse espeso y casi fibroso; al propio tiempo los elementos celulares contenidos

---

(1) BINGEL und BETEK: *Frankf. Zeitsch. f. Pathol.*, Bd. 4.<sup>o</sup>, 1.<sup>o</sup>, 1910.

en este retículo modificado ofrecen caracteres atípicos, siempre junto con un gran número de mielocitos (principalmente neutrófilos típicos), y con las formas que preceden a los mielocitos en la serie evolutiva del leucoblasto. La transformación mioleide de los tejidos hematopoyéticos desde los primitivos focos de la metaplasia medular puede acontecer: bien por *metástasis linfática*, bien por *via hemá-*

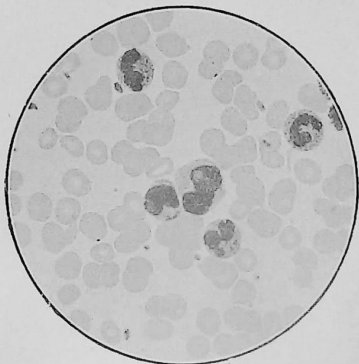


FIG. 44.

Sangre subleucémica (mielosis o mieloadenia subleucémica). En este campo se observan: tres polinucleares neutrófilos, una forma monocítica y un grueso metamielocito atípico (en el centro). (Observación personal)

*tica* o bien, con mucha mayor frecuencia, según los recientes estudios, por *proliferación autóctona, in situ*, de elementos indiferenciados que dan lugar a pequeños nódulos mielomatosos en los parénquimas hepáticos, renal, etc.

En los ganglios linfáticos, la neoformación de carácter mioleide comienza por lo general por los linfáticos subcapsulares y se extiende paulatinamente, sustituyendo al tejido linfoide del órgano, que a veces desaparece del todo; sin embargo, no faltan numerosísimos casos en que los ganglios linfáticos aparecen normales, aunque siempre con elementos celulares desviados de su tipo normal.

NAEGELI, aun en la última edición (1919) de su tratado no establece claras diferencias entre la estructura de los nódulos mieloides, medulares o extramedulares, del proceso leucémico y la del tejido mieloides normal; tratárase, en suma, de diferencia más cuantitativa que cualitativa.

No es esta ciertamente la opinión de SCHRIDDE, quien ya en anteriores trabajos (1), y luego en el *Tratado de Anatomía patológica* de ASCHOFF, insiste en el origen histioide, endotelial, de los elementos celulares metaplásticos de los nódulos mieloides en el proceso leucémico. Casi siempre esta metaplasia atípica existe también en el propio tejido leucopoyético de la medula ósea; pero puede haber casos en que la medula ósea permanece inalterada y la enfermedad ataca tan sólo a los órganos extramedulares, entre ellos principalmente al bazo y al hígado. A estas formas, SCHRIDDE da el nombre de «mielosis leucémica extramedular o atípica».

«Creíamos antes—escribe SCHRIDDE—que todas las proliferaciones celulares mieloides extramedulares procedieran de células de la medula emigradas en los demás órganos (metástasis). Mas semejante hipótesis es en realidad insostenible. Al contrario, estas células se forman *in situ*, y derivan, por procesos metaplásticos, de las células de los capilares. Como nos enseña la embriología, las células parietales embrionarias de los vasos poseen la capacidad de producir mieloblastos, eritroblastos y células gigantes. Los endotelios de los capilares son derivación directa de estas células; y cuando una célula endotelial sufre un proceso de «desdiferenciación» (ocasionado por estímulos patógenos que por ahora no conocemos) hasta regresar a la fase de célula parietal embrionaria, adquiere también, nuevamente, su capacidad hematopoyética (metaplasia indirecta). Así, pues, los nódulos mieloides extramedulares deben considerarse como productos metaplásticos.»

---

(1) SCHRIDDE: «Ueber die Histogenese der myeloischen Leukämie.» (*Münch. Med. Woch.*, núm. 20, 1908.)

Esta opinión de SCHRIDDE no precisa todavía con suficiente exactitud la estructura atípica de los elementos metaplásticos de tales nódulos mieloides, comparada con la estructura de las células mieloides propiamente dichas. En realidad, ninguno de los investigadores que en estos últimos años se han ocupado de este problema, como SCHMIDT, HIRSCHFELD, RUBENS-DUVAL (en el tratado de GILBERT y WEINBERG, 1913), BANTI, el mismo PAPPENHEIM, FISCHER, FOÀ (1), ha establecido la diferencia citológica entre las estructuras mieloides metaplásticas de origen histioide y las estructuras mieloides ortoplásticas. FERRATA, en parte en colaboración con FRANCO, ha emprendido con éxito la revisión de este asunto y ha logrado, a nuestro entender, demostrar, en un reciente trabajo (2), cuyas conclusiones hemos comprobado en gran parte con el examen de gran número de preparaciones de sangre leucémica, que en los procesos leucémicos granulocíticos existen en la sangre circulante y en los nódulos mieloides esplénicos gran cantidad de elementos celulares atípicos, que pueden separarse en tres grupos: a) células indiferentes de tipo linfoide, en su mayor parte ricas en filamentos y granulaciones azurófilas en el citoplasma; b) células semejantes a las anteriores, pero con diferenciación inicial de gránulos eosinófilos o neutrófilos; c) células con granulaciones citoplásmicas resueltamente neutrófilas o eosinófilas. Trátase siempre de células polimorfas, clasmatoцитoides, endotelioides, con núcleo esponjoso, vesiculoso, constituido por una red de gruesos alvéolos, con nucléolos evidentes en los grupos a y b. Las células del grupo a pueden considerarse, pues, como verdaderos granuloblastos indiferenciados, *no idénticos*, sin embargo, a los mieloblastos normales, y, por tanto, deben indicarse por analogía con el nombre

(1) Véase la extensa monografía de FISCHER: «Die myeloische Metaplasie und foetale Blutbildung und deren Hystogenese.» (Berlín, Springer, edit. 1909.)—FOÀ: «Trattato di Anatomia patologica.» (Soc. edit. Torin., 1920.)

(2) Prof. A. FERRATA: «Studi sulle Emopatie. Sulla istogenesi della Leucemia granulocitica» (con 8 láminas en colores). (*Haematologica*, t. II, 2, págs. 212-279.)

de *mieloblastos clasmatocitoides* o *endotelioides*. El grupo *b* comprende verdaderos *promielocitos clasmatocitoides*, y el grupo *c*, *mielocitos* del mismo origen histioide.

Entre los trabajos experimentales sobre formación de células mieloides en los tejidos extramedulares deben recordarse en particular los de MEYER y HEINEKE (1), de WERSZBERG (2), de HERZOG y de la escuela de MARCHAND (3), los menos recientes de ZIEGLER, y, finalmente, los de FERRATA (4). La mayor parte de estos autores llega a la conclusión de que los nidos mieloides extramedulares proceden de la proliferación de las células adventicias del conectivo joven perivascular.

**Síntomas y marcha clínica.**—Las FORMAS AGUDAS de la mieloidenia comienzan de ordinario con un *síndrome de grave infección* aguda, casi siempre de tipo septicémico, y, en efecto, se acompañan siempre de *fiebre*, con hiperplasias o *congestiones tonsilares* y *verdaderas anginas* seguidas de *fenómenos hemorrágicos*. Los síntomas subjetivos suelen consistir en los comienzos en *escalofríos intensos*, *cefalalgias*, *astenia profunda*, etc. El examen objetivo de estos enfermos durante las primeras semanas no aporta datos de gran importancia para el diagnóstico. Muchos casos de leucemia aguda han sido diagnosticados en las primeras semanas como formas de infecciones gripales o anginas o pseudorreumatismo articular agudo, y sólo el *examen hematológico* en algunos casos, en otros el sobrevenir de un *síndrome hemorrágico gravísimo*, revelan la naturaleza de la enfermedad. Conviene insistir en la *frecuencia extraordinaria de las lesiones bucofaringeas*, principalmente de la *angina de tipo congestivo hiperplástico*,

(1) MEYER und HEINEKE: «Die Blutbildung bei schweren Anämien und Leukämien.» (*Deut. Arch. f. Klin. Mediz.*, t. 88, 1907.)

(2) WERSZBERG: «Neue experimentelle Beiträge zur trage der myeloiden Metaphasie.» (*Virchow's Arch.*, t. 204, 1911.)

(3) HERZOG: «Experimentelle Untersuchungen ueber die Einheilung von Fremdkörpern.» (*Ziegler's Beiträge*, t. 61, 1916.)

(4) ZIEGLER: «Experimentelle und Klinische Untersuch. ueber die Bistogenese der myeloiden Leukämie.» Jena, 1906.—FERRATA, *loc. cit.* (*Haematologica*, t. II, 2, 1921.)

y a veces necrótico, sin que se formen membranas o revestimientos bactericos de importancia; y al propio tiempo *en un tardío infarto de los ganglios linfáticos* cervicales, mastoideos, submaxilares, supraclaviculares, etc., que se presenta

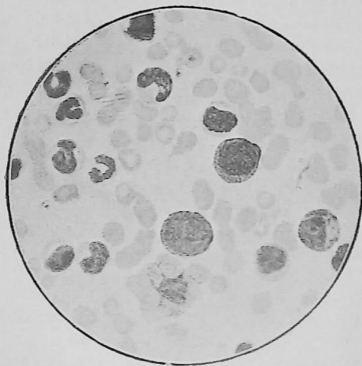


FIG. 45.

Sangre leucémica (mielosis). En este campo se observan: dos hemocitoblastos (en el centro); cuatro polinucleares neutrófilos (a la izquierda y arriba); un metamielocito; un mielocito neutrófilo (a la derecha, cerca del borde); tres o cuatro células linfoides (linfocitos y leucocitoides); un resto o desecho nuclear (parte inferior del campo). (Observación personal.)

aun en aquellos casos agudísimos en que no llega a verificarse la transformación mioleide del aparato linfático.

Estas formas agudas pueden ser, como ya se ha dicho, *leucémicas* y *aleucémicas*; sin embargo, no es difícil demostrar con una repetida observación hematológica una progresiva invasión de la sangre por parte de elementos celulares atípicos, y a la par un aumento gradual del número de leucocitos que, aun cuando no alcancen las cifras consideradas

como suficientes para un diagnóstico de leucemia, bastan para establecer un enlace entre las formas aleucémicas y las leucémicas.

De todos modos, *la forma aleucémica de la mielosis es mucho más rara que la forma leucémica* y muchísimo más rara aún que la misma forma aleucémica de la linfosis.

La FORMA CRÓNICA de la mieloadenia puede durar muchos años y presentar síntomas de escaso relieve en los comienzos, de tal suerte que los enfermos se presentan, a veces, al médico, acusando el *tumor del bazo* como único síntoma. Estos casos no son frecuentes, pero sí lo son los de un tipo intermedio, en que si bien existen síntomas subjetivos de *malestar, gran debilidad general, astenia, atonía muscular, períodos de fatiga, ligera taquicardia, cefalea, inapetencia*, en las mujeres *leucorrea, dolores difusos*, y en particular, *esplenalgias*; sin embargo, la enfermedad no se diagnostica hasta que un síntoma alarmante, una *lipotimia*, una *hemorragia* o bien las dimensiones inexplicables del tumor esplénico (muchas veces no diagnosticado como tal, sino como tumoración abdominal *incertae sedis*), obligan a un examen más detenido.

En algunos casos el tumor del bazo es tardío y moderado; en cambio la neoformación mieloide en las diáfisis de los huesos largos suele ser muy intensa; clínicamente manifiéstase este proceso anatomopatológico con síntomas subjetivos (*dolores osteócopos, dolorabilidad difusa a la presión* de los huesos largos) y con escasos síntomas objetivos (*fragilidad* de los huesos, *hemorragias periostales, equimosis*, etc.). Otros casos, en cambio, evolucionan precozmente con una intensa reacción esplénica (*leucemias esplenomieloideas*).

De tiempo en tiempo, a veces con una especie de ritmo periódico verdaderamente singular, a veces, en cambio, sin fijeza alguna, los leucémicos, y en particular las formas esplenomieloideas, presentan *crisis febriles* que duran veinticuatro o cuarenta y ocho horas, a veces tres o cuatro días seguidos, y en que, a la elevación térmica (39°-40°), acompaña

casi siempre un escalofrío persistente, tenaz, no muy intenso; cefalalgia aguda, esplenalgia, náuseas, a veces vómitos, desde luego anorexia, repugnancia para los alimentos, sed, astenia profunda, temblores difusos, en algunos casos calambres. Se

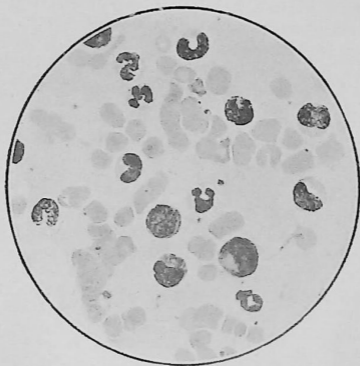


FIG. 46.

Sangre leucémica (mielosis). Se observan en este campo microscópico: cinco polinucleares neutrófilos; un proeritroblasto (en el centro, algo hacia abajo); dos mielocitos neutrófilos (a la derecha del proeritroblasto); y algunas células linfoides y de transición. (Observación personal.)

trata de períodos de intoxicación aguda, o cuando menos agudizada durante la marcha de un proceso caectizante; períodos debidos a intensas *citólisis* o *autólisis*, o más exactamente *leucólisis*, y en parte a las acciones destructoras que ejercen sobre los tejidos en general los fermentos proteolíticos insuficientemente neutralizados por el poder antitriptico de la sangre. El exceso de tripsina libre es quizá, como en los procesos cancerosos, una de las causas principales de estas crisis toxi-

hémicas que agravan rápidamente la marcha del síndrome leucémico.

DI GUGLIELMO (1) sintetiza el concepto patogenético de la leucemia aguda con estas palabras: «Trátase de una hiperplasia generalizada de los elementos anatómicos del tejido leucopoyético (hemocitoblastos y hemoistioblastos), desviados por una insuficiencia funcional de sus propiedades citohematógenas; y esta insuficiencia puede ser *total*, de tal modo que los hemocitoblastos pierden toda capacidad evolutiva, apareciendo entonces en la sangre periférica como tales células primitivas (leucemia aguda hemocitoblástica) o bien *parcial* en el sentido de una inhibición más o menos absoluta de la serie leucocitaria, en cuyo caso se presenta una leucemia aguda granulocítica o mieloblástica, o de una inhibición de la diferenciación mielocítica, en cuyo caso aparece una leucemia aguda linfocítica o linfoblástica.»

Este criterio no está exento de crítica. Esta inhibición de la serie leucocitaria, que no participa al síndrome hemático leucémico, es muy discutible. Son, en efecto, extremadamente raros los casos de leucemia en que el aumento global de las células leucocitarias no implica también un pequeño aumento absoluto de la cifra total de aquellos leucocitos de tipo normal que no constituyen los elementos característicos del síndrome leucémico en cada caso particular.

MEYER (2) insiste sobre *la existencia de verdaderas leucemias graves, que, sin embargo, no ofrecen un cuadro hematológico referible con claridad a la leucemia, sino más bien a las anemias graves, y desde luego sin hiperleucocitosis*. En estos casos—que podrían colocarse entre las *leucemias atípicas* y la *leucanemia* que estudiaremos brevemente más adelante—, ofrece extraordinaria importancia la modificación profunda de la fórmula leucocitaria: no hay, como hemos dicho, hiperleucocitosis verdadera, *pero sí presencia de mieloblastos o hemocitoblastos*, y gran número de *mielocitos*. En los enfermos de MEYER, como en muchos otros, se comprobó plena-

(1) G. DI GUGLIELMO: «La leucemia acuta.» (Monografía de 108 páginas en 4.º. Tipogr. Jovene, Napoles, 1916, con 4 láminas en colores y una extensa bibliografía.)

(2) OTTO MEYER: *Frankfurt. Zeit. f. Path.*, V, XV, pág. 1414.

mente el proceso leucémico al examen necrópsico: en el bazo, hígado, glándulas linfáticas y otros órganos, existían, en efecto, numerosos mielomas típicos.

**Hematología.**—La hematología de las leucemias mieloides es en extremo complicada y variable. *El carácter fundamen-*

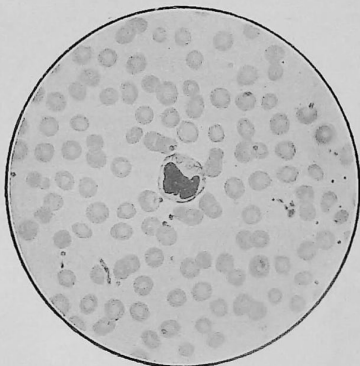


FIG. 47.

Célula de RIEDER (*dismorfofocariocito*, PITTALUGA), en una forma subleucémica de mielosis. (Observación personal.)

*tal de una leucemia es, claro está, el aumento del número de glóbulos blancos; hemos visto leucemias en que desde el primer análisis, cuando el enfermo todavía no acusaba apenas sintoma alguno, exceptuado el tumor del bazo, la sangre contenía 500.000 y más leucocitos por milímetro cúbico. Estas cifras pueden subir al millón y mucho más. Sin embargo, hay formas que algunos autores intentan reunir en grupo aparte con el nombre de subleucemia o de esplenomegalia subleucémica (MÉNÉTRIER y AUBERTIN, etc.), en que la cifra de leucocitos no*

supera los 30 a 40.000 por milímetro cúbico en ninguno de los períodos de la enfermedad. En realidad, se pueden observar todas las formas de paso entre estados subleucémicos y aun entre los verdaderos estados aleucémicos y pseudoleucémicos (rarísimos en la mieloadenia) y las verdaderas leucemias con gran número de leucocitos. De todos modos, hoy día *el diagnóstico hematológico se funda mucho más sobre los tipos de células hemáticas que sobre el número de estas células.*

En la sangre de las leucemias mieloides el leucocito predominante es una voluminosa célula mononucleada, con núcleo vesiculoso ovoideo, que ostenta dos o más nucléolos; no granulosa, o con escasas granulaciones azurófilas en el citoplasma.

FIESSINGER, que ya intentó establecer el carácter bioquímico, diferenciado, de estos elementos, puesto que se hallan a veces dotados de un fuerte poder proteolítico, ha estudiado nuevamente, desde el punto de vista de sus actividades biológicas, esta célula indiferenciada morfológicamente, buscando, no solamente las proteasas, sino también las peroxidasas y las lecitinasas, que pertenecen de igual modo a los leucocitos de la serie mieloide.

Para la investigación de las proteasas ha utilizado, con BROUSSOLLE, la digestión de placas de ovoalbúmina coagulada, o de suero de buey coagulado; para la de las peroxidasas, la reacción a la bencidina y al agua oxigenada; para la de las lecitinasas, la hidrólisis de la lecitina y la liberación de la colina, que se caracteriza después de la acción del yodo por la formación de cristales de Florence. En los dos casos estudiados, los resultados son idénticos; todas las pruebas han sido negativas: los leucocitos de estos casos se han mostrado desprovistos de proteasas, peroxidasa y lecitinasa. Por tanto, la célula mononucleada, de núcleo claro, protoplasma basófilo y sin granulaciones de las leucemias agudas, parece, en realidad, indiferenciada por sus caracteres biológicos, del mismo modo como lo es por sus caracteres morfológicos.

De momento, no pueden establecerse otras conclusiones, ni es posible afirmar si este tipo de célula que predomina en las leucemias agudas es una célula embrionaria normal, es decir, capaz de genealogía, o una célula anormal, en cierto

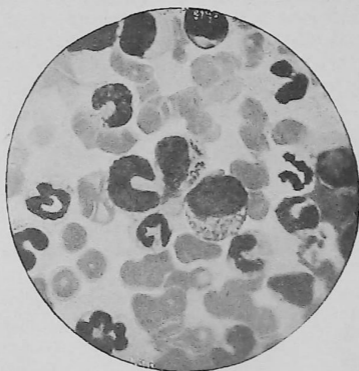


FIG. 48.

Campo microscópico de sangre leucémica (caso II, véase página 457) con predominio de los granulocitos neutrófilos, pleocariocitos (se ve uno cortado por el borde inferior del campo), metamielocitos, y en el centro, dos típicos promielocitos neutrófilos, con granulaciones en parte azurofilas. (Observación personal.)

modo neoplástica, cuya diferenciación morfológica y funcional sólo puede existir a título de excepción (1).

La fórmula leucocitaria de una leucemia mieloide es muy difícil de establecer con arreglo a los esquemas comunes; aquí nos encontramos frente a una gran cantidad de elementos ce-

(1) N. FIESSINGER et J. BROUSSOLLE: «Étude biologique de la cellule indifférenciée des leucémies aiguës.» (Soc. Méd. des Hôpit., 25 febr. 1921.)

lulares anormales, entre los que predominan los *dismorfocariocitos* (*células de RIEDER*), a las cuales se refiere la fig. 47, y los *pleocariocitos*; y, sobre todo, células parecidas a los *mielocitos* en cuanto a la estructura nuclear, mas con granulaciones citoplásmicas atípicas, por el número, el volumen y la multiplicidad de las afinidades colorantes; en particular se observan *promielocitos con granulaciones azurófilas, mezcladas con granulaciones basiófilas o con granulaciones eosinófilas*, y, finalmente, toda una serie de células del tipo de los *hemocitoblastos*. BANTI pone justamente de relieve el hallazgo en la sangre de gran número de núcleos o restos de masas nucleares de gruesas células de tipo endotelioide; hallazgo acerca del cual han insistido recientemente FERRATA y FRANCO, describiendo, en algunas formas, abundantes *hemohistioblastos*, que nosotros y JIMÉNEZ ASÚA hemos encontrado también y, por último, se encuentran en rarísimos casos gruesas células del tipo de los *megacariocitos* de la medula ósea.

En los periodos iniciales de las leucemias mieloides típicas la fórmula leucocitaria de tipo medio corresponde aproximadamente al siguiente esquema:

	Por 100	Por 100 sangre normal adulto
Leucocitos polinucleares neutrófilos. . . . .	31, -	70, -
Leucocitos polinucleares acidófilos (eosinófilos). . .	5, -	2, -
Granulocitos basófilos (células cebadas; Mastzellen).	2, -	>
Granulocitos mononucleares (Metamielocitos o Granulocitos de transición) . . . . .	6, -	>
Mielocitos neutrófilos. . . . .	21, -	>
Mielocitos eosinófilos. . . . .	5, -	>
Mielocitos basófilos (Mast-mielocitos). . . . .	2, -	>
Linfocitos (Mieloblastos) y promielocitos atípicos.	7, -	>
Hemocitoblastos. . . . .	5, -	>
Monocitos. . . . .	4, -	2, -
Linfocitos leucocitoides (PAPPENHEIM) . . . . .	1, -	1, -
Linfocitos propiamente dichos. . . . .	4, -	25, -
Pleocariocitos y Dismorfocariocitos (RIEDER). . . . .	5, -	>
TOTAL. . . . .	100, -	100, -

Hemos visto en 1918 un caso interesante, de la clínica del doctor HERNANDO: Carmen Gómez, de Velada (Toledo), treinta y siete años; tres hermanos (de padre) tuberculosos; ella misma tuvo hace diez años aproximadamente un brote de vértice pulmonar izquierdo (diagnóstico por el Dr. MALO DE POVEDA) con análisis positivo de bacilo de Koch en esputo, tratado enérgicamente, y al parecer transformado totalmente en lesión fibrosa en la actualidad. Nada de ganglios linfáticos. Tres embarazos bien. El cuarto muy mal (fiebres), y después del parto (diciembre 1917) empezó a desarrollarse el síndrome actual (astenia grave, demacración, bazo no muy grande, esplenoptosis acentuada, 305.000 leucocitos por milímetro cúbico en 13 julio 918, 5.624.000 hematies a pesar del aspecto pálido, emaciado). El caso es tanto más interesante por cuanto en 8 de octubre de 1917 había acudido (embarazada) a nuestra consulta y se le había practicado entonces un examen de sangre y una prueba de aglutinación con antígeno melitocócico y con paratífus A y B (por indicación del Dr. HERNANDO, en vista de las fiebres persistentes). Los resultados de estas pruebas de aglutinación fueron totalmente negativos, y la fórmula leucocitaria de aquel período (*sin hiperleucocitosis*) arrojaba las cifras siguientes:

Granulocitos neutrófilos.....	73
Idem eosinófilos.....	1
Linfocitos propiamente dichos.....	16
Linfocitoides de PAPPENHEIM.....	5
Células de RIEDER... ..	4
Pleocariocitos. ....	1

100

$$\text{Arneth } \frac{6 \quad 18 \quad 49 \quad 20 \quad 7}{6 \quad 36 \quad 147 \quad 80 \quad 35} = \frac{100}{304}$$

Es evidente que la presencia de las células de RIEDER en proporción tan crecida y de pleocariocitos debía hacer pensar en un proceso grave, con hondas alteraciones de la actividad leucopoyéticas. Pero no podía sospecharse la incubación de un proceso leucémico.

He aquí la fórmula (aproximada) del 13 julio 1918, con 305.000 leucocitos por milímetro cúbico:

	Por 100	Por 100
Leucocitos polinucleares (Granulocitos) neutrófilos.	49,—	»
Leucocitos polinucleares del tipo A de ARNETH (uninucleados) . . . . .	»	25,—
Leucocitos polinucleares del tipo B (bilobulados) . . . . .	»	49,—
Leucocitos polinucleares del tipo C (trilobulados) . . . . .	»	19,—
Leucocitos polinucleares del tipo D (tetralobulados) . . . . .	»	5,—
Leucocitos polinucleares del tipo E (pentalobulados) . . . . .	»	2,—
Leucocitos polinucleares (Granulocitos) acidófilos (eosinófilos) . . . . .	4,—	»
Leucocitos granulobasífilos (Mastleucocitos; Mastzellen; Células cebadas) . . . . .	1,—	»
Granulocitos mononucleares de transición (Metamielocitos) neutrófilos . . . . .	8,—	»
Mielocitos.. { neutrófilos . . . . .	2,—	»
{ eosinófilos . . . . .	2,—	»
Promielocitos neutrófilos . . . . .	5,—	»
Hemocitoblastos . . . . .	6,—	»
Monocitos . . . . .	8,—	»
Linfocitos propiamente dichos . . . . .	7,—	»
Macrolinfocitos y linfocitoides de PAPPENHEIM . . . . .	1,—	»
Dismorfocariocitos (células de RIEDER) . . . . .	3,—	»
Pleocariocitos . . . . .	1,—	»
Células de irritación de TÜRK . . . . .	1,—	»
Hemohistioblastos y Hemohistiocitos (FERRATA) . . . . .	2,—	»
Índice de granulaciones azurófilas de los mononucleares . . . . .	»	90,—
TOTAL . . . . .	100,—	100,—

Más adelante, sobre todo en las leucemias esplenomiéloides, desaparece el predominio de los polinucleares neutrófilos y de los mielocitos y promielocitos neutrófilos y aun llegan a predominar en modo absoluto los *mielocitos eosinófilos*, o, más raramente, las *células cebadas*.

b) *Mielosarcosis.**Mielosarcomatosis, leucémica y aleucémica* (1).

En realidad, no existen diferencias cualitativas, esto es, diferencias de proceso histopatológico, entre la mieloadenia o mielosis sencilla y la mielosarcosis. Trátase de un grado más intenso de proliferación neoplastiforme del tejido mieoide, que trasciende de los territorios medulares y de los límites de los órganos leucopoyéticos en general, y tiende a invadir los tejidos extraños. A esto se añade casi siempre una acentuada atipia del estroma y de los elementos propios del tejido mieoide, de tal suerte que los nódulos de neoformación o las tumoraciones de aspecto neoplástico pueden, a veces, confundirse con verdaderos blastomas y exigen detenidas pesquisas para el diagnóstico diferencial con las neoplasias sarcomatosas o endoteliales, y aun, a veces, con el mismo carcinoma (2).

BANTI distingue, desde el punto de vista clínico y anatómico, una *mielosarcosis neoplástica, con verdaderos tumores mieoideos*, y, por otra parte, una *mielosarcosis nodular múltiple*. Las investigaciones histológicas no proporcionan fundamento alguno para conservar estas distinciones, ya que no hay diferencia sustancial entre la estructura de los nódulos mielomatosos múltiples y la de los tumores de la forma neoplástica.

*La mielosarcosis difiere de todos modos de la mieloadenia sencilla por los datos anatomopatológicos macroscópicos más que por los hallazgos histológicos y hematológicos, y por la marcha clínica más grave y complicada. Las infiltraciones subperiosteales, que en la mieloadenia son relativamente poco acentuadas, aquí adquieren aspecto de recias*

(1) Sinonimia: *Mielocitoma* (MÉNÉTRIER), etc.

(2) Véase el caso descrito por MARTELLI (pág. 558 de su *Tratado*), de *mielosarcomatosis aleucémica mieloblástica*, en que sólo con pacientes investigaciones se logró el diagnóstico histológico.

*neoformaciones* que atacan rápidamente el hueso, lo disgregan, transforman el tejido óseo en masas fibrosas, o bien lo reabsorben y destruyen, *a veces determinando fracturas espontáneas*; y aparecen, por fin, como espesas tumefacciones

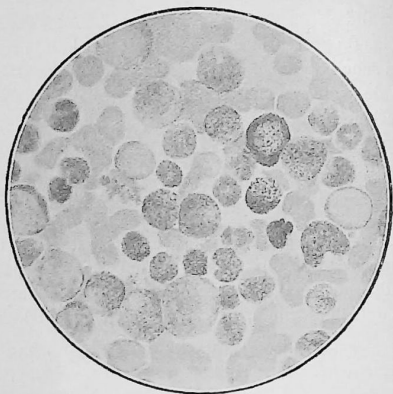


FIG. 49.

Campo microscópico de sangre leucémica (410.000 leucocitos por milímetro cúbico). Se aprecian: numerosos mielocitos neutrófilos; un mielocito eosinófilo; algunos metamielocitos neutrófilos; algunos hemocitoblastos; tres linfocitos, etc. (Observación personal.)

ya difusas, ya localizadas, de aspecto encefaloide, de consistencia variable, por lo general friable, a veces dura. Los tejidos cercanos al periostio (músculos, tejido adenoideo y tejido adiposo, conectivo, cartilagos, ligamentos; finalmente, órganos viscerales), pueden ser invadidos. Por fin, el sistema hemoleucopoyético en general participa del proceso degenerativo metaplástico, de tipo mieloide; sin embargo, *el bazo no alcanza nunca los grados de hipertrofia y el tipo de lesión mieloide*

que es propio de las mieloadenias leucémicas o de las formas que nosotros estudiamos todavía con el nombre de *leucemias esplenomieloideas*. Aparecen, además, gruesos *mielomas* en el hígado, en el riñón y en órganos distintos (velo del paladar, oído externo, mucosa nasal, los labios, submucosa intestinal), de estructura igual a la de los pequeños mielomas ya descritos en la mieloadenia; pero su crecimiento es más rápido, y su tamaño, por tanto, es, en menor tiempo, más considerable.

**Hematología.**—*a)* En las formas agudas, leucémicas, de mielosarcosis, se hallan precozmente en gran número *células atípicas de los periodos iniciales de la serie mieloide* (40 a 60 por 100 y aun más de mieloblastos y hemocitoblastos o formas atípicas correspondientes). Sin embargo, no es posible, prácticamente, distinguir la fórmula hemoleucocitaria de las mielosarcosis agudas y de las mieloadenias agudas en general, exceptuando los raros casos hospitalizados precozmente y, por tanto, estudiados metódicamente, en que se pueden seguir las modificaciones de la reacción hemática. He aquí un esquema de la fórmula hemoleucocitaria de un caso agudo (seis meses):

	Por 100
Leucocitos polinucleares neutrófilos.....	16,—
Leucocitos polinucleares acidófilos (eosinófilos).....	3,—
Granulocitos basófilos (Células cebadas; Mastzellen).....	1,—
Granulocitos mononucleares (Metamielocitos o Granulocitos de transición).....	5,—
Mielocitos neutrófilos.....	12,—
Mielocitos eosinófilos.....	3,—
Mielocitos basófilos (Mast-mielocitos).....	1,—
Promielocitos y Hemocitoblastos.....	48,—
Monocitos.....	2,—
Linfocitos propiamente dichos.....	5,—
Pleocariocitos y Dismorfocariocitos (RIEDER).....	2,—
Plasmocitos vacuolizados de TÜRK (células de irritación).....	1,—
Monocitos con granulaciones azurófilas.....	1,—
TOTAL.....	100,—

Otro caso de nuestra consulta (29 octubre 1913, enferma Josefa Fernández) arroja la siguiente variación en el término de veinticuatro horas:

	29 octubre	30 octubre
	Por 100	Por 100
Granulocitos neutrófilos. . . . .	51,—	55,—
Granulocitos eosinófilos. . . . .	16,—	2,—
Granulocitos basiófilos (Mastzellen). . . . .	2,—	2,—
Mielocitos neutrófilos. . . . .	12,—	17,—
Mielocitos eosinófilos. . . . .	3,—	2,—
Hemocitoblastos. . . . .	3,—	0,—
Linfocitos. . . . .	6,—	13,—
Monocitos. . . . .	7,—	9,—
TOTAL. . . . .	100,—	100,—

Normoblastos: 2 por 100 y 1 por 100.

Leucocitos totales: 507.500 por milímetro cúbico.

SABRAZÉS cree que, en las leucemias agudas, la gravedad y rapidez del síndrome están en razón directa de la mayor cantidad de elementos indiferenciados, primitivos, existentes en la sangre (1). Las formas en que predominan francamente los hemocitoblastos son, por tanto, las más malignas; siguen en gravedad las modalidades mieloblástica y linfoblástica (de muy dudosa distinción a nuestro parecer), y luego las del tipo de mielocitos y linfocitos.

Este criterio es, a nuestro entender, algo teórico y esquemático. En realidad, no se puede afirmar que exista esta estricta correspondencia entre el tipo celular y la marcha de la enfermedad.

La terminación rápida, brusca, de un proceso leucémico por un síndrome hemorrágico agudo es en extremo frecuente, y *no es exclusiva de las leucemias primitivamente agudas,*

(1) SABRAZÉS (J.): «A propos de leucémie aiguë.» (*Archiv. des mal. du cœur, du sang et des vaisseaux*, 1921, n.º 6, pág. 282.)

como ya se ha visto. Sin embargo, en las formas agudas los síntomas hemorrápicos suelen ser precoces y ensombrecen extraordinariamente el pronóstico.

Hemos visto un caso, de evolución rapidísima (21 abril a 1 mayo de 1920), enviado a nuestra consulta por el Dr. LANDETE, seguido

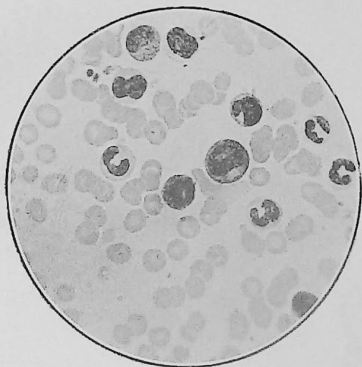


FIG. 50.

Sangre leucémica (mielosis). En este campo microscópico se observan: cuatro polinucleares neutrófilos; una célula cebada (en el centro del campo); un hemocitoblasto (a la derecha de la célula cebada); dos metamielocitos neutrófilos; dos mielocitos neutrófilos; un linfocito leucocitoide. (Observación personal.)

luego por el médico de cabecera Sr. NÚÑEZ LOSADA y por el Sr. REGUEIRO LÓPEZ. He aquí la historia muy resumida: Rosa T., treinta años, Tetuán de las Victorias (Madrid). Madre † a los cincuenta y ocho años (hemorragias, epistaxis graves). Padre vivo. Han sido 13 hermanos; viven siete; los demás fallecieron en la primera infancia, el mayor de cinco meses; los que viven, sanos al parecer y sin manifestaciones hemorrágicas. La madre tuvo un aborto de cuatro a cinco meses en el segundo embarazo. La enferma no recuerda haber pade-

cido más enfermedades que el sarampión y la escarlatina. Hace cuatro meses, gripe. Desde entonces sangra con facilidad por las encías; la sangre fluye largo tiempo; la hemorragia no se contiene; aparecieron además manchas hemorrágicas subcutáneas, púrpura; y este síndrome persiste, incoercible, acompañado por fiebre (39°), astenia grave. Inútiles los tratamientos locales (Dr. LANDETE) y las inyecciones de sueros. En los sitios de inyección aparecen extensos equimosis. *Hemocultivos* en bilis (para investigar *Bacillus de Eberth*) y en caldo glucosado (¿estreptococia?) completamente *negativos* (21 abril de 1920). *Hematies*: 3.200.000. *Leucocitos*: 104.000 (principalmente hemocitoblastos y linfoblastos muy pequeños). *Bazo* ligeramente aumentado de volumen. *Higado* grande. No se aprecian infartos ganglionares linfáticos. En la *orina* no hay albúmina, ni hematies en el sedimento. Durante una semana fiebre de 39°,5-40°, hemorragias constantes, melena; muerte el día 1 de mayo, a pesar de los tratamientos más intensos.

Es curioso notar que el esquema de los neutrófilos de ARNETH, que en estos casos pierde gran parte de su significación diagnóstica y pronóstica, suele ser modificado profundamente en el sentido de aumento considerable de los unilobulados (tipo A de ARNETH) y al propio tiempo de los pentalobulados (tipo E de ARNETH), con gran disminución de los tipos intermedios, principalmete del tipo C y D.

Importa consignar, finalmente, que *en las formas agudas, asi de las mieloadenias sencillas como de las mielosarcosis, predominan los promielocitos, mielocitos y metamielocitos neutrófilos sobre los eosinófilos y los basiófilos; mientras en las formas lentas, sobre todo en las esplenomieloides, los acidófilos alcanzan proporciones muy elevadas y se encuentran también muy aumentadas las mastzellen.* Los elementos linfoides escasean en extremo y son casi siempre atípicos, como hemos podido confirmar en nuestros casos.

Los *elementos de la serie hemoglobínica* en estas formas agudas de mielosarcosis suelen disminuir en modo rapidísimo hasta un millón, y aun menos, de hematies por milímetro cúbico, conservándose el valor globular aproximadamente igual a la unidad. *La resistencia globular* disminuye igualmente.

b) En las formas leucémicas lentas o crónicas, en que la cifra de leucocitos puede alcanzar límites enormes (1.600.000 en un caso de SCHUPFER), hay una mayor correspondencia entre la cifra de las formas iniciales de la serie mieloide



FIG. 51.

Sangre leucémica (mielosis). Se observan cuatro gruesos promielocitos neutrófilos con algunas granulaciones azurófilas. (Observación personal.)

(mieloblastos) y la cifra de los granulocitos; al propio tiempo, las formas atípicas de hemocitoblastos son menos numerosas (siempre más numerosas en las mielosarcosis que en las mielosis sencillas); y, finalmente, abundan más los eosinófilos y los basiófilos. La cifra de promielocitos, mielocitos, metamielocitos y granulocitos eosinófilos puede ser enorme; AUBERTIN y otros autores atribuyen especial importancia diagnóstica y pronóstica al hallazgo de buen número de células cebadas (*mastzellen*), ya que en estas mielosis crónicas pue-

den superar el 20 por 100 de todas las formas leucocitarias, mientras que en las mielosis agudas nunca superan el 3-5 por 100. Nosotros hemos podido confirmar en parte esta observación. Por lo general en las formas crónicas aparecen algunos eritroblastos basófilos o policromatófilos y algunos normoblastos (2-4 por 100 leucocitos); escasean en extremo, como se ha dicho, los elementos de la serie linfoide; aparecen algunos gruesos monocitos con granulaciones azurófilas, y abundan en cambio las células de RIEDER y muy especialmente los pleocariocitos.

He aquí un esquema de fórmula hemoleucocitaria de este tipo:

	Por 100	Por 100 sangre normal adulta
Leucocitos polinucleares neutrófilos.....	23,—	70,—
Leucocitos polinucleares acidófilos (eosinófilos)....	15,—	2,—
Granulocitos basófilos (células cebadas; Mastzellen).	7,—	»
Granulocitos mononucleares (Metamielocitos o Granulocitos de transición).....	8,—	»
Mielocitos neutrófilos.....	10,—	»
Mielocitos eosinófilos.....	8,—	»
Mielocitos basófilos (Mast-mielocitos).....	6,—	»
Hemocitoblastos.....	13,—	»
Monocitos.....	1,—	»
Linfocitos leucocitoides (PAPPENHEIM).....	1,—	1,—
Linfocitos propiamente dichos. . . . .	1,—	25,—
Pleocariocitos y Dismorfocariocitos (RIEDER). ....	3,—	»
TOTAL.....	100,—	100,—

c) La hematología de los estados aleucémicos y pseudo-leucémicos merece un atento estudio caso por caso. No es posible dar indicaciones esquemáticas acerca de estas formas, que de todos modos nos inclinamos a dividir en dos grandes grupos: 1.º, los estados aleucémicos transitorios de mielosis que progresivamente se transforman en verdaderas leucemias; 2.º, los estados subleucémicos o pseudoleucémicos correspon-

dientes a las llamadas *leucemias monocelulares*, que estudiaremos brevemente a continuación. En este segundo grupo, con cifras de contenido leucocitario por milímetro cúbico variables entre 10.000 y 50.000, existe siempre un predominio extraordi-

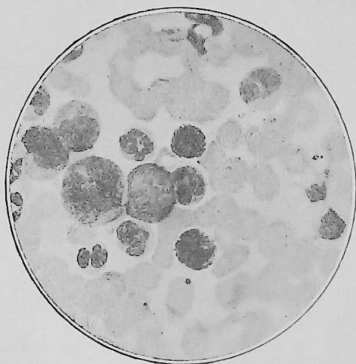


FIG. 52.

Sangre leucémica (caso de mielosarcosis crónica esplenomegálica) con gran cantidad de células cebadas (*Mastzellen*). En el campo microscópico reproducido se observan: 1) algunos polinucleares neutrófilos; 2) dos metamielocitos neutrófilos; 3) tres mielocitos neutrófilos; 4) una gruesa forma de linfocito atípico; 5) dos células cebadas (con reclas granulaciones oscuras). (Observación personal.)

nario de un tipo celular determinado sobre los demás. En el primer grupo, en cambio, la fórmula es en extremo variable, y corresponde a la modificación progresiva de la actividad neoplasia del tejido mieloide, durante la invasión de los tejidos hematopoyéticos y de los órganos.

c) *Leucemias esplenomieloideas.*

Ya se ha dicho que, desde el punto de vista anatomopatológico, y menos aún desde el punto de vista estrictamente histológico, no hay nada peculiar a esta forma de hemopatía en comparación con las mielosis en general; es una *mieloadenia leucémica típica con participación precoz y muy intensa del parénquima esplénico en la neoformación de células mieloides*. Esta participación es, en nuestro entender, siempre primitiva, autóctona, debida, por tanto, a una metaplasia mieloi-de de elementos embrionarios, indiferenciados, que *preexisten* en el tejido esplénico.

**Sintomatología.**— La marcha clínica de esta forma de leucemia suele ser lenta; dos, tres, a veces varios años. No faltan, sin embargo, casos más rápidos (un año, ocho meses). La *esplenomegalia* alcanza límites enormes (6-8 a 10 kilogramos). Hay siempre una *esplenoptosis* acentuada con los trastornos consiguientes por compresiones, desplazamientos, éstasis, etc. Los síntomas del período inicial son muy escasos, y coinciden con los ya mencionados a propósito de las leucemias en general. En un período ya más avanzado, predomina el sintoma subjetivo típico de la *astenia*, aquella *sensación de malestar* profundo, indefinible, de que ya hemos hablado; pero en estos casos suele alternarse con periodos de relativa euforia y bienestar. Nosotros creemos, por ciertos datos hematológicos, que estos periodos de mejoría coinciden con una momentánea actividad eritropoyética de algunos territorios esplénicos o de la medula ósea. En estos enfermos—como en los leucémicos agudos—el síndrome clínico suele terminar con *fenómenos hemolíticos* y *graves síntomas hemorrágicos*. Con mayor frecuencia de lo que hasta ahora se conoce, preséntanse quizá en la leucemia mieloi-de en general, y en particular en estas formas con intensa y precoz participación metaplástica del bazo y de otros parénquimas, lesiones del sistema nervioso

central, sólo en algunos casos manifiestas en el síndrome clínico (hemiplejias, parestias, parestesias, etc.). TAPIE y CASSAR han publicado en estos últimos tiempos dos observaciones interesantes de este tipo y han hecho un buen estudio bibliográfico de esta cuestión (1).

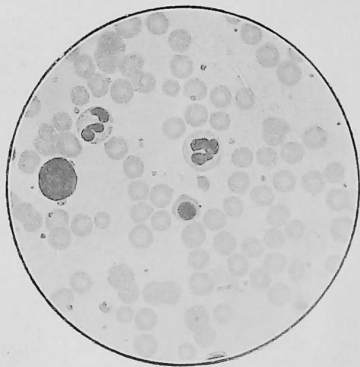


FIG. 53.

Campo microscópico de sangre de una leucemia esplenomieloide en periodo inicial (crisis eritroblástica). Se observan: un linfocito (a la izquierda); dos polinucleares neutrófilos y un eritroblasto ortobasófilo (normoblasto) (en el centro). (Observación personal.)

La **hematología** de estas formas ofrece todos los caracteres, ya descritos, de la mielosis leucémica crónica; pero, además, se *observan casi siempre en cantidad bastante acentuada elementos celulares peculiares*, voluminosos (15-18 micras y

(1) TAPIE (J.) y CASSAR (A.): «Sur deux cas de leucémie myeloïde avec complications nerveuses.» (*Arch. des mal. du cœur vaisseaux et du sang.*, 1919, núm. 5, pág. 218.)

más), con un núcleo vesiculoso, de tipo endotelial, con red cromática poco densa; citoplasma ligeramente basiófilo, con vacuolas abundantes y granulaciones diversas, sobre todo corpúsculos de pigmento hemático, restos de desintegraciones globulares, etc.; *en suma, células identificables con los esplenocitos*, que raras veces aparecen en la sangre periférica en la mielosis aguda, ni aun en las formas crónicas con degeneración tardía del parénquima esplénico. En las leucemias esplenomieloideas, además, *es constante la mielocitemia eosinófila*, y por otro lado *la disminución de los elementos linfoides no es jamás tan acentuada como en las demás formas de mielosis*. Por fin, se observa en este proceso leucémico un estado peculiar que nosotros solemos designar como *equilibrio inestable de la serie hemoglobínica*, con períodos de verdaderas crisis eritrolíticas y otros de crisis eritroblásticas; disminución no progresiva, sino saltuaria, del número de hematíes; presencia de gran número de microcitos y esquizocitos, poiquilocitos, hematíes con granulaciones basiófilas, a veces normoblastos y eritroblastos en cantidad considerable.

He aquí un somero relato de algunos casos nuestros:

1. Señora I. B., de veintinueve años. Bazo muy grande, hasta el ombligo; síntomas de astenia, 315.000 leucocitos por milímetro cúbico. Fórmula leucocitaria (4-XII-1915):

Polinucleares neutrófilos.....	40
Metamielocitos.....	1
Mielocitos neutrófilos.....	20
Idem eosinófilos.....	6
Mieloblastos.....	1
Hemocitoblastos.....	10
Monocitos.....	3
Linfocitos leucocitoides.....	3
Idem propiamente dichos.....	7
Normoblastos.....	9

Hipoglobulia, anisocitosis, poiquilocitosis, hematíes con granulaciones basófilas.

**Tratamiento.**—Rayos X, lecitina y colestestina, baños generales

de yodo y de sol. Tratamiento específico antisifilitico por sospechas de infección familiar. Luego *benzol*. Fueron mejorando lentamente todos los síntomas. El bazo disminuyó, desapareciendo por bajo del reborde costal. Índice leucocitario, cuatro meses después:

Polinucleares neutrófilos. . . . .	31
Mastzellen. . . . .	1
Monocitos. . . . .	17
Linfocitos leucocitoides. . . . .	3
Idem típicos. . . . .	43
Dismorfocariocitos. . . . .	4
Células cianófilas. . . . .	1

Hematies por milímetro cúbico, 6.525.000. Hemoglobina, 75 por 100. Leucocitos por milímetro cúbico, 4.370. Dos normoblastos por 100 leucocitos. Anisocitosis, poiquilocitosis, policromatofilia.

Aparecieron luego dolores óseos, complicaciones pulmonares e intestinales, fiebre por las tardes, equimosis, hemorragias rebeldes nasales y de los órganos genitales. Por fin, la enferma murió en un verdadero estado hemolítico y presa de una gran dispnea, a pesar de los tónicos, suero, oxígeno, etc. (a los ocho meses después del diagnóstico).

II. Enferma de la clínica de Patología General de la Universidad de Madrid. El primer análisis dió 244.000 leucocitos por milímetro cúbico. Para los caracteres de inspección clínica, véase la figura 54. Se le instituyó un tratamiento con *benzol*. Al mes tenía 183.400 leucocitos por milímetro cúbico. Índice leucocitario:

Polinucleares neutrófilos. . . . .	25
Idem eosinófilos. . . . .	1
Mastzellen. (Células cebadas). . . . .	7
Metamielocitos neutrófilos. . . . .	17
Idem eosinófilos. . . . .	1
Mielocitos neutrófilos. . . . .	1
Idem eosinófilos. . . . .	1
Promielocitos neutrófilos. . . . .	3
Idem eosinófilos. . . . .	1
Hemocitoblastos. . . . .	36
Linfocitos. . . . .	2
Idem de PAPPENHEIM. . . . .	6

Hematies, 2.737.000 por milímetro cúbico. Hemoglobina, 40 por 100. Hematies con granulaciones basófilas muy abundantes, al-

gunos normoblastos, anisocitosis, poiquilocitosis, policromatofilia. Al mes y medio, 167.500 leucocitos con un índice leucocitario pare-

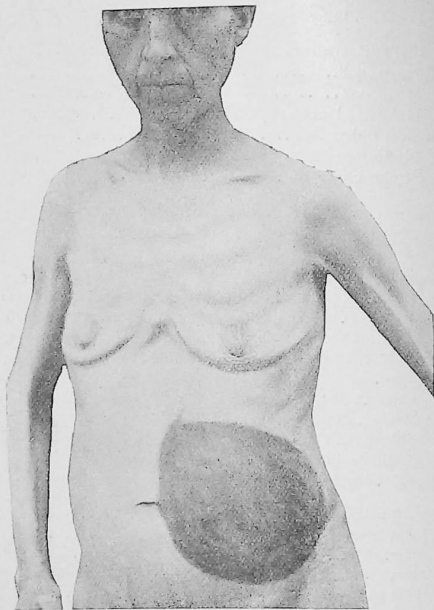


FIG. 51.

Caso II (Clínica de Patología general, Madrid, marzo 1916.) Marcadas las dimensiones y la situación del bazo.

cido. Hematíes, 2.868.000, algo menos alterados. Hemoglobina, 35 por 100. Se suspendió el benzol. Tónicos generales. El 7-IV-1916, el análisis da 185.000 leucocitos por milímetro cúbico.

El último análisis ha sido hecho el 16-VI-16, después de tres sesiones de rayos X; ha dado 48.125 leucocitos por milímetro cúbico.

El bazo ha disminuido un poco. Nuevo tratamiento con *benzol*. Leucocitos: 39.500 en julio 20, 1916. Abandona la clínica.



FIG. 55.

Caso III (Claudia Pedraza). Nótese la esplenomegalia enorme y la esplenoptosis; nótese además el infarto glandular linfático de la ingle y la circulación colateral.

III. Mujer de treinta años (Claudia Pedraza); Hospital Clínico de Madrid. Aparición de un bulto en el hipocondrio izquierdo, acompañado de adelgazamiento y pérdida de color, casi todos los días

calentura, que describe como accesos palúdicos. Antecedentes de infección palúdica. Más tarde infartos ganglionares en distintas regiones.

El primer análisis de sangre demostró se trataba de una leucemia esplenomieloide típica (410.000 leucocitos por milímetro cúbico). Los caracteres clínicos más salientes se aprecian en la figura 56. Se empezó por administrarle antipalúdicos, arsénico, etc., sin resultado. El 21-XII-14 da la sangre la siguiente fórmula leucocitaria:

Polinucleares neutrófilos .....	49
Idem eosinófilos.....	1
Mastzellen.....	4
Mielocitos neutrófilos.....	29
Idem eosinófilos.....	1
Monocitos.....	5
Linfocitos..	7
Monocitos con granulaciones azurófilas .....	2

Tratamiento con inyecciones intraparenquimatosas (en bazo) de una disolución al 1 por 100 de tintura de yodo en agua y glicerina. Sin prodromos, síntomas de una broncopneumonía, estado de gran adinamia, y muerte. A la *autopsia* (Dr. TELLO): tuberculosis caseosa de los ganglios tráqueobronquiales; tuberculosis miliar generalizada.

### 3.º LEUCEMIAS ATÍPICAS

Si admitimos, con BANTI, que todas las leucemias son de origen metaplástico, nunca sencillamente hiperplástico, y más aún de naturaleza neoplástica, no habrá razón alguna para hablar de leucemias atípicas; todos los procesos leucémicos son atípicos. Sin embargo, en algunos casos la transformación del tejido linfoide o del mieloide, y la rápida modificación de la fórmula hemoleucocitaria son de tal indole, que justifican en parte la creación de este grupo.

Podemos considerar como *leucemias atípicas* aquellos estados, leucémicos o aleucémicos, de mieloadenias y de linfoadenias en que: 1.º, la actividad neoformativa metaplástica se desenvuelve sin la participación primitiva y fundamental

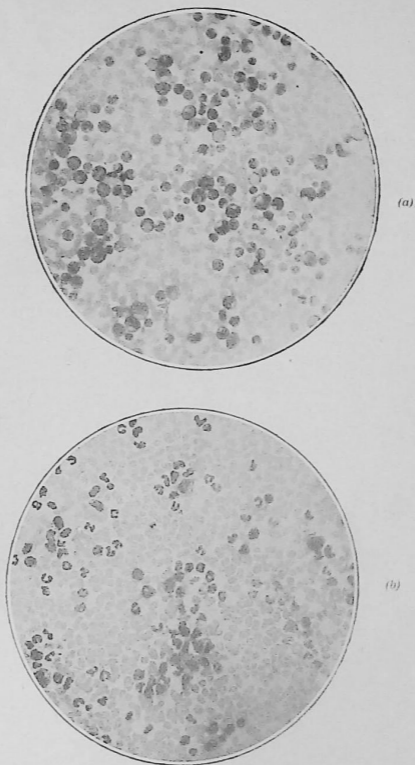


FIG. 56.

Campos microscópicos de sangre de una misma enferma (Claudia Pedraza, caso III) de leucemia esplenomieloide, en dos momentos diferentes, a distancia de dos días el uno del otro; en (a) aparece la típica fórmula leucocitaria con gran cantidad de hemocitoblastos y mieloblastos atípicos; en (b) un aumento enorme de los polinucleares neutrófilos (crisis de granulocitos), correspondiente a un acceso febril.

de los órganos en que asienta, en condiciones normales, el tejido leucopoyético cuyo tipo se reproduce en la metaplasia (por ejemplo: mielosis leucémicas o aleucémicas por metaplasia de tejidos linfoides o por mielomas primitivos, sin participación de la medula ósea; casos muy discutidos, pero admisibles); 2.º, la actividad neoformativa metaplástica se desenvuelve a cargo exclusivamente de los órganos constituidos por el tejido a que corresponde, sin participación de los otros tejidos leucopoyéticos (por ejemplo: mielosis leucémica o aleucémica sin metaplasia mieloide de los órganos linfoides; casos de este tipo han sido descritos aún recientemente (1) por CITRON y otros). Todas estas variedades inducen a variaciones de la fórmula hemoleucocitaria, que responde a distintas combinaciones de los elementos celulares procedentes de un tejido en proliferación atípica (por ejemplo, el tejido mieloide) con los procedentes de un tejido en actividad normal o en hiperplasia sencilla.

De los dos casos descritos por CITRON, uno se parece mucho al que hemos observado y descrito nosotros en la página 449. También el caso de CITRON ha sido diagnosticado casualmente, después de haber sido tratado por un dentista por lesiones ulcerosas de boca del tipo del escorbuto. Al examen hematológico: leucemia micromieloblástica (?). La autopsia, además de pequeños infartos glandulares linfáticos, puso de relieve características tumefacciones foliculares de la submucosa del intestino grueso, como ya las ha descrito ASKANAZY, grueso riñón cirrótico blanco (¿mielomas?), sin lesión alguna de medula ósea. Lo cual parece demostrar que, en efecto, en una leucemia mieloide la medula ósea puede hallarse exenta de toda alteración, y con ella casi todo el aparato hemoleucopoyético integro. En suma, contrariamente a las clásicas opiniones de NEUMANN, GRAWITZ y otros, estas mielosis leucémicas son procesos en que intervienen a la vez los tejidos hematopoyéticos preformados y el mesenquima, la totalidad de los tejidos mesodérmicos, dotados de capacidad leucopoyética en todas sus localizaciones (*ubiquitäre hämatozytopotente*, según la expresión de CITRON), y aun a veces sólo

---

(1) J. CITRON: *Folia haematologica*. 1 octubre 1915.

estos últimos, permaneciendo íntegra (hasta un cierto punto) la estructura y la actividad del tejido leucopoyético propiamente dicho.

*Leucemias monocelulares.*

(*Leucemia monoblástica; leucemia monocítica.*)

En algunos estados leucémicos o pseudoleucémicos predominan ciertas formas celulares en la sangre periférica, sobre

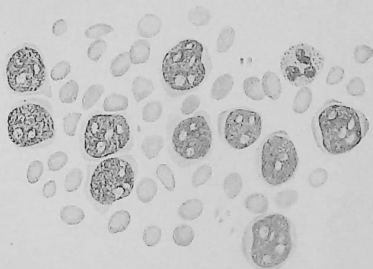


FIG. 57.

Campo microscópico de sangre en un caso de leucemia monocelular, hemocitoblástica.

todas las demás; y el examen histopatológico suele demostrar una fase peculiar del proceso metaplástico, en todos o casi todos los órganos hemoleucopoyéticos, con producción de células de aquel tipo determinado. Es muy probable que se trate de periodos de transición de una mielosis o linfo-sis, leucémica o aleucémica, que más tarde hubiera dado lugar a un síndrome hemático corriente, con todos los tipos celulares; sin embargo, en algunos casos, el hallazgo de la forma celular predominante persiste durante un tiempo tan largo, y las le-

siones anatomopatológicas son tan limitadas y características, que parece de momento justificada la creación del grupo de tales *leucemias monocelulares*.

Se conocen, por ejemplo, casos de leucemias con 70-85 y aun 95 por 100 de linfocitos (leucocitoides de PAPPENHEIM); HASSAN RECHAT y SCHILLING-TORGAU han publicado un caso de *leucemia esplenocítica* con un gran predominio de formas descritas como esplenocitos y *monocitos* en general (leucemia *monocítica*); FLEISCHMANN ha observado un caso análogo con la siguiente fórmula leucocitaria:

Polinucleares neutrófilos.....	7 por 100.
Idem eosinófilos. ....	9 »
Gruesos mononucleares especiales.....	65 »
Linfocitos.....	19 »

Tres meses después, los monocitos habían bajado algo (rayos X) y luego volvieron a subir; otros tres meses más adelante, con 18.000 leucocitos por milímetro cúbico, había 66 monocitos por 100. La autopsia puso de relieve la existencia de numerosos nódulos difusos de proliferación con monocitosis persistente (1).

Quizá puedan incluirse en este grupo de las *leucemias monocelulares* los casos de *linfosarcomas plasmacelular* o *plasmomas* de HOFFMANN (2); proceso que parte de la médula ósea y da lugar a tumoraciones neoplastiformes constituidas por elementos identificables con las *células cianófilas* de CAJAL o *células plasmáticas* de UNNA, con predominio de células de igual tipo (hasta el 70 por 100) en la sangre.

Inútil es decir que la *sintomatología y marcha clínica* de las *leucemias monocelulares*, como de las llamadas *atípicas*,

(1) H. RECHAT und SCHILLING-TORGAU: *Munch. med. Woch.*, 1913.—FLEISCHMANN: *Folia haematol.*, v. XX, n.º 1, 1915.

(2) HOFFMANN: *Ziegler's Beitr.*, Bd. 35, 1904.—Véanse los casos de ASCHOFF: *Munch. med. Woch.*, 1906, pág. 337; GLUZINSKI und REICHENSTEIN: *Wien kl. Woch.*, 1906 n.º 2.—MARTELLI, 1908, pág. 565 del *Tratado* citado en Bibliografía general.

no se alejan mucho del síndrome común a las linfoadenias y mieloadenias en general.

STILLMANN (1), GIFFIN (2), y recientemente AUBERTIN y GIROUX (3) han descrito casos de *leucemia eosinofílica* pura. En este último caso, seguido durante cuatro años por los autores, con eosi-

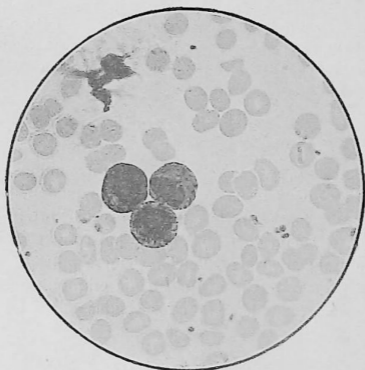


FIG. 58.

Campo microscópico de sangre leucémica con tres mielocitos neutrófilos (mielocitemia). Puede servir como ejemplo de *leucemia monocelular*. (Observación personal.)

nofilia acentuadísima (65 por 100) persistente y subleucemia variable (máximo, 30.000 leucocitos por milímetro cúbico), apreciábase cianosis intensa, éstasis venoso, ligera esplenomegalia y hepatomegalia, ascitis. En el caso de STILLMANN había verdadero estado leucémico (118.000 y hasta 165.000 leucocitos por milímetro cúbico), y

(1) *New York Medic. Acad.*, 20 febrero 1912.

(2) *Americ. Journ. of Med. Scienc.*, noviembre 1919.

(3) AUBERTIN (Ch.) et GIROUX (L.): «Existe-t-il une leucémie à éosinophiles?». (*Presse Médicale*, 20 abril de 1921, pág. 314.)

en el de GIFFIN, seguido de autopsia, la cifra de leucocitos, relativamente baja, subió de punto hasta constituir un verdadero estado leucémico a consecuencia de la esplenectomía, practicada por MAYO en julio, 1914 (el bazo extirpado pesaba dos kilogramos y 110 gramos). El enfermo falleció en enero, 1919. Las cifras leucocitarias llegaron a 200.000 por milímetro cúbico, y los eosinófilos, al 90 por 100. AUBERTIN y GIROUX discuten con gran acierto la situación nosológica de estos síndromes entre las leucemias propiamente dichas (¿leucemia eosinofílica?), y de momento no creen oportuno aceptar esta definición, teniendo en cuenta la coexistencia de lesiones cardiopulmonares, que determinan una anoxemia crónica, quizá ligada con la eosinofilia.

### *Eritroleucemias.*

DI GUGLIELMO, FERRATA y otros han demostrado la existencia de estados leucémicos en que la célula predominante en la sangre ofrece los caracteres peculiares del *proeritroblasto ortobasófilo*, célula en realidad muy poco diferenciable del hemocitoblasto, pero acompañada siempre por fases más o menos avanzadas en la evolución del eritroblasto hacia el normoblasto, y también por otras células mieloides inmaduras.

### 5.º LEUCANEMIA

Existen casos que participan a la vez de los caracteres hematológicos y anatomopatológicos de las anemias perniciosas y de los estados leucémicos. LEUBE dió a estas formas (1900) la denominación muy acertada de *leucanemia*. Sin embargo, el concepto de leucanemia ha sido sometido a una crítica severa por muchos autores (1), los cuales sostienen en suma que todos los casos de leucanemia pueden repartirse entre las leucemias y la anemia perniciosa progresiva, conforme predomi-

(1) Véanse DRYSDALE: *The quarterly Journ. of Medic.*, núm. 1, 1907.—HIRSCHFELD und PAPPENHEIM: *Folia haematológica*, 1906.—MORAWITZ: *Deutsch. Arch. f. kl. Mediz.* Bd., 88, 1907.

nan en ellos los signos de la reacción metaplástica eritroblástica o los de la metaplasia mieloide o linfoide del tejido hematopoyético. Es innegable que en los estados leucémicos se ven hipoglobulias y lesiones globulares de carácter muy avanzado, que (si se exceptúa la reacción megaloblástica) en nada difieren de los estados hemáticos de la anemia perniciosa. Pero en muchos casos (1) llama realmente la atención la intensidad de esta reacción megaloblástica, confirmada por los datos anatomopatológicos que demuestran una transformación metaplástica de la función eritropoyética en la medula ósea y a veces en el bazo, semejante a la de la anemia perniciosa.

FERRATA y NEGREIROS RINALDI han publicado la observación de un caso (2) en que al examen hematológico aparecían macrocitos, anisocitos, megaloblastos, promegaloblastos basiófilos en carioquinesis, etc., con 1.250.000 hematíes y 11.000 leucocitos; presencia de hemocitoblastos con extrañas inclusiones citoplásmicas baciliformes (¿cuerpos de AÜER?). Podía pensarse resueltamente, también por el síndrome clínico, en una anemia perniciosa.

En un caso reciente, de DOUGLAS SYMMERS (3), tratábase de una mujer de treinta y dos años; síndrome agudo, desenvuelto en tres o cuatro semanas, al parecer. Anemia gravísima (630.000 hematíes por milímetro cúbico.). Leucocitos, 36.000; HB, 20 por 100. Hemorragias retinianas. Fórmula: 15 megaloblastos, 2 normoblastos, 10 granulocitos neutrófilos, 15 linfocitos, 1 mielocito neutrófilo, 1 mielocito eosinófilo, 51 mieloblastos con granulaciones azurófilas. Hemocul-

---

(1) Véanse los casos de LEUBE y los de MATIROLO: *Giornale dell'Accad. di Medic. Torino*, 1902 y *Folia haematolog.*, 1905.—PARKES-WEBER: *Lancet*, 1904.—LUCE und SACONAGHI: *Deutsch. Arch. k. Med.*, vol. 77, y *Gazz. med. Ital.*, 1904.—KARCHENSTEINER: *Munch. m. Woch.*, 1905.—MOSSE: *Berl. k. Woch.*, 1907.—LUZZATTO y VIANA: *Il Tommasi*, 1907.—MAGNUS ASLEBEN: *Zeitschr. f. k. Mediz.*, 1910. 3-5.—MARTELLI, etc.

(2) A. FERRATA y NEGREIROS RINALDI: «Anemia grave a tipo pernicioso con síndrome ematica lieve leucanémica e reperto di leucemia acuta granulocitica degli organi ematopoietici.» (*Folia medica*, Napoles, núm. 13, 1915.)

(3) DOUGLAS SYMMERS: «Leucanemia.» (*Journ. of Amer. Medic. Assoc.*, marzo 1921.)

tivos estériles. Orina sin albúmina. Fiebre moderada, pero continua (38°,3 a 39°,4). Muerte al noveno día de hospitalización. Autopsia: infiltración grasienta del miocardio. Hemorragias puntiformes de las pleuras. Un gran infarto hemorrágico en un pulmón. Hígado pardo-amarillento, degeneración grasienta, territorios metaplásticos de tejido mieloide, muy numerosos, en el conectivo periportal o entre las células del parénquima, constituidos histológicamente por elementos identificables por sus caracteres morfológicos con los que representaban el 51 por 100 de las células leucocitarias en la sangre, y que además reaccionaban positivamente a la prueba de la oxidasa, y, por tanto, debían interpretarse efectivamente como mieloblastos. Iguales lesiones en el bazo. Focos hemorrágicos en los riñones. Glándulas linfáticas mesentéricas y retroperitoneales infiltradas, gruesas; histológicamente, tejido metaplástico de gruesos mononucleares mieloides (mieloblastos). Medula ósea blanda, grisácea, con escasos territorios hiperplásticos constituidos por masas de células mieloides del tipo mieloblástico y buen número de megaloblastos.

SYMMERS, muy acertadamente a nuestro entender, reserva sus conclusiones en cuanto a la autonomía nosológica de la leucanemia respecto a las leucemias mieloides; pero reconoce que hay un carácter diferencial importante: y es la movilización contemporánea de elementos inmaduros de la serie leucocitaria (mieloblastos) y de elementos embrionarios de la serie eritroblástica (megaloblastos). Cree que el factor etiológico debe buscarse siempre en un proceso infeccioso.

**Anatomía patológica.**—En la *medula ósea* el predominio de la metaplasia eritropoyética es constante, aunque se hallan siempre nódulos o zonas de tejido leucopoyético hiperplástico; *el bazo* participa precozmente al proceso metaplástico, pero sin alcanzar hipertrofias muy acentuadas. Los *ganglios linfáticos* muchas veces normales, a veces, en cambio, aparecen invadidos por metaplasia mieloide o linfoide. En el *hígado*, *riñones*, etc., linfomas o mielomas. Degeneración grasienta precoz del miocardio. Infiltraciones perivasculares difusas.

En el caso ya citado de FERRATA y NEGREIROS RINALDI el examen histopatológico dió el siguiente resultado: medula ósea hiperplástica y constituida, también en la porción proce-

dente de los huesos largos, por tenues trabéculas conectivas y gruesos elementos celulares de citoplasma linfoide con núcleo hemocitoblástico, por mieloblastos y mielocitos y por nidos de intensa proliferación eritroblástica de tipo principalmente megaloblástico. En el bazo también intensa metaplasia mielo-blástica y megaloblástica.

La **marcha clínica** corresponde a la de una anemia perniciosa progresiva, a veces muy rápida (brevisima en los casos de LUZZATTO y VIANA, KARCHENSTEINER, LEUBE, etc.; muerte entre diez y nueve días y tres meses); en otros casos algo más lenta (ocho meses en el caso de MARTELLI). *Palidez extremada, dispnea, astenia profunda, demacración rápida*, a veces *hemorragias*. Este cuadro clínico realmente no invita a separar, desde el punto de vista nosológico, la leucanemia de la anemia perniciosa; y esta es, en efecto, la opinión de NAEGELI, quien sugiere el nombre de «anemia atípica». Pero es innegable que a veces existe al propio tiempo un verdadero estado leucémico.

El **examen hematológico** revela casi siempre: *hipoglobulia* acentuadísima, *anisocitos* con micro y macrocitos, *poiquilocitosis, policromatofilia*; *valor globular*, algo superior al normal; *hemoglobina* muy disminuida siempre, pero no en relación con la disminución de los hematíes; normoblastos, eritroblastos en todas sus fases, *megaloblastos muy numerosos*, gigantoblastos, a veces *gran aumento de los leucocitos* (541.000 en el caso de MARTELLI), o por el contrario, *leucopenia (formas aleucémicas de leucanemia)*; siempre *mielocitosis, promielocitos abundantes, mieloblastos*; a veces—más raramente—monocitos típicos y atípicos.

## Diagnóstico, pronóstico y tratamiento general de los estados leucémicos (linfosis y mielosis).

Para el diagnóstico exacto de estas graves hemopatías no es lícito al clínico renunciar a ninguno de los medios modernos de investigación (examen hematológico, reacción de WAS-SERMANN, reacción a la tuberculina, radioscopia y radiografía, biopsias por punción esplénica o de los huesos, o por escisión de pequeños trozos de tejido, de ganglios linfáticos, etc.).

Por el examen hematológico se establece hoy con relativa seguridad el diagnóstico en gran número de casos, excepto en aquellas formas agudas subleucémicas, en que el predominio de tipos celulares indiferenciados (hemocitoblastos) o aberrantes (células de RIEDER, etc.), sugiere graves dudas en el ánimo del observador. El clínico no debe olvidar tampoco que *un solo examen hematológico* no resuelve jamás estas dudas, a menos que no se trate de un caso muy avanzado y característico.

Muy difícil es, siempre, el diagnóstico diferencial entre las formas aleucémicas o pseudoleucémicas de linfosis o de mielosis, y los procesos granulomatosos, que estudiaremos más adelante. Es, por ejemplo, dificultoso distinguir una linfosis aleucémica (pseudoleucemia linfática) de un caso inicial de *enfermedad de HODGKIN*, y más todavía de un caso de *linfomas tuberculosos*, si no se apela a las reacciones serológicas, inoculaciones, etc. (véase más adelante) (1).

**Pronóstico.**—Es de importancia trascendental un diagnóstico precoz y exacto para establecer un criterio pronóstico. Si se trata de una mielosis o linfosis leucémica, más aún, de estados mielosarcomatosos o linfosarcomatosos, el pronóstico es siempre infausto. En cambio en algunos estados subleucémicos li-

(1) Sobre el diagnóstico diferencial de los estados leucémicos y pseudoleucémicos, véase GHEDINI, *Clinica méd. ital.*, 1908 (punción exploradora de medula ósea).—SCHULTZE, *Munch. m. Woch.*, 1909.

gados con procesos infecciosos es permitido pensar en un éxito favorable. Muy reservado ha de ser también nuestro juicio en las formas pseudoleucémicas o aleucémicas, en las cuales es siempre posible una transformación en estados leucémicos. Cuando el síndrome leucémico o subleucémico se asocia con graves lesiones anémicas (leucanemia), el pronóstico es gravísimo.

Sin embargo, en estos últimos años, gracias sobre todo a la radioterapia, el pronóstico *quoad vitam*, esto es, en cuanto al tiempo de supervivencia, ha mejorado sensiblemente. Conocemos casos de leucemia que sobreviven desde hace cinco, seis años a partir del diagnóstico, y en la literatura científica hay casos de diez y más años de duración.

Las *linfosis* crónicas o subagudas admiten casi siempre un pronóstico más favorable.

**Tratamiento.**—Un tratamiento realmente eficaz de los estados leucémicos se alcanza rarísimas veces. De todos modos, en estos últimos años han sido ensalzados distintos procedimientos terapéuticos, que conviene someter a un examen crítico somero. Con ellos podemos, en efecto, lograr resultados muy satisfactorios durante algunos periodos. Podemos separar estos medios en los grupos siguientes:

1.º *Medios terapéuticos específicos* (tratamiento etiológico).

2.º *Medios terapéuticos generales* (tratamiento reconstituyente).

3.º *Medios terapéuticos leucocitolíticos* (tratamiento patogénico).

a) *Físicos* (rayos RÖENTGEN, radio, torio).

b) *Químicos* (benzol, etc.).

c) *Biológicos*.

d) *Quirúrgicos*.

1.º **Tratamiento etiológico.**—Aparte los casos de *verdadera linfosis sífilítica* (leucémica o aleucémica), con WASSERMANN

positivo, existen casos de leucemias o pseudoleucemias *ligadas indirectamente con procesos sifilíticos antiguos*, a veces bien tratados, y aun con WASSERMANN negativo; deben ser sometidos siempre a tratamiento específico (mercurio, yoduros, preparados orgánicos de arsénico). Algunos autores sostienen que *siempre* debe intentarse un tratamiento antisifilítico; a nuestro juicio, cuando no hay datos positivos y el proceso leucémico es avanzado, no es prudente emplear preparaciones mercuriales, que producen en estos enfermos estomatitis, hemorragias gingivales, estados necróticos de encías.



FIG. 59.

Enfermo Juan F. Guerrero (número 274 B. Cons. Enf. Sangre, Fac. Med. Madrid.) (Clínica DR. MADINAVEITIA.)

Aconsejamos, en cambio, el empleo del *sulfarsenol* (véase página 388), desde luego por vía endovenosa.

Algunas linfosis pseudoleucémicas y leucémicas obedecen a un tratamiento bien dirigido con sales de quinina (en particular, esplenomegalias con estado subleucémico o aleucémico monocítico, con esplenocitemia o con linfocitemia, etc.). Se trata de *formas ligadas con antiguas infecciones palúdicas*; a veces el examen de la pulpa esplénica revela, junto con una hiperplasia linfoide, la supervivencia de formas partenogénicas del parásito del paludismo.

En los casos de linfomas *con reacciones positivas a la tu-*

*berculina* o con focos tuberculosos en pulmones, etc., inténtese un tratamiento específico, que, además, como veremos, ha sido propuesto también para combatir los estados leucémicos en general. Los resultados, sin embargo, son medianos.

Un tratamiento *opoterápico* de las leucemias, intentado por muchos, con *extractos esplénicos*, con *medula ósea*, con *sangre*, con asociaciones de extractos *suprarrenales* y *genitales*, o con *tejido leucopoyético antagonista* (extractos de ganglios linfáticos en las *mielosis* y viceversa) (antagonismo puramente *hipotético*) no proporciona ningún resultado apreciable.

2.º **Tratamiento general reconstituyente.**—Todos los recursos de que ya se ha hablado a propósito de la anemia perniciosa pueden sucesivamente emplearse: clima de montaña, campo, aguas ferruginosas y arsenicales, etc.; sobre todo el *arsénico* (en todas sus formas), a veces bastante eficaz; principalmente en las linfadenias. NAEGELI asegura haber obtenido buenos resultados con el empleo de la *arsacetina*. Los demás preparados orgánicos (*arsenobenzol*, *neosalvarsán*, etc.), no han dado resultados apreciables cuando la etiología sifilítica estaba resueltamente descartada. Se conocen casos de recidivas leucémicas después de algún tiempo del empleo del arsénico; en el tratamiento de la recidiva, el medicamento ya no se demostró eficaz.

MOSLER y otros recomiendan el arsénico en inyección intraparenquimatosa, en el bazo (solución de licor de FOWLER al 10 por 100), que determina, según ellos, la reducción del tumor esplénico. Pero este resultado no significa la curación de la enfermedad, aun dejando a un lado las dificultades técnicas y los inconvenientes de la inyección.

Los ingleses recomiendan la *medicación fosforada* (uno a cinco miligramos de fósforo), que reduciría el número de leucocitos y mejoraría el estado general (no comprobado por MORAWITZ y otros muchos).

Las *inhalaciones de oxígeno*, preconizadas en otro tiempo, ya no se usan más que como recurso extremo, cuando la dis-

minución de los glóbulos rojos en la sangre, invadida por los leucocitos, acarrea graves dificultades respiratorias. Se ha intentado también la *transfusión sanguínea*, que en algunos casos (mielosis) mejora desde luego una situación grave y aleja un desenlace rápido; pero no cura ciertamente la enfermedad.

Nos parece innecesario hablar de la *medicación tónica* en general y de la *sintomática*, que ha de obedecer a la marcha de la enfermedad. Aconsejamos el empleo de la *lecitina* y la *colestonina*. En las leucemias agudas, rápidas, no hay otra cosa que hacer.

3.º **Tratamiento directo leucocitolítico.**—*a) Medios físicos.*—Quizá el método más eficaz para lograr una disminución rápida y duradera de las hiperplasias metaplásticas de los órganos leucopoyéticos sea la aplicación de los *rayos de RÖENTGEN*, a la cual más recientemente se ha intentado sustituir el *radium*.

Todavía no sabemos con exactitud de qué modo se ejerce esta acción. SENN, AHRENS y otros pensaron en una acción directa sobre causas microbianas o tóxicas determinantes de la lesión metaplástica; este criterio ofrece tantas dificultades para su comprobación como para su refutación. Sin embargo, el estudio de las alteraciones que inducen los rayos de RÖENTGEN en los tejidos en general y en particular en los tejidos de neoformación, no sólo en los órganos hematopoyéticos, sino en otros órganos y en el tejido conectivo proliferante de los fibromas, fibromiomas y fibrosarcomas, inclina el ánimo a pensar que se trate de una acción semejante, quizá de intensidad todavía mayor, más específica, sobre el tejido metaplástico de tipo mieloide o linfoide. Esta acción puede explicarse de distintas maneras: bien como una inhibición de la actividad de proliferación (ROSENBACH), bien como una destrucción de carácter necrosante de los centros proliferativos (MIEHNER, MOSSE, etc.), bien como una leucolisis verdadera en el sentido de destrucción de los leucocitos ya formados (AUBERTIN y BEAUJARD, ARNETH). Yo me inclino a pensar que todos estos mecanismos intervengan de consuno, pero sobre todo los fenómenos de inhibición. Otros han pensado en la formación de una leucotoxina o de un producto leucotóxico debido a la acción de los rayos X sobre el plasma intersticial o sobre las células de las paredes vasculares (KLIENEBERGER, ZOEPPRITZ) o en una ac-

ción excitadora de la leucofagocitosis (eliminación de leucocitos por fagocitosis). GRAWITZ, STERNBERG y otros han comprobado que la acción de los rayos RÖENTGEN rebasa los territorios leucopoyéticos sobre los cuales se hacen actuar directamente (por ejemplo, sobre el bazo) y actúa también sobre los centros lejanos de neoformación metaplástica.

Pero al lado de esta acción favorable se producen otras acciones secundarias sobre el tejido eritropoyético, inseparable del leucopoyético, sobre todo en la medula; de modo que la formación de las células de la serie hemoglobínica sufre hondas alteraciones numéricas, a veces francamente metaplásticas (formación de megaloblastos), y casi siempre fenómenos hemolíticos. La acción leucolítica o leucocaterética es indudable: leucemias con 150.000, 300.000 y más leucocitos por milímetro cúbico se transforman al cabo de pocas sesiones de rayos RÖENTGEN aplicados sobre los huesos con medula roja o sobre el bazo, en estados aleucémicos y aun leucopénicos (8.000 y hasta 4.000 leucocitos por milímetro cúbico). Pero son necesarias altas dosis de rayos muy penetrantes, y es precisa una filtración cuidadosa de las radiaciones dermatóxicas y una vigilancia constante sobre el estado de la reacción eritroblástica (1).

El procedimiento, de indiscutible eficacia, debe ser, por tanto, aplicado con gran cuidado y siempre por un técnico muy experto en la röntgenterapia, bajo la vigilancia constante del especialista o del médico que sigue la marcha clínica y hematológica de la hemopatía.

RENON y DEGRAIS han dado cuenta últimamente de los resultados obtenidos desde 1910 hasta 1920 (2), en ocho leucémicos tratados con aplicaciones de *radio* sobre la región esplénica. Los efectos inmediatos fueron siempre notables, pero los ocho enfermos han sucumbido al fin, aunque algunos después de seis años y algunos me-

(1) Véase acerca del tratamiento con rayos X o con radio y preparados radiferos: AUBERTIN: *Sem. med.*, 1906.—BIERMANN: *Deut. med. Woch.*, 1912.—DE REZZA: *Riforma med.*, 1906.—KLIENEBERGER und ZOEPPRIZZ: *Munch. med. Woch.*, 1906.—RAGELSCHMIDT: *Deut. med. Woch.*, 1912, núm. 39.—PROVINCIALI (caso de leucemia sobre el que no ejercieron acción alguna los rayos X), en *Clin. med.*, 1907, núm. 22, y otros. Sobre el mecanismo de la leucopenia por rayos X: AUBERTIN et BEAUJARD: *Soc. de Biol.* París, 1908.

(2) RENON (L.) et DEGRAIS: «Résultats éloignés de la curiethérapie de la leucémie myeloïde. Valeur de la méthode et conduite de la cure.» (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, tomo LXXXV, 1921, núm. 7, pág. 207.)

ses desde el comienzo del tratamiento. Dos enfermas se hicieron embarazadas durante el tratamiento. Un hijo de una de ellas tiene seis años y al parecer está bien.

Las aplicaciones de los rayos X y del radio en los leucémicos, particularmente en las formas esplenomieloideas, determinan casi siempre verdaderas crisis leucolíticas (citolisis leucocitaria) acompañadas por fenómenos tóxicos generales (fiebre radioterápica de LINSER), diarrea, albuminuria, somnolencia, enflaquecimiento. Estos fenómenos no alcanzan un grado de intensidad que pueda preocupar más que en algunos casos; pero siempre se puede observar un conjunto de trastornos más o menos fugaces que corresponden a la acción tóxica de la crisis leucolítica, y probablemente a la descarga de tripsina (fermento proteolítico) leucocitaria en el torrente circulatorio y en los plasmas intersticiales.

En un caso interesante, recientemente publicado por JIMÉNEZ DE LA SERRANA y HARO (1) (leucemia esplenomieloide en mujer de cuarenta años, con cifras enormes de leucocitos, hasta un millón) el tratamiento con rayos X, en aplicaciones de cinco a diez minutos cada quince días, ha dado resultados inmejorables (a las siete sesiones, 64.000 leucocitos y desaparición de la anemia, etc.), comparables con los obtenidos por BÉCLERE, WALTERHOFER, RENON y otros (2). En este caso, todavía en observación, sobrevino un embarazo cuando el síndrome leucémico se hallaba ya reducido al mínimo (31.800 leucocitos).

La acción del *torio* (aplicado recientemente por PLESCH en inyección intravenosa) y del *mesotorio*, no se aleja, al parecer, de la del radio y de los rayos X y merece iguales cuidados.

En el libro de FALTA, de Viena, sobre el tratamiento de las enfermedades internas con las substancias radioactivas, en-

(1) M. JIMÉNEZ G. DE LA SERRANA y F. HARO: «Un caso de leucemia y embarazo.» (*La Medicina Ibero*, 6 agosto 1921.)

(2) BÉCLERE, COTTENOT, LABORDE: «Radiologie et Radiumthérapie», Paris, 1921.—WALTERHOFER: «Zur Roentgenbestrahlung in der Leukaemie.» (*Berlin. Klin. Wochensh.*, 21 julio 1920).—RENON, DEGRAIS, DREYFUS: «Radiumthérapie de la leucémie myeloide.» (*Acad. Méd.*, 1913.)

contrará el lector una exposición detallada de los resultados obtenidos (hasta 1918) con la acción del *radio* sobre los órganos hematopoyéticos (1), desde el punto de vista así experimental como propiamente clínico y terapéutico. Son particularmente interesantes las numerosas historias de leucémicos tratados por FALTA con inyecciones de *Thorium X* y con otras sustancias radioactivas. En algunos casos de leucemia mieloide, y sobre todo en las linfosis leucémicas subagudas o crónicas, los resultados han sido muy favorables.

Pueden inyectarse por vía endovenosa de 1 a 4 microgramos (disueltos en otros tantos centímetros cúbicos de agua esterilizada) de bromuro de mesotorio, durante una a dos semanas. La vigilancia ha de ser constante desde el punto de vista clínico y particularmente hematológico.

No se halla, como se ha visto, exenta de *inconvenientes* esta terapéutica. La dificultad de medir la acción de los rayos o de las sustancias radioactivas en relación con la intensidad del proceso, y guiarla a través de los tejidos; la posibilidad de una proliferación tumultuosa por parte de nódulos metaplásticos en los órganos tratados; la imposibilidad de alcanzar de igual modo todos los territorios enfermos; la probabilidad de favorecer las metástasis mieloides o linfoides, aconsejan una extremada prudencia en su empleo (2). De todos modos tén-gase presente que la eficacia es mucho mayor en los casos poco adelantados y en las formas crónicas, sobre todo en las mielosis; menos apreciable, muchas veces nula en las linfosis. Los casos largamente tratados, sobre todo las leucemias esplenomieloides sometidas a reiteradas aplicaciones, durante me-

---

(1) Prof. W. FALTA: «Die Behand. innerer Krankh. mit Radioaktiven Substanzen.» Berlin, J. Springer edit., 1919; un tomo de 220 págs. con extensa bibliografía.

(2) Véanse los casos de muerte por proceso leucémico agudizado durante el tratamiento, descritos por FIESSINGER, OETTINGER, SAUPHAB; el de KLIENEBERGER en *Deut. med. Woch.*, 1909, de transformación de una leucemia crónica mielocítica en una aguda mieloblástica a consecuencia de rayos X; y los casos de intoxicación grave por torio publicados por GUDZENT en *Berl. k. Woch.*, 1912, y ORTH, *Manch. m. Woch.*, 1912.

ses y años, acaban por demostrar (hematológicamente y luego clínicamente) una *pérdida de sensibilidad de las células es-taminales o indiferenciadas* (hemocitoblastos, mieloblastos) *para la acción de la radiación específica*, bien trátase de radio o de rayos X. Es muy difícil interpretar estos hechos, aunque es posible que la reacción conectiva, progresivamente fibrosa, de los órganos así tratados, contribuya a dificultar la penetración de las radiaciones o su acción sobre los nidos celulares proliferantes metaplásticos.

Nuestra experiencia, que abarca varios casos, en particular de leucemias esplenomieloideas, tratados por diversos radiólogos, es desde luego favorable al empleo de la *röntgentherapie*, con la cual se alcanzan a veces resultados inesperados, aunque no muy duraderos.

b) *Métodos químicos*.—A los ensayos experimentales de SELLING y a los trabajos clínicos de KORANYI, de Budapest, se debe la introducción del *benzol* en el tratamiento de las mielosis y linfosis leucémicas. Se observa, en efecto, tanto en los animales de experimentación como en los enfermos leucémicos, una disminución real del número de leucocitos. Aconsejense dosis de 2 a 4 gramos diarios (en cápsulas de  *cincuenta centigramos*, con aceite de olivas, a partes iguales). Desde luego aparecen, después de un cierto tiempo, efectos desagradables sobre el aparato digestivo (PAPPENHEIM y otros). Pero, además, la acción tóxica del *benzol*, que en un primer período, a veces bastante largo para dejar la esperanza de una verdadera curación, se ejerce sobre el tejido leucopoyético, se manifiesta luego sobre la totalidad del sistema hematopoyético y en particular determina lesiones globulares, alteraciones de eritropoyesis, etc., que podrán evitarse quizá perfeccionando el modo de administración del medicamento. Por ahora, nuestra práctica nos aconseja grandes cuidados en su empleo. Hemos visto en algunos casos sobrevenir signos muy rápidos y alarmantes de lesiones globulares tóxicas, degeneraciones del tejido eritroblástico, etc., y fenómenos hemolíticos o fragilidad

globular acentuada, a consecuencia del uso del benzol (1).

Los ensayos de AUBERTIN (2), que remontan al año 1913, limitados al empleo de LX gotas diarias como máximo del medicamento, dieron, sin embargo, en el término de quince días, resultados muy satisfactorios.

PIGNETTO (3), de Buenos Aires, en dos casos de leucemia granulocítica, empleó dosis de benzol entre 2 y 5 gr. diarios, sin que provocaran signos de intolerancia. Uno de los enfermos fué observado dos años más tarde, y la mejoría general, como también la leucopenia relativa, persistían. En los casos recientes de RAVENNA, LXXX gotas diarias de benzol durante algunos meses, hicieron disminuir el número de leucocitos de 234.000 a 11.000 por milímetro cúbico.

En un caso de leucemia aguda mieloblástica (¿hemocitoblástica?) publicado por LUZZATTO, en diez días, con XC gotas diarias de benzol, los leucocitos bajaron de 80.000 a 2.200, y al propio tiempo disminuyó la hipertrofia del bazo y los infartos glandulares. Pero rapidísimamente sobrevino una recidiva y a los quince días el enfermo tenía otra vez 162.000 leucocitos, de los cuales 94 por 100 hemocitoblastos o mieloblastos, y falleció en fase hemorrágica (4).

Recordemos, por fin, que los casos francamente desfavorables con éxito rápidamente hemorrágico, por empleo del benzol, no faltan en la literatura de estos últimos años (un caso

(1) Las primeras observaciones de SELLING acerca de la acción tóxica del benzol aparecieron en *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, t. XXI, n.º 33, 1910; y sus ensayos experimentales en *Rockefeller Inst.*, 1912. Durante la guerra han sido publicadas numerosas observaciones de obreros y obreras intoxicados por hidrocarburos y en particular por compuestos benzólicos empleados en la fabricación de explosivos.—El trabajo de KORANYI: «Die Beeinfluss. d. Leukämie durch Benzol», está en *Berlin. Klin. Woch.*, 1912, n.º 29, pág. 1357.—Véase también NEUMANN: «Experiment. Zur Wirkung des Benzols.» (*Deutsch. Mediz. Woch.*, 1915, n.º 14, pág. 394).—BIANCHI: «L'azione del benzol sul sangue e sugli organi ematopoietici.» (*Arch. per le Scienze med.*, 1915.)

(2) AUBERTIN et PARVU: «Traitement de la leucémie par le Benzol.» (*Gazette des Hôpitaux*, 29 mayo 1913.)

(3) PIGNETTO: «Benzol en las leucemias.» (*Sem. Méd.*, Buenos Aires, mayo 1919.)

(4) A. M. LUZZATTO: «Un caso di leucemia acuta trattato col benzolo.» (*Atti Acc. Scienze Méd., Ferrara*, 11 nov. 1915.)

de JESPEREN; uno de linfosis leucémica crónica de MÜHLMAN; tratado durante cinco meses; un caso de MARTELLI y SPIEGLER, un caso de MARTINS PEREIRA y otros) (1).

Los estudios de HURWITZ, DUKE, WEISHOLTN y STEENSLAND, sobre la acción leucotóxica experimental del benzol, dejan entrever la posibilidad de establecer dosis ligeramente excitadoras o estimulantes de la actividad eritroblástica, y dotadas en cambio de acción inhibidora sobre la leucopoyesis en el mismo tejido mieloide.

De conformidad con una de las conclusiones establecidas en una Tesis de MARTINS PEREIRA (2), fundadas en un buen estudio de la literatura y en cuidadosas observaciones hematológicas de ocho casos de leucemia, bajo la dirección del profesor E. E. FRANCO, podemos afirmar que la acción del benzol es mucho más eficaz en las formas granulocíticas, o mejor dicho en las leucemias mieloides, que en las linfocíticas y más en las formas crónicas que en las agudas, siempre con reserva de la escasísima eficacia sobre las recidivas y de la vigilancia indispensable sobre la fase tóxica, que a veces se manifiesta tumultuosamente con fenómenos hemorrágicos.

Es preferible administrar el benzol por vía bucal, limitando las dosis a x-xv gotas, y en conjunto a 2 ó 3 gramos diarios. Suele aconsejarse una disminución progresiva en cuanto se acentúan los fenómenos de leucocitolisis y se aprecia, por tanto, una franca disminución de la cifra de leucocitos en la sangre periférica. Parece descartada la hipótesis del acúmulo de leucocitos en los parénquimas que podría hacer suponer totalmente ficticia la acción del medicamento. Hablan en favor de una verdadera leucolisis (¿formación de una *benzoleucolisina*?) el aumento del ácido úrico y de los productos xánticos en la orina, a veces la fosfaturia, la persistencia de la leu-

---

(1) JESPEREN: *Deutsch. Mediz. Woch.*, junio 1913, núm. 27, pág. 1302.—E. MÜHLMAN: «Zur Benzoltherapie der Leukaemie.» (*Deut. Mediz. Woch.*, 23 octubre 1913.)

(2) J. J. MARTINS PEREIRA: «Contribuição ao estudo do tratamento das Leucemias pelo Benzol.» (Tesis de la Fac. de Lisboa. Soc. nac. de tipogr., Lisboa, 1921.)

copenia relativa aun después de interrumpido el tratamiento con benzol, etc. (1).

VAQUEZ aconseja administrar XL gotas al día de benzol químicamente puro, aumentar hasta C gotas (aproximadamente 3 gramos); luego continuar con C gotas durante ocho a doce días o disminuir nuevamente hasta XL; o mejor, interrumpir el tratamiento durante diez a quince días y repetir (2).

Últimamente BIANCHI ha experimentado también con otros hidrocarburos aromáticos del mismo grupo químico del benzol (*xilol, toluol*, etc.), obteniendo resultados contrarios a los que hubiera podido esperarse; provocaron, en efecto, todos un cierto grado de hiperleucocitosis, debida a un aumento de polinucleares adultos, de los mielocitos y de los mononucleares grandes; los linfocitos no suelen variar. Ya SELLING había observado que en ciertos casos la primera inyección del benzol provoca también una ligera hiperleucocitosis (3).

Los resultados obtenidos en algunos casos (publicados en los últimos años) de esplenomegalias post-palúdicas y de otro origen, con inyecciones de *soluciones yodoyoduradas* nos aconsejaron ensayar este procedimiento, que empleamos en dos casos de leucemia durante el año 1918. Las *inyecciones, intraparenquimatosas*, en el esplenor del bazo, se practicaron con la solución siguiente, en un caso:

Tintura de yodo.....	50 centigramos.
Glicerina neutra bidestilada .....	15 cent. cúb.
Solución fisiológica (NaCl) esterilizada.....	15 "

Y en otro caso con la fórmula:

Tintura de yodo.....	25 centigramos.
Yoduro de potasio.....	50 "
Glicerina neutra bidestilada.....	15 cent. cúb.
Solución fisiológica estéril.....	25 "

(De 2 a 3 c. c. en cada inyección.)

(1) Véase F. RAVENNA: «Leucemia e benzolo.» (*Riforma Medica*, 21 enero 1920.)  
 (2) Véase, a propósito del benzol en las leucemias, la discusión habida en la *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1917-1918, con intervención de VAQUEZ, JACOEL, etc.  
 (3) Véase también: PAPPENHEIM, *Wien. Klin. Woch.*, 1910-1913.—URRUTIA, *Rev. clin. de Madrid*, 1915.

En el caso observado con mayor detenimiento (abril-mayo-junio 1918), en que se hicieron nueve inyecciones intraparenquimatosas con la solución primera, no se logró mas que una retracción muy limitada del volumen del bazo y pequeñas variaciones de la cifra de leucocitos, que no pueden interpretarse como remisiones. De todos modos, creemos que este procedimiento merece ser comprobado con mayor insistencia en los casos de leucemia esplenomieloide, para intentar una transformación fibrosa del parenquima metaplástico. He aqui los datos del caso en cuestión:

Petra Martin (Clínica del Dr. MARAÑÓN); bazo enorme. Hematías: 4.964.000; Hb. 45 por 100 (Gowers-Sahli); V. G. 0,46; leucocitos: 386.875 (16 abril); 306.250 (18 abril, después de la segunda inyección); 238.800 (20 mayo).

Fórmula leucocitaria (16 abril):

Granulocitos neutrófilos.....	44
Idem eosinófilos.....	5
Metamielocitos neutrófilos.....	7
Idem eosinófilos.....	2
Mielocitos neutrófilos.....	1,3
Idem eosinófilos.....	2,3
Promielocitos neutrófilos.....	13,4
Hemocitoblastos.....	17,3
Linfocitos.....	5,7
Monocitos.....	1
Células de RIEDER.....	1

---

100

c) *Métodos biológicos.*—Bien fundándose en datos empíricos, bien en el principio teórico de contrarrestar la producción metaplástica de células leucocitarias por medio de estímulos infecciosos capaces de activar enérgicamente la eritropoyesis, o de materiales bioquímicos leucolíticos, se han propuesto para el tratamiento de las leucemias diversos procedimientos biológicos. Recordamos, por ejemplo, el *tratamiento tuberculínico* (HEUGK, MÜLLER, QUINCKE, WEITZ, FÜNGER, BEITZKE, etcétera), sugerido por la acción, empíricamente establecida, de los materiales tuberculosos sobre los leucocitos de la serie mieloide y por el hecho casual de haber observado mejoras

transitorias del proceso leucémico a consecuencia de una infección tuberculosa (Löwy). Los resultados son en extremo variables y dudosos. Se ha intentado excitar la eritropoyesis por medio de una destrucción intensa de hematies obtenida con la *inoculación de sangre palúdica* (terciana sencilla), con resultados francamente malos (1).

La acción de *microrganismos piógenos* para determinar *abscesos* o *focos purulentos* capaces de atraer gran cantidad de leucocitos y de estimular la producción de los granulocitos polinucleares adultos, ha sido igualmente aprovechada. Prácticamente, este método, que tiene al parecer algún fundamento teórico, no ha respondido tampoco a lo que se esperaba. Lo mismo puede decirse del absceso de fijación. Los *sueros* en general (suero equino normal, suero antidiftérico, etc.) no dan resultado alguno, excepto en los estados hemolíticos o en las crisis hemorrágicas que sobrevienen en los períodos terminales de muchas leucemias, en que deben emplearse con todos los demás recursos del caso (gelatina, cloruro cálcico, vasoconstrictores, etc.). Un *siero leucolítico* propiamente dicho, preparado con inyecciones de materiales leucocitarios lavados o de medula ósea metaplástica o de tejido linfoide atípico (según las formas) en animales de experimentación, ha sido empleado por LUCATELLO y otros, por ahora sin efectos beneficiosos apreciables. Creemos, sin embargo, que en este sentido deben emprenderse nuevas pesquisas.

LINDSTROEM ha intentado emplear los mismos leucocitos de los leucémicos para la preparación de un suero leucolítico (2). Los glóbulos blancos de los enfermos que iban a ser

---

(1) Existen, sin embargo, observaciones fehacientes de gran disminución del número de leucocitos circulantes, en casos de leucemia atacados por paludismo. Véase J. W. S. MAC FIE: «An observat. on the effect of malaria in leukaemia» (*Ann. of Tropic. Medic. and Parasitol.*, XIII, núm. 4, 15 marzo 1923), en que, por infección de *Pl. falciparum* (*Laverania*), la cifra de leucocitos bajó temporalmente de 326.000 a 62.900 por milímetro cúbico.

(2) LINDSTROEM (Gustave): «Sérum leucolitique: Recherches expérimentales et thérapeutiques.» (*C. R. de la Soc. de Biologie*, vol. LXXXIV, 1921, núm. 1, pág. 17.)

tratados eran separados por sedimentación de los hematíes e inyectados a conejos y carneros. El suero de éstos fué inyectado intramuscularmente dos veces a un leucémico, en el que, a pesar de la radioterapia, el número de leucocitos oscilaba entre 50 y 80.000. Se produjo en un principio un aumento del número, seguido de gran disminución hasta llegar a la leucopenia (3.000), y el bazo dejó de ser palpable. En otro enfermo afecto de leucemia aguda (92.000 leucocitos), una sola inyección de 10 c. c. de suero hizo desaparecer la fiebre y descender el número de glóbulos blancos (11.000 al cabo de quince días). Desgraciadamente, el efecto leucolítico en ambos casos no fué más que momentáneo, y tres meses después la enfermedad siguió su curso. Los ensayos experimentales son, sin embargo, bastante satisfactorios. El suero leucolítico obtenido por inyección intravenosa a un animal (carnero, conejo) de leucocitos de animales de diferente especie (conejo, gato) produce al ser inyectado en éstos una gran disminución de todos los leucocitos, especialmente de los polinucleares, si se trata de grandes dosis o una acción estimulante, incluso sobre la serie hemoglobínica, si las dosis son débiles y repetidas.

Recordaremos, además, que con el método dialítico de la ninhidrina (reacción de ABDERHALDEN) puede demostrarse en el suero de sangre de los leucémicos la presencia de fermentos capaces de digerir las albúminas de los órganos que en el proceso leucémico participan directamente en la leucopoyesis patológica (medula ósea en las leucemias mieloides; medula y bazo en las esplenomieloides; órganos linfáticos en las linfosis, etcétera). Este hallazgo parece demostrar, además, una diferencia entre los materiales proteicos constitutivos de los tejidos leucopoyéticos normales y de los leucémicos, puesto que los fermentos de los sueros leucémicos no suelen dar reacción positiva de ABDERHALDEN con órganos normales (1).

(1) Véase a este propósito GRAZIA NORZI: «Sulla presenza nel siero di leucémici di fermenti proteolitici dimostrata col met. dialitico alla ninidrina.» (*Pathologica*, 1 sept. 1915.)

Se puede pensar en un tratamiento de las leucemias fundado en el empleo de un suero antitriptico. Los leucocitos de la serie mieloide pueden considerarse, en efecto, como verdaderos antígenos de la antitripsina. Cuando por un acúmulo anormal de estos leucocitos (leucemia), acompañado por intensas leucolisis, bien espontáneas (crisis citolíticas febriles de los leucémicos), bien provocadas (rayos X o tratamientos leucolíticos), se producen cantidades anormales de tripsina, la formación reactiva del anticuerpo resulta insuficiente, a pesar de que siempre se halla un aumento del poder antitripsico del suero en estos casos. Entonces se producen fenómenos tóxicos debidos en parte al exceso de fermento triptico libre. De allí la indicación de un tratamiento con un suero antitriptico, preparado inmunizando intensamente animales de laboratorio (cabra) por medio de inyecciones de tripsina pancreática o mejor de tripsina procedente de acúmulos leucocitarios.

*d) Métodos quirúrgicos.*—La extirpación del bazo, ensayada varias veces, expone al leucémico a graves peligros (sobre todo hemorragias) a los que han sucumbido, en efecto, muchos enfermos operados. Sin embargo, en estos últimos años ha vuelto a aplicarse con mejores resultados, en particular asociándola a la radiumterapia.

GIFFIN ha dado cuenta en 1918 (1) del resultado obtenido en veinte casos de leucemia mielocítica, tratados primeramente con radiumterapia esplénica y luego con esplenectomía. De los veinte casos, diez y ocho fueron sometidos en un primer tiempo a la radioterapia, que redujo notablemente la cifra de leucocitos y las dimensiones del bazo. Un solo paciente falleció después de la operación. Hasta entonces, según los datos reunidos por GIFFIN, la mortalidad en los leucémicos esplenectomizados ascendía al 96 por 100. Un tratamiento previo con radio disminuye, por tanto, los riesgos de la operación. Añádase a ello que, de los 20 pacientes operados, diez viven, en buen estado, de nueve meses a un año después de la esplenectomía; entre ellos, de siete operados dentro de los seis meses a partir de los primeros signos de la enfermedad, esto es,

(1) H. Z. GIFFIN: *Medical Record*, 1918, n.º 24, 14 diciembre.

en período relativamente precoz del proceso morboso, sobreviven seis.

TOENNIESSEN ha publicado un caso interesante de supervivencia a los seis años después de la esplenectomía; sin embargo, pasado este período, que realmente puede considerarse como muy largo (el más largo que se conozca hasta ahora), y durante el cual el enfermo se mantuvo en buen estado, sin dolores, con cifras leucocitarias relativamente bajas, sobrevino un nuevo brote leucémico agudo, y al propio tiempo una gran tumoración hepática. La irradiación del hígado logró que la sangre volviese a la normalidad, cuando menos desde el punto de vista cuantitativo, persistiendo en ella, sin embargo, formas mielocíticas, promielocitos, monocitos, como indicio de un desequilibrio leucopoyético quizá imposible de modificar. El tumor hepático y los infartos glandulares de todos modos se redujeron considerablemente.

Debemos reconocer que estos casos, tratándose de un proceso morboso tan grave, en que los demás recursos terapéuticos, sobre todo en las formas agudas, son casi totalmente ineficaces, invitan a pensar seriamente en la esplenectomía (asociada con la radioterapia o con la radiumterapia).

## CAPÍTULO V

### Hiperplasias linfoides, fibroadénicas y esplenomegálicas.

Así como las *leucosis*, estudiadas en el capítulo anterior, constituyen—a pesar de algunas incertidumbres—un grupo bien caracterizado de hemopatías, en cambio, los estados morbosos que estudiamos en este capítulo sólo presentan un carácter común: el evidente predominio de las lesiones anatómopatológicas en un órgano determinado y en un solo aparato hemoleucopoyético, casi siempre a cargo del tejido linfoide, con fenómenos degenerativos progresivos, que se establecen sin presentar indicio alguno de alteración neoplástica o metaplástica.

Las *hiperplasias linfoides* son estados morbosos en que el sistema linfático aparece en actividad anormal, hiperplástica, sin que se observe, desde el punto de vista histopatológico, ninguna desviación atípica, ni estructuras que recuerden los procesos inflamatorios crónicos y las granulomatosis. Existen hiperplasias linfoides crónicas provocadas por procesos infecciosos, principalmente sifilíticos, y también piógenos: son las *linfadenitis infecciosas* de marcha crónica por infiltración progresiva de grupos glandulares y producen el síndrome de las llamadas *micropoliadenias* o *poliadenitis crónicas*, que aquí recordamos tan sólo para separarlas del grupo de las hiperplasias linfoides propiamente dichas. Éstas deben considerarse como *procesos primitivos* no infecciosos o de-

pendientes de infecciones congénitas o de *lesiones hereditarias debidas a infecciones de los progenitores*.

Las *hiperplasias fibroadénicas*, o más sencillamente, *fibroadenias*, son estados morbosos caracterizados por una transformación progresiva del retículo adenoideo de los folículos linfoides, particularmente en el bazo, y luego en todo el sistema linfático; esta transformación da lugar a una esclerosis con hipertrofia total del bazo que, según BANTI, constituye la lesión inicial; y, secundariamente, a fenómenos hemáticos (anemia).

Las *esplenomegalias* estudiadas en este grupo podrían en parte considerarse, desde el punto de vista histopatológico, como lesiones fibroadénicas; pero veremos que algunas esplenomegalias primitivas evolucionan como lesiones de la totalidad del parénquima esplénico, sin una transformación fibroadénica predominante, y, por tanto, no pueden ser comprendidas estrictamente entre las fibroadenias.

#### a) *Status lymphaticus* (PALTAUF).

Se manifiesta por la hiperplasia generalizada de los órganos linfoides, en primer lugar de los ganglios linfáticos, en parte del bazo, en muchos casos de las tonsilas. A veces se observa un estado linfático asociado con hiperplasia del timo (*estado tímico-linfático*); es también muy frecuente e interesante su relación con diversos trastornos endocrinos. El *status lymphaticus* puro de PALTAUF (1889) no es la misma cosa que el *temperamento linfático* o *linfatismo*, ni mucho menos la *escrofulosis* o *escrófula* (véase más adelante: *Granulomatosis*). Debemos, sin embargo, reconocer que un diagnóstico diferencial resulta a veces muy difícil.

El estado tímico-linfático (PALTAUF) es raro. La concepción de PALTAUF—como ponen de relieve en su estudio sobre la muerte tímica PALANCAR y ARCAUTE—sufrió ya dura crítica por obra de

WIESEL y LUBARSCH; más tarde C. HART comprobó que jamás se encuentra una transformación puramente linfática del timo, aun en los casos de *status lymphaticus* verdadero, pues siempre hay también un aumento de los elementos epiteliales del órgano, bajo la forma de corpúsculos de HASSAL, en los cuales probablemente reside la verdadera actividad específica endocrina del timo. Ésta suministra, al parecer, productos del tipo de las hormonas, destinados en parte a la regulación del tono vascular en los organismos en crecimiento, en que las relaciones entre las leyes hidráulicas del contenido hemático y el crecimiento del campo vascular se hallan sometidas a constantes desequilibrios. Desde este punto de vista, no hay nada común entre el timo y los ganglios linfáticos. El timo, además, como observan PALANCAR y ARCAUTE, reacciona a los estímulos infecciosos en modo totalmente distinto del sistema linfático. Finalmente, «las investigaciones de SURY, de WIESEL y de HEDINGER han mostrado que en la hiperplasia pura del timo el sistema cromafino es normal, en cualquier aspecto, mientras que cuando se combina con el *status lymphaticus* suele haber hipoplasia de aquel sistema. WARTHIN, en 40 casos de estado tímico-linfático, halló en 12 hipoplasia del sistema cromafino, mientras que nunca la halló cuando el timo está hiperplásico solamente, es decir, en el *status timicus* puro» (1).

SYMERS define el estado linfático como una anomalía constitucional hereditaria caracterizada por hipoplasia del aparato cardiovascular, por la hiperplasia del timo y de los tejidos linfoides, y quizá por otras anomalías congénitas. Los órganos linfoides todos (timo, amígdalas faríngea y lingual, folículos faríngeos, placas de PEYER, ganglios, folículos de MALPIGHI del bazo), están aumentados de volumen. Un incidente vulgar (vacunación, sueroterapia, anestesia) puede constituir motivo de súbito trastorno en estos niños. En cuanto a la muerte súbita, puede ser debida: 1.º, a una reacción anafiláctica, debida a la sensibilización por una nucleoproteína específica formada en los nódulos linfoides, resultante de la necrosis y autólisis de un cierto número de folículos germinativos; 2.º, a la rotura espontánea de un vaso cerebral hipoplásico (2).

(1) JOSÉ PALANCAR y L. R. ARCAUTE: «Contribución casuística al estudio de la muerte tímica en los niños.» (*Arch. esp. de Ped.*, Madrid, abril 1918) — J. BARTEL: «Status thymolymphaticus und Status hypoplasticus.» Leipzig, 1912 — WIESEL, en *Handbuch d. Neurologie* de LEWANDOWSKY, Bd. IV, 3: «Monografía acerca del *status lymphaticus*, etc.» — V. PENDE y FICI: *Rif. med.*, 1920, 29 mayo.

(2) SYMERS: «La causa de la muerte súbita en el *Status lymphaticus*.» (*Americ. Journ. Children's Dis.*, dic. 1917.)

**Etiología y patogenia.**—Nada sabemos en concreto. Es evidente que hay un factor hereditario aún impreciso (¿tuberculosis?). ESCHERICH trata de demostrar que se debe a una autointoxicación de origen endocrino. PALTALUF habla de un trastorno general de la nutrición. Otros ponen de relieve las causas infecciosas múltiples, que constituyen estímulos repetidos, persistentes, para las hiperplasias linfoides, y que son características de los niños criados en malas condiciones higiénicas.

**Anatomía patológica.**—Los ganglios linfáticos hiperplásticos no alcanzan nunca dimensiones muy considerables; su consistencia es relativamente blanda, a diferencia de la *micropoliadenia tuberculosa* o *sifilítica* (MARTELLI). El *examen histológico* revela: una hiperplasia linfoide sencilla con activos procesos proliferativos. A veces se nota también un ligero grado de hiperplasia del conectivo del estroma glandular. Los folículos linfáticos del aparato digestivo y de las vías respiratorias, muy particularmente las tonsilas, se encuentran siempre hiperplásticos. Ya hemos indicado la frecuencia de la persistencia del *timo*. El *bazo* presenta siempre un cierto grado de hipertrofia (hiperplasia linfoide a cargo de los corpúsculos de MALPIGHI). Raras lesiones cardíacas; pequeñas infiltraciones linfoides en el hígado; estados edematosos meníngeos y cerebrales (LAUB) encontrados en los pocos casos autopsiados. Es muy interesante la frecuencia con que en estos casos aparecen *lesiones diversas de las glándulas de secreción interna*.

**Sintomatología y marcha clínica.**—La sintomatología es muy escasa; a veces, exceptuados una ligera palidez del sistema cutáneo y la hiperplasia glandular, no se nota ningún otro sistema morboso. Pero hay un hecho indiscutible, y es que en estos niños, y en general en estos enfermos, causas a veces mínimas, que en organismos normales no determinan apenas reacciones patológicas, dan lugar, en cambio, a indisposiciones y aun a fenómenos agudos, sobre todo a rápidos estados lipotímicos y en algunos casos adquieren una excepcional

gravedad. Cuando la hiperplasia de los ganglios linfáticos profundos es considerable, y sobre todo en los casos de persistencia del timo, puede sobrevenir la muerte súbita por causas aparentemente insignificantes. En muchos casos hay una especie de asma periódico, dificultades de respiración, etc., que determinan además desórdenes nerviosos. Casi siempre se encuentran entonces vegetaciones adenoides faríngeas, pólipos nasales, gran tumefacción de las tonsilas, etc. En las mujeres, el estado linfático puede prolongarse y a veces transformarse en la pubertad en un síndrome cloroanémico. Hay muchas veces amenorrea y dismenorrea y los trastornos consiguientes.

La *adenolipomatosis simétrica* de LAUNOIS y BENSAUD es un síndrome relacionado con el estado linfático.

**Hematología.**—Casi siempre un leve grado de *hipoglobulia*, y sobre todo una tendencia a la *oligocromemia* con *valor globular bajo*; por fin, casi constantemente una *linfocitosis relativa* (35-60 por 100), a veces también absoluta, con *monocitos* y un índice de *granulaciones azurófilas* muy elevado.

**Diagnóstico.**—Una detenida observación de los enfermos durante largo tiempo, la marcha crónica y benigna, el examen de la sangre servirán para excluir la probabilidad de una *linfadenia leucémica* o *aleucémica*. En las adolescentes, en la época de la pubertad no es fácil a veces un diagnóstico diferencial con la *clorosis*, sobre todo teniendo en cuenta la frecuencia con que se da la clorosis en muchachas con estado linfático.

El **pronóstico** es relativamente favorable, salvo la eventualidad de que se presenten *accidentes bruscos* y la gran predisposición para las enfermedades infecciosas.

**Tratamiento.**—Principalmente higiénico (aire libre, sol; muy eficaces generalmente los *baños de mar*). Una buena alimentación es de gran importancia. El *aceite de hígado de bacalao*, y otros preparados reconstituyentes suelen dar excelente resultado. Cuando la hiperplasia tonsilar es considerable o hay

vegetaciones adenoideas, conviene apelar cuanto antes a la *intervención quirúrgica*.

b) *Esplenolinfosis o esplenomegalia con linfocitosis* (BANTI).

Trátase de un estado morbozo descrito por BANTI, y que ofrece exclusivamente un interés histopatológico, puesto que su diagnóstico diferencial con las demás esplenomegalias primitivas y aun con las linfosis pseudoleucémicas es casi imposible.

**Etiología y patogenia**, desconocidas; probablemente trátase de una acción microbiana con localización primitiva del virus en el bazo, que determina una *hiperplasia linfoide rápida*. Es ésta precisamente la *lesión anatomopatológica* característica; la *hipertrofia del bazo* puede alcanzar límites bastante considerables (1.000 a 1.500 gramos); el órgano es relativamente consistente, rojo, oscuro, con adherencias (periesplenitis adhesiva). Al examen histológico, hiperplasia grande de los folículos de MALPIGIO y disminución de los signos de la actividad eritrolítica.

**Síntomas**.—La marcha de la enfermedad es lenta (unos cuantos años) y se caracteriza exclusivamente por la *hipertrofia progresiva del bazo*, el *estado anémico*, con *periodos febriles* poco acentuados y el síndrome hemático.

**Hematología**.—*Hipoglobulia* bastante acentuada (alrededor de 2.000.000 a 2.500.000 hematíes) y, sin embargo, *valor globular inferior al normal* por disminución grande de la hemoglobina (hasta el 15-20 por 100). En los periodos avanzados, *poiquilocitosis*. No se aprecian signos de regeneración hematopoyética. *Hiperleucocitosis subleucémica* (entre 20.000 a 30.000 leucocitos por milímetro cúbico) y, sobre todo, *linfocitosis relativa y absoluta* que alcanza el 70 y aun el 80 por 100 en la fórmula leucocitaria.

**Diagnóstico clínico**, como se ha dicho, muy difícil. Puede intentarse por punción del bazo y examen de la pulpa esplénica.

**Pronóstico**, infausto; aunque la supervivencia puede ser muy larga (años).

**Tratamiento**.—BANTI ha intentado la esplenectomía con mal resultado. Terapéutica sintomática y paliativa.

c) *Anemia esplénica de GRIESINGER o síndrome de GRIESINGER-BANTI.*

Este proceso morboso, descrito por primera vez por GRIESINGER (1867) e identificado por BANTI (1882), se caracteriza clínicamente por *esplenomegalia y anemia sin alteraciones leucémicas de la sangre*. El síndrome corresponde, en realidad, en muchas ocasiones, a diversas hemopatías; así, por ejemplo, las linfadenias sencillas aleucémicas se acompañan con frecuencia de una hipertrofia esplénica acentuada; los casos de OSLER, ZYPKIN y otros, descritos con el nombre de *anemias esplénicas de tipo STRÜMPELL*, son probablemente anemias perniciosas progresivas de BIERMER, en las cuales la tumefacción del bazo adquiere a veces límites considerables. Se comprende que frente a esta incertidumbre clínica NAEGELI, STERNBERG y otros hayan propuesto abandonar del todo esta denominación de *anemia esplénica*. Nosotros creemos que, aun siendo grandes las dificultades diagnósticas, las lesiones histopatológicas son tan características que de suyo definen un proceso morboso *sui generis*.

**Etiología y patogenia**, desconocidas. Es una enfermedad de la juventud y de la edad adulta. Algunos (MARAGLIANO, BRYANT), dan importancia a las *lesiones traumáticas* del hipocondrio izquierdo; otros principalmente a la *herencia (formas familiares de anemia esplénica: CARDARELLI, TAYLOR, SPRINGTHORP y otros)*. No podemos excluir una *etiología sífilítica*, que aparece clara en algunos casos.

MOYNIHAN ha publicado recientemente (1) cinco observaciones de *anemia esplénica*, a propósito de las cuales insiste en la frecuencia del diagnóstico equivocado de úlcera gastroduodenal. Los cinco casos le habían sido enviados con un diagnóstico de este proceso. La falta de historia dispéptica, la existencia de un bazo palpable, a

(1) *British Med. Journ.*, Londres, 15 enero 1921, n.º 3133.

veces muy acentuadamente hipertrofiado, y las alteraciones hemáticas revelaron la realidad del estado morbosos. Esto demuestra cuán lejos de la realidad está a veces el diagnóstico apresurado, fundado en pequeños síntomas o en preconcepciones de especialistas.

**Anatomía patológica.**—La lesión típica consiste en una *hiperplasia degenerativa del bazo*, caracterizada por esplenitis intersticial crónica y *transformación fibroadénica* de los corpúsculos de MALPIGHI. El órgano está hipertrófico (2-4 kg.), con cápsula espesa, fibrosa; al corte macroscópico aparece el parénquima carnoso, duro, constituido por recias trabéculas conectivas, una pulpa casi totalmente degenerada en tejido fibromatoso y, finalmente, nódulos blanquecinos correspondientes a los corpúsculos de MALPIGHI, atacados por un proceso de fibroadenia típico (1). En la *medula ósea* se aprecia casi siempre un cierto grado de reacción ortoplástica. Los *ganglios linfáticos* no participan, casi nunca, del proceso de fibroadenia. *Hígado* algo aumentado de volumen, con signos de endoflebitis, y a veces degeneración turbia o grasienta. A veces infiltración adiposa del *miocardio*.

Conviene insistir sobre este típico proceso de *fibroadenia*, que es propio de un grupo de estados morbosos, entre los cuales establece relaciones muy estrechas. Veremos, por ejemplo, que el síndrome *esplenomegalia con cirrosis hepática o enfermedad de BANTI*, puede considerarse como íntimamente ligado con la *anemia esplénica de GRIESINGER*, hasta el punto que buen número de clínicos y hematólogos piensan que se trata de periodos sucesivos de una misma enfermedad (SENATOR, OSLER, MARAGLIANO).

Las *lesiones fibroadénicas (fibroadenia o fibroadenosis de BANTI)* son consecuencia de procesos irritativos crónicos, cuya naturaleza por ahora desconocemos; las fibrillas delga-

(1) V. BANTI: *Riforma Med.*, 1901, y «Tratado de Anat. Patol.», 1913; y los trabajos de STERNBERG: *Folia haematol.*, 1905.—BRUHL: *Arch. gen. de Médec.*, 1901.—OSLER: *Americ. Journ. of Med. Scienc.*, 1900 y 1902.—ZYPKIN: *Wien, klin. Woch.*, 1903.—NAEGEL: *Folia haemat.*, 1905.—HARTWIG: *Trerap. Monastshfte*, 1910.

das, finisimas, del reticulo adenoideo se modifican progresivamente, transformándose en recias trabéculas de apariencia homogénea, no precisamente fibrosa, casi hialina; las mallas se estrechan al propio tiempo, determinándose una atrofia progresiva de los elementos linfoides, y por fin, la totalidad del órgano o del folículo linfoide se halla transformado en tejido escleroso, con escasos núcleos de elementos conectivos. Casi nunca se observa neoformación fibroblástica.

**Síntomas y marcha clínica.**—Comienzos poco alarmantes, con *tumefacción progresiva del bazo*, acompañada a veces por *crisis dolorosas*, localizadas en el hipocondrio izquierdo; *anemia* no muy acentuada en general; pero puede serlo y aun adquirir un tipo pseudopernicioso (SEVERINO); en algunos casos *fiebre*. Este primer periodo de la enfermedad puede durar muchos años (cuatro años, BANTI; once años, RUMMO, etc.).

Los síntomas aumentan de intensidad durante un segundo periodo, que por lo general es breve, y conduce rápidamente a un estado anémico gravísimo, con *lesiones hemorrágicas* (epistaxis, hematemesis) y a la muerte por caquexia, a veces caracterizada por un *color bronceado*, parduzco, intenso de la piel (OSLER, BRYANT, etc.) (1).

**Hematología.**—*Oligocromemia*, *hipoglobulia* y *leucopenia* acentuadísima (entre 4.000 y 1.000 leucocitos por milímetro cúbico; en un caso de LEVY, 800), con *linfocitosis relativa*, síndrome hemático común, en realidad, a la enfermedad de BANTI propiamente dicha, como luego veremos. El *valor globular* es inferior al normal.

**Diagnóstico y pronóstico.**—El diagnóstico es en extremo difícil durante el primer periodo de la enfermedad. Es menester, sin embargo, apelar a todos los recursos para lograrlo, porque llegando a tiempo se obtienen inmejorables resultados terapéuticos con la *esplenectomía*. Un examen detenido y reiterado del sistema linfático (ganglios profundos, *radioscopia!*),

---

(1) Véase la excelente monografía de SEVERINO, Nápoles, 1911, edit. Detken.

podrá apartar la idea de una linfadenia aleucémica; el examen repetido de la sangre con hallazgo de leucopenia persistente afianzará el criterio diagnóstico; practíquense al propio tiempo todas las investigaciones para el diagnóstico diferencial con las *esplenomegalias secundarias específicas* (sifilitica, palúdica, tuberculosa), como reacción de WASSERMANN, examen de esputos (bacilo de KOCH), reacciones tuberculínicas, biopsias de pulpa esplénica (parásitos del paludismo, bacilo de KOCH). Inténtense tratamientos específicos (quinina, preparados de quinina y de arsénico, salvarsán), que a veces dan la clave de la etiología. El resultado negativo de todos estos medios afianza el diagnóstico de anemia esplénica esencial.

En noviembre 1917 STIEGER comunicó a la Sociedad de Medicina de Zurich una serie de observaciones sobre la reacción esplénica a la prueba de la adrenalina. En los conejos y otros animales de experimentación privados del bazo esta reacción no se verifica nunca. Trátase, en suma, de lo siguiente: si se inyecta una dosis normal de adrenalina (por ejemplo: 1 c. c. de la solución al 1 por 1000) en un organismo con parénquima esplénico íntegro, a la media hora, por lo general, o a los tres cuartos de hora, se aprecia en la sangre una hiperleucocitosis (aumento de 2.000 a 4.000 leucocitos por milímetro cúbico) y una *linfocitosis* relativa y absoluta. Si el tejido linfóide del bazo no se halla íntegro, y más aún si un proceso degenerativo, principalmente de proliferación del tejido conectivo en todas sus formas (desde la fibroadenia hasta la esclerosis) ha lesionado profundamente la estructura anatómica y las funciones normales del bazo, la reacción no se aprecia o se aprecia en límites extremadamente pequeños. Es posible que la adrenalina, como parece apuntar STIEGER, excite las fibras del esplénico, que inerva la cápsula del bazo y las paredes vasculares. Tales órganos entonces se contraen y expelen los linfocitos y en general las células esplenolinfoides en el torrente circulatorio. Esta explicación es a todas luces excesivamente sencilla y provisional. Es de creer que el mecanismo químico, en función de hormona, de la adrenalina predomine y se ejerza por vía más directa, esto es, por la misma vía hemática, sobre los tejidos esplénicos (1).

(1) STIEGER: *Correspondenz Blatt für Schw. Aerzte*, 9 febrero 1918.

Un hombre adulto, con bazo sano, da una fuerte linfocitosis después de haber recibido 0,5 a 2 miligramos de adrenalina. En la anemia esplénica, en la enfermedad de BANTI, en la cirrosis sifilitica, en la anemia perniciosa, en la leucemia mieloide, etc., apenas si hay ligera linfocitosis.

**Tratamiento.**—Desde luego la *esplenectomia* ha dado excelentes resultados (BANTI, etc.), tanto mejores cuanto menos avanzadas estén las alteraciones de la sangre. No aconsejamos la *radioterapia*, que puede dar lugar a desagradables modificaciones de la actividad leucopoyética (metaplasia) del bazo. Los *medicamentos tónicos y reconstituyentes* no proporcionan más que resultados transitorios e indirectos. A pesar de la insistencia de BANTI en negar toda relación causal de este proceso morboso con la infección sifilitica, se han visto recientemente casos tratados favorablemente con salvarsán (1).

d) *Anemia esplénica infantil*  
o *síndrome de CARDARELLI-VON JAKSCH*  
o *anemia pseudoleucémica infantil de HAYEM-LUZET.*

Un largo debate se ha entablado desde hace más de treinta años alrededor de este síndrome clínico, o mejor dicho, de un grupo de procesos morbosos de la primera infancia (niños de uno a dos años) que ofrecen un síndrome común de anemia profunda, pseudoleucemia y esplenomegalia (2). Descartados los casos de *esplenomegalia parasitaria* debida a protozoos del género *Leishmania* (véase más adelante), quedan de todos modos comprendidos en este grupo una larga serie de casos, a los cuales se refieren, en gran parte, los trabajos de

(1) PERUSSIA, *Munch. med. Woch.*, 2 julio 1912.—VALLARDI, *Policlinico, sez prac.*, 1912, pág. 1131.

(2) Sinonimia: *Pseudoleucemia esplénica infantil* (CARDARELLI).—*Anemia pseudoleucémica infantil* (VON JAKSCH).—*Anemia esplénica* (HENOCH).

Los alemanes comprenden este síndrome en un grupo complejo de estados anémicos y pseudoleucémicos, que designan con el nombre de *Anämien im Kindesalters* (MORAWITZ, GRAWITZ, etc.).

CARDARELLI (1888), VON JAKSCH (1890), HAYEM y LUZET (1891) y otros, y los más recientes de DI CRISTINA (1911), PENDE (1910), TIXIER (1912), PETRONE (1911), etc.

Sin embargo, persiste cierta confusión acerca de estas *anemias pseudoleucémicas esplenomegálicas de los niños*, confusión que esencialmente depende de estas causas: 1.<sup>a</sup>, dificultad extremada de distinguir clínica y aun hematológicamente los estados aleucémicos o pseudoleucémicos de las linfadenias y mieloadenias infantiles, que son más frecuentes de lo que se cree; 2.<sup>a</sup>, frecuencia de las lesiones esplénicas de los niños debidas a procesos sífilíticos, tuberculosos y, en menor grado, palúdicos, no diagnosticados como tales por falta de medios de investigación o por renuncia, demasiado fácil, a las pesquisas etiológicas, aun las de carácter puramente anamnético; 3.<sup>a</sup>, dificultad de establecer el diagnóstico del síndrome típico de CARDARELLI-VON JAKSCH sin los datos histopatológicos. Por estas razones, se diagnostican *grosso modo* como «anemias esplénicas» o como «esplenomegalias pseudoleucémicas» de los niños casi todos los casos que pertenecen a los tres procesos ahora indicados, sin hacer una clara distinción clínica entre ellos.

Conviene reconocer además que el propio síndrome de CARDARELLI-VON JAKSCH puede estar ligado con una infección sífilítica hereditaria, con sífilis congénita desconocida, o—como apuntan algunos observadores—con sífilis paterna no transmitida como «virus». BANTI insiste en desechar estas formas con etiología definida del cuadro típico de la anemia esplénica infantil; pero nosotros creemos, con MARFAN, LABBÉ, ARMAND-DELILLE, MARTELLI, DI CRISTINA, PETRONE y otros, que muchas veces se descubren, en efecto, antecedentes sífilíticos en las familias de los enfermos; o bien raquitismo, tuberculosis, etc., en otros hermanos.

La etiología es, pues, muy complicada. Si se apartan del todo las formas de anemia esplénica en heredosífilíticos, o tuberculosos, o raquítics, o palúdicos, sólo queda un grupo de

niños con graves trastornos intestinales y toxihemia consecutiva, en que a veces sobreviene un síndrome identificable con el de CARDARELLI-VON JAKSCH; y luego una serie de casos *crip-togénicos*, de etiología desconocida.

HALLEZ insiste recientemente en la etiología heredosifilitica de las anemias esplenomegálicas de los niños de pecho (1), fundándose en el estudio de una serie de casos observados con detenimiento desde el punto de vista clínico y en parte acompañados del resultado de la autopsia. (Medula ósea hiperplástica, ortoplástica casi siempre; timo bastante aumentado de tamaño). No cree en modo alguno que deba pensarse en la esplenectomía, en ninguno de estos casos. El tratamiento antisifilitico proporciona a veces resultados excelentes.

**Anatomía patológica.**—Las alteraciones principales residen en el bazo, que puede alcanzar los 300 a 400 gr. de peso (430 gr. en un caso de VON JAKSCH), siendo el peso normal, entre los doce y los veinte meses de edad, de 3) a 60 gr. Casi siempre ligera periesplenitis; al corte, parénquima algo endurecido, rojo oscuro, con trabéculas y retículo espesos; y al examen histológico, en gran número de casos, procesos de *fibroadenia* típica o asociada con lesiones granulomatosas; finalmente, en muchos casos, esplenitis intersticial crónica, a veces degeneraciones fibromatosas limitadas y en algunos endoarteritis o infiltraciones perivasculares. Algunos observadores han descrito degeneraciones mieloides (metaplásticas) del parénquima esplénico; tratábase probablemente de casos de mieloadenia aleucémica.

*Medula ósea* en actividad ortoplástica exagerada. En el *sistema linfático* en general modificaciones parecidas a las del bazo, principalmente fibroadenia (incluso en el *timo*). *Higado* aumentado de volumen, con infiltraciones perivasculares y con fenómenos de eritropoyesis (2) que han sido interpretados por DOMINICI como un signo característico, fundamental, de las anemias esplénicas infantiles.

---

(1) HALLEZ: «Contribution á l'étude des anémies avec splénomégalle chez le nourrisson.» (*Nourrisson*, n.º 9, 1921.)

(2) Véase el trabajo fundamental de LUZET en *Arch. gén. de Méd.*, 1891.—MYA e TRAMBUSTI: *Lo Sperimentale*, 1892.

**Síntomas y marcha clínica.**—Comienzos insidiosos, con síntomas indeterminados: los niños palidecen, no andan, adelgazan algo, mientras el abdomen se hincha y el *bazo aumenta progresivamente de volumen*; *trastornos digestivos* más o menos acentuados (a veces acentuadísimos) acompañan a este primer período, durante el cual un diagnóstico diferencial con la *leishmaniosis*, en las regiones afectas de esta enfermedad, sería imposible sin el examen de la pulpa esplénica y el hallazgo del parásito. Los síntomas se acentúan luego; empieza la *tumefacción hepática*; el *tinte anémico se vuelve terroso o amarillento*, o bien *subictérico*; a veces ligero grado de *poliadenia linfática*, casi nunca *fiebre*. La enfermedad suele durar unos meses, un año como máximo; al final, *caquexia* con *astenia* profunda, pequeños *fenómenos hemorrágicos*, muerte, a veces por enteritis aguda o por pulmonía.

**Hematología.**—El estudio de la fórmula hemoleucocitaria suele proporcionarnos datos de gran importancia diagnóstica, aunque no característicos. Casi siempre hallaremos: *hipoglobulia* muy acentuada (hasta 1.000.000 y menos); *oligocromemia* acentuadísima, con gran disminución de la Hb (0,25-0,15); *valor globular bajo* (0,50 y menos); presencia de *normoblastos* numerosos, de *hematíes con granulaciones basiófilas*, etcétera; a veces de *eritroblastos policromatófilos*, o basiófilos, de *proeritroblastos* y en rarísimos casos de *megaloblastos*; *anisocitosis* y *poiquilocitosis*; y finalmente, *hiperleucocitosis subleucémica* o pseudoleucémica (entre 15.000 y 30-40.000 por milímetro cúbico), casi siempre con *mononucleosis* no linfocítica, sino principalmente debida al aumento de monocitos, con monocitos azurófilos, formas de transición, mesolinocitos, o linfoblastos; en otros casos predominan las formas mieloides (mieloblastos, promielocitos, mielocitos).

**Diagnóstico diferencial.**—La anemia esplénica infantil de CARDARELLI-VON JAKSCH preséntase con más frecuencia en *niños de corta edad* (entre uno y cinco años) y de todos modos antes de la pubertad. Es inútil advertir, por tanto, que es pre-

ciso apelar a todos los medios diagnósticos para afianzar la naturaleza del proceso en un periodo de la vida en que el organismo está sometido a múltiples causas morbosas y se resiente más de la inmediata herencia de condiciones patológicas.

Las dificultades diagnósticas acerca de la naturaleza de estos procesos morbosos son a veces extraordinarias; y la complejidad del síndrome, sobre todo en los niños y adolescentes, hace pensar en muchos casos en la fusión o superposición de procesos distintos. Se trata, en realidad, de la sucesión de diversos síntomas, más acentuados en algunos enfermos, casi inapreciables en otros; o bien, como acontece con gran frecuencia, del desarrollo de una anemia post-infecciosa, o de una anemia hemolítica esplenomegálica, o de una granulomatosis, en un organismo hemodistrófico, en que se mezclan en cierto modo, con recíprocas influencias, los síntomas de las lesiones hemodistróficas (hemorragiparas, etc.) y los que corresponden al nuevo proceso morboso.

Sirvan de ejemplo los casos siguientes:

Niña de siete años (padre sífilítico, madre basedowiana); estado tímico-linfático acentuado, micropoliadenia generalizada; difteria (noviembre 1919). Fenómenos tóxicos acentuados; gran reacción al suero (urticaria, albuminuria, etc.). Parálisis post-diftéricas de larga duración. Esplenomegalia progresiva (a los dos meses después de la infección tenía un bazo de cuatro dedos debajo del arco costal), anemia de tipo toxihémico (anisocromía, poiquilocitosis, anisocitosis, hipoglobulia de 2.000.000), hiperleucocitosis subleucémica linfoide (23.000). Este estado de cosas se acentúa durante ocho meses, hasta que se la somete a röntgenterapia esplénica y mejora considerablemente.

En otro caso, visto recientemente en mi consulta, una esplenomegalia de tipo hemolítico se desarrolló, en un niño de once años, a consecuencia, o en coincidencia, con un ataque de púrpura hemorrágica.

Muy interesante, por la misma incertidumbre diagnóstica y por las dudas que sugiere, es el caso publicado por ZERBINO, de Montevideo (1), de una niña de once años, ingresada en el servicio del

(1) *Revista Médica del Uruguay*, febrero 1918.—(*La Medicina ibera*, referate, 1919)

profesor MORQUIO en abril de 1917, con hematemesis abundantes y repetidas y un estado toxiinfeccioso que se identificó como una paratifoidea A; presentaba, además, un bazo grande, que aumentó rápidamente durante la enfermedad y persistió a pesar de la curación de ésta, que sobrevino en los plazos normales. Las hematemesis cesaron a los tres días, desapareciendo también unas petequias y equimosis. Presentó luego una anemia marcada, con 2.075.000 glóbulos rojos, que más tarde alcanzaron a 4.525.000 bajo la influencia del tratamiento. Los glóbulos blancos, que en el período de las hemorragias llegaban a 26.900, descendieron hasta 3 000 en los últimos análisis. La hemoglobina subió de 55 a 90 por 100. Hubo una pequeña reacción hematopoyética en los primeros días y que luego desapareció. Después de pasar en revista las anemias con esplenomegalia, el autor cree que se está constituyendo en su enferma un síndrome de Banti, aunque todavía no existan ni la hipertrofia del hígado ni la ascitis. Señala el latigazo dado por la paratifoidea al estado discrásico sanguíneo, que considera anterior al proceso infeccioso. Las hemorragias se explicarían por la coincidencia de los dos estados patológicos.

*Las lesiones propiamente específicas (sifilíticas, tuberculosas) del bazo se diagnostican apelando a las investigaciones especiales muchas veces recordadas (WASSERMANN, biopsias, cutirreacción, etc.) y con un detenido interrogatorio de los padres, que nunca debemos olvidar. Las esplenomegalias palúdicas, y del tipo de la leishmaniosis, se descubren por los datos anamnésicos, el examen parasitológico de la sangre, examen de la pulpa esplénica (punción del bazo), los caracteres hemoleucocitarios, etc. Las mieloadenias o linfoadenias pseudoleucémicas, sobre todo estas últimas, que en los niños son particularmente frecuentes, no van casi nunca acompañadas por alteraciones tan acentuadas de la eritropoyesis; la anemia tarda mucho más en alcanzar grados avanzados; la fórmula leucocitaria es, en cambio, más característica, bien como linfemia, bien como mieleemia. Siempre queda un cierto número de casos en que el diagnóstico permanece incierto.*

**Pronóstico.**—Siempre muy reservado; en muchos casos re-

suertamente malo. Pero en cambio hay otros que responden a tratamientos bien dirigidos.

**Tratamiento.**—En primer lugar hay que atender a la *alimentación* de estos niños y a modificar los trastornos gastrointestinales que favorecen su desnutrición: enemas con ligeros desinfectantes (*resorcina*: veinticinco centigramos al día, durante dos o tres días); *ácido láctico* por la boca; *fermentos lácticos*; dieta láctea; a ser posible, si el niño es menor de un año, leche de mujer. Luego tratamiento higiénico reconstituyente. *Baños yódicos*. La *opoterapia esplénica* o *medular* ha sido intentada sin resultado. No aconsejamos, en general, la *radioterapia*; hay, sin embargo, algunas observaciones favorables (1). También ha sido intentada la *esplenectomía*. Cuando existe el menor indicio de etiología específica, inténtese siempre el *tratamiento antisifilítico*, que muchas veces proporciona resultados inesperados.

e) *Esplenomegalia con cirrosis hepática*  
(enfermedad de BANTI).

Trátase de una esplenomegalia primitiva, de los adultos, con típicas lesiones fibroadénicas del bazo, seguida de cirrosis del hígado, con anemia y leucopenia acentuada.

La *etiología* es desconocida. BANTI, a quien se deben las primeras descripciones del síndrome y el estudio histopatológico de las lesiones características, cree que se trata de un proceso toxiinfeccioso, e insiste en esta opinión (2), a pesar

(1) Véase CAPORALI y ORSI: *Giornale intern. d. Scienze Méd.*, Nápoles, 1903.—WOLFF: *Berl. Klin. Woch.* 1906, n.º 49-50.

(2) Los primeros trabajos de BANTI son del año 1894; véase «*Splenomegalia con cirrosi epática.*» (*Lo sperimentale*, Florencia 5-6, 1894.)—«*Ueber Morbus Banti.*» (*Folia haematologica*, X, 31, 1910.)—Véase entre los trabajos recientes: LEÓN KINDBERG: «*Maladie de Banti et anémie splénique.*» (*Annales de Médec.*, n.º 2, 1914.)—GROSSER y SCHAUB: «*Zur Pathol. d. Morbus Banti.*» (*Munch. Mediz. Woch.* 1913, n.º 76.)—EPPINGER (capítulo «*Morbus Banti.*» en *Die Hepato-lienalen Erkrank.*, 1920, Springer ed. Berlin).

de los resultados negativos de todas las investigaciones encaminadas a poner de relieve un agente patógeno específico o primitivamente localizado en el parénquima esplénico. En cambio, en el anámnesis de estos enfermos suele encontrarse alguna infección general anterior, en algunos casos sífilis. URRUTIA, entre nosotros, ha publicado un caso de origen sífilítico (1). EPPINGER, sin embargo, que ha escrito una admirable monografía sobre la enfermedad de BANTI en su *Tratado de las enfermedades hepatolienales*, no atribuye a este momento etiológico mas que una importancia ocasional. La enfermedad parece algo más frecuente en los hombres que en las mujeres; hay descritos algunos casos en niños (FINKELSTEIN, BUREN KNOTT, LUCE, GROSSER y SCHAUB, D'ESPINE) (2); la mayoría se dan entre los quince y los treinta y cinco años. Hay alguno en viejos (un caso de HEDENIUS, de setenta y un años). En casi todas las historias clínicas bien recogidas se ve que la enfermedad, y desde luego la esplenomegalia, han comenzado mucho tiempo—años—antes del momento en que suelen ser diagnosticadas; hasta tal punto, que muchos autores creen que se trata de un proceso que se inicia siempre en la infancia o en la pubertad. En España se ven bastantes casos.

La **patogenia** está íntimamente relacionada con la lesión histopatológica primitiva del retículo adenoideo de los corpúsculos de Malpighi del bazo. En efecto: desde el punto de vista de la evolución del síndrome, todo el primer período, que BANTI llama *preascítico* o *anémico*, está caracterizado por el progresivo aumento de volumen del bazo y por un conjunto de alteraciones de la sangre ligadas con la lesión, igualmente progresiva, del parénquima esplénico, en que parecen asumir gran predominio, francamente patológico, las funciones eritrolíticas y eritrofágicas a expensas de las funciones leucopoyéticas y quizá hormonicas, reguladoras de la actividad hematopo-

(1) URRUTIA: «Síndrome de Banti de origen sífilítico.» (*Rev. clínica de Madrid*, n.º 9, 1913.)

(2) Véase FINKELSTEIN: «Bantische Krankheit bei Kindern.» (*Jahrsber. f. Kinderheilk.*, LXVI, pág. 694, 1907.)—LUCE: «Zur Pathol. der Bantischen Krankh.» (*Méd. Klinik*, 1910, p. 535.)—D'ESPINE: «La maladie de Banti chez l'enfant.» (*Revue médic. de la Suisse romande*, 1913, pág. 357.)

yética global del tejido mieloide (medula ósea). Esta lesión del parénquima esplénico tiene su expresión característica en una degeneración fibroadenoidea del retículo de los folículos linfoides, a consecuencia de la cual se establece poco a poco una transformación fibrosa, con induración *in toto* del parénquima esplénico, y una involución de los nidos linfoides, que contribuye, en parte, a determinar la *leucopenia* típica de esta enfermedad. Decimos «en parte», porque seguramente interviene un factor humoral, quizá una substancia elaborada por el mismo parénquima esplénico en su hiperactividad displásica, substancia *inhibidora* de la leucopoyesis *in toto*, así del tejido linfóide como del tejido mieloide. En efecto: las cifras relativas de los diferentes tipos de leucocitos demuestran que la leucopenia, acentuadísima a veces, de los enfermos de BANTI depende de una disminución relativamente mayor de granulocitos polinucleares que de linfocitos, aun cuando las cifras absolutas de estos últimos se hallen también considerablemente disminuidas.

Desde el punto de vista anatomopatológico, además de la lesión esplénica, propiamente dicha, con esplenomegalia a veces enorme (sobre todo en los casos avanzados, en que el bazo adquiere un tamaño verdaderamente considerable, y alcanza pesos de 2 a 3 kilogramos), suele encontrarse endoflebitis de la vena esplénica, y adherencias por procesos de periesplenitis y periflebitis; finalmente, una cirrosis hepática lentamente progresiva, que tiene su origen en el conectivo perivenoso de las ramas interlobulares de la porta. Esto también parece demostrar que el estímulo patógeno para la degeneración cirrótica del hígado procede de la sangre esplénica.

**Síntomas y marcha clínica.**—De un modo esquemático, que raras veces corresponde a la realidad, se distinguen tres periodos en la evolución del síndrome de BANTI; a saber: un primer período *anémico*, que suele durar largo tiempo (años), caracterizado por trastornos gastrointestinales, anemia más o menos acentuada, astenia y esplenomegalia progresiva; un segundo período, intermedio o de *transición*, en que se inician los trastornos debidos a la alterada función hepática, aparece un tinte icterico o subictérico generalizado de la piel, en algunos casos verdadera ictericia (nunca muy acentuada), y se encuentra urobilinuria, pigmentos biliares en gran cantidad (bilirrubina, biliverdina) y aumentada la eliminación de mate-

riales nitrogenados en la orina. Por fin, en el tercer período, *ascítico* o *cirrótico*, se presentan éstasis venosos, sobreviene ascitis más o menos pronunciada; el hígado cirrótico nunca es muy grande.

La marcha de la enfermedad es, pues, relativamente lenta. Durante el primer período, y aun a veces cuando ya se aprecian los signos clínicos de la lesión hepática, estos enfermos no parecen atacados por un proceso grave; muchos de ellos se quejan tan sólo del «bulto» que les ha salido en el vientre, y se presentan a veces a las consultas con esplenomegalias ya muy considerables y con un síndrome conclamado, sin acusar otras dolencias subjetivas. Tampoco su aspecto externo da la impresión de una depauperación orgánica acentuada. (Véase, por ejemplo, la figura 60; enfermo de BANTI, procedente de la clínica del doctor MADINAVEITIA.)

En suma, no se trata de un proceso caquetizante. Pero en el último período la hipofunción hepática, las alteraciones hemáticas y la profunda lesión esplénica aceleran rápidamente el desenlace. La muerte sobreviene por lo general pocos meses después de haberse iniciado el período cirrótico. Muchos enfermos presentan, en el primero y segundo período, hemorragias, en particular *hematemesis* (EDENS, MAIXNER, CURSCHMANN, URRUTIA). La mayoría de los casos transcurren sin fiebre, o con períodos febriles alternados con temperaturas normales; sólo en algunos enfermos hay verdadero estado febril, siempre poco acentuado (38°-39°).

**Hematología** —Las alteraciones hemáticas de la enfermedad de Banti son en extremo parecidas a las que se encuentran en la anemia esplénica del tipo GRIESINGER-BANTI, lo que hace pensar que se trate en realidad de modalidades de un mismo proceso patogénico, que a veces da lugar a alteraciones hepáticas relevantes, siendo, en cambio, otras veces más tardías o menos acentuadas.

*Hipoglobulia* nunca muy grave, *oligocromemia* (valor globular bajo) y *leucopenia* con *linfocitosis* relativa son las alte-

raciones características de la sangre en la enfermedad de Banti. La cifra de hematies suele oscilar entre 4 millones y 2 millones por milímetro cúbico. Son muy pocos los casos conocidos en la literatura con cifras inferiores a 2 millones (1.900.000 en el caso de BORISSOWA; 1.665.000 en uno de LINTWAREW) (1). La hemoglobina es siempre proporcionalmente inferior a los hematies. Hay anisocitosis y poiquilocitosis acentuadas, con esquizocitos y fragmentos globulares que alteran algo la relación entre hemoglobina y hematies.

Lo más característico es la *leucopenia*, que en algunos casos es *muy precoz*, en otros tardía o *paroxística* (aparece en algunos periodos y desaparece en otros). A veces se encuentran cifras extremadamente bajas (1.000 leucocitos por milímetro cúbico y aun menos).

En el enfermo a que corresponde la figura 60, procedente de la clínica de MADINAVEITIA y estudiado en la Consulta de enfermedades de la Sangre de la Facultad de Medicina de Madrid, hallamos **550** leucocitos por milímetro cúbico, *quizá la cifra más baja registrada hasta ahora*; el enfermo tenía al propio tiempo (24-XII-1920) 4.800.000 hematies.

He aquí la fórmula leucoçitaria:

Granulocitos neutrófilos.....	49
Idem eosinófilos.....	5
Mielocitos neutrófilos.....	1
Idem eosinófilos.....	1
Monocitos (¿esplenocitos?).....	10
Linfocitos propiamente dichos.....	31
Leucocitos linfocitoides.....	3
	100

$$\text{Arneth } \frac{37 \ 49 \ 10 \ 2 \ 2}{37 \ 98 \ 30 \ 8 \ 10} = \frac{100}{183}$$

En algunos otros casos observados en estos años por mí y por JIMÉNEZ DE ASÚA las cifras de leucocitos oscilaban entre 1.100 y

(1) BORISSOWA: «Zur Kenntniss der Bantischen Krankheit und Splenomegalie.» (*Virchow's Arch.*, 1903, t. CLXXII, 108)—LINTWAREW: «Zerstörung der Rot. Blutkörper., etc.» (*Virchow's Arch.*, 1911, CCVI, 36.

5.500 (1). Son éstas también las cifras medias de los casos reunidos por EPPINGER (*loc. cit.*).

He aquí los datos hematológicos de otro caso (Purificación L.; véase fig. 61) que estuvo algún tiempo en observación en nuestra consulta (1920).

	16 oct.	29 oct.	6 nov.	17 dic.
Hematies.....	3.260.000	3.440.000	2.732.000	2.850.000
Hemoglobina.....	46 $\frac{0}{0}$	47 $\frac{0}{0}$	»	»
Leucocitos.....	4.500	4.100	2.800	3.150
Fórmula:				
Neutrófilos.....	16	34	32	20
Eosinófilos... ..	0	1	1	»
Mielocitos neutrófilos....	»	»	»	2
Monocitos.....	10	14	10	24
Linfocitos.. ..	72	51	56	49
Células de Rieder....	2	»	1	1

Arneth siempre desviado a la izquierda (189 a 215).

**Tratamiento.**—La patogenia esplénica de la enfermedad encuentra una comprobación decidida, de carácter casi experimental, en *la eficacia de la esplenectomía*. Aconsejada resueltamente, desde un principio, por BANTI, la extirpación del bazo, en estos enfermos, mejora desde luego el estado general, reconduce a la normalidad la composición de la sangre, y logra incluso modificar favorablemente las lesiones hepáticas, si éstas no son muy avanzadas en el momento de la operación. EPPINGER ha reunido la estadística y los datos de 65 esplenectomías practicadas en enfermos de Banti, con un 30 por 100 de mortalidad. La gravedad de la operación no puede desconocerse; pero si se tiene en cuenta que todos los enfermos de Banti acaban por morir; que no es preciso operar muy precozmente, sino que puede esperarse al segundo período

(1) F. JIMÉNEZ ASÚA: «Algunas observaciones sobre la enfermedad de Banti.» (*El Siglo Médico*, n.º 40, sept. 1920.)

do, siguiendo con cuidadosa vigilancia al paciente, sobre todo desde el punto de vista hematológico; y que los que sobrevi-



FIGURA 60.

Enfermo Nicasio S. S. (Clínica del Dr. MADINAVEITIA).  
Enfermedad de Banti (550 leucoc. por mm. c.). Estado  
del enfermo en 24-XII-1920.

ven a la operación (60 por 100 y aun más en las estadísticas americanas, de los MAYO, etc.) parecen realmente curarse del todo y pueden vivir luego largos años, debe desde luego aconsejarse la intervención. En los casos en que se sospecha la sífilis, enérgico tratamiento específico (salvarsán, mercurio).

La radioterapia, recomendada por algunos (DENNING, GOTTSCHALK, HOFMEISTER) disminuye el volumen del bazo, pero no logra parar el proceso morbosos (URRUTIA).

El problema de la esplenectomía en la enfermedad de Banti y en general en los casos en que la intervención sea indicada, se complica con la cuestión de la fisiología del bazo y la resistencia de estos enfermos a los procesos infecciosos posteriores. Hay por lo general un temor excesivo a las consecuencias desfavorables, en este sentido, de la esplenectomía. FUSH publicó en 1911 un caso interesante (1), seguido de fiebre tifoidea y apendicitis. Tratábase de una muchacha de catorce años; sarampión, parótidas, tos ferina en la infancia; a los diez años tumoración esplénica progresiva, con ligera ictericia, picazón, epistaxis. Amenorrea. Wassermann fuertemente + + + (practicado por NOGUCHI). Hematíes, 3.200.000; leucocitos, 5.500; linfocitosis relativa, 39 por 100; eosinófilos, 0,5 por 100. Bazo muy considerable. Tratamiento específico (mercurio), rayos X, arsénico, sin resultado. Esplenectomía: bazo de 800 gramos, con periesplenitis; al corte masas blanquecinas; al examen histológico: fibroadenia, esclerosis; algunas células gigantes. Cinco meses después de la operación: hematíes, 5.300.000; leucocitos, 12.800, con 35,5 por 100 linfocitos; tres meses más tarde: hematíes, 6.160.000; leucocitos, 11.400; Hb = 62 por 100. Muy bien de estado general. Un año y medio más tarde, tifoidea con aglutinación al Eberth fuertemente positiva; y a los catorce días de enfermedad: hematíes, 4.100.000; leucocitos, 4.500 (70 por 100 polinucleares); luego apendicitis supurada (15.000 leucocitos por milímetro cúbico); operación; hallazgo de un riñón quístico. Quince días después de la intervención por apendicitis: hematíes, 4.400.000; leucocitos, 9.800 (70 por 100 polinucleares, 25 por 100 linfocitos, 3 por 100 mononucleares grandes, 2 por 100 eosinófilos). Cinco meses más tarde (última observación) buena salud, hígado normal; hematíes, 5.860.000; leucocitos, 11.600, con 78 por 100 polinucleares; Hb, 104. Trátase, pues, de un caso en extremo interesante de enfermedad de Banti con Wassermann positivo (¿heredosifilis?), esplenectomía sin consecuencias, con buen estado general y resistencia a las infecciones. Hemos querido reproducirlo aquí porque nos parece muy demostrativo.

La esplenectomía como tratamiento de la enfermedad de Bant

(1) *The Americ. Journ. of the Medic. Sciences*, noviembre 1911.

adquiere cada día nuevos partidarios, incluso en los períodos avanzados. Un trabajo reciente de LIVIO LOSIO (1) da cuenta de un



FIG. 61.

Purificación L. (Enfermedad de Banti.) (Consulta de Enfermed. de la sangre, Fac. de Med., Madrid, 1920.)

caso operado con éxito favorable y persistente después de tres años, en que la intervención quirúrgica se realizó en pleno período ascíti-

(1) LIVIO LOSIO: «Splénectomie et omentopexie pour splénomégalie primitive avec cirrhose du foie a la période ascitique» (*La Presse Médic.*, 31 julio 1919, página 415.)—Véase también S. RODMAN y F. P. WILLARD, *Annals of Surgery*, noviembre 1914.

co. Esto comprueba, una vez más, las ideas de BANTI acerca de la patogenia esplénica de la enfermedad.

A. W. BLAIN, cirujano del Hospital Saint-Mary, de Michigán (Estados Unidos), ha practicado en un caso de enfermedad de Banti la *ligadura de la arteria esplénica* (1) con resultado al parecer favorable. Tratábase de un hombre de treinta y ocho años, operado en 25 de marzo 1913; 3.840.000 hematíes por milímetro cúbico; 5.555 leucocitos (35,5 por 100 linfocitos); bazo enorme. A los cuatro años y medio el operado sobrevive, en buen estado de salud.

Otro caso interesante de ligadura de la arteria esplénica, aunque no por enfermedad de Banti, practicada por el Dr. DÍAZ GÓMEZ en la clínica del Dr. GOYANES, ha sido publicado no hace mucho por CEJUDO (2). Tratábase de una mujer de treinta y nueve años. Wassermann negativo. Trauma psíquico grave; esplenomegalia. Ligadura de la arteria. Necrosis del órgano. Curación.

#### f) *Esplenomegalia hemolítica primitiva.*

Hace dos o tres años todavía se encontraban reunidos en los Tratados, entre las *esplenomegalias primitivas*, procesos morbosos como la *esplenomegalia parasitaria*, debida a protozoos del género *Leishmania*; la *esplenomegalia con linfocitosis*, de la que hemos tratado aparte con el nombre de *esplenolinfosis* entre las hiperplasias linfoides; y la *esplenomegalia endotelioide* de GAUCHER, que luego estudiaremos. Hoy día, excluidos todos estos procesos, y además todas las lesiones del bazo de etiología conocida, como las *esplenomegalias secundarias sifilítica, tuberculosa, palúdica, neoplásica*, etc., hemos de limitarnos a estudiar como *esplenomegalia primitiva* un síndrome hemolítico con esplenomegalia precoz, descrito por DEBOVE y BRÜLH (1892) y por BANTI y al cual pueden atribuirse pocos casos publicados con distintos nombres en estos últimos años (3). En cuanto a las *ictericias*

(1) ALEXANDER W. BLAIN: *Surgery Gynecology and Obstetr.*, junio 1918.

(2) JUAN A. CEJUDO: «Un caso de eliminación del bazo por ligadura de la esplénica, seguido de curación.» (*Siglo Médico*, 22 mayo 1920.)

(3) Véase ANTONELLI: *Policlinico*, secc. práctica, 1912, pág. 1679. — UMBER: *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1904, 55. — MICHEL: *R. Accad. med. Torino*, 1911.

*hemolíticas*—siempre acompañadas por módica hipertrofia esplénica—han sido ya estudiadas brevemente en el capítulo de las *Hemodistrofias*, si bien están seguramente en conexión con esta forma.

Participa esta forma a la vez de algunos caracteres de las *ictericias hemolíticas* y de las *anemias esplénicas del tipo GRIESINGER-BANTI*. Se distingue, sobre todo de las primeras, porque en el síndrome que estudiamos la importancia patológica del bazo se demuestra en modo terminante por la eficacia terapéutica de la esplenectomía. Por tanto, es ésta una típica *esplenomegalia primitiva* en que la lesión del bazo interviene directa y primitivamente en la constitución del síndrome.

**Etiología.**—No hay relación alguna con sífilis congénita o adquirida. La enfermedad parece ser propia de la adolescencia y de la juventud.

La **patogenia** debe explicarse por la exaltación (merced a estímulos endógenos o exógenos) de la función eritrolítica del bazo.

**Anatomía patológica.**—Las raras autopsias practicadas dan (1): *bazo* grande, a veces enorme (1.580 gr.), sin degeneración fibroadénica, sin proliferación del conectivo, con hipertrofia de los folículos y de la pulpa; los cordones de BILLROTH, particularmente ricos en células y cargados de materiales de desintegración hemoglobínica; gran cantidad de macrófagos, gruesos monocitos eritrófagos, etc. En el *higado* los capilares dilatados contienen igualmente macrófagos, eritrófagos, células de KUPFFER cargadas de pigmentos hemáticos, etc.

Los **síntomas clínicos** se reducen a lento y progresivo *aumento del volumen del bazo*, que a veces pasa ignorado por el enfermo hasta que alcanza un límite ya bastante considerable; sobreviene poco a poco *anemia*, y luego *ictericia*. La anemia

---

(1) Véase un estudio muy interesante de LINTVAREV: *Annales d. Inst. Pasteur*, enero y febrero 1912.

suele ofrecer períodos de mejorías. Suele haber *fiebre remitente irregular*. Es frecuente la *urobilinuria*. La ictericia no es muy acentuada, pero perdura, una vez establecida, sin modificarse hasta la muerte. La enfermedad dura unos cuantos años, a veces ocho o diez; si no se interviene con la esplenectomía, los enfermos mueren con *fenómenos hemolíticos* acentuados y *astenia profunda*.

**Hematología.**—Nada característico, salvo una precoz abundancia de *microcitos* y *esquizocitos* en la sangre periférica y la presencia de *autohemolisinas* (véase pág. 138) en el plasma. En los períodos avanzados *hipoglobulia* acentuadísima (1.000.000 y menos); *valor globular* bajo; *resistencia globular* muy deficiente; leucocitos en cantidad variable, a veces con ligerísima *leucopenia*, a veces con ligera *hiperleucocitosis*; siempre *mononucleosis relativa*, con gran abundancia de *monocitos*.

**Diagnóstico diferencial**, difícil en los primeros períodos. Pueden servir los siguientes datos establecidos por BANTI: 1.º, todos los síntomas se pueden reducir a la hemólisis intensa; 2.º, ésta es debida a la esplenopatía primitiva; 3.º, no existen lesiones precoces de otros órganos; 4.º, la esplenectomía reconduce el equilibrio morfológico del sistema eritropoyético.

**Tratamiento.**—Se conocen a estas fechas varios casos completamente curados por la *esplenectomía*. Ningún otro procedimiento parece eficaz.

#### g) *Endoteliosis esplénica* o *enfermedad de GAUCHER*.

Declaramos desde luego que la situación provisional de esta enfermedad entre las esplenomegalias en general, no nos satisface. Muchas observaciones parecen demostrar (1) que se

(1) KROMPECHER und HERCZEL: *Wiener k. Woch.*, 1907.—BWAIRD, BRILL, MANDLBAUM and LIEBMAN: *Americ. Journ. of med. Scienc.*, 1900 y 1901.—SCHLAGENHAUFER: *Virchow's Arch.*, 1907.—RISEL: *Zieglers Beitr.*, 1909.

trata de un *proceso endoteliomatoso difuso* de los órganos hemoleucopoyéticos, con predominio de las lesiones esplénicas en muchos casos, pero con participación más o menos acentuada, y a veces primitiva de otros órganos. En tal caso debería considerarse la *enfermedad de GAUCHER* como un caso especial de *endoteliosis* o *endoteliomatosis* (según MÉNETRIER, MARTELLI, etc.), al lado de las lesiones endoteliomatosas aleucémicas de los ganglios linfáticos (1): en suma, entre las *neoplasias* de los órganos hematopoyéticos. Me inclino resueltamente hacia esta interpretación; pero el predominio de los casos esplénicos aconseja por ahora conservar la clasificación provisional.

Se conocen unos cien casos bien estudiados de este proceso, que GAUCHER en 1882 describió en una comunicación muy interesante, aunque incompleta, interpretándolo como epiteliooma del bazo.

**Etiología** completamente desconocida; trátase probablemente de una proliferación de tejido endotelioide del tipo de las proliferaciones neoplásticas, y, por tanto, debe atribuirse a la enfermedad la etiología general de los tumores.

La **anatomía patológica** es característica. *Bazo grande*, a veces enorme (6.230 gramos en el caso de BOWAIRD); al corte, el parénquima esplénico, algo blando, aparece como marmorizado, con nódulos blanco-grisáceos; a veces, sin embargo, predomina una esplenitis intersticial poco característica. El *examen histológico* demuestra que los nódulos alveolares, macroscópicamente visibles en el parénquima, se hallan formados por elementos celulares atípicos, grandes, ovoideos, con citoplasma ligeramente acidófilo y grueso núcleo vesiculoso, de aspecto endotelioide. Los *ganglios linfáticos, hígado*

(1) GALLINA: *Virchow's Arch.*, 1903, vol. 172.—RAVENNA: *Arch. de Méd. exper. et Anat. Path.*, 1905.—PARLAVECCHIO: *La clínica chirurg.*, 1907.—Nosotros hemos visto hace años con el Dr. D. EULOGIO CERVERA, un caso típico; tratábase de un hombre de cuarenta años; tumoraciones de ganglios cervicales; diagnóstico histológico: *endoteliooma*. Examen hematológico: 9.850 leucocitos con ligera eosinofilia.

y *medula ósea*, en muchos casos se hallan invadidos por elementos de igual tipo.

Irene BARAT, en un trabajo reciente, fundándose en el estudio histopatológico de un caso de esplenomegalia de GAUCHER (sexo masculino, diabetes, muerte por tuberculosis pulmonar) confirma, en suma, que los elementos celulares característicos de esta lesión deben considerarse como células retículo-endoteliales, del tipo de los histioblastos de ASCHOFF, y sostiene que la alteración citoplásmica propia de esos elementos se debe a la retención, por procesos metabólicos anormales, de una substancia al parecer proteica que modifica, aunque no aminora, la vida y la función de la célula (1).

Una de las más completas aportaciones al estudio clínico y anatomopatológico de la enfermedad de Gaucher se debe a RUSCA (2), que en su Memoria, acompañada por 30 excelentes microfotografías de las lesiones histológicas del bazo, de las glándulas linfáticas, del timo, del hígado y de las cápsulas suprarrenales, y por una extensa bibliografía, después de haber resumido los datos de la literatura, expone la historia clínica y el resultado de la autopsia de un caso personal (niño de once meses; padre alcohólico).

Una serie de investigaciones microquímicas, en confirmación de lo que ya habían demostrado SCHLAGENHAUFER, MARCHAND, RISEL, MANDLEBAUM y otros, confirman que en el elemento celular típico de la metaplasia esplénica de la enfermedad de Gaucher no se ponen de relieve ni grasas ni lipoides; no puede hablarse de degeneración amiloide; no existe glicógeno, mucina ni fibrina; el citoplasma de estas células por los caracteres microquímicos debe, por tanto, estar constituido de acuerdo con los hallazgos de Irene BARAT por materiales albuminoideos especiales; no contiene tampoco

---

(1) I. BARAT: «Zur Histopathologie der grosszelligen Splenomegalie Typus Gaucher.» (*Folia Haematologica*, XXVI, 1921, pág. 203.)

(2) C. L. RUSCA: «Sul morbo del Gaucher.» (*Haematologica*, vol. II, núm. 3, julio 1921.)

hemosiderina. Estos elementos celulares, característicos de la enfermedad de Gaucher, no existen sólo en el bazo, sino también en los ganglios linfáticos, en la médula ósea, en el hígado, en el timo y en los folículos linfoides de la submucosa intestinal.

Estas grandes células de protoplasma hialino homogéneo con núcleo ectópico, proceden, al parecer, del retículo adenoiideo de los órganos leucopoyéticos.

**Síntomas y marcha clínica.**—Más de la mitad de los casos hasta ahora descritos corresponden a niños; de los otros se han observado más en hombres que en mujeres. Periodo prodrómico muy largo; *tumefacción progresiva del bazo* con síntomas subjetivos (*dolores difusos, crisis esplenálgicas, dolores de huesos, debilidad general, anorexia, astenia*). Más tarde, *ligera ictericia o tinte bronceado* o amarillento del cutis, *caquexia* muy tardía. La enfermedad dura muchos años.

Los **datos hematológicos** se reducen a progresiva *hipoglobulia* y *oligocromemia* con leucopenia acentuadísima y marcadamente progresiva: hasta 1.500 y aun menos (800 leucocitos en un caso de SCHLAGENHAUFER). Debe practicarse la punción esplénica, cuanto más pronto mejor, para la finalidad diagnóstica.

**Tratamiento.**—La esplenectomía no da resultado alguno. En los casos en que haya sido posible establecer un diagnóstico precoz inténtese resueltamente la radioterapia del bazo.

#### *h) Esplenomegalia parasitaria (leishmaniosis).*

Las extraordinarias semejanzas clínicas entre esta enfermedad y el síndrome de CARDARELLI-VON JAKCHS aconsejan todavía a muchos autores el estudio de la esplenomegalia parasitaria entre las hemopatías de este grupo. Nosotros aplazamos el estudio de las leishmaniosis para otro capítulo de este MANUAL (*Enfermedades infecciosas y parasitarias*).

*Apéndice.—Otras lesiones y alteraciones del bazo.*

Sin que tengan relación directa con los tipos de lesiones hiperplásticas estudiadas en este grupo, conviene, sin embargo, estudiar aquí someramente todas aquellas lesiones del bazo que pueden obligar a establecer un diagnóstico diferencial; y aun los procesos generales del parénquima esplénico, ya que por interesar un órgano hematopoyético se relacionan con el grupo de las hemopatías.

1.º **Anomalías de desarrollo del bazo.**—*a) Atrofia primitiva* (nunca *asplenia* o falta total del órgano, propia sólo de fetos monstruosos). Se observa en raros casos de lesiones obliterantes de la arteria esplénica. Pueden darse estos bazos muy pequeños sin graves alteraciones generales.

*b) Alteraciones de forma* se observan raras veces y no ofrecen gran importancia (incisiones o hendiduras maginales; lobulaciones).

*c) Poliesplenia* (bazo múltiple). Es igualmente raro hallar dos o tres bazos, casi siempre desiguales, próximos y ligados con un mismo sistema vascular. Con mayor frecuencia se encuentran pequeños segmentos o trozos de tejido esplénico aislados en el epiploon gastro-esplénico o en el ligamento pancreático, en número variable entre 4-5 y 50-100, de las dimensiones y aspecto de ganglios linfáticos.

2.º **Ectopias** del órgano, principalmente la *ptosis* o caída, se observan con extraordinaria frecuencia, aun con bazos sanos, o por lo menos poco alterados (con leves procesos intersticiales o congestivos). Naturalmente, nos referimos a los cambios permanentes, no a momentáneas dislocaciones que el órgano puede sufrir por efecto de compresiones de otros órganos enfermos, como el descenso provocado por un empiema o una pleuresía izquierda, el ascenso debido a ascitis, etc. Casi siempre la *esplenoptosis* se acompaña de gastroptosis, nefroptosis, etc. Es muy frecuente en las mujeres pluríparas,

en las cuales suele el bazo conservar cierta movilidad, siempre que no existan motivos para formación de adherencias con otros órganos abdominales. A veces, en tales casos, se determinan *torsiones del pedúnculo* y de los vasos esplénicos, y secundariamente compresiones y trombosis, éstasis, infartos esplénicos. En raros casos, tras un proceso de obliteración de los vasos, el pedúnculo se rompe y el bazo se hace *migrante*, libre; sufre procesos regresivos, de atrofia, calcificación o degeneración grasienta o necrosis, que dan lugar a una sintomatología compleja y extraña.

En casos de *paludismo* crónico, y más raramente en otros procesos, puede sobrevenir la *rotura espontánea del bazo* (casos de SHEAF, SKEVINGTON, OLGIVIE, GREY, LEIGHTON y MOELLER, INGRAM y otros) (1).

3.º De las **lesiones traumáticas**, que son de competencia quirúrgica, sólo recordaremos la *rotura* del órgano, con hemorragia interna peritoneal que conduce a la muerte.

4.º **Tumefacciones o hipertrofias** debidas a:

a) *Éstasis* por obstáculos en la marcha de la sangre en la vena esplénica (trombosis del vaso, compresiones) o indirectamente en la vena porta (tumores de hilio hepático, etc.). El bazo con éstasis venoso no suele sobrepasar los 500-800 gr. Cuando el éstasis es reciente el órgano es relativamente blando; en los antiguos hay siempre proliferaciones conjuntivas que endurecen algo el órgano.

b) *Infartos* hemorrágicos isquémicos por oclusiones de las ramas arteriales. Pueden ser únicos o múltiples, a veces

---

(1) A. INGRAM: «A case of spontaneous rupture of the spleen, etc.» (*Journ. of Tropic. Medic. and Hygiene*, 15 junio 1921, pág. 164) (con bibliografía).—Véanse además los tratados de TAYLOR, MANSON, CASTELLANI y CHALMERS, OSLER, etc., y los trabajos de LEIGHTON and MOELLER: «A case of spont. Rupture of the malarial spleen.» (*Journ. of Amer. Med. Associat.*, 1916, vol. 65, pág. 737).—OLGIVIE: «Spont. Rupt. of the Spleen.» (*Brit. med. Journ.*, 1916, pág. 200).—GREY TURNER (*Lancet*, 1917, págs. 799-800).—RANKINE: «A case of Spontaneous Rupt. of Spleen; Splenectomy; Recovery.» (*Brit. med. Journ.*, 1917, pág. 211., etc. (véase extensa literatura en el reciente trabajo ya citado de INGRAM).

muy considerables. Se deben, cuando no son de origen microbiano, a embolia; raras veces a trombosis por endoarteritis obliterante.

c) Acúmulos de materiales de desintegración de la hemoglobina (*tumor espodógeno* del bazo).

d) Enfermedades generales o de otros órganos (*cirrosis hepática*).

e) Procesos *inflamatorios* (*esplenitis aguda* y *esplenitis crónica*). La *esplenitis aguda* o inflamación aguda del parénquima esplénico se debe casi siempre a piógenos, y es, por tanto, *purulenta*, dando lugar a verdaderos abscesos esplénicos. Los agentes microbianos (*estepococo*, *estafilococo*, raras veces *b. coli*) invaden el órgano bien por *contigüidad* desde órganos cercanos, previa formación de lesiones de periesplenitis y adherencias inflamatorias, por ejemplo, con la pared del estómago en carcinomas o úlceras, etc., bien por vía hemática. Casi siempre los abscesos esplénicos se abren camino, a través del diafragma, previa formación de adherencias inflamatorias, o en el peritoneo. Raras veces sufren un encapsulamiento y se reabsorben.

Las *esplenitis crónicas* se deben a procesos sífilíticos, tuberculosos, palúdicos o, sencillamente, a la arterioesclerosis, acompañada de proliferaciones conectivales perivasculares e intersticiales que originan la esclerosis del órgano.

f) Finalmente, *degeneraciones*, principalmente *degeneración amiloide del bazo* se observan con frecuencia, ya en forma *nodular*, limitada casi siempre a los folículos linfoides de MALPIGIO, con un aspecto típico al corte macroscópico del bazo; ya en forma *difusa*, con aumento considerable del volumen del órgano, que aparece al corte transformado en un tejido coriáceo, rosado, pálido, con aspecto de tocino. Trátase de una alteración consecutiva a procesos infecciosos lentos, generalizados; siendo el bazo en estos casos el órgano atacado con más frecuencia (hasta el 95 por 100 de los casos).

5.º Las *neoplasias* del bazo son casi todas secundarias.

Con el nombre de *esplenoma* ha sido descrito (MÉNÉTRIER) un tumor sarcomatoso primitivo del órgano.

CESARIS DEMEL ha publicado recientemente la historia clínica y necrópsica (con examen histopatológico) de un caso de tumóración esplénica en que parecía tratarse de un *conectivo-ma* o *fibroma* primitivo (1), con una disposición que recordaba a la normal del bazo, pero las trabéculas eran mucho más robustas, y el tejido comprendido entre esta trama conectiva recordaba también la característica estructura del tejido esplénico con folículos y pulpa. En varios puntos del tumor se observaban formas aisladas o acúmulos de leucocitos eosinófilos que faltaban completamente en otros lugares del bazo.

El autor concluye que entre las varias especies de tumores primitivos benignos del bazo hasta ahora conocidos se debe añadir la representada por una verdadera hiperplasia nodular congénita que se puede indicar con el nombre de «esplenoma» o de «fibroesplenoma», en los casos, como el referido, en que la parte conectiva predomine sobre la parte parenquimatosa.

---

(1) CESARIS DEMEL. (A): «Su di un caso di fibrosplenoma. Contributo allo studio dei tumori primitivi della milza.» (*Pathologica*, 1920, núm. 267, pág. 3.)

## CAPÍTULO VI

### Granulomatosis.

Con el nombre de *granulomatosis*—que indica el tipo de lesión histopatológica—estudiaremos un grupo de enfermedades sistemáticas de los órganos hemoleucopoyéticos, principalmente del sistema linfático, debidas a estímulos inflamatorios crónicos, conocidos (sífilis, tuberculosis) o de origen desconocido. Corresponde a este grupo una gran parte de los procesos morbosos clasificados hasta ahora entre las *pseudoleucemias* de COHNHEIM, y en particular las *adenias* propiamente dichas (Trousseau), y la *enfermedad de Hodgkin-Sternberg*.

La *hiperplasia granulomatosa* que constituye la lesión histopatológica típica es el producto de una reacción inflamatoria proliferante que da lugar a una estructura peculiar en que intervienen el estroma conectivo, los elementos celulares del parénquima más o menos desviados del tipo normal, y sobre todo, células de las paredes vasculares, células linfoides y leucocitos en general, sobre todo eosinófilos, células cebadas (mastzellen) y células cianófilas, células gigantes neoformadas, siempre con pequeñas neoformaciones vasculares. Este tejido granulomatoso procede, pues, en parte de elementos locales y en parte se forma por la aportación de elementos de la sangre. Existe una gran variedad de tejidos granulomatosos: a veces predominan los elementos linfoides; a veces adquiere gran desarrollo el estroma conectivo, con aspecto fibroso o fibroadenoideo; a veces, en cambio, se acumulan elementos

epitelioides dispuestos en nódulos rodeados por infiltraciones de células linfoides y células cianófilas, y finalmente, verdaderas células gigantes, como se aprecian en los tubérculos y en los granulomas en general. Estos tipos distintos ofrecen todos los grados intermedios, y juzgamos imposible, en el estado actual de nuestros conocimientos, establecer esquemáticas divisiones.

Ciertamente una gran parte de estas granulomatosis del sistema linfático son de naturaleza tuberculosa.

#### a) *Linfoma maligno*

#### *Linfogranuloma de HODGKIN-STERNBERG* o enfermedad de HODGKIN (1)

Se trata de una lesión progresiva, sistemática, de los ganglios linfáticos y de los órganos linfoides en general (*linfogranulomatosis*), indudablemente debida a causas infecciosas, que actúan sin embargo sobre un fondo linfadenóideo predispuesto. Seguramente no hay médico práctico que no haya visto casos de esta enfermedad, la cual constituye, por tanto, uno de los más importantes problemas clínicos dentro de las hemopatías. Apresurémonos a decir que un diagnóstico diferencial con las *linfadenias aleucémicas* es en extremo difícil en muchos casos, por lo menos en los comienzos.

**Etiología.**—Las sospechas de un origen infeccioso, probablemente tuberculoso o sifilítico, sobre todo tuberculoso, del linfogranuloma de HODGKIN, ya apuntadas por WEIGHERT, afianzadas luego (1898) por STERNBERG y BENDA, han adquirido nuevos fundamentos en estos últimos años (2). Es preciso, ante

(1) Sinonimia: *Polilinfomatosis fibroepitelioide* (BANTI).—*Linfogranulomatosis o linfogranuloma maligno*.

(2) Véase RONZONI: «La pseudoleucemia», Pavia, 1907.—APERT y PORRAK: *Soc. anat. de Paris*, 1911.—BEUMELBURG: *Beitr. z. klin. d. Tuberk.*, 1912.—ZIEGLER: «Die Hodgkinsche Krankheit», Jena, 1911.—FRAENKEL: *Deut. med. Woch.*, 1912.—CAAN: *Munch. med. Woch.*, 1910, núm. 19.

todo, separar aquellas formas de linfogranulomatosis específicas en que se descubre la presencia del bacilo de KOCH y que evolucionan como lesiones tuberculosas; más adelante serán estudiadas en el grupo de los *linfogranulomas infecciosos*. Pero queda todavía una serie de casos, que son los típicos de *enfermedad de HODGKIN*, en que ni las investigaciones bacteriológicas y serológicas, ni los caracteres del tejido linfoide granulomatoso coinciden con los de los *linfogranulomas tuberculosos propiamente dichos*, y, sin embargo, puede demostrarse en ellos la presencia de gránulos gram-positivos, no ácidos-resistentes, del bacilo tuberculoso (*formas granulosas* del tipo MÜCH), o de formas bacilares ácido-resistentes y alcohol-resistentes no identificables por los caracteres de cultivo con el bacilo tuberculoso humano ni bovino (BENDA), pero consideradas como pertenecientes al mismo grupo; o bien existen materiales (parénquima del linfoma) que reproducen por inoculación en los animales de experimentación lesiones parecidas o idénticas a las tuberculosas de los ganglios linfáticos. Un conjunto de observaciones serológicas, de reacciones a la tuberculina, etc., confirman este criterio.

De momento, aun cuando nos inclinamos desde luego a la hipótesis del origen tuberculoso, pueden considerarse como causas posibles de linfogranulomatosis los *estímulos toxoinfecciosos crónicos en general* (CHARRIN, DELAMARE, etc.).

KRAUS, LUBARSCH, PALTAUF y NAEGELI insisten en afirmar que el granuloma maligno es una enfermedad clínica y anatomopatológicamente bien definida y sin ninguna relación con la tuberculosis.

En opinión de RANKE (1) las diferencias histopatológicas entre granuloma y tuberculosis son tan grandes que no hay posibilidad de confundirlas ni cuando existen simultáneamente en un ganglio. La suposición de que se trate de una tu-

---

(1) RANKE (Karl Ernst): «Das Granulom und seine Beziehungen zur Tuberkulose.» (*Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1919, núm. 19, pág. 503.)

berculosis atenuada es paradójica, ya que todos los casos terminan por la muerte; ni tampoco parece razonable que sea un especial modo de reaccionar del organismo a una tuberculosis común, pues al lado de puras lesiones granulomatosas pueden encontrarse alteraciones tuberculosas típicas, en los mismos tejidos. RANKE se declara partidario de un agente específico (*Corynebakterium Hodgkinii*), cuyo cultivo fué logrado por NEGRI y MIEREMENT y confirmado por investigadores ingleses y americanos y que consiste en un bacilo pleomorfo no patógeno para los animales, a excepción quizá de los monos, si bien en el suero de los enfermos no se descubren anticuerpos específicos. El tratamiento con vacunas ha producido mejorías, pero ninguna curación.

En cambio, FOA parece inclinarse a admitir una etiología específica, tuberculosa, para el linfogranuloma maligno. De tres observaciones anatomopatológicas recientemente publicadas por él (1), y que corresponden, probablemente, a períodos distintos de la evolución de la enfermedad, una dió resultado positivo, con hallazgo de bacilos, por inoculación en cobaya. SCHÜTT (2), igualmente, utilizando extracto de ganglios linfáticos de un individuo muerto de linfogranulomatosis, produjo lesiones tuberculosas, con bacilos, en el cobaya. En los cortes procedentes de ganglios del enfermo sólo había podido demostrarse la presencia de formas granulosas del tipo MÜCH-FRÄNKEL.

En un caso de P. SISTO (3) con invasión generalizada (grupos ganglionares y bazo) que tanto clínicamente como por el estudio anatomopatológico de las biopsias practicadas, pertenecía al cuadro típico del granuloma maligno, fueron encon-

---

(1) FOA (Pio): «Sul linfogranuloma.» *Haematologica*. (*Arch. Ital. di Ematol. e Sierologia*, I, 1 enero 1920.)

(2) W. SCHÜTT: «Beitrag zur Lehre vom Lymphogranulom» (trabajo del Instituto patológico de la Universidad de Breslau). (*Virchow's Arch. f. pathol. Anat.*, etc., Bd. CCXXX, págs. 284-291, 1921.)

(3) SISTO (Pietro): «Del granuloma maligno.» (*Pollelinico*, *Sez. Med.*, 1919, fasc. 6.º, pág. 209.)

trados los ganglios internos claramente reblandecidos y caseosos; pero tan sólo se observaron en un corte procedente de un ganglio obtenido por biopsia gérmenes ácido-resistentes con las características morfológicas del bacilo de la tuberculosis, no encontrándose en ninguno de los múltiples exámenes gránulos de MÜCH. Las inoculaciones en caviae fueron negativas, por lo que se refiere a la tuberculosis, pero en uno se observaron alteraciones ganglionares anatomopatológicamente semejantes a las del linfogranuloma maligno del hombre, apareciendo en otro de los conejillos una simple hiperplasia ganglionar.

Como se comprende, es muy difícil pronunciarse en modo seguro, frente a casos como el referido, acerca de un diagnóstico de linfoma maligno de HODGKIN o de linfogranuloma tuberculoso.

**Anatomía patológica.**—Los ganglios linfáticos del cuello (cervicales, mastoideos, supraclaviculares) son generalmente atacados y alcanzan un volumen muy considerable (como huevos, como naranjas, etc.); casi siempre se hallan fundidos en masas únicas, a veces adheridas al periostio de los maxilares, de la clavícula, de las vértebras, lo cual sólo raramente ocurre en las linfadenias. Progresivamente son invadidos todos los ganglios mediastínicos, axilares, etc. Al corte estos ganglios ofrecen aspecto característico: son más bien blandos; a veces muy reblandecidos en algunos puntos, más consistentes en otros; blanco-amarillentos o grisáceos, o bien rosados, con nódulos amarillentos o caseosos. En las hiperplasias glandulares recientes (biopsias o extirpaciones), el *examen histológico* demuestra gran abundancia de linfocitos y células linfoides atípicas, células cianófilas, granulocitos neutrófilos y, particularmente, eosinófilos; más tarde, la estructura fibroepitelioide se acentúa, aparecen muchas células gigantes, neoformaciones vasculares, etc. En este período, la lesión, como reconoce BANTI, es completamente idéntica a la de la tuberculosis fibroepitelioides.

En el bazo se hallan lesiones de tipo parecido, aunque sólo en periodos avanzados. *Medula ósea* en hiperplasia ortoplástica, a veces muy acentuada. En las formas graves, de curso maligno, que no son raras, se determinan rápidas invasiones linfogranulomatosas de todas las cadenas ganglionares linfá-



FIG. 62.

Tipos celulares de la lesión histopatológica característica del linfogranuloma de Hobblein.

ticas y nódulos de igual aspecto en el *higado*, en los *riñones* (particularmente atacados), en las *cápsulas surrenales*, en la *matriz*, en el *miocardio*, en el *aparato respiratorio* y en la *submucosa del intestino*.

Un caso interesante de linfogranuloma primitivo del intestino ha sido descrito recientemente por GAMNA (1) en una mujer joven, febril, con diarrea, ligera hepatomegalia y esple-

(1) C. GAMNA: (*Archivio per le Scienze Médiche*, Torino, t. XLII, n.º 10, 1919.)

nomegalia (autopsia y examen histológico: linfogranuloma difuso del intestino delgado con infiltraciones de los ganglios linfáticos mesentéricos).

Ya KURT ZIEGLER y otros han descrito formas larvadas de linfogranulomatosis con localizaciones primitivas o predominantes en los folículos linfoides de la submucosa intestinal y en los ganglios mesentéricos (*linfogranulomatosis larvada intestinal* de KURT ZIEGLER).

PARTSCH ha descrito recientemente uno de estos casos (1), en que el proceso, desde su comienzo hasta la muerte, duró siete meses, y los síntomas fueron casi exclusivamente gastrointestinales (vómitos y diarrea). Anaclorhidria. Al final, fiebre irregular, heces sanguinolentas, caquexia, ligera ascitis. Hígado y bazo, normales. En la autopsia se encontró, en el intestino delgado, un tumor blancuzco, del tamaño de medio huevo de gallina, pendiente de un pedículo, y numerosas y profundas ulceraciones en la mucosa. En el intestino grueso, la mucosa enrojecida e hinchada por debajo de la válvula. Algunos ganglios linfáticos fuertemente engrosados. Microscópicamente se comprueba en el tumor intestinal y en los ganglios mesentéricos tejido linfogranulomatoso, con células de STERNBERG. El bazo y los restantes ganglios, normales; no encontrándose tampoco en las úlceras ninguna alteración de tipo linfogranulomatoso.

En un estudio reciente de G. LOYGUE (2), motivado por la observación de un caso de marcha muy rápida (cuatro meses) en hombre joven (soldado, de veinte años) con todo el síndrome de una infección, seguido de autopsia, insiste el autor en la importancia diagnóstica, desde el punto de vista histopatológico (eventualmente por *biopsia*), de las células de STERNBERG, elementos que infiltran toda la trama adenoidea del parénqui-

(1) PARTSCH (Fritz): «Beitrag zur Lymphogranulomatosis intestinalis.» (*Virchow's Archiv. für pathol. Anat. und Phys.*, CCXXX, 1921, pág. 131.)

(2) G. LOYGUE: «Contribution à l'étude de la maladie de Hodgkin (granulome malin).» (*Arch. malad. du Coeur, etc.*, Paris, agosto 1921, págs. 346 a 363.)

ma de los linfomas. En realidad, con el nombre de *células de STERNBERG* se confunden elementos celulares distintos: en gran parte células de *RIEDER*, típicos dismorfofocariocitos de origen probablemente mieloide o histiógeno; en parte gruesos fagocitos en fases amiboides variadas (1). Es, por tanto, erróneo, a nuestro modo de ver, el interpretar a las llamadas células de *STERNBERG* como características del linfoma maligno.

**Síntomas y marcha clínica.**—La enfermedad empieza casi siempre en la adolescencia o en la primera juventud, raras veces en la infancia, y se desenvuelve por lo general de modo lento, progresivo. *EBSTEIN* y otros describen una *forma febril (fiebre glandular, MORAWITZ; fiebre recurrente crónica)* que *BANTI* también separa como uno de los tipos del síndrome, y que duraría pocos meses, con *anemia* rápida, fiebre subcontinua, *tumefacciones glandulares múltiples, y en particular del bazo*. Otro tipo, de marcha menos rápida y mucho más frecuente, suele durar dos, tres años, a veces más; por lo general los grupos glandulares aumentan de volumen uno tras otro y sobrevienen *síntomas de compresiones*: asma, dispnea, taquicardia transitoria, etc.; la anemia se hace intensa; crece la *astenia* general, la demacración; sobreviene un estado de marasmo y el enfermo muere, a veces también con *síntomas hemorrágicos*. Sin embargo, muchas veces todo el proceso de linfogranulomatosis se desenvuelve en realidad sin dar lugar a síntomas muy graves, y una infección intercurrente o enfermedad aguda—particularmente graves en estos enfermos—es la que determina la muerte.

En muchos casos, la localización primitiva de los linfomas está en los grupos glandulares mediastínicos; conviene, por tanto, insistir en la necesidad de someter a radioscopia precoz todos los enfermos que ofrezcan un síndrome hematológico sospechoso, síntomas generales y síntomas locales de pequeña

(1) Véase a este propósito el importante trabajo de DEL RIO HORTEGA y JIMÉNEZ ASÚA: «Sobre la fagocitosis en los tumores y en otros procesos patológicos.» (*Arch. de Cardiol. y Hematol.*, Madrid, mayo 1921.)

compresión, insuficiencia respiratoria, ataques de tos quintosa sin fenómenos bronquiales, etc. (1).

Con el Dr. JIMÉNEZ DE ASÚA hemos seguido durante mucho tiempo (un año) el caso de un joven catedrático de la Universidad de Sevilla (D. E. J.), fallecido en 1920 a consecuencia de una linfogranulomatosis difusa, primitivamente inguinal, del triángulo de Scarpa, luego mesentérica, generalizada. En los primeros tiempos insistimos mucho en la hipótesis de un linfogranuloma específico luético (W. + —); pero el tratamiento no dió resultado. He aquí las fórmulas hemoleucocitarias del comienzo y del período terminal:

8 febrero 1918:

Polinucleares neutrófilos.....	74
Idem eosinófilos.....	3,5
Monocitos.....	7,5
Leucocitos linfocitoides.....	1,5
Linfocitos propiamente dichos.....	13
Células de RIEDER.....	0,5
	100

$$\text{Arneth: } \frac{249}{275}.$$

Hematies: 4.500.000.

Leucocitos: 8.900.

Hemoglobina: 92 por 100 (SAHLI).

Después del tratamiento por mercurio y salvarsán aumentaron mucho (hasta 9 por 100) las células de RIEDER, a expensas de los polinucleares. Ello coincide con lo que observó y sostuvo STERNBERG acerca de la movilización de las células por él interpretadas como neoplásticas (células de STERNBERG) en los linfogranulomas sometidos a tratamientos más o menos enérgicos.

En 20 de septiembre de 1918 tenía 17.920 leucocitos, 3.990.000 hematies, 388.000 plaquetas por milímetro cúbico.

(1) Véase a este propósito HARRY WESSLER: «Intrathoracic Hodgkin's disease: its Roentgen diagnosis.» (*Journ. of the medic. Assoc.*, 14 febrero 1920.)

En marzo de 1919 había mejorado algo de cifras; pero la fórmula era:

Polinucleares.....	60
Eosinófilos.....	2
Monocitos.....	7
Linfocitoides.....	3
Linfocitos..	23
Células de RIEDER.....	5
	100

He aquí un caso interesante, publicado recientemente por WEIS y FRAENKEL (1), seguido de autopsia y examen histopatológico de los órganos. Hombre de veintiocho años, ingeniero naval; infartos glandulares múltiples; esplenomegalia. Sangre: 16.000 leucocitos con polinucleosis relativa y absoluta, 4 por 100 de eosinófilos. Glándulas linfáticas infartadas en mediastino al examen con rayos X. Wassermann y tuberculina negativos. Espantos negativos en cuanto al bacilo de Koch, reiteradamente. Sin embargo, la marcha ulterior de la enfermedad, durante la estancia en el hospital hasta la muerte (ocho meses), dió la impresión de una tuberculosis glandular y miliar; al final, de una verdadera granulia (con temperaturas elevadas, etc.).

La autopsia y el análisis histológico demostraron infiltración pulmonar difusa, en parte hemorrágica; ganglios del hilio pulmonar muy infiltrados; bazo grande, con gruesos nódulos linfoides, en gran parte transformados en tejido fibroso; hígado igualmente sembrado de nódulos linfogranulomatosos cicatrizados, esclerosos. Todas las glándulas linfáticas mesentéricas, retroperitoneales, etc., infiltradas, gruesas, con lesiones linfogranulomatosas *in actu*. Se trata, por tanto, al parecer, de un caso de linfogranulomatosis difusa, generalizada, con lesiones distintas en su evolución, en parte (ganglios linfáticos) en plena actividad, en parte (parénquimas hepático, esplénico, etcétera) en fase involutiva cicatricial por proliferación conectiva. Naturalmente, el proceso degenerativo de los parénquimas no hubiera permitido la supervivencia, aun cuando pudiera hablarse de una verdadera linfogranulomatosis cicatricial.

**Hematología.**—No existe un síndrome hemático característico, pero si se estudia bien la fórmula leucocitaria se logran da-

(1) WEIS (Willy) und FRAENKEL (Eugen): «Ueber vernarbende Lymphogranulomatose.» (*München. mediz. Wochenschr.*, 11 marzo de 1921, pág. 295.)

tos a veces decisivos. Naturalmente, las mayores dificultades estriban en el diagnóstico diferencial con los estados aleucémicos de las linfosis (1). En la enfermedad de HODGKIN no se encuentra nunca un estado leucémico propiamente dicho, pero sí pueden hallarse *hiperleucocitosis* (estados subleucémicos) entre 15.000 y 50.000 leucocitos por milímetro cúbico; siempre transitorias, caracterizadas además por *polinucleosis neutrófila* y a veces *eosinófila*, que distingue claramente la linfogranulomatosis de las linfosis pseudoleucémicas o subleucémicas; repitiendo los análisis, se ve que en otros momentos, que suelen ser mucho más duraderos, la cifra de leucocitos es normal o hay *leucopenia*, pero siempre con *polinucleosis relativa* y ligera *eosinofilia* (78-90 por 100 de granulocitos neutrófilos; 4-6-8 por 100 de eosinófilos) y *linfocitopenia* acentuada; en algunos casos hay *ligera mononucleosis*, pero siempre de formas atípicas o de monocitos y monocitos con granulaciones azurófilas; raramente aparecen mielocitos; en cambio suelen ser frecuentes en estos casos los *pleocariocitos* con 6-8 lobulaciones. Por fin, se hallan siempre algunas células de Rieder, que en los periodos terminales del proceso morboso se hacen más abundantes. El esquema de ARNETH se desvía hacia la derecha en los primeros periodos de la enfermedad, luego progresivamente hacia la izquierda. Por lo demás, hay *hipoglobulia* progresiva y *valor globular* normal o algo inferior.

**Diagnóstico.**—Particularmente interesante es el problema diagnóstico, sobre todo en vista del tratamiento. Debemos desde luego descartar los *procesos del grupo de las linfosis*. Esto se logra con atento y reiterado examen hematológico, con el estudio clínico, con las biopsias. Luego es menester aclarar la etiología (biopsias, inoculaciones de pulpa del ganglio en el cobaya con los métodos más sensibles; desviación del complemento y precipitorreacción, cutirreacción, WASSERMANN, etc.).

---

(1) V. FABIÁN: *Wiener klin. Woch.*, 1910, n° 44.

Nosotros insistimos en las pesquisas siguientes, que tienen gran importancia: 1.<sup>a</sup>, fórmula leucocitaria con eosinofilia leve accesional o persistente; 2.<sup>a</sup>, biopsia de un ganglio; bastan un pequeño trozo o unas gotas aspiradas por punción con jeringuilla para orientar resueltamente el diagnóstico.

WEBSTER ha publicado recientemente una interesante contribución al estudio diferencial del linfosarcoma, de las linfois leucémicas y aleucémicas y del linfogranuloma maligno, fundada en los datos de 123 casos (1).

El pronóstico es muy malo, a menos que no se pongan de relieve datos etiológicos que sugieran una terapéutica específica.

**Tratamiento.**—A veces un *tratamiento quirúrgico* muy precoz, cuando los ganglios cervicales son atacados los primeros y, por tanto, el proceso puede sorprenderse en sus comienzos, retarda considerablemente el curso de la enfermedad. La extirpación debe ser profunda y alcanzar a ganglios sanos del mismo paquete glandular. Sin embargo, yo he visto siempre reproducirse la infiltración granulomatosa en otros ganglios. La *aplicación de rayos RÖENTGEN* retarda a veces la marcha en la hiperplasia local, pero luego puede determinar un brote agudo y rápidas localizaciones en otros ganglios, que además no pueden someterse todos al propio tiempo al tratamiento. Los *tónicos, reconstituyentes*, etc., sirven de poco, aunque no se deben olvidar. Aconsejamos siempre el empleo del *yodo* y de todos los preparados yódicos, bien por vía interna, bien exteriormente; baños yódicos, etc. Debe también prescribirse el *baño de sol*, a veces muy útil.

#### b) *Linfogranuloma infeccioso.*

**Etiología y patogenia.**—Los más frecuentes son los *linfogranulomas tuberculosos*; en segundo lugar los *linfogranulomas*

(1) L. T. WEBSTER: (*Johns Hopkins H. Bullet.*, n.º 358, 1920.)

*sifilíticos*; y, finalmente, diversas lesiones de origen infeccioso, debidas a distintos gérmenes, capaces de provocar, en lugar de una adenitis vulgar, un proceso inflamatorio crónico que adquiere los caracteres histopatológicos de un granuloma.

a) *Linfogranulomas tuberculosos* (1).—En estas formas se trata de un proceso tuberculoso típico con localizaciones glandulares; el virus específico se demuestra siempre, bien por examen microscópico (aunque a veces con formas raras, escasas y atípicas), bien por inoculación en los animales; muchas veces, exclusivamente con este último medio. Desde el punto de vista anatomopatológico, se ven *formas caseosas* y *formas fibroepitelioides*. *Los ganglios atacados por la necrosis caseosa* preséntanse a veces enteramente fundidos en masas amarillentas o grisáceas, pero casi siempre se conservan nódulos más consistentes en los que se hallan lesiones reconocibles por su estructura, con formas bacilares ácido y alcohol-resistentes. Estos casos son los menos frecuentes. Por lo general los ganglios ofrecen todavía una parte periférica resistente y luego focos caseosos aislados de dimensiones más o menos considerables, a veces encapsulados. *En la forma en que prevalece la estructura fibroepiteliode*, los ganglios suelen conservarse relativamente duros y hasta endurecerse progresivamente (*tuberculosis glanglionar pseudolinfadénica* de BERGER y BEZANÇON); el examen histológico revela entonces la típica estructura ya descrita (véase pág. 527) con verdaderos nódulos tuberculosos, tubérculos, fusiones caseosas puntiformes, etc. (2).

b) *Granulomatosis sifilitica*.—Son poco frecuentes (BANTI, MARTELLI) los casos en que se puede demostrar claramente el origen sifilítico del linfogranuloma, bien por los caracte-

(1) *Polilinfomatosis tuberculosa* de BANTI.

(2) Véase el trabajo fundamental de ASKANAZY: «Tuberculöse Lymphome», Ziegler Beitr., 1888, III, 441.—POTIER: Arch. d. Méd. enfants.—HESS: Proc. of New York Pathol. Soc., 1908, VIII.

res histológicos (hiperplasia del estroma con grandes trabéculas conectivas y neoformaciones vasculares con paredes infiltradas, etc.), bien por hallazgo directo del espiroquete de SCHAUDINN. Suele tratarse de niños o adolescentes heredo-sifilíticos directos. Otras veces se encuentran ciertas imágenes descritas por ROSS y MAC-DONAGH como *formas evolutivas endocelulares* del germen sifilítico, estudiadas también en España por PEYRI; su significación permanece dudosa; nosotros nos inclinamos más bien a pensar que se trate de degeneraciones del citoplasma de macrófagos y de monocitos en general, sin que se pueda excluir que algunas de ellas, principalmente las formas granulosas y filamentosas, representen fases de desarrollo del espiroquete de SCHAUDINN. El criterio terapéutico descubre con mayor seguridad la verdadera naturaleza del proceso linfogranulomatoso (1).

c) Algunos piógenos, y al decir de algunos investigadores (FERRARINI y otros), también formas bacilares anómalas pueden dar lugar a procesos de este mismo tipo (*linfadenoma benigno*; o mejor *linfogranuloma benigno*).

**Síntomas y marcha clínica.**—Casi siempre se trata de procesos muy lentos acompañados por *periodos febriles*, a veces muy prolongados, bien tolerados o, por el contrario, acompañados de molestias subjetivas y de sudores; esta fiebre puede no ser muy elevada y generalmente es vespertina; existe principalmente en los comienzos (2). Los *linfomas* comienzan por lo general como en la enfermedad de HODGKIN, en grupos glandulares determinados; quizá con alguna mayor frecuencia en el mediastino y en las glándulas mesentéricas, mientras en la enfermedad de HODGKIN pura es más frecuente la predilección por las glándulas del cuello. A la vez que se desarrollan los linfomas del primer grupo invadido, empiezan

(1) SALOMÓN: «Histolog. über Pseudoleukämie, Lymphosarkome und Syphilome.» I. D. München, 1905.

(2) A este proceso deben referirse muchos de los casos de la «fiebre glandular» (*Drüsenfieber* de PFEIFFER, 1889), todavía discutida por los autores

paulatinamente las hiperplasias de otro grupo. Suele haber también una *tumefacción del bazo*, aunque ligera. Los linfomas que en principio se hallan libres y se desplazan acaban por soldarse y constituyen masas compactas, a veces con adherencias al tejido subcutáneo y a la piel; muchas veces con *puntos de fusión purulenta* que se percibe por la fluctuación característica; y, finalmente, en otros casos más raros con *ulceraciones* que dan salida al material caseoso purulento, dejando en la piel cicatrices, generalmente muy visibles.

Se puede comprobar casi siempre que esta supuración se debe a una infección secundaria, asociada. Pero también el bacilo tuberculoso por sí solo puede originar la supuración.

A pesar de que esta fusión de las masas linfomatosas puede acaecer también en procesos linfoadénicos, sobre todo en los linfosarcomatosos (pág. 421), es innegable que ocurre mucho más frecuentemente en los linfogranulomas y, precisamente, en el linfogranuloma tuberculoso; por tanto, aunque no se le pueda considerar como un carácter diferencial típico, sin embargo, unido a otros datos microbiológicos y clínicos, servirá para encauzar el criterio diagnóstico.

Los **datos hematológicos** son relativamente escasos. *En las formas tuberculosas* se encuentra siempre una relativa leucocitosis, con periodos variables de linfocitosis y de polinucleosis neutrófila, ambas acompañadas casi siempre por una moderada eosinofilia. *En los linfogranulomas sifiliticos* la mononucleosis es constante. Las lesiones globulares no suelen ser muy acentuadas, salvo raros casos en que por especial virulencia o por invasión concomitante de muchos focos glandulares se establece una anemia precoz.

**Diagnóstico.**—Es a veces muy difícil, a pesar de todas las investigaciones, poner en claro, por lo menos en los primeros periodos de su desarrollo, la naturaleza de estas lesiones linfogranulomatosas. Sin embargo, insistiendo en las observaciones clínicas, hematológicas y microbiológicas se logra siempre un diagnóstico etiológico. Las *lesiones tuberculosas*

se acompañan casi siempre de lesiones pulmonares específicas, aunque limitadas, iniciales; *hay siempre periodos de fiebre*, con los caracteres expuestos más arriba, etc.; son, además, imprescindibles para el diagnóstico la reacción cutánea o intradérmica a la tuberculina, y, sobre todo, la inoculación



FIG. 63.

A. J. (Cons. Fac. Med. Madrid, 468, A) Linfo granuloma tuberculoso (R. Tuberculina ++).

del jugo glandular al conejillo de indias, prueba que debería aconsejarse siempre porque resuelve, por lo general, el problema en un lapso de tiempo máximo de treinta días. Naturalmente, cuando la prueba de inoculación es negativa, no se puede afirmar que no se trate de un proceso tuberculoso. A favor de la *etiología sifilitica* hablan la ausencia de los datos expuestos y la investigación de otros, como la reacción de Wassermann, el hallazgo de queratitis, iritis u otras lesiones de sospechoso origen sifilitico, los caracteres de la fórmula leucocitaria, etc.

Las lesiones linfoadénicas leucémicas se excluyen por el examen de la sangre. Los estados aleucémicos de la *linfosis* y de la *linfosarcosis* son de diagnóstico diferencial más difícil; conviene entonces apelar a la biopsia (examen histológico de trozo de parénquima del ganglio). Un diagnóstico diferencial con el *linfoma de HODGKIN*, si resultan negativas todas las pruebas para un diagnóstico etiológico específico, es prácticamente imposible.

No es siempre fácil distinguir el linfogranuloma tuberculoso de las lesiones tuberculosas virulentas, caseosas, de ganglios linfáticos (*tuberculosis ganglionar* o *glandular*). Sin embargo, la *edad*, la multiplicidad de la localización, la marcha del proceso, la fórmula leucocitaria ofrecen datos diferenciales muy importantes. El linfogranuloma es mucho más frecuente en los adultos, comprende casi siempre varios ganglios y aun distintos paquetes glandulares; no tiene tendencia alguna a la fusión caseosa, y en la fórmula leucocitaria se aprecia siempre una gran inestabilidad de la serie mieloide, junto con la reacción linfoide algo atípica, presencia de células de Rieder, monocitosis, ligera eosinofilia.

Hemos seguido durante algún tiempo varios casos de linfogranuloma tuberculoso (confirmado el diagnóstico por la reacción a la tuberculina).

En la página 539 damos las fórmulas leucocitarias de dos de ellos, pertenecientes a nuestra consulta de la Facultad de Medicina.

En el primero: hora del examen hematológico, 11 mañana; número de Hematíes por mm. c., 5.040.000; número de Leucocitos por mm. c., 5.200.

En el segundo: hora del examen hematológico, 11 mañana; número de Hematíes por mm. c., 6.434.000; número de Leucocitos por mm. c., 7.500.

	Por 100	Por 100	Por 100, sangre normal adulto.
Polinucleares neutrófilos.....	45,—	»	70,—
Polinucleares tipo A de ARNETH (uninucleados).....	»	2,—	»
Polinucleares tipo B (bilobulados).....	»	21,—	»
Polinucleares del tipo C (trilobulados).....	»	58,—	»
Polinucleares tipo D (tetralobulados).....	»	16,—	»
Polinucleares del tipo E (pentalobulados).....	»	3,—	»
Polinucleares (Granulocitos) eosinófilos.....	3,—	»	2,—
Monocitos.....	9,—	»	2,—
Linfócitos propiamente dichos.....	41,—	»	25,—
Macrolinfocitos y linfocitoides de PAPPENHEIM.....	1,—	»	1,—
Dismorfocariocitos (células de RIEDER).....	1,—	»	»
Índice de granulaciones azurófilas de los mononucleares.....	»	15,—	»
TOTAL.....	100,—		100,—

	Por 100	Por 100	Por 100, sangre normal adulto.
Polinucleares (Granulocitos) neutrófilos.....	56,—	»	70,—
Polinucleares del tipo A de ARNETH (uninucleados).....	»	15,—	»
Polinucleares del tipo B (bilobulados).....	»	33,—	»
Polinucleares del tipo C (trilobulados).....	»	37,—	»
Polinucleares del tipo D (tetralobulados).....	»	13,—	»
Polinucleares del tipo E (pentalobulados).....	»	2,—	»
Polinucleares (Granulocitos) acidófilos (eosinófilos).....	2,—	»	2,—
Granulocitos mononucleares de transición (Metamielocitos) neutrófilos.....	2,—	»	»
Mielocitos neutrófilos.....	1,—	»	»
Monocitos.....	16,—	»	2,—
Linfocitos propiamente dichos.....	19,—	»	25,—
Macrolinfocitos y linfocitoides de PAPPENHEIM.....	2,—	»	1,—
Dismorfocariocitos (células de RIEDER).....	1,—	»	»
Células de irritación de TÜRK.....	1,—	»	»
Índice de granulaciones azurófilas de los mononucleares.....	»	16,—	»
TOTAL.....	100,—		100,—

BAENSCH insiste justamente (1) en la necesidad de ahondar en el diagnóstico etiológico de los linfomas, sobre todo de los localizados en el cuello, que obedecen en una proporción muy crecida a causas infecciosas externas (caries dentarias, infecciones de la boca, estado adenoideo, amígdalas hipertrofiadas con procesos sépticos subagudos o crónicos, eczema del cuero cabelludo, etc.). *Es evidente que no puede achacarse a pura casualidad el hecho que el 88 por 100 de todos los linfomas se hallen localizados en las cadenas ganglionares del cuello (cervicales, submaxilares, etc.).*

Los *linfogranulomas benignos* son más frecuentes de lo que se cree, y dan lugar a errores de diagnóstico de consecuencias a veces graves, sobre todo desde el punto de vista social y moral.

No es raro ver en consulta a personas portadoras de un grueso infarto glandular, bien del cuello, bien de la ingle (las dos localizaciones características, en relación con las puertas de entrada bucofaringea y génitourinaria), casi siempre exclusivamente monolateral y de un solo grupo glandular, diagnosticadas como linfogranulomas malignos del tipo HODGKIN, o como tumores, especialmente en las mujeres. Hace poco (abril, 1921) he visto con el Dr. SAYÉ, en Barcelona, una señora, portadora de uno de estos gruesos infartos inguinales monolaterales, que había sugerido indicaciones pronósticas y terapéuticas de cierta gravedad, en la que diagnosticamos por exclusión un linfogranuloma benigno, piógeno, confirmado por la biopsia (observación del Dr. CELIS); puesto que los cortes histopatológicos demostraron tratarse de un ganglio repleto de leucocitos polinucleares y de restos leucocitarios con grandes alteraciones esclerosas del retículo adenoideo y proceso inflamatorio periadenítico, sin indicio alguno de tejido neoplásico ni metaplásico.

---

(1) *Münch. Méd. Woch.*, 15 octubre 1920, n.º 42.

Hay evidentemente estados patológicos caracterizados por hiperplasias linfoides difusas, a veces considerables, que no pueden inscribirse todavía con claridad en uno o en otro de los síndromes o de los procesos indicados.

En los niños es particularmente fácil observar casos de esta naturaleza. Recientemente BOURROUL y AMARAL (1) han descrito un caso de adenopatía abdominal, con síndrome peritoneal, particularmente interesante en lo que atañe a estas cuestiones. Tratábase de un niño de nueve años, atacado de improviso por dolores abdominales violentos. Un vermifugo provocó la expulsión de lombrices, con vómito. Persisten los dolores difusos en todo el vientre y acompañados por contracciones del músculo recto. No hay fiebre. Nuevo vermifugo: otras descargas con lombrices, sin que se presente diarrea espontáneamente. En las deposiciones no hay sangre. Sobreviene un período de calma, que dura unos días, y después los dolores empiezan otra vez con la misma intensidad, acompañados por vómitos acuosos y biliares.

Ante la persistencia del síndrome y la obscuridad de la lesión, se procede a una laparotomía. Aparece el mesenterio lleno de ganglios linfáticos, que dan la impresión de linfadenomas malignos o de linfosarcomas. El examen histológico demuestra que no se trata más que de una sencilla hipertrofia ganglionar, del parénquima linfoide, sin carácter alguno de malignidad. El niño presentaba además una micropoliadenia difusa y ganglios traqueobronquiales hipertrofiados. Es muy posible, a nuestro entender, que se tratara de lesiones tuberculosas.

El pronóstico ha de ser reservado; sin embargo, muchas formas se curan, bien por tratamiento quirúrgico, bien porque se diagnostican etiológicamente con precisión y se aplica el tratamiento específico (antisifilitico, etc.), bien espontáneamente por regresión, favorecida muchas veces por un tratamiento bien dirigido.

**Tratamiento.**—Descontado el *tratamiento específico* en los linfogranulomas sifilíticos, nos referimos en adelante a los de naturaleza tuberculosa, que son los más frecuentes en la prác-

---

(1) C. BOURROUL y R. DO AMARAL: «Linfatisme en pathologie abdominale.» (*Bol. da Soc. de Méd. e Cir. de São Paulo, Brazil*, t. II, n.º 8, octubre 1919).

tica. A veces, como en el linfoma de HODGKIN, resulta eficaz la *intervención quirúrgica* (extirpación o raspado del ganglio, cuando hay supuración); sin embargo, es muy escasa la garantía de no ver reproducirse en otros grupos glandulares el proceso morbozo.

Los *tratamientos reconstituyentes* generales son, desde luego, útiles, singularmente el *yodo*, que, a veces, proporciona resultados excelentes. Por la boca puede darse directamente la *tintura de yodo*, en gotas (x a xxx o más al día, en dos o tres dosis), o bien todos los preparados de yodo del comercio (*yodalose, yodona, triyodo*, etc.). También son buenas preparaciones, sobre todo para los niños, el *jarabe* o el *vino yodotánico* (dos cucharadas grandes al día, después de las comidas). Por vía hipodérmica se pueden dar inyecciones de *suero yodado, aceite yodado y guayacolado*, y de otros preparados inyectables de este tipo.

El *tratamiento arsenical* debe también emplearse combinado o alternando con el yodo.

Se ha recomendado también en las lesiones tuberculosas la *inyección intraganglionar de éter yodoformado* al 10 por 100 (un centímetro cúbico cada ocho días, con una jeringuilla ordinaria, que se clava en la masa del ganglio, previa desinfección de la piel). Si hay supuración del ganglio, debe vaciarse antes, aspirando el contenido reblandecido con la misma jeringuilla, provista de una aguja gruesa.

La *helioterapia* es de una eficacia maravillosa, que supera quizá a la de todos los demás medios terapéuticos, siempre que se la emplee con la discreción necesaria para que los enfermos toleren la violenta acción general que ejercen a veces sobre ellos los rayos solares. Los baños de sol pueden ser también en estos casos *generales o locales*. No se puede decir que en absoluto deba preferirse en los linfomas tuberculosos bien delimitados la helioterapia directa y local; a veces, sobre todo en los niños, es más beneficiosa la insolación general pero en los adultos es, en general, preferible la aplicación

local. Pueden darse un par de baños diarios de veinte minutos, como regla general. Sin embargo, hay que vigilar cuidadosamente las reacciones generales del organismo a los baños de sol.

En comparación con la eficacia de los baños de sol, no merece ser discutida la acción terapéutica de los rayos de RÖENTGEN, a pesar de que tuvieron al principio mantenedores muy entusiastas. Nosotros creemos firmemente que antes de someter a uno de estos enfermos a un tratamiento con los rayos X, es menester apurar el diagnóstico diferencial con las linfopatías del grupo de las linfadenias o de las linfosarcosis, en las cuales, en cambio, la aplicación de los rayos X proporciona buenos resultados.

Aquí, como en las escrofulosis, que luego estudiaremos, son necesarios todos los cuidados de higiene recomendables en las tuberculosis locales: *aireación, clima marítimo, reposo, sobrealimentación, régimen rico en grasas e hidratos de carbono, aceite de hígado de bacalao, etc.*

Citaremos, por último, la conveniencia de ciertas *estaciones hidrominerales*, sobre todo arsenicales y salinas (La Toja, Medina del Campo, en España).

### c) *Escrofulosis o adenia escrofulosa.*

Se ha discutido mucho el concepto clínico y anatomopatológico de la escrofulosis o escrófula; sin embargo, no se ha dado todavía una definición clara y suficientemente comprensiva de este estado morboso (1). En estos últimos años una

(1) Véanse los trabajos de ESCHERICH, en particular: «Lymphatische Diathese» (*Berliner Klin. Wochenschr.*, 1896, núm. 29); «Was nennen wir Skrofulose?» (*Wiener Klin. Wochenschr.*, 1900, núm. 7) y «Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Skrofulose» (*Deutsche Médiz. Wochenschr.*, 1909, núm. 38). Se deben a ESCHERICH importantes estudios experimentales sobre la naturaleza tuberculosa del proceso escrofuloso, naturaleza que ESCHERICH sostuvo en todas las citadas publicaciones con gran convencimiento.

Véase también: el antiguo tratado de BAZIN («La Scrofula», París, 1861); la mono-

larga serie de investigaciones ha comprobado la existencia del bacilo de KOCH en buen número de lesiones escrofulosas: *la etiología tuberculosa de la escrófula parece definitivamente demostrada*. Por qué razón el mismo virus tuberculoso produce en algunos casos las lesiones de tipo granulomatoso, que acabamos de estudiar, y en otros, la escrofulosis, es decir, una *hiperplasia linfoide y del estroma conectivo sin estructura granulomatosa, acompañada de un estado general caracterizado por la predisposición para los procesos infecciosos*, se escapa hasta ahora a nuestros conocimientos. Lo cierto es que, aun admitiendo que la mayor parte de los estados escrofulosos dependen de proliferaciones primitivas del germen tuberculoso en el organismo, *debe admitirse siempre una predisposición orgánica del sistema linfático* que se resiente y reacciona de un modo electivo y que tal vez deba relacionarse con el *estado linfático* de PALTAUF. La escrofulosis manifiéstase desde luego en los niños o en la edad juvenil, y corresponde en gran parte a la que ESCHERICH llamó *discrasia linfática*, en parte a la *diátesis escrofulosa* de los franceses, en parte a la *diátesis exudativa* de CZERNY.

**Patogenia.**—Suponen algunos que la tumefacción de los ganglios linfáticos es el hecho primitivo, que se desarrolla desde los primeros años de la infancia, sin motivos infecciosos o exógenos; de suerte que esta hipertrofia primitiva del sistema glandular linfático constituye el fondo anatomopatológico de la enfermedad, ligado con un factor discrásico, congénito, sobre el cual se desenvuelven luego ulteriores alteraciones,

---

grafía de CORNET («Die Skrofulose», Viena, 1911); la de GASTOU («La Scrofulé», Paris, 1904).—HOCHSINGER: «Was ist die Skrofulose?» (*Zeitschr. f. Kinderheilkunde*, B. 4, H. 4, 1912).—MORO: «Linfatismus und Skrofulose.» *Münch. Medizin. Woch.*, 1908, núm. 39; y «Zur Diätetik der Skrofulose.» (*Monatsschrift für Kinderheilkunde*, B. 11, pág. 20, 1912).—SCHREIBER: «Les diathèse infantiles.» (*Archives de Médec. des enfants*, tomo XV, núm. 6, 1912).—VERANINI e FERRARI: «Il ricambio nella Scrofula.» (*Corriere Sanitario*, 1909); y el capítulo «Scrofulé» en el Tratado de enfermedades de la infancia de GRANCHER y COMBY, 1904.—CZERNY: «Exsudative Diathese, Skrofulose und Tuberkulose.» (*Jahrbuch für Kinderheilk.*, B. 70, H. 5, pág. 529, año de 1909.)

cuando el niño crece y sufre la acción de agentes morbosos, físicos, químicos o microbianos. Pero este hecho fundamental no está definitivamente aclarado; muchos observadores insisten, por el contrario, en afirmar que la hipertrofia de los ganglios linfáticos es siempre un hecho secundario, debido a una reacción de carácter inflamatorio contra la invasión de agentes microbianos, procedentes sobre todo de las mucosas de la boca y de las vías respiratorias y en parte de la piel. De todos modos, esto no explicaría por qué razón estas causas insignificantes que evidentemente son comunes a todos los niños, dan lugar en estos organismos a semejante reacción precoz y relativamente acentuada del sistema linfático.

**Anatomía patológica.**—Los ganglios de los grupos glandulares del cuello, los mediastínicos, los axilares, etc., pero principalmente los del cuello, en los grupos submaxilares empiezan a aumentar de volumen en modo imperceptible y muchas veces no progresivo sino por brotes, durante mucho tiempo (meses y aun años). Los ganglios aparecen más bien duros y al corte demuestran un parénquima rosáceo, como de tocino. Más tarde la hiperplasia alcanza dimensiones bastante considerables, como de una nuez, pero sin llegar nunca a las de los linfomas del tipo HODGKIN o aun de los linfogranulomas propiamente dichos. En este período la consistencia de los ganglios es mucho menor y a veces se presentan puntos de fluctuación; empiezan a fusionarse o por lo menos a establecer adherencias y al corte demuestran casi siempre una degeneración completa del parénquima, pero no con pus caseoso, sino más bien de un material granuloso en parte friable, en parte duro con el aspecto de una patata cruda. De todos modos, la fusión caseosa puede existir y determinar trayectos fistulosos que, abriéndose al exterior, ulceran la piel y dan lugar a cicatrices deformes.

El *examen histológico* revela un tejido de granulación constituido por grandes proliferaciones de tejido conectivo, zonas de tejido fibroepitelioide y a veces células gigantes; mu-

chas veces en los nódulos caseosos se demuestra el bacilo de la tuberculosis.

Estos enfermos presentan siempre además otras lesiones, bien cutáneas, bien mucosas y a veces viscerales, principalmente *eczemas* crónicos, en ocasiones *pénfigos* del tipo vulgar, o bien *dermatitis* del tipo DÜHRING; *erupciones conjuntivales*, *flictenas*, *queratitis*, *rinitis* crónicas, *otitis* medias purulentas, *otitis* crónicas específicas, *mastoiditis*, lesiones testiculares, etc.

**Síntomas y marcha clínica.**—Con razón los antiguos autores distinguían dos tipos de proceso escrofuloso: una *escrofulosis erética* o *eretística*, que se manifiesta principalmente por una constitución grácil, cutis pálido, delicado, rico en vasos superficiales, cuello fino, alto, con vasos salientes y cadenas ganglionares evidentes; por lo general se trata de niños inteligentes, a veces excesivamente precoces; y otra *forma tórpida*, que da al enfermo un tipo tardo, perezoso.

Siempre existe la *hipertrofia del sistema linfático*, que hemos descrito; y pueden presentarse en ambos tipos las lesiones *cutáneas* y *mucosas* expuestas, así como las *otitis* y *caries* óseas; sin embargo, estas manifestaciones de tipo más serio pueden interpretarse como localizaciones directas del bacilo de la tuberculosis.

El **diagnóstico** no ofrece, por lo general, dificultad alguna; sólo las *formas aleucémicas de las linfosis* que se clasificaban antes entre las pseudoleucemias linfáticas infantiles pueden, a veces, confundirse con estados escrofulosos, ya que con frecuencia se dan en niños de aspecto escrofuloso. En realidad la escrofulosis es un estado compatible y muchas veces coincidente con otros varios procesos de los ganglios linfáticos, principalmente con el *linfogranuloma tuberculoso*, que acabamos de estudiar, entre los cuales hay estrechas relaciones.

**Pronóstico**, en general favorable; estos niños si se crían en ambientes higiénicos, y, sobre todo, *si no son víctimas de alguna enfermedad infecciosa grave*, para las que suelen estar

predispuestos; o si no sobreviene una *complicación de importancia* (caries ósea, etc.), suelen luego sufrir un cambio visible y beneficioso en la edad de la pubertad y aun transformarse en personas robustas, aunque no es raro ver en ellos reaparecer en los últimos años de la juventud enfermedades de órganos o de aparatos casi siempre crónicas, que pueden tener su explicación patogénica en el estado escrofuloso de la primera infancia.

**Tratamiento.**—Son útiles aquí los mismos remedios indicados para el linfogranuloma tuberculoso (*yodo, arsénico, clima marino, baños de sol, vida en pleno aire*). Algunos de ellos, quizá algo excitantes, deben ser aplicados con prudencia en los niños escrofulosos del tipo erético, que presentan síntomas nerviosos, y, a veces, espasmofilia; entonces sería conveniente un clima sedante de media altura, cálido, seco, acompañado por el tratamiento reconstituyente indicado. El *aceite de hígado de bacalao*, proporciona siempre resultados inmejorables.

#### d) *Granulomatosis esplénica.*

Teóricamente se pueden admitir lesiones granulomatosas primitivas de parénquima esplénico de *naturaleza sífilítica, piogénica o criptogenética*. En la práctica estas lesiones esplénicas son siempre secundarias y algunas veces tardías, algunas muy discutibles, como la granulomatosis debida a localizaciones esplénicas de micrococos piógenos (caso de FLAMMERS), y siempre sin ninguna característica clínica.

En realidad sólo podríamos tratar aquí de una *granulomatosis tuberculosa del bazo*, que algunos autores estudian entre las esplenomegalias primitivas. Es casi siempre enfermedad de las edades adultas y su marcha es crónica, lenta. El bazo hállase muy aumentado de volumen (puede pesar dos, tres kilos), y es de consistencia dura, a veces leñosa. Por lo menos en ciertos períodos hay *fiebre irregular*, con grandes

oscilaciones y máxima poco elevada. Los otros síntomas son muy variables: a veces hay *cianosis, dispnea, circulación colateral* en el tronco (cuando el volumen esplénico es grande). Tardíamente sobreviene *anemia, astenia, calor terroso, adelgazamiento, diarrea, marasmo, delirio* y la muerte.

Muchas veces se afecta el *hígado (tipo esplenohepático de los franceses)*, añadiéndose entonces a la sintomatología expuesta dolorimiento de la región hepática, hígado palpable y, en las últimas fases, *subictericia, ascitis* y síndrome de *insuficiencia hepática*.

El **examen hematológico** a veces revela caracteres muy interesantes: los signos de anemia general no suelen ser muy acentuados; se observa casi siempre una *mononucleosis relativa*, y en ocasiones existe *poliglobulia* acentuadísima, que puede simular la enfermedad de VAQUEZ.

El **diagnóstico** suele ser difícil. El examen hematológico separará las *esplenomegalias leucémicas*. La *esplenomegalia palúdica* puede presentar caracteres clínicos y aun hematológicos semejantes, pero los antecedentes de infección palúdica grave resuelven la cuestión. Los *quistes hidatídicos* del bazo se dan con buen estado general; suele haber eosinofilia, reacción de fijación positiva, etc. Los caracteres típicos que acompañan a la esplenomegalia en la *enfermedad de BANTI*, en las *ictericias hemolíticas, cirrosis hepáticas*, etc., establecen el diagnóstico diferencial con la granulomatosis esplénica. Los caracteres fundamentales para el diagnóstico serán: esplenomegalia, cianosis, poliglobulia, reacciones biológicas de la tuberculosis positiva, estado general sospechoso.

**Tratamiento.**—Un diagnóstico precoz seguro autorizaría a intentar la *extirpación del bazo* (12 casos operados, 8 curaciones, 4 muertos; FISCHER, 1909). En periodos tardíos, la intervención es peligrosa e inútil. Pónganse en juego, desde luego, las reglas generales aplicables a todo proceso fímico.

## CAPÍTULO VII

### Lesiones neoplastiformes.

Este grupo de nuestra clasificación comprende los procesos que HIRSCHFELD indica con el nombre de *leucoblastomas*, considerándolos, por tanto, como extremadamente cercanos a los tumores propiamente dichos. En él incluimos el *linfosarcoma típico de KUNDRAT*, el *cloroma* y el *mieloma*, que, en efecto, ofrecen desde luego mayores afinidades con las neoplasias que con las mieloadenias y linfoadenias estudiadas en el capítulo IV; a tal punto, que resulta difícil poner de relieve sus caracteres diferenciales. A pesar de ello, muchos autores comprenden todavía el *cloroma* y el *mieloma* dentro del grupo de las leucemias en general (GRAWITZ, MARTELLI, etc.). MORAWITZ y otros dan a este grupo de procesos el nombre de «enfermedades leucemoides» (*leukämoide Erkrankungen*).

#### a) *Linfosarcoma* (KUNDRAT-KAUFMANN.) <sup>(1)</sup>

Se trata de tumores regionales de los ganglios linfáticos localizados en sus comienzos, de marcha extremadamente maligna e invasora luego, con rápidas infiltraciones pericapsulares, adherencias, ulceraciones, etc.

MORAWITZ comprende entre las *linfosarcomatosis* de KUN-

---

(1) Sinonimia: *Linfadenoma* o *Linfoidoma* (LA ROY).—*Linfocitoma típico* (RIBBERT y MENÉTRIER).

DRAT formas de linfosis malignas ya estudiadas por nosotros con el nombre de «linfosarcosis» en el capítulo de las leucemias; reconocemos, como entonces dijimos, que la confusión es siempre posible. Sin embargo, nosotros nos referimos aquí sólo al *linfosarcoma* típico de KUNDRAT-KAUFMANN (1), en que sólo la presencia de un escaso estroma adenoideo recuerda la estructura del tejido linfoide, mientras que los elementos parenquimales adquieren todo el aspecto y la intensidad de proliferación de los sarcomas parvicelulares.

**Etiología** desconocida (véase la etiología general de los tumores y la de los procesos leucémicos). Más frecuente en los niños y adolescentes.

**Anatomía patológica.**—*Ganglios linfáticos* a veces enormemente aumentados de volumen, fundidos en masas neoplásticas de 10, 15, 20 centímetros de diámetro, con superficie irregular; poco resistentes, de consistencia desigual. El examen histológico revela una estructura linfoide atípica, con linfoblastos y estroma más o menos abundante. *Metástasis* frecuentes en la submucosa del intestino, en la piel, raras veces (KAUFMANN) en hígado, bazo, riñones, contrariamente a lo que acontece en las linfosarcosis.

**Síntomas y marcha clínica.**—Comienza con gran frecuencia en los *ganglios mediastínicos*, y se desenvuelve entonces con síntomas muy irregulares, subjetivos en su mayor parte (disnea, opresión, fatiga, dolor, tos, etc.); pasado cierto tiempo, la tumoración debida a la fusión neoplástica de los grupos glandulares llega a diagnosticarse con el examen objetivo (*circulación colateral, desviación de órganos* por la tumoración, etcétera), auxiliado por radioscopia, análisis de esputo y de sangre, etc. La tumoración es a veces enorme (como una cabeza de adulto). Si se trata de grupos glandulares superficiales (cuello), la *ulceración de la piel* es precoz. Casi nunca hay fiebre o es muy ligera.

(1) KUNDRAT, *Wien. k. Woch.* 1893.

Salvo los casos de lesión primitiva o metastática del bazo, no suele haber en estos enfermos esplenomegalia. Pero hay casos de linfosarcoma del bazo, de suyo muy difíciles de diagnosticar, sobre todo en los comienzos (1).

Es posible que la *micosis fungoide* o enfermedad de ALI-

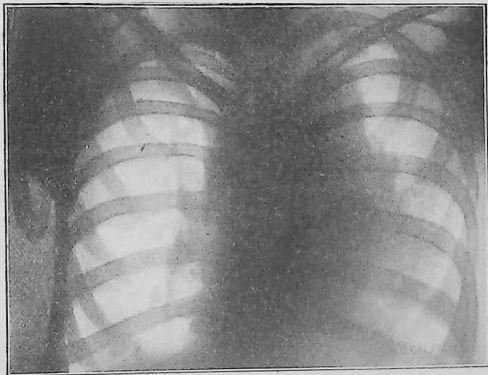


FIG. 61.

Radiografía de una linfosarcomatosis primitiva del mediastino. (Dr. Calatayud.)

BERT no sea otra cosa más que una manifestación metastática, cutánea, de una linfosarcomatosis generalizada.

**Hematología.**—Signos de *anemia* en los casos avanzados. Por lo general *leucopenia* con *mononucleosis* relativa. Presencia de dismofocariocitos y pleocariocitos. A veces hay brotes periódicos de polinucleosis (GRAWITZ).

**Diagnóstico diferencial**, en particular con las *linfosarcosis*,

(1) Véase G. G. MOPPERT: «Lymphosarcome de la rate.» (*Revue médic. de la Suisse romande*, 1920, núm. 1, pag. 40.)

muy difícil; tiene, sobre todo, importancia la falta de alteraciones típicas de la sangre (pág. 425). Casi siempre se hace muy tardíamente.

**Pronóstico**, fatal; suele morir el enfermo en uno o dos años, por caquexia o con síntomas nerviosos o circulatorios graves, debidos a localizaciones de metástasis en órganos vitales.

**Tratamiento**, quirúrgico con malos resultados casi siempre (CASOS DE KUNDRAT, RIBBERT, TÜRK, etc.; dos casos operados por ORTIZ DE LA TORRE).

La röntgenterapia, aunque no ofrezca curaciones definitivas, proporciona, sin embargo, buenos resultados en muchos casos; por la acción de los rayos X, empleando dosis bastante considerables en sesiones algo distanciadas, por ejemplo, cada quince días, la marcha invasora se detiene, las tumoraciones ganglionares disminuyen, los fenómenos de compresión (cervical, o mediastínica u otras) desaparecen o se aminoran, y los enfermos se alivian grandemente. Por ahora no creemos que pueda apelarse a ningún procedimiento más eficaz.

#### b) Cloroma.

**Concepto**.—Puede definirse el cloroma como un proceso morbosos identificable histológicamente, bien con una linfosis, bien con una mielosis, raras veces con una endoteliosis; *mas caracterizado por la pigmentación verdosa peculiar de tonos muy variados, que impregna y tiñe el tejido de las lesiones neoplastiformes* (1).

BANTI, KAUFMANN y otros consideran al cloroma como una forma *sui generis* de «linfosarcoma pigmentario» o como un «cloromiéloma». SALTIKOW piensa, con visos de fundamento, que se trata de un proceso de naturaleza infecciosa, quizá debido a un virus cromógeno.

(1) Alberto CATALINA: «Sobre un caso de [cloroma]», Clínica de Madinaveitia (Arch. españ. de Pediatría, mayo 1918, pág. 277.)

**Etiología.**—Desconocida; quizá infecciosa. Predomina considerablemente en el sexo masculino.

**Anatomía patológica.**—La lesión inicial reside en la medula ósea. Son principalmente atacados los huesos del cráneo, en parte la columna vertebral, luego las costillas, el esternón y los huesos de la pelvis. La lesión medular primitiva se generaliza y transforma toda la medula ósea en un tejido pioide, verdoso que infiltra y usura el hueso, invade el periostio y forma así masas y excrecencias encefaloides, siempre de color verdoso, desde el verde claro de guisante hasta el aceitunado o parduzco.

La estructura del tejido mieloide sólo en los *típicos cloromiomas* conserva sus caracteres fundamentales; en otros casos sufre una transformación metaplástica linfoide (*clorolinfosis* o *cloro-linfosarcosis*) que no se distinguiría de las linfoadenias y linfosarcosis si no existiera la coloración verde característica.

En estos casos de cloro-linfosis, los *ganglios linfáticos* y el aparato linfoide en general (placas de PEYER, tonsilas, folículos del paladar y base de la lengua, etc., folículos de MALPIGIO del bazo) se hallan intensamente infiltrados, y casi siempre con el color verdoso típico. *Bazo hipertrófico*. En el *aparato digestivo* y en el *respiratorio* la mucosa hállase infiltrada por los nódulos verdosos; a veces se desenvuelven lesiones de tipo escorbútico. *Hígado* en degeneración grasienta.

Se desconoce el *origen del pigmento* característico del cloroma. Desechadas las hipótesis del origen biliar, hemático, bacterico, etc., parece confirmarse que se trate de un material afine a los lipocromos, ligado con el metabolismo del parénquima metaplástico (RAVOT, SUGANUMA y otros).

**Síntomas y marcha clínica.**—Se conocen una *forma aguda* y una *forma crónica* del cloroma. La *forma aguda* (60 por 100 de los casos) muy grave, de tipo maligno, propia de los jóvenes, evoluciona en pocos meses, con *síntomas hemorrágicos* precoces, *fiebre*, *anemia* grave y lesiones prevalentemente

endocraneanas u orbitarias, que dan lugar, por compresión, a síntomas oculares, auditivos, etc.

Las **formas crónicas** son muy distintas en unos casos y en otros. En algunos predominan las lesiones óseas medulares, de tipo nodular, y el síndrome es muy parecido al de las linfomas o mielosarcosis nodulares o al de la *enfermedad* de KAHLER (*mieloma*). En otros predominan, en cambio, los síntomas a cargo del aparato linfático del tubo digestivo o de la mucosa bucofaringea o de los órganos torácicos: JACOBÆUS ha descrito un caso de cloromieloma gravísimo, diagnosticado en principio de estomatitis ulcerosa, con profundas ulceraciones necróticas de la boca. Finalmente, hay toda una serie de casos en que resulta imposible el diagnóstico diferencial y se confunden con todos los procesos leucémicos o pseudoleucémicos ya estudiados en los capítulos anteriores. Sólo la autopsia revela la especial naturaleza de las lesiones cloromatosas.

La duración de las formas crónicas nunca supera los diez o doce meses. El *periodo inicial* (tres-cuatro meses) se desenvuelve con *anemia*, *leves movimientos febriles*, *trastornos de los sentidos* (ojos, oídos), *ligera poliadenia* o tumefacciones incipientes de especiales grupos glandulares; *hipertrofia poco acentuada del bazo*; *leves lesiones hemorrágicas cutáneas*. En el *periodo de desarrollo* de las localizaciones cloromatosas se revela el *tumor* o el *grupo de tumores* primitivos; se establecen las infiltraciones neoplastiformes de los órganos cercanos; cuando se trata de cloromas endocraneanos, sobrevienen gravísimos síntomas orbitarios, ulceraciones, esfacelos de la piel, por donde asoman las neoformaciones verdosas características. Al propio tiempo se acentúa el estado leucémico. Finalmente, un breve *periodo terminal* se caracteriza por *síntomas caquéticos*, *hemorrágicos*, etc., que llevan a la muerte a los enfermos.

**Hematología.**—Es común a todas las formas de cloroma la *hipoglobulia* acentuada, muy precoz (hasta un millón y menos) y la *oligocromemia* (hasta 10 por 100 de Hb). El *estado*

*leucémico* aparece, en cambio, más tarde; a veces sólo en los últimos periodos, en que suele alcanzar (sobre todo en las formas mielomatosas) cifras extremadamente elevadas. En los *cloromas de tipo mieloide predominan mielocitos y mieloblastos* hasta constituir el 95 por 100 de la fórmula leucocitaria. A veces (raramente) predominan los mielocitos eosinófilos. En las formas de *linfosis cloromatosas predominan los linfocitos típicos y atípicos*. En ambos casos se ven muchos dismorfocariocitos (RIEDER) y células de TÜRK. A veces el plasma sanguíneo aparece teñido en color verdoso claro.

**Diagnóstico.**—En las formas en que las tumoraciones cloromatosas no son apreciables o se desenvuelven lentamente, el diagnóstico es difícil. Sin embargo, muchas veces se logra descubrir la naturaleza cloromatosa del síndrome, bien por la coloración de algunas de las masas neoplásticas, bien por la atipia de algunos signos hemáticos y la marcha. Se conocen hasta ahora un centenar de casos bien estudiados (1).

El pronóstico es fatal.

El tratamiento, completamente ineficaz (véase *tratamiento de las leucemias*).

Un caso publicado en 1919 por WARD como «leucemia aguda de forma peculiar» es, a nuestro entender, con toda probabilidad, un caso de cloroma (2). Tratábase de un joven de diez y ocho años; diarrea, epitaxis profusas, púrpura, esplenomegalia, fiebre alta, palidez verdosa lívida, síntomas mentales; fractura espontánea de tibia (?), leucopenia con gran predominio de formas mieloides inmaduras y mitosis, muerte en un mes.

(1) Véase, acerca del cloroma, principalmente: FABIAN, *Ziegler's Beiträge*, 1908, 1 (con extensa bibliografía).—TÜRK, *Wien. klin. Woch.*, 1903, n.º 11.—STEINHAUS, *Arch. de Med. exper. et. Anat. path.*, 1909, n.º 7.—SCHLAGENHAUFER, *Arch. f. Gynaec.*, 1911, n.º 1.—RAVOT, *Thèse de Lille*, 1909, etc.

(2) WARD (G.): «A peculiar case of acute leukaemia.» (*The Clinical Journal*, 1919, XLVIII, núm. 8, pág. 93.)

c) *Mieloma. (Enfermedad de KAHLER.)*

El mieloma es una lesión neoplastiforme de la medula ósea, con proliferaciones subperiósticas que acaban por reblandecer el hueso y provocar *fracturas espontáneas* y, sobre todo, *dolores agudísimos*, acompañados por la presencia de un cuerpo especial en la orina llamado *albúmina de BENCE-JONES*, intermediario entre la albúmina y las albumosas. (*Síndrome de BENCE-JONES.*)

El tejido metaplástico que constituye los nódulos mielomatosos puede estar constituido bien por células linfoides (*linfocitoma*), bien por células cianófilas o plasmáticas (*plasmocitoma*, muy frecuente), bien por mieloblastos, mielocitos o eritroblastos (raras veces). Es característico del proceso el que *estas lesiones metaplásticas asienten exclusivamente en la medula ósea* (1).

La enfermedad de KAHLER es de marcha relativamente rápida y termina siempre por la muerte.

El *diagnóstico* es difícil. El hallazgo de la albúmina de BENCE-JONES en la orina no es patognomónico, pero orienta el pensamiento cuando se aprecian síntomas sospechosos o desde luego alarmantes. En ciertos enfermos, en periodos avanzados, el gran número de fracturas espontáneas (cada hueso largo puede fracturarse por varios sitios), las deformidades que esto origina y los grandes dolores, dan un aspecto inconfundible al proceso. En opinión de BLOCH, que ha publicado recientemente un caso de marcha lenta (tres años), debe sospecharse el mieloma múltiple en todo caso de albumosuria con caquexia, especialmente cuando existan dolores u otros síntomas que no pertenezcan al cuadro de la nefritis o faltan los signos de esta enfermedad. Un medio auxiliar de gran

(1) Doctor A. CACCINI: «Linfomatosi sistematica del midollo delle ossa con trapiantazione al fegato ed ai reni.—Contributo allo studio dell' albumosuria o propeptonuria.» (Clinica med. di Roma, en *Il Policlinico*, Suplemento, 1901.)

importancia, según HIRSCHFELD, es el radio-diagnóstico, apareciendo manchas claras en el esqueleto (1).

En un caso de mieloma con metástasis múltiples observado por FROBOESE, la autopsia demostró que el tumor, originario de la medula ósea del esternón, había invadido el fémur, las costillas, las vértebras. Se observaban metástasis calcáreas en riñones, pulmones y miometrio, determinadas, según la interpretación del autor, por una deficiente eliminación del calcio por parte del parénquima renal, en coincidencia con el exceso de destrucción de la trama ósea.

El examen *hematológico* no revela caracteres peculiares (estado subleucémico, a veces resueltamente leucémico).

El *tratamiento* es puramente sintomático (aliviar los dolores).

Es difícil precisar una diferencia entre *mieloma* y *mielocitoma*. Probablemente se emplean estas palabras por diversos autores con el mismo significado. LECÈNE ha publicado en 1919 (2) un caso de mielocitoma maligno de la órbita en una mujer de cincuenta y cinco años; extirpación; cinco meses más tarde fractura espontánea del fémur; tumor maligno del mismo tipo. Sangre normal (?). MORAX, en el mismo periódico, publica también un caso de mielocitosis (*sic*) orbitaria y craneana; pero, en realidad, parece tratarse de un sarcoma típico a juzgar por la descripción clínica e histológica (3).

Un caso reciente, estudiado por CAULIERI (4), parece haber sido determinado por un régimen de abstinencia y de alimentación extremadamente deficiente y perjudicial (ingestión de vinagre, de pólvora de cartuchos, de infusiones de tabaco, etc.), y por un exceso de trabajo físico. Esta etiología posible (naturalmente este caso único merece comprobación) acercaría

(1) BLOCH: «Ein Beitrag zur Klinik und Diagnose des multiplen Myeloms.» (*Folia Haematologica*, XXVI, 1920, 2, pág. 119.)

(2) P. LECÈNE: «Un cas de myélocytome malin de l'orbite» (con 2 fig.). (*Annales d'ocultisque*, París, t. CLVI, núm. 5, mayo 1919.)

(3) V. MORAX: «Myélocytose orbitaire et cranéenne» (con 4 fig.). (*Annales d'ocultisque*, París, t. CLVI, núm. 5, mayo 1919.)

(4) *Il Policlinico*, sez. med., Roma, núm. 5, mayo 1921.

quizá la enfermedad de KAHLER a las avitaminosis o, cuando menos, al grupo de las hemodistrofias con avitaminosis (BARLOW, escorbuto; raquitismo, osteomalacia).

Pueden darse casos de «embolias» y «metástasis» de tejido mie-loide en órganos lejanos, sin que se trate de metaplasias locales, sino de probable migración de verdaderos territorios mieloides (1).

---

(1) Véase un caso (en un conejo albino) en Dr. G. BILANCIONE: «Di un reperto di midollo osseo in un polmone di coniglio.» (*Lo sperimentale*, año LX, núm. IV, agosto 1906.)—Véase LUBARSCH: «Zur Lehre von der Parenchymzellenembolie.» (*Fortschritte der Medicin*, Bd. XI, 1893.)

## CAPÍTULO VIII

### Neoplasias de los órganos hematopoyéticos.

Para cuanto se refiere a la *etiología* de las neoplasias, propiamente dichas, nada puede añadirse a las nociones generales que atañen a la etiología de los tumores, y que no hemos de reproducir aquí. Conviene insistir a este propósito en la gran semejanza que existe entre las lesiones neoplastiformes y aún las mismas leucosis por un lado, y las neoplasias por otro (en particular sarcomatosas).

#### a) *Neoplasias de los órganos linfoides.*

*Sarcomas.*—Mucho más raros que los linfosarcomas, los sarcomas verdaderos y primitivos de los ganglios linfáticos producen casi siempre metástasis sanguíneas en el parénquima de órganos cercanos (pulmón, pleura, si se trata de ganglios axilares o claviculares, etc.); trátase generalmente de sarcomas de pequeñas células redondas, de una marcha intensamente maligna.

*Endoteliomas.*—(Véase «enfermedad de GAUCHER» para el endotelioma del bazo, página 514.) En los ganglios linfáticos se encuentra a veces un *linfoangioendotelioma* procedente del endotelio de los vasos y lagunas linfáticas.

*Enfermedad de MIKULICZ.*—Hemos hablado brevemente de este proceso a propósito de las hemodistrofias. Pero en reali-

dad la mayor parte de los observadores lo consideran como una lesión neoplastiforme.

*Metástasis carcinomatosas.*—Son, como es sabido, en extremo frecuentes, más aún, constantes, las infiltraciones de los ganglios regionales en los *carcinomas*, cualquiera que sea la localización primitiva del tumor. Las metástasis se desarrollan en el tejido subcapsular e invaden secundariamente el parénquima del ganglio linfático.

#### b) *Neoplasias de la medula ósea.*

Dejando aparte todos los procesos metastásicos secundarios (*fibromas, encondromas, angiosarcomas*, etc.) que pueden invadir los canales medulares, existen verdaderos *sarcomas mielógenos* que comienzan en los elementos conectivales de la medula (estroma), infiltran rápidamente el hueso, lo corroen, forman masas tumorales, a veces de dimensiones considerables, en parte revestidas de cápsula ósea neoformada, en parte sobresaliendo de las soluciones de continuidad del hueso, con invasión del periostio y de los tejidos periostales. Desde el punto de vista *histológico* se trata, bien de *sarcomas de pequeñas células redondas*, muy malignos, bien de *sarcomas de células fusiformes* (menos frecuentes), bien de *sarcomas con células gigantes*; finalmente, puede haber formas mixtas de *osteosarcomas, mixosarcomas, angiosarcomas*, etc.

*Clinicamente*, se trata de formas rápidas y malignas con fracturas óseas, grandes neuralgias por compresión nerviosa, hemorragias por erosión de las paredes vasculares, émbolos, metástasis (pulmón), caquexia precoz y muerte.

Con el nombre de *mieloplaxoma* o *mielosarcoma de mieloplaxias*, se conoce un proceso neoplástico propio principalmente de la epífisis de los huesos largos, que no produce metástasis, y que por lo general se cura con una intervención quirúrgica precoz. Está constituido por un estroma conectivo

muy acentuado y elementos celulares polinucleados, con gran número de núcleos (entre 5 y 50 o más), del tipo de las mieloplaxias, y además otros elementos medulares, vasos, etc.

MENÉTRIER describe con el nombre de *mielocitoma* un proceso neoplástico de la medula diafisaria de los huesos largos, que corroe rápidamente el hueso, invade periostio y tejidos, constituye masas grisáceas encefaloides, y se halla formado histológicamente por un estroma conectivo adenoideo con gran cantidad de células del tipo de los mielocitos neutrófilos o de los promielocitos y mieloblastos. Probablemente se trata de un proceso intermediario entre las mielosis metaplásticas (véase cap. VI) y las neoplasias propiamente dichas.

Existen, por fin, *endoteliomas* y *periteliomas*.

El *diagnóstico diferencial* no es fácil, exceptuados los casos de lesiones sarcomatosas malignas que se manifiestan con síntomas particularmente graves. En los tumores de la diáfisis podemos, sin embargo, con relativa facilidad, apelar a la biopsia y afianzar el diagnóstico con el análisis histológico.

*Terapéutica* esencialmente quirúrgica, si se llega a tiempo. En otros casos, inténtense todos los medios propuestos para el tratamiento de los tumores malignos en general.

## PARTE TERCERA

### PARÁSITOS DE LA SANGRE Y DE LOS ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS

Los estados *septicémicos* son, en realidad, procesos parasitarios en que los agentes patógenos (bacterias) invaden la sangre visceral y periférica. Las *bacteriemias* que acompañan a la mayor parte de las enfermedades infecciosas, son igualmente estados parasitarios. Entre los *protozoos* viven en la sangre los *tripanosomas*, productores de la enfermedad del sueño (*Trypanosoma gambiense*), que además atraviesan fases importantes de su desarrollo en los ganglios linfáticos. La *Leishmania infantum* y la *Leishmania donovani*, que determinan respectivamente el Kala-azar infantil y el Kala-azar indiano, se localizan de preferencia en el endotelio de las lagunas esplénicas. Los parásitos del *paludismo* se desarrollan en el interior de los hematíes. Entre los *metazoos* recordemos las *Filarias*, cuyos embriones viven en la sangre circulante; la *Bilharzia* o *Schistosomum haematobium*, etc.

#### a) *Enfermedad del sueño (Trypanosomiasis humana).*

La enfermedad del sueño es una endemia grave, que azota a las poblaciones indígenas del continente africano (desde el Sudán, la Senegambia, el Níger, por la costa occidental, el Congo, hasta la Rhodesia). Ataca también a los blancos. Preocupa hondamente a las nacio-

nes colonizadoras. Es producida por un protozoo patógeno (*Trypanosoma gambiense*, descubierto en 1902 por CASTELLANI y DUTTON), transmitido por la picadura de moscas peculiares del continente africano, del género *Glossina* (sobre todo *Glossina palpalis*). El síndrome clínico se desenvuelve por lo general en un período de algunos meses, a veces un año; en algunos casos agudos termina más rápidamente. Después de un período febril sobrevienen infartos múltiples de los ganglios linfáticos, a veces muy voluminosos; anemia, astenia profunda, parestesias, síntomas a cargo del sistema nervioso, soñolencia, caquexia. El protozoo patógeno se encuentra en el plasma de la sangre, en los ganglios linfáticos, en el líquido cefalorraquídeo.

La anemia puede alcanzar grados avanzadísimos, y el número de glóbulos rojos bajar a dos millones por milímetro cúbico (personalmente hemos observado un caso de un muchacho de quince años, de Río Benito, con 1.237.200 hematies por milímetro cúbico; en el espacio de un mes había perdido tres millones de hematies por milímetro cúbico). Hay casos, sin embargo, en que la hipoglobulia es apenas apreciable (1).

Una fórmula leucocitaria caracterizada por *intensa mononucleosis*, con predominio acentuado de los *linfocitos*, acompañada por *eosinofilia moderada* o acentuada, con *ligera hiperleucocitosis* total, es propia de la enfermedad del sueño.

Hace tiempo (1898), KANTHACK, DURHAM y BRANDFORD, al estudiar los caracteres de la sangre en los animales enfermos de «Nagana» o experimentalmente inoculados con el *Trypanosoma brucei*, llamaron por primera vez la atención sobre una singular disposición que adquieren los glóbulos rojos en las preparaciones directas en fresco, fenómeno que indicaron con el nombre de *autoaglutinación de los hematies*. El mismo fenómeno fué observado en la sangre humana de enfermos de tripanosomiasis, por DUTTON y CHRISTY, y confirmado por MANSON, CASTELLANI y otros. Consiste esencialmente en esto: que los hematies se encuentran agrupados, reunidos y aglo-

(1) Véase: «Informe de la Comisión enviada a las posesiones españolas del Golfo de Guinea, etc.», 1910, Blass, Madrid (edic. del Ministerio de Estado).

merados en masas compactas e irregulares en el preparado, en lugar de hallarse regularmente distribuidos y dispuestos en columnas o pilas, como acontece en la sangre normal.

Este fenómeno ha sido observado repetidamente por nosotros, R. ILLERA, RAMÓN FAÑANÁS, en los animales de experimentación inoculados con *Trypanosoma gambiense*. PATRICK



FIG. 65.

*Trypanosoma gambiense* típico, en la sangre humana.

MANSON afirma que «semejante disposición de los glóbulos rojos es absolutamente característica de la tripanosomiasis, hállese o no el parásito en la sangre». A veces este fenómeno adquiere tal intensidad, que no sólo se aprecia al examen microscópico de preparaciones directas de sangre, sino también con la sencilla inspección macroscópica de las mismas preparaciones, en que la capa de sangre aparece granulosa, con espacios claros intercalados entre las pequeñas masas rojas de los glóbulos aglomerados. No es, sin embargo, absolutamente constante, y no creemos que se deba otorgar a este signo un

valor patognomónico. Semejante disposición de los hematíes puede, en efecto, presentarse, como se ha indicado en su lugar, en algunas otras afecciones (enfermedad de Weil; ictericias, uremia).

**Diagnóstico.**—Los comienzos de la enfermedad son insidiosos. En los europeos, sin embargo, un diagnóstico precoz, confirmado en se-

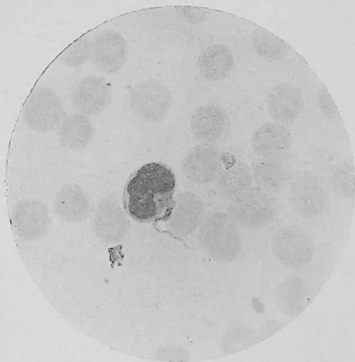


FIG. 66.

Fagocitosis de un trypanosoma por un macrófago.

guida por el examen microbiológico, puede hacerse con mayor facilidad que en los indígenas. Los médicos coloniales no deben olvidar esta máxima: que todo individuo indígena con infartos glandulares linfáticos, de algún relieve, en la región del cuello, acompañados por fiebre o por un síndrome de atonía, apatía y decaimiento general, debe considerarse como muy sospechoso y ser sometido a reiterado examen de la sangre y del jugo glandular, para afianzar el diagnóstico de tripanosomiasis.

DUTTON y TODD recomendaron hace tiempo el examen directo en gota pendiente del líquido obtenido por punción de las glándulas linfáticas. Este método fué empleado por BECK (en la expedición di-

rigida por KOCH al Africa central alemana en 1906) con resultado bastante satisfactorio. Sin embargo, es preferible llevar a cabo la investigación con preparaciones teñidas. La técnica es sencilla. Consiste en introducir, previo lavado de la piel, en el espesor de la pulpa del ganglio, la aguja de la jeringuilla de Pravaz, y obtener por aspiración una pequeña cantidad de jugo glandular. Para ello será menester: 1.º, escoger un ganglio superficial y palpable, que pueda aislarse fácilmente en el tejido subcutáneo entre dos dedos (deben preferirse los ganglios cervicales); 2.º, disponer de una jeringuilla, comprobada previamente, que haga bien el vacío, para que la aspiración sea enérgica, y 3.º, emplear una aguja corta y no excesivamente fina. La coloración de las preparaciones debe hacerse, a ser posible,



FIG. 67.

Diferentes aspectos del *Tr. gambiense* en la sangre de tripanosomíasis.

previa fijación con los vapores de ácido ósmico, por el método de GIEMSA o por un procedimiento similar.

Los tripanosomas se hallan en mayor número y con mayor constancia en la sangre periférica durante el período inicial de la enfermedad, al tiempo de las manifestaciones febriles, que en las fases terminales o cuando los órganos, y en particular el sistema nervioso central, han sido invadidos por los parásitos.

El examen de la sangre proporciona resultados muy apreciables, de gran utilidad en ese periodo, y constituye un medio diagnóstico que de ningún modo debe olvidarse o supeditarse a otros de menos fácil aplicación y de interpretación a veces dudosa.

En cuanto a la técnica del examen hematológico, aconsejaremos siempre el examen directo de preparaciones frescas, entre cubre y portaobjeto, con un sistema óptico de mediano aumento, desde luego, sin necesidad de emplear objetivo de inmersión. Por poca costumbre que se tenga, un aumento de 300 a 400 diámetros permitirá sorprender con claridad los movimientos de los tripanosomas entre los hematias. Buenos servicios prestará, si el que lo emplea sabe

interpretar convenientemente los resultados, el método de ROSS-RUGE, que consiste en extender capas muy espesas de sangre (cuatro o seis gruesas gotas) sobre los portaobjetos y lavarlas, después de la desecación y de la acción del formol al 2 por 100, con abundante agua destilada, para sustraer la hemoglobina. Quedan así en la preparación, adheridos al portaobjetos, los estromas de los hematies reducidos a pálidas sombras, los leucocitos y los parásitos hemáticos. Entonces se procede a la coloración (sencillamente con el azul boratado de MANSON, o con soluciones de azul carbonatado y eosina). Los parásitos, aun cuando se hallen en escaso número en la sangre periférica, así acumulados, se harán fácilmente perceptibles.

En resumen, pueden sucesivamente adoptarse para el diagnóstico microscópico de la tripanosomiasis humana los siguientes procedimientos:

- a) Examen directo, en fresco, de la sangre periférica.
- b) Examen de preparaciones teñidas de la sangre periférica, recogida en gruesas gotas según el método de ROSS-RUGE.
- c) Escarificación de los elementos eruptivos.
- d) Centrifugación de 10 c. c. de sangre diluida en partes iguales con solución al 2 por 100 de citrato sódico, y examen del sedimento obtenido a la tercera o cuarta centrifugación.
- e) Punción de las glándulas infartadas y examen de las preparaciones—frescas o teñidas—del jugo glandular.
- f) Centrifugación de algunos centímetros cúbicos de líquido céfalorraquídeo obtenido por la punción lumbar, y examen de preparaciones del sedimento.
- g) Inoculación de pequeñas cantidades de sangre (2 a 5 c. c.) extraída del enfermo, a un animal receptivo, tal como cobaya, perro o mono. Este último procedimiento es el que resuelve muchas veces la cuestión. Entre los animales receptivos, recomendamos especialmente el perro. La inoculación puede ser subcutánea o intraperitoneal.

En algunos enfermos pueden faltar los tripanosomas, en reiteradas observaciones de la sangre periférica y aun del jugo glandular, durante todos los períodos de la enfermedad, y

sólo encontrarse al examen del líquido cefalorraquídeo. En estos casos suelen presentarse precozmente los síntomas de lesión del sistema nervioso central. Prácticamente, sin embargo, estos casos no disminuyen la proporción de éxitos positivos que se alcanza con el examen de la sangre.

El suerodiagnóstico es prácticamente inaplicable; nuestros conocimientos acerca de la formación de anticuerpos específicos en la tripanosomiasis humana son insuficientes.

Podemos obtener una reacción positiva con antígeno del género *Trypanosoma* por el método de la desviación del complemento, em-



FIG. 68.

*Trypanosoma gambiense* atípico, en la sangre.

pleado el suero de animales tripanosomiásicos. Este suero posee anticuerpos genéricos para todos los tripanosomas patógenos, y el método no sirve, por tanto, para la diferenciación específica de los varios parásitos. Un resultado positivo ha sido obtenido, a veces, con la reacción de los lipoides, empleando como antígeno cualquier extracto de órgano o, en general, emulsiones de lecitina y coles-terina.

b) *Leishmaniosis.*

El *Kala-azar infantil*, *esplenomegalia parasitaria de los niños* o *leishmaniosis infantil* es una enfermedad grave de los niños de pecho y, en general, de los niños de pocos meses a tres o cuatro años de edad (se dan casos en adolescentes), de marcha subaguda, con fiebre persistente irregular, caracterizada por grandes oscilaciones de la temperatura, y muchas veces por accesos febriles repetidos en las veinticuatro horas. En los comienzos se advierten trastornos más o menos acentuados del aparato digestivo, que corresponden, probablemente, a las lesiones que determina el parásito en las paredes de los vasos intestinales y a pequeñas hemorragias capilares; sobreviene una demacración progresiva, acompañada por un color terroso, amarillento, icterico o subictérico de la piel (color de «cera vieja»); se aprecian erupciones máculovesiculosas (pénfigo), manchas hemorrágicas cutáneas, púrpura; con gran frecuencia edemas localizados, a veces anasarca; infartos glandulares linfáticos, por lo general poco acentuados (micropoliadenia); finalmente, un aumento progresivo de volumen del bazo, que alcanza a veces los límites de una esplenomegalia enorme. Es frecuente la ptosis de este órgano. La hipertrofia esplénica sufre, a veces, variaciones y regresiones durante la marcha de la enfermedad. El hígado aparece en algunos casos igualmente aumentado de volumen, aunque en grado mucho menor que el bazo. Las mucosas son pálidas, y con frecuencia se presentan ulceraciones y, en los últimos períodos de la enfermedad, lesiones necróticas (noma) de la boca. En los casos observados en España (Tortosa), esta lesión es muy frecuente; seguramente es debida a una acción específica local del parásito.

El aparato respiratorio revela un estado congestivo; a veces se presentan fenómenos inflamatorios terminales.

En la sangre se aprecian alteraciones de gran relieve. La

hemoglobina disminuye (50 por 100). El número de glóbulos rojos varía considerablemente; en raros casos desciende a un millón y aun a menos; por lo general, oscila entre dos y cua-



FIG. 69.

Niño atacado por kala-azar (caso de M. VILA, 1913).

tro millones por milímetro cúbico. Existen alteraciones globulares. La cantidad de leucocitos disminuye casi siempre (leucopenia), a veces hasta cifras sumamente bajas. La fórmula leucocitaria hállase caracterizada por intensa mononucleosis, y particularmente por aumento considerable de los linfocitos.

El diagnóstico de esta enfermedad no es fácil. La infección palúdica crónica, la anemia esplénica infantil de VON JAKSCH, las lesiones sifilíticas de los parénquimas esplénico y hepáti-



FIG. 70.

Fase avanzada, caquéctica, de un caso de kala-azar infantil.  
(Clínica del prof. JEMMA, Palermo (Dr. GARCÍA DEL DIESTRO.)

co, dan lugar a síntomas comunes con el kala-azar en el niño, y pueden determinar un síndrome muy parecido. El tumor del bazo en el paludismo crónico alcanza, a veces, dimensiones enormes en los niños y se acompaña, además, de un color terroso, que sólo con larga práctica o con refinada percepción clínica se distingue del tinte céreo del kala-azar. Añádase a todo esto que el kala-azar infantil existe en muchas comar-

cas palúdicas. A pesar de todo, con detenido estudio de los casos, se logra apreciar las diferencias y sentar el diagnóstico. Éste debe ser afianzado siempre por la investigación microbiológica. Con el examen microscópico de la sangre periférica, sólo en casos excepcionales se descubren los parásitos productores del kala-azar infantil. Las leishmanias, en efecto, se localizan precozmente en las células endoteliales de los capilares viscerales y en los parénquimas; y aun cuando penetran seguramente en el torrente circulatorio (ya sea en el plasma o ya en el interior de los hematies), su hallazgo en la sangre es casual. Deben investigarse, pues, en los órganos que de preferencia invaden, a saber: bazo, hígado y medula ósea. Prácticamente, el procedimiento más aconsejable y que desde luego debemos emplear es el de la punción esplénica y del examen de preparaciones microscópicas de la pulpa del bazo. La punción esplénica es inofensiva si se practica con las reglas del arte. Determinada con exactitud el área esplénica, procédase a la desinfección cuidadosa de la piel (jabón, alcohol, tintura de yodo); escójase un punto seguro, céntrico, en el área misma, y con una jeringuilla de Pravaz, de cristal, armada de aguja no muy fina, de calibre mediano y punta acuminada, que se hace penetrar rápidamente a través de la piel en el espesor del parénquima, aspirese con cuidado, lentamente, una pequeña cantidad de la pulpa semilíquida del bazo. Al introducir la aguja para la punción, el bazo debe ser sujetado e inmovilizado con la mano izquierda del mismo operador, o por un ayudante, contra la pared abdominal, rechazándole hacia lo alto, y precisamente contra el reborde costal.

Pocas gotas de material esplénico son suficientes para extender *frottis* en cubre o portaobjetos, y, si se quiere, también para proceder a la siembra en tubos previamente preparados con agar-sangre. Los *frottis* de material esplénico se tiñen bien con los procedimientos de GIEMSA o de LEISHMAN. Las microfotografías adjuntas (figs. 70 a 73) proceden de preparaciones

obtenidas de casos españoles de kala-azar (Dr. VILA, Tortosa), estudiados por nosotros desde 1912.

El examen microscópico de estas preparaciones de pulpa esplénica revela casi siempre la presencia de numerosos protozoos (*leishmania*), en su mayoría endocelulares, y sólo en

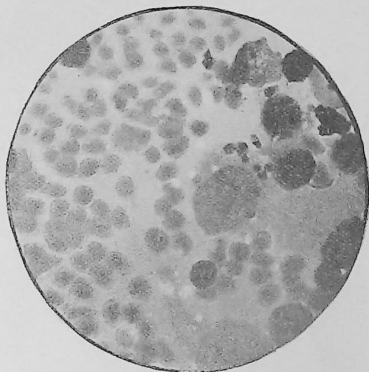


FIG. 71.

Grupo de protozoos parásitos del género *Leishmania* en el citoplasma de una gruesa célula (pulpa del bazo). (Microfotografía original, 1913.)

parte esparcidos en pequeñas agrupaciones en el plasma intercelular. Hállanse contenidas las formas parasitarias casi constantemente en grandes células endoteliales, elementos distribuidos al azar en el *frottis* de la pulpa esplénica, aunque a veces reunidos en pequeñas agrupaciones y procedentes del endotelio que tapiza las lagunas sanguíneas del bazo. Se aprecian al propio tiempo algunos parásitos en el interior de los macrófagos, de gruesos monocitos y de células propias de tejido citógeno esplénico que podemos identificar con

las células clasmatocitoides perivasculares o con los monocitos (histiocitos) que algunos autores, sin que existan para ello razones morfológicas apreciables, designan todavía con el nombre de «esplenocitos».

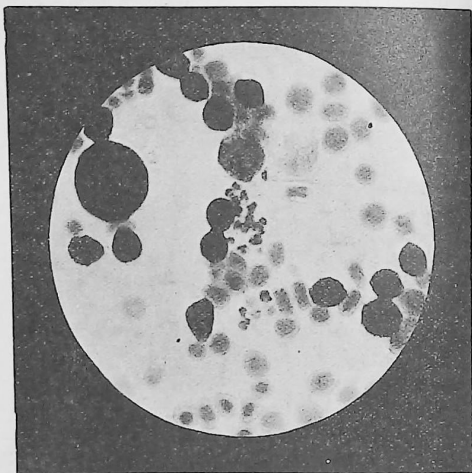


FIG. 72.

Grupo de *Leishmanias* en una preparación de pulpa esplénica (punción del bazo) en un caso de kala-azar infantil. (Observación personal.)

Recorriendo los campos microscópicos se encuentran con frecuencia grupos de 5 a 20, a veces 30 y más parásitos en el citoplasma de las células antes indicadas. Cuando el número de los parásitos endocelulares alcanza o supera estas cifras, el citoplasma de las células parasitíferas aparece pálido, deformado, deshecho; el núcleo, desplazado, rechazado hacia la periferia. Estas formas parasitarias endocelulares ofrecen todas

aspecto discoideal u ovalado, con un diámetro medio de 2 a  $3 \frac{1}{2} \mu$ , con una masa nuclear excéntrica bastante voluminosa y un recio bastoncito de cromatina extranuclear, más o menos alejado del núcleo y dispuesto en un punto cualquiera del escaso citoplasma del protozoo (véase fig. 71). Muchas veces este cuerpo cromático extranuclear aparece como un corpúsculo esferoidal o ligeramente fusiforme en el borde mismo del citoplasma; a veces, en cambio, hállase colocado transversalmente al eje longitudinal del parásito, entre el borde protoplásmico y la masa nuclear propiamente dicha. Siempre reacciona con una intensa impregnación a los colores electivos de la cromatina.

Las formas extracelulares o libres entremezcladas con los materiales propios de la pulpa esplénica (hematíes, desechos de hematíes en diferentes fases degenerativas o de desintegración, linfocitos, escasos leucocitos polinucleares, monocitos y gruesos elementos del tejido citógeno esplénico, células endoteliales, etc.), aparecen casi siempre más alargadas, francamente ovoideas, algunas de ellas puntiagudas, quizá de dimensiones mayores que las endocelulares (3 a  $4 \frac{1}{2} \mu$  de longitud).

Estas formas presentan igualmente las dos masas cromáticas antes descritas, a saber: una masa nuclear propiamente dicha, homóloga del tronúcleo de los tripanosomas, y un bastoncito cromático extranuclear, que debemos considerar como homólogo del kintonúcleo o blefaroplasto de los tripanosomas.

No se dan formas flageladas en el parénquima esplénico. En cambio, es posible que existan en la sangre del bazo, como en la sangre circulante del organismo parasitario, formas endoglobulares de *Leishmania*. Es ésta una cuestión muy debatida. El paso a través de la circulación (ya hemática, ya linfática), antes de que penetren los parásitos en las células endoteliales de los vasos y en los parénquimas, se verifica sencillamente por multiplicación y migración de formas libres, o bien por medio de una fase endoglobular en los hematíes.

Recientes observaciones inclinan el ánimo a aceptar esta última opinión.

Muchas veces se aprecia claramente la degeneración y destrucción del citoplasma de las grandes células invadidas por

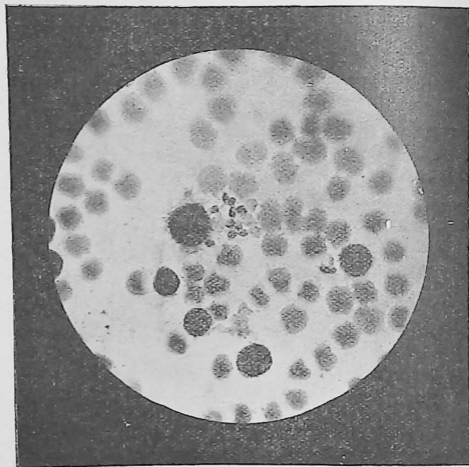


FIG. 73.

Grupo de *Leishmanias* en una preparación microscópica de pulpa esplénica (punción del bazo) en un caso de kala-azar infantil. (Observación personal.)

la leishmania, que aparecen disgregadas, reducidas a pálida sombra alrededor de restos nucleares, en cuya proximidad se hallan siempre muy numerosos parásitos.

En el hígado y en la medula ósea se observa análoga distribución de las formas parasitarias. A veces, las leishmanias abundan extraordinariamente en la medula ósea. El examen histopatológico de estos órganos demuestra, además, que to-

dos los endotelios vasculares, las paredes de los capilares en particular, están repletos de parásitos. Esta localización alcanza, por demás, en grado más o menos intenso, a todos los territorios orgánicos; es natural que en los órganos más vascularizados (hígado, bazo) y en el órgano hematopoyético por

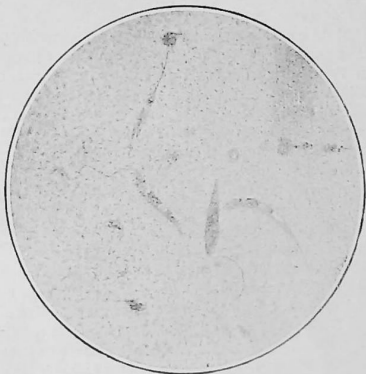


FIG. 74.

Formas flageladas de parásitos del género *Leishmania* (Kala-azar infantil) en cultivos. (Observación personal.)

excelencia (medula ósea), el acúmulo de formas parasitarias sea mayor.

Con el material esplénico extraído ya de un niño enfermo, ya de un animal inoculado (perro), pueden obtenerse, como se ha dicho, cultivos de *Leishmania infantum*. El parásito prolifera particularmente en el agua de condensación, mezclada con hemoglobina y restos de hematíes, de los tubos al agar-sangre, y presentan la forma típica flagelada (véase fig. 74). Por lo general, a los cuatro días (temperatura de 22° a 24°); a partir de la siembra se aprecian ya con el examen directo numerosas formas del tipo *leptomonas*, en su mayoría

muy ágiles y aisladas, algunas aglutinadas o reunidas en agrupaciones; todas ellas dotadas de largo flagelo único. Pueden obtenerse con pases sucesivos muchas generaciones de *Leishmania* en el terreno artificial. Si el tubo de cultivo se infecta con bacterias, la raza se pierde. Los flagelados de la *Leishmania* tienen dimensiones variables entre 4 y 10  $\mu$  de largo; 2 a 3  $\mu$  de ancho. Se aprecian a veces formas de desarrollo muy pequeñas (1 a 2  $\mu$ ), y en los cultivos viejos, formas degeneradas.

El animal de elección para las inoculaciones experimentales es el perro. Los perros padecen, si bien en proporción poco elevada (1 a 6 por 100) una leishmaniosis espontánea, enzootica, que casi siempre coincide con las zonas de endemia del kala-azar infantil. Seguramente el perro ejerce un papel importantísimo en la etiología de esta enfermedad.

Por ahora los datos que poseemos (en particular por las investigaciones de BASILE, en Sicilia) permiten creer que el parásito se transmite de perro a perro por medio de las pulgas propias de la raza canina; y del perro a la especie humana (niños), igualmente por medio de pulgas, sobre todo de la especie *Pulex serraticeps* y otras que en muchas ocasiones atacan al hombre.

En el intestino de algunos ejemplares de la misma pulga común del hombre (*Pulex irritans*), recogidos sobre el cuerpo de niños enfermos de kala-azar, se han encontrado formas de desarrollo atribuidas a la leishmania. Sin embargo, el estudio y la resolución de este interesantísimo problema de etiología hállase en extremo dificultado por la presencia de flagelados parásitos espontáneos del tubo digestivo de las pulgas en general. Una *Crithidia* (PORTER, 1911) existe con frecuencia en la cavidad intestinal de *Pulex irritans* y de otras especies (*Xenopsylla cleopatrae*, pulgas de ratas y ratones, etc.); en las pulgas del género *Ctenophthalmus* (*C. agyrtus*) se observan, a veces, verdaderos *Herpetomonas*. WENYON, SANGIORGI y otros han encontrado formas diversas de pequeños flagelados en casi todas las especies de pulgas capaces de atacar al hombre y a los animales domésticos. En tales circunstancias resulta en extremo difícil descartar los posibles errores de interpretación y alcanzar la demostración experimental de la transmisión de la *Leishmania* por las pulgas, puesto que la *Leishmania* adquiere, como se ha dicho, aspecto y estructura de flagelado muy parecido a las *Crithidia*. GABBI y otros niegan la identidad entre la leishmaniosis canina y la infantil, a pesar de la semejanza de las lesiones histopatológicas y localizaciones del parásito. En resumen, la epidemiología del kala-azar infantil constituye un problema merecedor de atento estudio y diligentes

investigaciones, y de gran interés en España, donde la enfermedad es endémica y mucho más frecuente de lo que se cree, sobre todo en el litoral de Levante (Cataluña, Valencia, Murcia) y el Mediodía (Granada, Málaga), aunque hemos visto casos autóctonos en Madrid (publicados por GARCÍA DEL DIESTRO, GONZÁLEZ BARRIO, F. IRUEGAS, BRAVO FRIAS, etc).

La existencia de esta enfermedad infantil en España ha sido demostrada en el verano de 1912 por nuestras pesquisas y las de MANUEL VILÁ, primeramente, en los alrededores de Tortosa; sucesivamente, por ALOMAR y SAYÉ, en Barcelona; por FRIAS, en las cercanías de Reus, y por FERNÁNDEZ MARTÍNEZ y CAMACHO, en las provincias de Granada y Almería (1); luego, por GÓMEZ FERRER y AGUILAR, en Valencia, etc. Puede afirmarse que se halla extendida por todo el litoral, desde Cataluña hasta Cádiz, y no tardarán en conocerse los datos relativos a la difusión de la enfermedad en el resto de la costa de Levante y del Mediodía. Conviene, por tanto, dedicar gran atención al estudio de este proceso morboso y de su agente patógeno.

### c) Paludismo.

La infección palúdica es producida por protozoos parásitos, que se desarrollan en la sangre a costa de la hemoglobina de los glóbulos rojos, y se transmiten al hombre por medio de la picadura de peculiares mosquitos (Anofelinos).

La terciana sencilla, o terciana benigna (terciana primaveral de los autores italianos), se debe a un parásito del género

---

(1) Véase G. PITTALUGA: «El kala-azar infantil (esplenomegalía parasitaria de los niños) en la costa de Levante de España.» (*Rev. Clin. de Madrid*, 1 octubre 1912) —G. PITTALUGA, J. GARCÍA DEL DIESTRO y MANUEL VILÁ: «Estudios sobre el kala-azar infantil y la *Leishmania infantum* en España.» (*Boletín del Instituto Nacional de Higiene de Alfonso XIII*, 31 diciembre 1913).—J. GARCÍA DEL DIESTRO: «Algunas consideraciones prácticas sobre el kala-azar infantil.» (*Rev. Clin. de Madrid*, octubre 1912 a enero 1913).—FIDEL FERNÁNDEZ MARTÍNEZ y FRANCISCO CAMACHO: «El kala-azar infantil en la provincia de Granada.» (*La Actualidad Médica*, Granada, 1913; *Gaceta Médica Catalana*, agosto, 1913, etc.)

*Plasmodium*: *Plasmodium vivax*, GRASSI y FELETTI, 1890. Las fiebres cuartanas se deben a una segunda especie del género *Plasmodium*: *Plasmodium malariae*, LAVERAN, 1881. Las fiebres malignas, ya tercianas, ya cotidianas, que los autores italianos llaman fiebres estío-otoñales, y comprenden las perniciosas y las fiebres tropicales (*Tropen-Fiebers*, de KOCH), son producidas por un parásito del género *Laverania* (*Laverania malariae*), que muchos autores incluyen, sin embargo, en el mismo género *Plasmodium* y designan con el nombre de *Plasmodium falciparum* WELCH, 1897; *P. praecox* o *P. immaculatum* GRASSI y FELETTI, 1890.

A. *Plasmodium vivax*.—Si se examina con buenas reglas de técnica la sangre de un enfermo de tercianas, no tratado todavía con sales de quinina, al segundo o tercer acceso febril, esto es, en pleno desenvolvimiento del proceso infeccioso, se encuentran seguramente (aunque en número variable) los *monontes* endoglobulares del parásito. Estos aparecen, cuando se hallan en los comienzos de su desarrollo, como pequeños cuerpos hialinos, discoidales o anulares, sin pigmento, móviles y a veces dotados de diminutas expansiones pseudopódicas que les hacen adquirir aspecto amiboide. Son éstas las formas jóvenes, difíciles de apreciar con el examen directo en fresco, sin objetivos de gran aumento y resolución (inmersión homogénea). En preparaciones teñidas con los procedimientos apropiados (método de ROMANOWSKI y sus derivados), estas pequeñas formas endoglobulares jóvenes aparecen como cuerpos citoplásmicos discoidales o anulares, azulados, con un gránulo cromático bastante voluminoso, teñido, más o menos intensamente, de color morado o purpurino y rodeado de un halo incoloro.

Estas formas endoglobulares crecen y se desarrollan en los glóbulos rojos, y en periodos más avanzados (ocho, diez horas más tarde) adquieren aspecto variado por la emisión de expansiones pseudopódicas, y ocupan ya la tercera parte o más del estroma del hematíe.

En este periodo, la pigmentación es ya evidente. En efecto: el parásito de la terciana (*Pl. vivax*) se distingue por la rápida y precoz transformación de la hemoglobina en pigmento melánico (hemozoina). Al principio, las granulaciones de pigmento son escasas y finísimas, apenas perceptibles, reunidas, por lo general, en puntos periféricos del citoplasma (y en los pseudópodos). Pronto se acumulan en gran cantidad y se hacen más visibles.

Finalmente, de las veinte a las veinticinco horas de desarrollo, los parásitos aparecen como gruesos cuerpos de dimensiones considerables, a veces mayores ya que las del glóbulo rojo parasitario; por lo general, como las dos terceras partes del glóbulo, de forma irregular, con largas expansiones y contornos variabilísimos. En las preparaciones directas en fresco, los gránulos de pigmento destacan claramente sobre el fondo transparente, hialino, del citoplasma, y éste, a su vez, resalta sobre el tono amarillento del borde del estroma del hematíe, a pesar de la decoloración intensa que éste sufre; los gránulos del pigmento se hallan muchas veces animados por vivísimos movimientos y como arrastrados y trasladados por corrientes protoplasmáticas. En las preparaciones teñidas se ve la masa citoplásmica, con sus expansiones y pseudópodos, teñida en azul pálido, con una fina estructura alveolar, y el cuerpo cromático, de dimensiones bastante considerables, por lo general excéntrico, situado en la periferia o en un punto cualquiera del citoplasma del mononte. En esta fase de desarrollo, la cromatina nuclear aparece siempre menos compacta, menos densa y, por ende, menos intensamente impregnada por el colorante, en comparación con el cuerpo cromático nuclear o cariosoma de las formas jóvenes.

Los grandes monontes endoglobulares o *trofozoitos* adultos del *Pl. vivax* se distinguen por sus expansiones pseudopódicas, por la manera como invaden el glóbulo rojo, por las alteraciones que en éste inducen, por los caracteres del pigmento (hemozoina). El pigmento melánico formado por los

parásitos del paludismo, en general, es un producto de desintegración de la molécula del cromoproteido de la sangre (hemoglobina), debido a un verdadero proceso de digestión. Por la acción de sus enzimas proteolíticos, el parásito desdobra la hemoglobina en materiales proteicos y grupo prostético o cromógeno; aprovecha luego los materiales proteicos (albuminoides) para su alimentación por medio de sucesivas desintegraciones proteolíticas, y desecha como material excrementicio el grupo prostético, que se acumula bajo la forma de granulaciones pigmentarias, muy semejantes en su constitución química a la hematina ( $C_{52}H_{52}N_4FeO_4$ ), cuerpo químico que precisamente se obtiene, aun artificialmente, por procesos de digestión de la oxihemoglobina. Aunque recientemente este proceso de formación del pigmento melánico o *hemozoina* por la acción digestiva del parásito ha sido sometido a revisión e interpretado con arreglo a un concepto químico más complejo (la melanina o hemozoina sería un cuerpo del grupo de las anilinas, producto de la fase catabólica del metabolismo parasitario), de todos modos, los materiales aprovechados por el parásito para su producción son siempre los mismos, y consisten esencialmente en la hemoglobina del estroma globular. Ahora bien: estas granulaciones cristalinas, pardo-rojizas, de pigmento melánico, difieren por sus dimensiones y aspecto en los diversos parásitos de la infección palúdica: el *Pl. vivax* da lugar a granulaciones finas y pálidas (pardo-amarillentas).

El glóbulo rojo invadido por el *Pl. vivax* se ensancha y aparece como hinchado, de un diámetro considerablemente mayor que los glóbulos normales, y muy pálido, decolorado. Finalmente, en el estroma del mismo glóbulo aparecen especiales granulaciones, que se ponen de relieve con los procedimientos de coloración fundados en la reacción de ROMANOWSKI y que se indican con el nombre de «granulaciones de SCHÜFFNER». Son características del *Pl. vivax*: se aprecian casi siempre en los hematies que contienen gruesos monontes

adultos; teñidas en rojo, como si fueran restos de materiales cromáticos, permanece dudoso su origen, que ha sido atribuido ya al parásito, ya al hematíe parasitifero.

El desarrollo de las formas endoglobulares del parásito

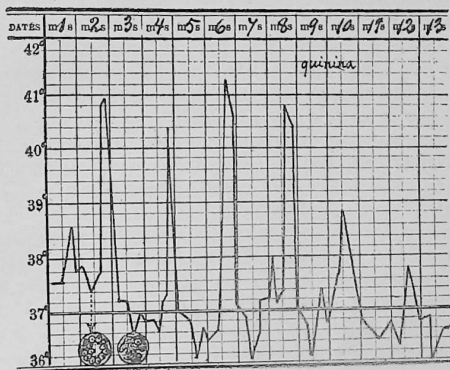


FIG. 75.

Curva térmica de una terciana en correspondencia con la evolución esquizogónica del parásito en la sangre.

coincide con el período de apirexia del ataque de terciana; esto es, con la intermitencia del acceso febril.

Los monontes han alcanzado así, como se ha dicho, dimensiones considerables; aparecen globulosos, esferoidales, menos irregulares en sus contornos que las formas de crecimiento, con abundantes granulaciones de pigmento y dotados de movimiento menos acentuado. En estos momentos (de las treinta y cinco a las cuarenta horas de desarrollo) empiezan los fenómenos de división nuclear que conducen a la esquizogonia. La masa cromática del mononte adulto se divide con

un proceso de mitosis incompleta, primero en dos, luego en cuatro, y así sucesivamente en ocho, doce o diez y seis y a veces hasta veinticuatro pequeños cuerpos cromáticos, que se disponen con cierta regularidad hacia la periferia (a veces se distribuyen desordenadamente en el citoplasma) y conducen a una correspondiente fragmentación o segmentación del parásito dentro de los restos degenerados del estroma del hematíe (figura *esquizogónica*). Se forma así, a las cuarenta y ocho horas aproximadamente, un número variable de *merozoitos* (en término medio 14 ó 16), que, separados ya los unos de los otros como pequeños seres independientes, caen libres en el plasma al deshacerse los residuos del glóbulo rojo parasitario, destruido durante el proceso de crecimiento y de segmentación de los esquizontes. Con los merozoitos caen en el plasma pequeñas masas residuales del parásito, que contienen la totalidad del pigmento melánico (hemozoina) formado durante el desarrollo endoglobular.

El *Pl. vivax* produce, como se ha dicho, de 12 a 20 ó 24 merozoitos. Estas cifras extremas son raras. Casi siempre, el número de merozoitos varía entre 14 y 16 ó 18. Los merozoitos, libres en el plasma de la sangre, aparecen como pequeños cuerpos móviles, ovoideos, a veces puntiagudos en uno de los extremos, de  $1\frac{1}{2}$  a  $2\mu$  de largo por  $1\mu$  de ancho; algunos autores creen haber observado un flagelo polar; poseen un citoplasma denso y un núcleo, constituido por un grueso cariosoma, que se tiñe intensamente con los colorantes de la cromatina, rodeado por delgado borde de materiales acromáticos.

No es difícil observar las figuras esquizogónicas en la sangre periférica de los enfermos de terciana (*Pl. vivax*). Veremos más adelante que en otros tipos de infección palúdica (fiebres estio-otoñales, cotidianas, perniciosas) el proceso de segmentación se verifica casi exclusivamente en la sangre visceral.

Cuando, al terminar la esquizogonia, los hematíes parasitarios se disgregan y deshacen, viértense en el plasma todos los detritus de la destrucción globular, las masas residuales de

los parásitos, las sustancias tóxicas por ellos elaboradas y los acúmulos de pigmento melánico; entonces se advierten los fenómenos preliminares del ataque febril, sobreviene el escalofrío y comienza el nuevo período o nuevo acceso tercianario (véase fig. 75). En este momento, los leucocitos ejercen una intensa acción fagocitaria para eliminar en lo posible todos esos restos; en los endotelios de los vasos se acumulan masas de pigmento, y la mayor parte de los materiales tóxicos y de los detritus es acarreada hacia el bazo y el hígado.

Los merozoitos, libres en el plasma, penetran entonces en los hematíes sanos y empiezan un nuevo ciclo esquizogónico. Naturalmente, el número de hematíes invadidos en el nuevo ataque es quince o veinte veces mayor que el de los glóbulos destruidos durante el desarrollo de la generación anterior de parásitos.

Dos merozoitos (y en casos excepcionales más de dos) pueden penetrar en el estroma de un solo glóbulo rojo. Esto acontece, por lo general, en las infecciones muy avanzadas, cuando la proliferación de los parásitos es intensa y la destrucción globular acentuada. Con mayor frecuencia, el desarrollo de dos o más merozoitos en un solo hematíe se observa en las infecciones estío-otoñales (*Laverania malariae*). En el *Pl. vivax* este fenómeno es rarísimo.

Las sucesivas generaciones de merozoitos que se producen durante los periodos febriles dan lugar, normalmente, a nuevos monontes y esquizontes endoglobulares. Sin embargo, cuando la infección perdura desde algún tiempo, al cabo de un cierto número de generaciones esquizogónicas se desarrollan contemporáneamente con los comunes esquizontes otras formas parasitarias endoglobulares que no conducen a la esquizogonia.

Al principio de su evolución en el glóbulo rojo se distinguen difícilmente estas formas de los trofozoitos en general; luego adquieren caracteres propios; no presentan expansiones pseudopódicas, ni aspecto amiboide; conservan una forma

esferoidal; algunos, dotados de citoplasma claro, alveolar, ostentan una masa nuclear constituida de cromatina compacta, densa, extendida casi siempre como una banda a través del cuerpo parasitario; otros, con citoplasma granuloso más obscuro, muy pigmentado, poseen una cromatina menos compacta, un núcleo vesiculoso.

Trátase de *formas sexuadas (gamontes)*: en el primer caso, de *microgametocitos*; en el segundo caso, de *macrogametocitos*, cuerpos estériles en la sangre humana, destinados a transformarse y a determinar una reproducción *esporogónica* en el huésped invertebrado (mosquitos). Los gametocitos del *Pl. vivax*, como se ha dicho, se forman tardíamente; su hallazgo en la sangre periférica es frecuente sólo en las antiguas infecciones persistentes, irregularmente tratadas con quinina. Dotados de cierta resistencia a la acción específica de la quinina, los gametocitos permanecen en gran parte ocultos en los órganos internos, en la sangre visceral, sobre todo en el bazo y en la medula ósea. En circunstancias especiales pueden los gametocitos multiplicarse en el mismo organismo humano, por partenogonia o esquizogonia regresiva, y dan lugar a nuevos merozoitos (partenozoitos), capaces de invadir los hematíes y de renovar el ciclo esquizogónico y pirógeno.

*B. Plasmodium malariae.*—Esta especie da lugar a la fiebre cuartana, y su desarrollo esquizogónico, en la sangre, cúmplase en un período de setenta y dos horas. Los trofozoitos endoglobulares del *Pl. malariae* son más pequeños que los del *Pl. vivax*; alcanzan en su fase adulta dimensiones mucho menores; no deforman ni ensanchan el hematíe; producen tardíamente el pigmento melánico, mas los gránulos de hemozoina son recios, gruesos, oscuros; nunca se los ve agitados por movimientos rápidos; las corrientes citoplásmicas del parásito son apenas apreciables; la emisión de expansiones pseudopódicas es rara y moderada; las formas amiboides son escasas. Los monontes adultos reducen algo el estroma globular y, sin embargo, no llegan a ocuparlo del todo. A las se-

tenta horas empiezan los fenómenos de división nuclear, que conducen, al cabo de diez a doce horas, a la formación de 6-8 a 12 merozoitos, dispuestos, casi siempre, con regularidad y simetría en forma de roseta alrededor de un resto protoplásmico (masa residual) que encierra la totalidad del pigmento. El número de merozoitos que produce el esquizonte del *Pl. malariae* es, pues, bastante inferior al que forma el esquizonte del *Pl. vivax*; en término medio, la roseta se compone de ocho merozoitos. Estos son de dimensiones algo mayores: 1,75  $\mu$  de diámetro. El ciclo esquizogónico se renueva con la invasión de nuevos hematíes, en setenta y dos horas. La esquizogonia se verifica en la sangre periférica.

Los merozoitos del *Pl. malariae* son poco resistentes; atacados prontamente con medicamentos específicos (sales de quinina), desaparecen las formas endoglobulares, las generaciones esquizogónicas no se renuevan y muchas veces la infección cede y sólo da lugar a pocos accesos febriles. En cambio, cuando el parásito arraiga en el organismo, es dificilísimo el combatirlo. Los gametocitos persisten durante largo tiempo (años), y los ataques se repiten a larga distancia. Los gametocitos se encuentran con gran dificultad en la sangre periférica. Son esferoidales o ligeramente ovoides, algo mayores que los hematíes sanos; macrogametocitos y microgametocitos ofrecen aproximadamente los caracteres ya descritos a propósito del *Pl. vivax*.

C. *Laverania malariae* (*Plasmodium falciparum*, *Pl. praecox*, *Pl. inmaculatum*).—Los parásitos de este género difieren del *Pl. vivax* y del *Pl. malariae* por caracteres morfológicos y biológicos muy importantes: porque forman gametocitos ovoideos, alargados, *semilunares* y no esferoidales; porque no cumplen el ciclo esquizogónico en la sangre periférica, sino en la sangre visceral, en los órganos internos; porque exigen temperaturas elevadas para la reproducción esporogónica en el huésped invertebrado; finalmente, porque producen graves infecciones hipertóxicas, de carácter maligno. Creemos, por estas

razones, que hay motivo fundado para separar estas formas en el género *Laverania*. Ya se ha dicho que algunos autores incluyen esta especie en el género *Plasmodium* con los nombres específicos antes indicados. Nosotros pensamos que las diferencias del germen patógeno establecidas sobre los datos parasitológicos, y que conducen a separar el género *Laverania* del género *Plasmodium*, tienen cumplida comprobación en la clínica, que enseña a separar, dentro del cuadro de la infección palúdica, las graves formas morbosas del paludismo

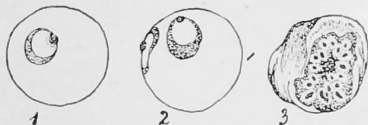


FIG. 76.

Formas endoglobulares del parásito productor de las fiebres palúdicas malignas (estio-otoñoales) y tropicales (*Laverania malariae*): 1 y 2, formas anulares; 3, esquizogonia.

*maligno*, de las comunes tercianas y cuartanas, endémicas y frecuentes en todas las comarcas maláricas de Italia, España, Francia y aun de Alemania e Inglaterra.

Los parásitos del género *Laverania* se desenvuelven en los glóbulos rojos con caracteres peculiares; los monontes jóvenes adquieren un aspecto anular, constituido por un anillo protoplásmico que rodea un espacio vacuolar, y que encierra, en uno de los puntos más delgados del borde citoplásmico, un grueso gránulo cromático. Esta forma es frequentísima en los glóbulos invadidos por *Laverania* («Ringsform», de los alemanes). La pigmentación es relativamente tardía; en las formas anulares es raro observar granulaciones de hemozoina; éstas son finas y pálidas. Los monontes adultos deforman y alteran profundamente los hematies, retraen el estroma y lo reducen de volumen, modificando su color, su aspecto y la

regularidad de sus bordes (glóbulos cobrizos, glóbulos con granulaciones policromatófilas, etc.) (véase fig. 76).

No es difícil hallar dos o más parásitos en un solo hematíe. Las formas esquizogónicas casi nunca se observan en la sangre periférica; la esquizogonia acontece en la sangre visceral (bazo, hígado, etc.) y sobreviene a las treinta y seis, cuarenta y dos, cuarenta y ocho horas; a veces más pronto. Los esquizontes producen un número muy variable de merozoítos; en algunos casos solamente 6-8-10; casi siempre de 15 a 18; muchas veces 20, y aun más, hasta 36. Estos casos son, sin embargo, excepcionales. Los merozoítos son pequeños ( $0,8 \mu$  de diámetro), dispuestos irregularmente en la figura esquizogónica.

Los gametocitos se encuentran a veces en cantidad extraordinaria en la misma sangre periférica; su producción puede provocarse artificialmente, tratando el enfermo con dosis poco elevadas de quinina, y se logra entre el octavo y décimo acceso febril (cuando no se trata de infecciones muy graves y agudas). Los gametocitos se desarrollan, como en las demás especies, en los glóbulos rojos y, desde luego, en la sangre de los órganos internos, particularmente en la médula ósea, y adquieren en su fase terminal aspecto falciforme (de aquí el nombre de *Pl. falciparum*) o de semiluna, o media luna, o cuarto creciente (*corps en croissant* de los franceses); sus dimensiones son, aproximadamente, de 9 a  $12 \mu$  de largo por 4 a  $5 \mu$  de ancho. Los microgametocitos se distinguen de los macrogametocitos por la disposición de la cromatina nuclear y la estructura del citoplasma. La presencia de tales cuerpos semilunares en la sangre de los enfermos permite un diagnóstico seguro de la clase de infección palúdica que éstos padecen; de todos modos, los caracteres de los monontes endoglobulares son casi siempre suficientes para distinguir este parásito de los del género *Plasmodium*, sobre todo si se estudian con algún detenimiento las preparaciones teñidas con los métodos electivos de colaboración de la cromatina.

El ciclo esporogónico se desarrolla en los mosquitos en un periodo de tiempo que varía entre ocho y diez días, y exige una temperatura constante y elevada ( $26^{\circ}$ - $28^{\circ}$ ). En los climas templados o fríos este parásito es raro, y existen grandes regiones palúdicas en que se desconocen del todo las infecciones

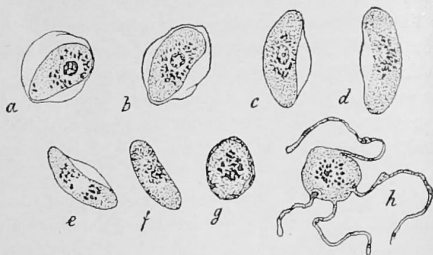


FIG. 77.

Formación y desarrollo de los *cuerpos semilunares* o gametocitos de los parásitos del género *Laverania*.—*a*) y *b*) Desarrollo endoglobular de los gametocitos semilunares.—*c*) Macrogametocito semilunar.—*d*) Microgametocito semilunar.—*e*) y *f*) Diversos aspectos de las «semilunas» («corps en croissant» de los franceses) en la sangre periférica. En *e*) se observa la persistencia de borde del hematoc casi totalmente destruido; en *f*) el gametocito aparece libre en el plasma.—*g*) Microgametocito libre antes de la emisión de los flagelos o microgametos.—*h*) Formación de los microgametos.

producidas por *Laverania*. Esto depende de la imposibilidad de cumplir el ciclo esporogónico en el huésped invertebrado, esto es, en un ser heterotermo cuya temperatura coincide con la temperatura del ambiente exterior.

**Patogenia.**—Debemos considerar ante todo las alteraciones hemáticas, ya de carácter morfológico, ya de carácter bioquímico. Se ha visto que el parásito de la terciana ensancha y decolora los hematíes; en cambio, los parásitos de la infección estio-otoñal deforman y retraen el estroma globular y dan lugar a los llamados glóbulos cobrizos, descritos por MARCHIAFAVA

y *CELLI* (lesiones de eritropicnosis). A veces se determina una fragmentación de los glóbulos parasitíferos y sepáranse del estroma del hematíe porciones del mismo, que contienen el parásito; los restos globulares dan lugar a formas en media luna (*SERGEANT*), a glóbulos vacuolizados, etc. Se ven igualmente formas llamadas de pesario, anillos y otras deformaciones de carácter degenerativo, o bien granulaciones y cuerpos lineares o anulares basófilos en el estroma de los hematíes (*BRUMPT*). Alteraciones de las propiedades físicas (tensión osmótica) de los glóbulos rojos en relación con el plasma por efecto de la desintegración hemoglóbica, dan lugar probablemente a desórdenes en la dinámica hidráulica del sistema circulatorio.

La «melanemia» es la alteración fundamental característica de la sangre palúdica; es más, una melanemia propiamente dicha se determina exclusivamente en la infección palúdica. La «melanina» o «hemozoina» (pigmento melánico) se forma, como se ha dicho, por la destrucción de la hemoglobina, bajo la acción de los fermentos digestivos (enzimas proteolíticos) del parásito del paludismo. Ha habido largas discusiones y controversias durante la segunda mitad del siglo XIX acerca del origen de la melanemia. *VIRCHOW* y *FREICHS* sostuvieron la doctrina del origen esplénico de la melanina (1870-80). *MOSLER* confirmó en parte estas conclusiones. *ARNSTEIN*, en cambio, sostuvo que la melanina o pigmento melánico no tiene su origen en el bazo, sino primitivamente en la sangre periférica, y que, por tanto, la melanosis esplénica y hepática son fenómenos secundarios al proceso primitivo de la infección palúdica hemática. Las conclusiones de *ARNSTEIN* recibieron apoyo considerable por los estudios anatómo-patológicos de *KELSCH* (1880-85), y, finalmente, definitiva comprobación en las pesquisas de *LAVERAN*, *MARCHIAFAVA* y *CELLI*, *BIGNAMI*, etc. En principio, la distribución de las granulaciones y bloques de pigmento melánico en los varios distritos vasculares durante la infección aguda, corresponde a la proporción de parásitos existentes en los diversos territo-

rios vasculares. Esta distribución no es idéntica en todas las formas de infección palúdica, puesto que la esquizogonia no se cumple igualmente en la sangre periférica y en la sangre visceral en todas las formas parasitarias; desde luego, la infección estio-otoñal por parásitos del género *Laverania* ofrece este carácter culminante: un predominio extraordinario de formas esquizogónicas en la sangre de los órganos internos, y de allí la facilidad con que se manifiestan los graves síndromes viscerales (coleriformes, disenteriformes, biliosos, hemoglobinúricos, cerebrales, etc.). Al término de cada una de las generaciones esquizogónicas de parásitos (a las cuarenta y ocho horas en la terciana; a las setenta y dos horas en la cuartana; en períodos variables entre veinticuatro, treinta y seis, cuarenta y ocho horas en la fiebre estio-otoñal) viértense en el plasma sanguíneo cantidades considerables de pigmento melánico, que en gran parte es englobado por los leucocitos (macrófagos, grandes mononucleares y, en parte, polinucleares neutrófilos) y acarreado hacia el bazo; en parte queda encerrado en las células endoteliales de la pared de los capilares, las cuales se hallan dotadas de cierto poder fagocitario, y a veces se cargan de grandes masas de pigmento. A estas cantidades de hemozoina, propiamente dicha, deben añadirse los productos de la desintegración del estroma globular, restos y detritus de los hematies deshechos por la acción parasitaria. El acúmulo del pigmento melánico en las paredes vasculares determina en primer lugar *el escalofrío* del acceso palúdico. El escalofrío es, en efecto, el resultado de un reflejo de los vasomotores, y precisamente de los vasoconstrictores bajo el estímulo de las masas pigmentarias encerradas en los endotelios de los capilares, y, además, de cierto desequilibrio entre los territorios vasculares, viscerales y periféricos. La fase febril del acceso palúdico es debida, probablemente, a la existencia de toxinas o grupos tóxicos pirógenos todavía no bien definidos; es posible que en gran parte estas sustancias pirógenas deban identificarse, en suma, con los materiales de desecho

de las grandes cantidades de hematíes destruidos por el ataque parasitario. Mientras se desenvuelven los ataques agudos (*accesos palúdicos* propiamente dichos), el pigmento melánico y los restos globulares van acumulándose particularmente en el parénquima esplénico, puesto que al bazo está encomendada, aun en condiciones normales, la función de fijar y de transformar los desechos hemáticos, en general, para dirigir hacia el hígado materiales adecuados a la definitiva elaboración de los pigmentos biliares. Se establece de esta suerte una progresiva modificación del trabajo bioquímico normal de estos dos últimos órganos: el bazo y el hígado; el primero resulta incapaz para fijar la totalidad de los materiales de desintegración hemoglóbica que llegan a él del torrente circulatorio, y reacciona al estímulo irritativo de la melanina que va acumulándose en sus lagunas vasculares, en las paredes endoteliales, en los espacios linfáticos y en el mismo tejido citógeno, determinándose de esta suerte una hipertrofia y secundariamente (en periodos tardíos) una proliferación del tejido conectivo, y, por tanto, una lenta esclerosis del órgano: el hígado, a su vez, recibe materiales incompletamente preparados y debe suplir en gran parte a la función fijadora del bazo, determinándose según los casos y los periodos de la enfermedad, fenómenos de hiperfunción, luego de insuficiencia, finalmente de hipertrofia, de hepatitis intersticial, etc.

La *fagocitosis* interviene activamente (más activamente y con mayor eficacia de lo que comúnmente se cree) en la lucha del organismo contra el agente parasitario. Al propio tiempo se ponen de relieve cambios interesantes en la fórmula leucocitaria y en el número de leucocitos presentes en la sangre periférica durante el acceso palúdico y las fases sucesivas del proceso morboso. Afírmase por lo general que en la infección palúdica se observa una leucopenia (disminución total del número de leucocitos) acompañada por mononucleosis en la fórmula leucocitaria. Estos datos son exactos en términos generales; pero entiéndase bien, que durante los momentos ini-

ciales del acceso palúdico se observa siempre una hiperleucocitosis, y precisamente una hiperleucocitosis de polinucleares neutrófilos y de grandes mononucleares en particular de la serie mieloide; luego permanecen en la sangre solamente algunos monocitos, los linfocitos, y un número reducido de polinucleares neutrófilos.

He aquí, por tanto, la fórmula leucocitaria que suele encontrarse en el paludismo (tercianas y cuartanas) en comparación con la fórmula de la sangre normal:

	Paludismo.	Sangre normal.
Leucocitos polinucleares neutrófilos..	50 a 60	70 a 72
Idem id. eosinófilos.....	0,5 a 2	1,5 a 2,5
Linfocitos.....	15 a 30	22 a 25
Mononucleares grandes sin granula- ciones.....	5 a 15	1 a 2
Mielocitos (granulocitos mononuclea- res).....	2 a 10	0
Formas de transición.....	1 a 10	1 a 2
<i>Número total de leucocitos (por milímetro cúbico)..</i>	4.000 a 5.500	6.000 a 8.000

En las formas perniciosas de curso rápido, estas proporciones pueden variar considerablemente (por lo general se dan hiperleucocitosis y mononucleosis acentuadas); en las infecciones crónicas que interesan profundamente los órganos hematopoyéticos por la regeneración activa de los elementos morfológicos de la sangre pueden hallarse al examen hematológico algunos mielocitos, ya neutrófilos, ya acidófilos y aun a veces formas mieloblásticas y eritroblásticas, casi siempre normoblastos. Finalmente, los glóbulos blancos pueden presentar en la sangre palúdica degeneraciones citoplásmicas, granulaciones de grasas o granulaciones sudanófilas (que se ponen de relieve con la coloración roja por el Sudan III), vacuolizaciones, cromatolisis y otras alteraciones nucleares. Con

gran frecuencia se observan leucocitos pigmentíferos, a veces completamente cargados de pigmento melánico (véase lámina IV, fig. 16).

La disminución de los glóbulos rojos puede alcanzar en algunos casos de infección palúdica, en el periodo de pocos días, un grado considerable (dos a tres millones por milímetro cúbico). Se observan a veces verdaderas crisis hematóblásticas. El valor globular se mantiene alrededor de la unidad, exceptuados los casos de infecciones malignas del tipo hemoglobinúrico, en que la hemólisis es acentuada y el valor globular disminuye a veces rápidamente. Los caracteres físico-químicos (densidad, viscosidad, concentración molecular, etc.) del plasma han sido estudiados recientemente por VIOLA.

*La fiebre del acceso palúdico empieza en el momento en que los parásitos de una generación esquizogónica vierten en el plasma los merozoítos, y con ellos todos los materiales procedentes de la desintegración de los glóbulos rojos parasitíferos, y el acceso termina cuando la totalidad de las formas jóvenes (merozoítos) han invadido una nueva serie de glóbulos rojos y empiezan su desarrollo endoglobular. Por consiguiente, el periodo de intermitencia febril, esto es, el intervalo de apirexia entre un acceso y otro corresponde precisamente a la duración del desarrollo endoglobular de los merozoítos hasta formar la nueva figura esquizogónica, periodo que es específico para las diversas formas parasitarias que nosotros consideramos como especies zoológicas del parásito del paludismo. Sin embargo, cuando existen en la sangre o se determinan después de algún tiempo dos generaciones ana-crónicas de parásitos de la misma especie, el ciclo febril puede alterarse por completo, y en lugar de una terciana típica, por ejemplo, podemos hallarnos en presencia de un caso de cotidiana, debida, sin embargo, al *Plasmodium vivax*.*

El metabolismo de los enfermos palúdicos ha sido objeto de interesantes investigaciones. Con la orina se eliminan cantidades de materiales nitrogenados superiores al normal; sin em-

bargo, los estudios de SIDNEY, RINGER y otros han demostrado que este aumento de la urea y de los materiales nitrogenados en general no puede atribuirse directamente a la destrucción de los glóbulos rojos. Los cloruros aumentan durante el acceso; disminuyen, por lo general, en la intermitencia. Los fosfatos disminuyen en modo bastante considerable durante el acceso febril. La eliminación de hierro es intensa.

Generalmente hállanse grandes cantidades de indicán en la orina de los palúdicos y se ponen de relieve cantidades crecidas de urobilina.

La hemoglobinuria sólo se presenta en casos de excepcional gravedad, y constituye uno de los *síndromes perniciosos*, comunes en los trópicos, poco frecuentes en España, salvo en las comarcas de paludismo endémico más grave (Extremadura).

**Anatomía patológica.**—Las lesiones que produce en el organismo la infección palúdica son distintas, según la marcha aguda o crónica de la enfermedad. El estudio de las lesiones anatomopatológicas del paludismo agudo limitase prácticamente a los casos de infección estio-otoñal (parásitos del género *Laverania*), y precisamente a las perniciosas palúdicas; es, en efecto, rarísima la muerte por infecciones tercianas o cuartanarias agudas (MARCHIAFAVA, BIGNAMI, LEISHMAN y EWING han observado tres o cuatro casos). En cambio, terciana y cuartana dan a veces lesiones crónicas y caquexias, y determinan lesiones vasculares que alteran profundamente la fisiología de los órganos principales de la economía.

La autopsia de cadáveres de perniciosos revela hondas alteraciones de los parénquimas. El cerebro aparece al corte de un color de pizarra, a veces ocráceo, pardo oscuro; las meninges, intensamente hiperémicas; en la corteza hállanse hemorragias puntiformes. Al examen microscópico se encuentran los capilares cerebrales a veces totalmente llenos de pigmento melánico y de glóbulos parasitíferos, y los endotelios igualmente cargados de masas pigmentarias (véase figu-

ra 78). A veces, sin embargo, se observa tan sólo una sencilla hiperemia de la mayor parte de los territorios vasculares del cerebro cuando la muerte coincide con un periodo del desarrollo inicial de las formas parasitarias endoglobulares (este hallazgo es muy raro). Muchas veces los endotelios de los capilares se hallan degenerados, hinchados, llenos de granulaciones



FIG. 78.

Capilares cerebrales cargados de parásitos (casi todos los glóbulos rojos son parasitíferos).—La figura procede de un preparado del Dr. R. LAFORA.

grasientas, y vacuolizados; pueden formarse verdaderos trombus y obstrucciones vasales parasitarias. A éstas, a las hemorragias puntiformes, a la tensión intracerebral aumentada y, finalmente, a las alteraciones secundarias propias del tejido nervioso (degeneraciones celulares, etc.), se deben los síntomas a cargo del sistema nervioso central, que se manifiestan durante las perniciosas palúdicas. En la medula se hallan lesiones parecidas. Importantes alteraciones han sido descritas por GUARNIERI y otros en la retina de los palúdicos; LAVERAN y PONCET han visto edema de las papilas ópticas.

Las lesiones del endotelio, cuando perduran largo tiempo,

dan lugar en los grandes vasos a degeneraciones de la íntima y a fenómenos reactivos, como infiltraciones perivasculares, proliferaciones de conectivo, etc., que pueden conducir a verdaderas lesiones de arteritis y flebitis crónicas, aun cuando el proceso inflamatorio no es comparable con el que determinan los agentes microbianos de naturaleza bacterica. En los pulmones se producen alteraciones igualmente debidas al aparato circulatorio. Naturalmente, éstas ofrecen campo abonado para el desarrollo de infecciones bactericas y, por tanto, de procesos inflamatorios, pneumocócicos, etc. Una verdadera pulmonía palúdica pura probablemente no existe, y en términos generales, como ya se ha dicho, el parásito del paludismo no determina fenómenos inflamatorios agudos.

Ciertas agudas degeneraciones de tejidos nobles (parénquima renal, etc.), hacen pensar fundadamente en acciones tóxicas, y, en efecto, SCHUPFER, THAYER y otros atribuyen a verdaderas toxinas circulantes los fenómenos clínicos y las lesiones anatomopatológicas de la malaria perniciosa. Fuera de los productos de la desintegración globular y de una hemolisina de discutible importancia en la mayoría de los casos, no se ha podido, sin embargo, concretar hasta ahora en otros materiales tóxicos esta sospecha.

Las lesiones de mayor relieve se encuentran en el bazo y en el hígado, y corresponden a lo que antes hemos indicado. En las perniciosas con síndromes enteríticos hállanse graves alteraciones del aparato gastrointestinal, que llegan a veces hasta la necrosis de trozos de la mucosa intestinal, debida esencialmente a las trombosis parasitarias, que impiden el riego sanguíneo de limitados territorios de la mucosa. Son muy importantes las lesiones renales, que revelan precisamente un proceso degenerativo agudo, más o menos intenso, de los endotelios glomerulares y del epitelio de los «tubuli», sin que muchas veces se encuentren grandes cantidades de parásitos, lo cual deja sospechar que se trate de una acción tóxica.

En el paludismo crónico, y particularmente en la caquexia

palúdica, las lesiones anatomopatológicas fundamentales conciernen el bazo, el hígado y la médula ósea; finalmente, el sistema circulatorio y el sistema nervioso. En este último, BIGNAMI, MARINESCO, EWING, luego CERLETTI (1910), y recientemente, con importantes detalles, RODRÍGUEZ LAFORA han descrito lesiones específicas que en parte pueden indicarse con el nombre de «post-palúdicas» o «metapalúdicas». Se aprecian proliferaciones perivasculares, neoformaciones y anastomosis capilares, infiltraciones parvicelulares, puentes de tejido conjuntivo de la adventicia de los pequeños vasos, células cianófilas en los espacios perivasculares; infiltraciones leucocitarias en la piamadre y grandes fibroblastos con inclusiones citoplásmicas abundantes, de pigmento, de parásitos y aun de células endoteliales degeneradas; fenómenos focales o difusos de degeneración de las células nerviosas (cromatolisis, cariorexis, citolisis, neuronofagia); hemorragias, etc.

La esplenomegalia del paludismo crónico puede alcanzar dimensiones extraordinarias; en estos casos trátase siempre de esclerosis del órgano, que consienten entonces y aun requieren la esplenectomía (1).

La tumefacción aguda del bazo, que corresponde a los primeros periodos de la infección palúdica, es totalmente distinta de la esplenomegalia que acompaña al paludismo crónico. En el primer caso se trata de una reacción congestiva acompañada por acúmulo de grandes cantidades de pigmento melánico y detritus globulares, con gran número de glóbulos blancos pigmentíferos y parasitíferos; finalmente, por una verdadera multiplicación carioquinética o proliferación de las células del tejido citógeno esplénico. Al examen objetivo este «bazo agudo» ofrece, por tanto, los caracteres de una tumefacción blanda. Durante el proceso crónico se forman zonas de hiperplasia conectival; las trabéculas se hacen más recias; al prin-

(1) Véase un caso interesante de «Infección tercianaria recidivante después de la esplenectomía por esplenomegalia post-palúdica», por Ramón JIMÉNEZ y G. PITTA-LUGA, en *Arch. de Cardiología y Hematología*, Madrid, junio 1921.

cipio, este proceso de esplenitis intersticial es acompañado por procesos proliferativos del tejido noble del bazo; los cuerpos de Malpigio se ensanchan, las lagunas venosas se transforman a veces en cavidades considerables y su endotelio se halla rodeado por capas de un tejido conectivo neoformado. Se constituyen focos o grandes zonas pigmentadas, debidas al acarreo de la totalidad del pigmento melánico por los linfáticos hacia los folículos de Malpigio; en último término, hay una neoformación considerable de tejido conectivo perivascular, de las trabéculas y de la cápsula esplénica.

En el hígado se aprecian modificaciones del mismo carácter; progresivamente se forman zonas perilobulares cargadas de pigmento melánico, y el estímulo irritativo de estos materiales, impropios a la función normal del parénquima hepático, determina una proliferación del tejido conectivo, y por ende una verdadera hepatitis intersticial. Sin embargo, demostrada la posibilidad de una regeneración del tejido hepático propiamente dicho (glandular), se observa muchas veces durante el proceso palúdico crónico, en particular en las remisiones de las infecciones agudas, una actividad hiperplástica de los elementos epiteliales, sin que se constituyan nuevos lóbulos hepáticos. Un pigmento ocráceo (hemosiderina), rico en hierro, se acumula en las células epiteliales del parénquima hepático; a veces constituye gruesos bloques o masas (siderosis). Es dudoso si el hígado malárico puede transformarse en un verdadero hígado cirrótico y, por tanto, si el paludismo interviene como causa etiológica de las cirrosis, ya hipertróficas, ya atróficas del hígado. A veces existe ascitis. La degeneración amiloide del hígado es relativamente frecuente como consecuencia de la infección palúdica.

**Los tipos febriles de la infección palúdica.**—La infección palúdica da lugar a cuadros clínicos diferentes que, sin embargo, coinciden en algunos caracteres fundamentales. Desde luego la diferencia del tipo clínico corresponde, en la mayoría de los casos, a una diversidad de agente patógeno; por ejem-

plo, la fiebre terciana es debida a un parásito distinto del que ocasiona la fiebre cuartana. Sin embargo, en otros casos un mismo parásito, por ejemplo, del género *Laverania*, puede dar lugar a formas clinicas bien distintas, y muy alejadas las unas de las otras, a infecciones lentas caquetizantes, o bien a perniciosas agudas, fulmíneas, mortales. Finalmente, una fiebre terciana típica cuyo periodo accesional se repite de cuarenta y ocho en cuarenta y ocho horas, puede ser debida a dos parásitos diferentes: al *Plasmodium vivax*, o bien (muy raras veces) a los parásitos del género *Laverania* (terciana estío-otoñal).

Estudiemos, ante todo, el acceso palúdico en términos generales, esto es, con sus caracteres típicos, que, modificados más o menos, se presentan, sin embargo, en casi todos los casos de paludismo agudo.

El acceso palúdico es precedido casi siempre por síntomas prodrómicos: malestar, quebrantamiento general, y en particular cefalalgias, a veces neuralgias; finalmente, estalla el acceso con un *escalofrío intenso*. En la infección cuartanaria suelen aparecer ya escalofríos de escasa duración en los momentos que corresponden a los accesos larvados iniciales, particularmente durante la noche. En otros casos, en cambio (fiebres tropicales, infecciones estío-otoñales), pueden faltar completamente los síntomas del periodo prodrómico, y el escalofrío abre la escena del ataque palúdico con una intensidad extraordinaria.

La sensación de frío puede ser acentuadísima; suele producir temblores generales violentos, rechinar de dientes; la cara adquiere sucesivamente palidez grande y cianosis. Ningún abrigo es suficiente para hacer reaccionar al enfermo y hacerle entrar en calor. Este estado puede durar media hora, una o dos horas; raras veces más. Entre tanto, la temperatura sube, y al terminar el escalofrío se encuentra ya cerca de su máximo; empieza el periodo de *calor*. El enfermo ofrece entonces todos los síntomas de una fiebre hipertérmica; la piel se hace seca, el pulso rápido, frecuente, lleno, duro, muchas

veces con dicotismo acentuado; la cara aparece congestionada, los ojos brillantes. La cefalea es intensa. A veces existen o sobrevienen vómitos, sensaciones de vértigo, delirio. La orina es escasa, febril, cargada de pigmentos y de urea, casi siempre con indicán, a veces con albúmina. Este período suele durar de cuatro a cinco horas; con frecuencia menos. Sobreviene luego el período de la defervescencia febril (crisis), que se llama comúnmente período del *sudor* o descenso. El enfermo va sosegándose y se halla en una transpiración profusa, abundante, que a veces perdura durante largo tiempo; una hora, dos, cuatro horas. El pulso se hace más lento. Una sensación de bienestar y de sosiego sustituye la angustia del período febril. El enfermo acaba por caer en sueño, y cuando se trata de infecciones leves (terciana común, cuartana, algunos casos de infecciones estío-otoñales en organismos inmunizados o acostumbrados) se despierta tras largo sueño y vuelve a sus ocupaciones en aparente estado de perfecta salud. La temperatura máxima del período febril del acceso palúdico suele ser bastante elevada; alcanza comúnmente 40° ó 41°. Algunos autores han descrito casos excepcionales con hipertermias acentuadísimas de 43-44°. Se trata de casos muy raros. Las variaciones de la temperatura periférica (piel de la superficie del cuerpo) y de la temperatura visceral (recto) son desiguales durante la evolución del acceso palúdico. En los períodos iniciales del escalofrío la temperatura periférica puede ser muy baja (32-33°).

Este cuadro típico del acceso palúdico sufre variaciones muy considerables. Suelen presentarse diarreas profusas y a veces melena. SIGNORELLI ha puesto de relieve un síntoma interesante del acceso palúdico, a saber: la epistaxis preaccional izquierda, debida a reacciones vasomotoras intensas y al aumento rápido, aunque fugaz, de la presión arterial en los momentos que preceden al acceso. No es infrecuente observar erupciones de urticaria, petequias, y sobre todo el herpes.

Las horas en que suelen presentarse los accesos palúdicos

son distintas, según las formas diferentes de infección. En las tercianas sencillas, debidas al *Plasmodium vivax*, el acceso febril empieza casi siempre por la mañana o alrededor del mediodía, raras veces por la tarde, y su duración media es de ocho a diez horas. Por consecuencia, *el acceso febril de la terciana simple es de preferencia diurno* (se desenvuelve durante las horas del día). En la cuartana, el período accesional no suele ser tan típico; por lo general empieza en las primeras horas de la tarde. Finalmente, el acceso de fiebre característico de la infección grave, ya terciana espuria o subterciana estio-otoñal, ya cotidiana, se desenvuelve casi siempre en las horas de la noche, empezando cerca del crepúsculo, y con mayor frecuencia mucho más tarde, a las doce, a la una de la noche, alcanza casi siempre la tarde del día siguiente y se prolonga muchas veces hasta bien entrada la noche. Es, pues, *un acceso prolongado y de preferencia nocturno*. Además, pueden distinguirse fácilmente, con atento estudio, cinco fases durante el desarrollo del acceso febril de las infecciones estio-otoñales: 1.º, la invasión febril con escalofrío; 2.º, un período de calor con oscilaciones térmicas, algunas veces bastante acentuadas; 3.º, una pseudocrisis; 4.º, la elevación térmica precrítica; 5.º, la crisis.

Existen formas de infección palúdica en que la fiebre típica, el acceso febril, falta parcialmente o por completo; y muchas veces se presentan síntomas supletorios, que sustituyen el verdadero ataque y que se deben, sin embargo, a un proceso patogenético parecido; tales son las hemicranias o jaquecas, muy frecuentes, los accesos de asma y de enteritis, etc. Estas infecciones *larvadas* se deben a todos los tipos de parásitos; son frecuentes en la cuartana (*Pl. malariae*); son particularmente peligrosas cuando son producidas por parásitos del género *Laverania*.

La correspondencia entre las fases o períodos del acceso febril y las fases del desarrollo esquizogónico de los parásitos es de todo punto evidente. Poco tiempo antes que empiece el

escalofrío, ya formadas las figuras esquizogónicas, se rompen los esquizontes maduros para dar lugar a la salida de los merozoitos. En el momento del escalofrío, toda una generación de parásitos vierte en el plasma los productos de su segmentación y con ellos el pigmento melánico y los desechos globulares; a estos materiales se debe, como se ha visto, el espasmo de los vasoconstrictores, que determina la sensación del frío y los fenómenos que la acompañan; poco a poco los leucocitos acuden en auxilio de las células endoteliales de los vasos, momentáneamente encargadas de liberar el torrente circulatorio de tantos materiales tóxicos y mecánicamente nocivos; entonces la fiebre sube, y durante este período, los merozoitos de la nueva generación penetran en otros tantos hematíes y empiezan allí a desenvolverse. Este desarrollo endoglobular sigue durante todo el período de la intermitencia febril. De esto se desprende que las grandes formas endoglobulares adultas se encuentran al examen hematológico, no ya en los momentos del ataque febril, sino en el período de la defervescencia, y en particular en las últimas horas de la intermitencia entre un acceso y el acceso siguiente. Es posible, sin embargo, que el período febril, o mejor dicho, la periodicidad de las fiebres palúdicas no dependa exclusivamente de las fases reproductivas del parásito, sino también de reacciones periódicas de carácter bioquímico por parte del organismo humano parasitario. PATRICK MANSON supone que durante el desarrollo de cada una de las generaciones parasitarias que da lugar a un acceso palúdico se establece una inmunidad relativa y parcial, proporcional al número de hematíes invadidos durante el acceso precedente; y la expresión fisiológica de esta inmunidad parcial coincide quizá con ciertas horas de mayor actividad orgánica. De esta suerte surgiría una especie de reacción fisiopatológica rítmica, capaz de contribuir al ritmo accesional con que se manifiesta la infección palúdica. Esta especie de inmunidad parcial puede apreciarse, por ejemplo, en esto: que durante los ataques sucesivos los hematíes invadidos y, por tanto, el nú-

mero de parásitos no se hallan aumentados en proporción aritmética, correspondiente a la cifra media de los merozoitos que se forman de cada uno de los parásitos de la generación anterior (exceptuados los raros casos de perniciosas, que conducen a muerte al segundo o al tercer ataque). Algunos autores (GRAY) han hecho el recuento de los glóbulos parasitíferos y han encontrado casi siempre una disminución alterna de dos en dos accesos: por ejemplo, si se encuentran 500 parásitos por milímetro cúbico de sangre durante el primer ataque y 450 durante el segundo, suele verse un aumento a 600 ó 650 en el tercero, y luego una baja considerable a 300 ó 350 en el cuarto acceso. En los casos de malaria leve esto acontece aun sin tratamiento; y, en efecto, no es infrecuente en las regiones de paludismo endémico encontrar casos de curaciones espontáneas, en particular de las tercianas sencillas.

Recientemente algunos autores tienden a equiparar el acceso palúdico con las *crisis hemoclásicas* que se determinan a consecuencia del desequilibrio bioquímico producido por los antígenos proteicos en general, o de complejos moleculares, en el plasma y en la sangre total, crisis hemoclásicas estudiadas, como es sabido, principalmente por la escuela de WIDAL en Francia.

**Diagnóstico.**—El diagnóstico clínico de la infección palúdica es fácil en muchos casos. Sin embargo, en otros muy numerosos la sospecha clínica tiene que ser afianzada por el diagnóstico microbiológico. La investigación del parásito es finalmente necesaria para asesorarse en todos los casos de recidiva, de fiebres irregulares, de intermitentes atípicas, de tercianas y cotidianas acerca de la especie de parásito que las produce. El examen de la sangre llevado a cabo con arreglo a una buena técnica revela casi siempre, en todos los casos, la presencia de las formas endoglobulares. Para que el examen de la sangre proporcione este resultado es necesario tener presente que las grandes formas endoglobulares que preceden a la división esquizogónica, sobre todo en la terciana y en la

cuartana, se encuentran en la sangre periférica *en las horas de la intermitencia febril* y más bien hacia el final del período de intermitencia, esto es, del intervalo apirético entre un acceso y otro. *Es, por tanto, completamente erróneo el consejo que algunos autores repiten, y que comúnmente ha sido aceptado por los médicos prácticos, de llevar a cabo el examen de la sangre en las horas de la fiebre alta*, posiblemente en el acmé del acceso febril. Nosotros insistimos en poner de relieve este error por la conveniencia de que los médicos se acostumbren a extraer la sangre en los momentos más adecuados para el examen parasitológico con el fin de que no resulten estériles estas investigaciones. En las infecciones estiootoniales, en que la reproducción esquizogónica del parásito suele acontecer casi del todo en la sangre de los órganos internos, conviene hacer el examen en dos momentos distintos: al terminar el descenso del acceso febril y algunas horas más tarde. Se apreciarán ciertamente, ya con el examen directo en fresco, ya con mayor seguridad al examen de preparaciones teñidas, las formas anulares endoglobulares características de este parásito.

El parásito de la cuartana es el que con mayor regularidad cumple todo el ciclo endoglobular hasta la división esquizogónica en la sangre periférica, y, por tanto, la cuartana puede siempre diagnosticarse con el examen hematológico de la sangre del dedo, siempre que nos atengamos a la regla, que consideramos realmente importantísima, que acabamos de indicar acerca de la hora en que se debe llevar a cabo el examen. En la terciana sencilla, debida al *Pl. vivax* durante los primeros ataques, muchas veces los parásitos son sumamente escasos en la sangre periférica, de tal suerte que el examen hematológico puede aparecer negativo si no se repite con insistencia. A los dos o tres accesos el examen hecho en las condiciones debidas revela siempre la presencia de las formas endoglobulares, con sus caracteres típicos, y casi siempre se encuentran, si se hace el examen en las últimas horas de la intermitencia,

las formas esquizogónicas en la sangre periférica. El parásito de la cuartana y de la terciana se reconocen fácilmente en los glóbulos, ya al examen directo en fresco, por la presencia de las granulaciones de pigmento melánico, que no puede confundirse de ninguna manera con otras formaciones degenerativas o de otra índole presentes en la sangre ni aun debidas a imperfecciones de la preparación.

El diagnóstico microbiológico de las infecciones estio-otoñales ofrece por un lado mayor facilidad en cuanto al número de parásitos, que ya al primero o segundo acceso suele ser abundantísimo, en la sangre periférica; pero, en cambio, las formas endoglobulares jóvenes suelen ser pequeñas, constituidas por un delgado anillo protoplásmico hialino en el estroma del glóbulo rojo, y por lo general carecen en estas fases por completo de pigmento melánico, por lo cual su diagnóstico, como cuerpos endoglobulares, resulta a veces difícil para los observadores no experimentados. En los momentos intermedios del breve intervalo febril entre uno y otro acceso de la subterciana es fácil, sin embargo, hallar en la sangre periférica monontes endoglobulares, relativamente adultos, con finas granulaciones pigmentarias o bloques centrales de pigmento. Se ven además en estos casos glóbulos rojos cobrizos, retraídos y deformados. Más tarde las formas de división desaparecen casi del todo de la sangre periférica, puesto que la esquizogonia, como se ha dicho repetidas veces, se cumple en la sangre visceral. En las infecciones estio-otoñales crónicas, por ejemplo, aquellas que pertenecen al tipo por nosotros descrito en algunas comarcas de Cataluña y atribuidas a una variedad del parásito del género *Laverania* (*Laverania malariae*, varietas *mitis*) y en términos generales en las fiebres tropicales, al cuarto o quinto acceso pueden hallarse en la sangre periférica gametocitos semilunares. Estos son, a veces, extraordinariamente abundantes. Nosotros hemos visto en Extremadura portadores de semilunas con cantidades inverosímiles de gametocitos (aproximadamente 15.000 por mm. c.), en los cuales

estas formas persistian casi en la misma proporción durante muchos días seguidos. En estos casos, es decir, cuando existen gametocitos semilunares, el diagnóstico de la infección estio-toñal es, desde luego, fácil e inmediato al examen de la sangre. Existen casos de paludismo latente o de recidivas con fiebres irregulares en los cuales el hallazgo del parásito resulta realmente difícil. En estos casos, y siempre que se quiera llevar a cabo una investigación patogenética detenida y un estudio de las formas evolutivas del parásito en los órganos internos, se puede proceder a la punción del bazo, llevando a cabo luego preparaciones que se fijan y tiñen con los procedimientos adecuados, y que en los materiales de la pulpa esplénica demuestran la presencia de formas parasitarias, ya endoglobulares, ya libres en el plasma como gametocitos maduros. Sin embargo, se trata de un procedimiento que no puede aconsejarse en la práctica y que queda reservado para casos especiales.

Normalmente el examen de la sangre debe hacerse por la punción de la yema de un dedo (mediante una aguja común o una lanceta de FRÄNKE). Jamás debe olvidarse el examen directo en fresco, que muchas veces proporciona resultados definitivos, concluyentes y, sobre todo, rápidos. Las preparaciones por frottis pueden hacerse directamente sobre porta-objetos. Para la coloración rápida puede adoptarse el procedimiento del azul borácico de MANSON o del azul carbonatado de KOCH. Ciertamente el método más apropiado es actualmente el de GIEMSA, con el cual se pone de relieve la estructura del parásito y se tiñe en modo electivo la cromatina nuclear.

Para el diagnóstico de infecciones palúdicas crónicas y latentes se ha intentado adoptar los procedimientos de suero-reacción, en particular las propiedades aglutinantes del suero de palúdicos para los hematíes de otros enfermos o bien de personas sanas. Se deben a LOMONACO, PANICHI, ASCOLI, NOVI y otros investigadores pesquisas encaminadas a poner de relieve el valor específico de estos fenómenos de aglutinación de los hematíes por parte del suero. Otras pesquisas dirigidas

a determinar el grado de la resistencia globular, la presencia de anticuerpos demostrables con la desviación del complemento, el poder hemolítico del suero, etc., no han logrado proporcionarnos medios seguros de diagnóstico biológico.

La inyección de medio miligramo o un miligramo de clorhidrato de adrenalina puede, en casos excepcionales, de portadores crónicos de parásitos, con esplenomegalia, poner en circulación las formas parasitarias latentes y permitir, por tanto, el diagnóstico hematológico. Nuestra experiencia es, sin embargo, poco favorable a este procedimiento.

Durante mucho tiempo se ha abusado a propósito de la infección palúdica del diagnóstico fundado en el criterio medicamentoso (*a juvantibus*). Se ha dicho que todas las fiebres que dentro de un término de cuatro días o cinco no se modifican y no ceden al empleo de la quinina, en buenas dosis, no son fiebres palúdicas. Esto es exacto en términos generales en cuanto se refiere a las infecciones tercianas, pero no en lo que atañe a las subtercianas y en general a las infecciones estío-otoñales; ni tampoco a las cuartanas. En algunas de éstas la resistencia a la acción de la quinina es verdaderamente asombrosa. Conviene insistir sobre estos conceptos porque por desgracia no siempre se puede apelar al diagnóstico hematológico, y en estos casos los médicos prácticos no tienen más remedio que echar mano a todos los recursos del diagnóstico clínico. Las infecciones estío-otoñales, por ejemplo, las que se observan con gran frecuencia en la Costa Catalana y en las regiones maláricas occidentales de la Península ibérica, atribuidas por nosotros a una variedad *mitis* de *Laverania*, dan lugar, particularmente, a recidivas que resisten extraordinariamente a la acción de la quinina.

El diagnóstico microbiológico (parasitológico) del paludismo se impone, sobre todo, en aquellos casos esporádicos que se presentan en regiones que carecen de las condiciones del ambiente palúdico (recidivas, casos importados de comarcas de endemia).

En la malaria crónica y latente suele haber aumento considerable de la urobilina en las orinas, y esta cantidad excesiva de urobilina (urobilinuria palúdica de PLEHN) persiste a veces largo tiempo. Puede ponerse de relieve con el procedimiento de NENKI: mezclando 50 c. c. de orina con 25 c. c. de alcohol amílico, agitando la mezcla, dejando luego en reposo algunas horas, decantando el alcohol amílico sobrestante que se recoge en tubo aparte y se trata con una o dos gotas de solución de cloruro de cinc, obteniéndose una intensa fluorescencia en los casos de urobilinuria anormal.

Un diagnóstico diferencial de la infección palúdica se impone muchas veces no sólo en los casos esporádicos que por acontecer o presentarse en lugares no palúdicos no despierta en seguida la sospecha del clínico, sino en las mismas comarcas de endemia precisamente por las razones opuestas, es decir, porque en éstas se tiende a atribuir todas las manifestaciones febriles al paludismo. Esto se observa en particular en las colonias tropicales entre los indígenas y aun entre los blancos. En muchos casos el período febril de la enfermedad del sueño (fiebre tripanosomiásica) se ha atribuído erróneamente a ataques del paludismo.

Con gran frecuencia pueden ser confundidas con ataques de paludismo las fiebres supurativas. Nosotros hemos visto casos de accesos apendiculares, de anexitis agudas, de endocarditis aguda y particularmente de colecistitis, abscesos de la vesícula biliar y del hígado, abscesos subfrénicos, quistes hidatídicos supurados y otras lesiones parecidas, confundirse con ataques de paludismo. Inversamente hemos visto recidivas agudas de carácter maligno casi perniciosas de paludismo estío-otoñal en palúdicos antiguos con hígado grande y doloroso diagnosticadas con gran fundamento como probables abscesos hepáticos. Casi siempre el examen hematológico resuelve estas dudas diagnósticas.

La tuberculosis, la gripe, la fiebre tifoidea se confunden a veces con ataques de paludismo leve. Finalmente, algunas

ictericias acompañadas por fiebre merecen atento estudio para deslindarlas en sus momentos etiológicos de las infecciones palúdicas. La fiebre histérica, que a veces da lugar a hiperpirexias considerables, puede confundirse con intermitentes verdaderas.

En los países de fiebre amarilla endémica se han atribuido muchas veces a esta enfermedad casos de fiebre biliosa hemoglobinúrica debidos a parásitos del género *Laverania*.

**Pronóstico.**—El pronóstico de las infecciones palúdicas requiere un claro concepto de la diversa virulencia de las especies parasitarias y una intuición no menos clara de los síntomas que independientemente del acceso palúdico en sí ofrece el organismo enfermo. Prescindiendo de discusiones teóricas acerca de la unidad o la pluralidad de las especies parasitarias, y de los posibles fenómenos de *hibridismo* entre ellas, no deja lugar a dudas el hecho de que en las infecciones perniciosas se encuentran siempre parásitos del tipo *Laverania* o *Pl. praecox*. Por tanto, las fiebres intermitentes típicas, tercianas y cuartanas, debidas al *Pl. vivax* y al *Pl. malariae*, si se atacan debidamente con dosis adecuadas de sales de quinina, admiten un pronóstico enteramente favorable, no solamente *quoad vitam*, como decían los antiguos clínicos, sino también *quoad valetudinem*. Aun cuando no se tenga la posibilidad de un tratamiento bien hecho, el pronóstico es relativamente benigno en estas infecciones. Sin embargo, en los niños, la terciana y la cuartana pueden dar lugar a fenómenos graves post-maláricos. La cuartana, si no se trata debidamente, arraiga en el organismo con graves consecuencias; y en estos casos el pronóstico del paludismo crónico se ensombrece y es menester adoptar medidas eficaces terapéuticas en previsión de la caquexia, de una anemia intensa, de lesiones graves del bazo y del hígado. Mucho más reservado es siempre el pronóstico en las infecciones estio-otoñales debidas a parásitos del género *Laverania*, aun cuando el enfermo se someta a tratamiento en pleno período agudo e inicial de un ataque primitivo. En

la marcha ulterior de las infecciones palúdicas malignas (*Laverania*) es necesario tener presente el estado de resistencia del organismo y particularmente las condiciones del aparato circulatorio, de los riñones, del hígado, del sistema nervioso central. En las recidivas de estas infecciones el tratamiento debe ser persistente e intensivo. Para juzgar de su eficacia deben tomarse en cuenta: 1.º, la presencia de parásitos en la sangre periférica, en particular la persistencia de gametocitos semilunares; 2.º, la tumefacción del bazo; 3.º, la pigmentación cutánea; 4.º, el aumento del peso del cuerpo y la regularidad de las funciones digestivas. Algunos (R. MÜLLER) insisten mucho en considerar la falta de aumento del peso como un signo de persistencia de infecciones crónicas no totalmente dominadas y, por tanto, de un persistente peligro de nuevos ataques.

Al tratar de los *parásitos de la sangre*, en esta última parte de nuestro MANUAL, queremos limitarnos a las *indicaciones diagnósticas*, o, con otras palabras, a dar las normas indispensables para que el médico práctico pueda establecer el diagnóstico microbiológico mediante el examen de la sangre. Por consiguiente, no hemos de extendernos, tampoco en lo que atañe al paludismo, en el estudio propiamente clínico, terapéutico y profiláctico. Las páginas anteriores están encaminadas a *fijar los puntos fundamentales de la investigación hematológica y parasitológica en la infección palúdica*.

#### d) *Filarias*.

Las *Filarias* son nematodos (gusanos cilíndricos) que, inoculadas por lo general al hombre y a los vertebrados por un insecto (mosquito, etc.), se desarrollan en el conectivo o en los grandes vasos, dando lugar a la penetración en el torrente circulatorio de una gran cantidad de embriones o pequeñas larvas (*microfilarias*) que se pueden entonces diagnosticar por medio del examen de la sangre.

Ya en los años de 1903 y 1904 nosotros, por primeros, hemos demostrado y descrito la fina estructura celular de los embriones de la *Filaria immitis* LEIDY (1), común en los perros de Extremadura y de otras regiones de España; y más tarde, aplicando al estudio de las microfilarias el método de la



FIG. 79.

*Microfilaria* de la *F. loa* en la sangre de indígena de la Guinea española (1909). (Observ. original.)

coloración *in vivo*, descubríamos igualmente nuevos e interesantes detalles en la íntima constitución de los embriones de la *Filaria bancrofti* (2), la más conocida y común de las Filarias del hombre (Africa, India), transmitida por mosquitos del

(1) Véase PITTALUGA: «Sugli embrioni delle Filarie del cane.» (*Archivos latinos de Medicina y Biología*, Madrid, 20 octubre 1903, con una lámina.)—Idem: «Observaciones morfológicas sobre los embriones de las Filarias del perro.» (*Trabajos del Laboratorio de Investigaciones biológicas del Dr. Cajal*, Madrid, marzo 1904, y *Revista de Medicina Tropical*, Habana, octubre 1904.)

(2) PITTALUGA: Estudios acerca de los dípteros y de los parásitos que transmiten, etc., con numerosas láminas y figuras. (*Revista de la Real Academia de Ciencias*, Madrid, 1905.)

género *Culex*, *Myzomyia*, *Pyretóphorus*, etc. Aquellas nuestras observaciones permanecieron, por desgracia, desconocidas para muchos investigadores extranjeros, quienes aun en los años siguientes parecían ignorar que alguien hubiese puesto de relieve la estructura celular, la existencia de elementos celulares diferenciados, dispuestos en forma determinada y claramente apreciables en el cuerpo de los embriones hemáticos de las Filarias. Por aquel entonces, si se exceptúan las observaciones, muy importantes, de PATRICK MANSON acerca de la disposición de las llamadas «manchas embrionarias» («*Tail-spot*», *V-spot*, etc.), esbozos de órganos larvales, en las microfilarias nocturnas (*F. bancrofti*); los estudios de NOÉ sobre la evolución de estos esbozos embrionarios en las larvas de *Filaria immitis* y *Filaria bancrofti* en el huésped invertebrado, y las interesantes investigaciones de LOOSS sobre la *Filaria loa* (1), nada se conocía acerca de la estructura celular de los embriones. En esas mismas monografías, que deben estimarse como fundamentales para el estudio de las microfilarias hemáticas, la disposición de los elementos celulares constitutivos del cuerpo embrionario no aparece admitida y descrita con claridad; si se exceptúan los trabajos de PATRICK MANSON, que resume sus indagaciones diciendo que «el cuerpo del pequeño animal (*microfilaria nocturna*) se halla principalmente constituido por una columna de pequeñísimas células estrechamente agrupadas, encerrada en un cilindro músculo-cutáneo estriado transversalmente» (2), los demás hablan de «núcleos esparci-

---

(1) Véase, en nuestro trabajo «Observaciones morfológicas sobre los embriones de las filarias de los perros», publicada en 1904, la bibliografía sobre el argumento.— Véase también P. MANSON: *Tropical Diseases*, 3.<sup>a</sup> edición, págs. 549 y siguientes, 1903.—Dr. A. LOOSS: «Zur Kenntnis des Baues der *Filaria loa*.» (*Zool. Jahrb.*, tomo XX, págs. 549 a 574, septiembre 1904).—C. MENSE: «Handbuch der Tropenkr.» Leipzig, 1905.—Importantísima es la Memoria del Dr. NOÉ: «Sul ciclo evolutivo della *F. bancrofti* e della *F. immitis*», con tres láminas. Roma, 1901.

(2) «Staining with logwood also shows that the body of the little animal is principally composed of a column of closely packed, exceedingly minute cells enclosed in the transversely striated musculo-cutaneous cylinder.» (*Tropical Diseases*, 3.<sup>a</sup> edición, pág. 551.)

dos a lo largo del cuerpo del embrión» y que determinan en diversos puntos interrupciones y manchas, o describen una «masa nuclear» o un «fondo nuclear» (1), o afirman desde luego que el embrión aparece como un «cuerpo homogéneo» revestido por fina cutícula (2).

No es de extrañar que esto haya ocurrido, puesto que nadie, casualmente, ha aplicado al estudio de los embriones hemáticos de las Filarias el método que yo he empleado desde el año 1903, esto es, el procedimiento de coloración vital, haciendo impregnar el cuerpo vivo de los embriones, en preparaciones directas de sangre fresca parasitífera, por tenues soluciones de azul de metileno alcalinizado mezclado previamente con la gota de sangre entre cubre y portaobjeto. Así se explica que hace pocos años todavía, en un trabajo publicado en marzo 1911 en la revista de NUTTALL y SHIPLEY, *Parasitology* (pág. 75), sobre los embriones de la *Filaria loa*, OTTO V. HUFFMANN afirme que *the interior of the live embryos, with the exception of the refractil specks at the head and the two ovoid mass, is entirely homogeneous*. Si hubiese empleado nuestro procedimiento hubiera visto que las dos masas ovoideas correspondientes a la «mancha en V» y a la «mancha caudal» de MANSON (*V-spot* y *Tail-spot*) son en realidad dos gruesas células con núcleo y nucleolo intensamente teñido, células claramente diferenciadas por sus dimensiones, por su aspecto, por los caracteres del carioplasma y del citoplasma, de todas las demás de la capa periférica o del entoderma, que igualmente se logra poner de relieve, con la lenta impregnación vital, conservando vivos y móviles los embriones durante un tiempo muy suficiente (tres a cuatro horas) para que se pueda apreciar en toda su exactitud, con los medios ópticos

---

(1) Véase, por ejemplo, el Manual «Tropical Medicine and Hygiene», de DANIELS ALCOCK: «All the embryos have a core composed of nuclei... This nuclear core does not extend to either extremity of the embryo.» (London, John Bale, etc., editor, tomo II, pág. 109, 1910.)

(2) Véase el Tratado de PERRONCITO: «I parassiti dell'uomo», etc., pág. 406, 1902.

adecuados (immers. homog. 2 mm. 1,30; ocul. compens. 8) el fenómeno de la impregnación y diferenciación *in vivo* de los elementos celulares constitutivos del cuerpo embrionario. HUFFMANN cierra su trabajo con las siguientes palabras: «Parece, por tanto, imposible determinar en modo seguro ninguno

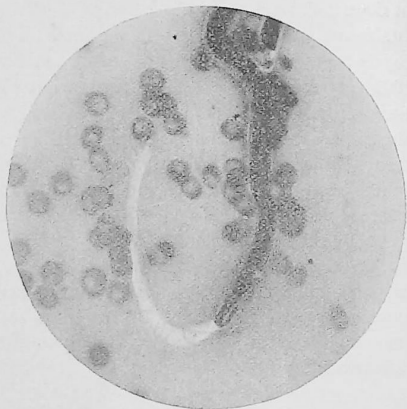


FIG. 80.

Extremidad caudal de la *microfilaria diurna* (*Loa*), observada en la sangre de indígena de la Guinea española (1909).

de los caracteres morfológicos, si no es en los embriones frescos, los cuales ofrecen una forma determinada, una mancha granulosa en la extremidad cefálica, un tubo digestivo y dos masas ovoideas situadas en modo típico, que representan, sin duda, los esbozos de órganos indiferenciados.»

Si HUFFMANN hubiese conocido el procedimiento de coloración vital por nosotros aplicado, desde el año 1903, al estudio de los embriones de la *Filaria immitis*, o si a él se le hubiera ocurrido desde luego adoptarlo, hubiera obtenido hace tiempo, como lo hemos logrado nosotros, el resultado apete-

cido. Todos los métodos de coloración de los embriones de filarias en preparaciones secas y fijadas proporcionan, por lo general, imágenes borrosas de las células; sólo con la hematoxilina férrica, convenientemente manejada, o con el azul boratado de Manson, se obtienen a veces preparaciones discretas e imágenes claras. Por esto la verdadera estructura de las microfilarias ha tardado tanto tiempo en conocerse exactamente y sólo ha sido aceptada después de los trabajos de FÜLLEBORN, que son de cinco años posteriores a los nuestros (1), de PENEL, MIYAKE, RODENWALDT, BRUMPT, etc.

Los esquemas que ha publicado FÜLLEBORN parecen los más exactos, y coinciden singularmente con los publicados por nosotros en 1905 (2). Una estructura semejante se aprecia en todos los embriones, así de *Filaria loa* (*Loa loa*), como de *Filaria bancrofti* y aun en los pequeños embriones de *Filaria perstans*, observados por nosotros en gran número en los indígenas de la Guinea española (véase fig. 81). Apresurémonos a decir que la vaina que reviste a la *microfilaria diurna* y a la *nocturna* no impide la impregnación *in vivo* con el método ya recordado.

Sin embargo, la coloración electiva de los citoplasmas y de ciertos materiales nucleares se desenvuelve más lentamente en el caso de los embriones recubiertos (*m. diurna*, *m. nocturna*) que en los desnudos, como la *m. perstans*.

En resumen, el cuerpo embrionario comprende:

1. Una cutícula estriada con finas estrías transversales y que reviste todo el cuerpo.
2. Una extremidad cefálica clara, refringente, que se tiñe

(1) Véase la Monografía del japonés N. MINE: «Ueber das endemische Vorkommen von Mikrofilaria nocturna in Japan», publicada por el *Archiv. für Schiffs und Tropenhygiene*, septiembre 1911.—Los trabajos de FÜLLEBORN se publicaron en este mismo periódico (*Arch. für Schiffs und Tropenhygiene*) en 1909.—El estudio de MIYAKE: «Morphologische und Klinische Beiträge zur Filaria bancrofti», en el *Zeitschrift für Hygiene u. Infekt.* 1908; y los de RODENWALDT: «Sobre el diagnóstico diferencial entre microfilaria diurna y nocturna», en 1909, igualmente en el *Archiv. für Schiffs und Tropenhygiene*.

(2) *Revista de la Real Academia de Ciencias*. Madrid, octubre 1905.

escasamente y absorbe apenas los materiales colorantes y que parece constituida de materiales quitinosos, de aspecto ligeramente cónico en la *microfilaria diurna*. El aspecto, la forma, las dimensiones relativas y ciertas particularidades de esa porción cefálica varían, como ya lo han indicado MANSON, LOOSS



FIG. 81.

*Microfilaria perstans* en la sangre de un indígena en la Guinea española (1909). (Observ. original.)

y otros, en los embriones de las diferentes especies de filaria.

3. Un número considerable de núcleos subcuticulares esparcidos a lo largo del cuerpo embrionario. Son los núcleos de las células ectodérmicas, que en ciertos embriones, como los de la *F. immitis* del perro, o los de la *F. perstans* del hombre, aparecen más claros, más intensamente teñidos.

4. Columnas o cordones centrales de pequeñas células entodérmicas, muy apiñadas las unas a las otras.

5. Una gruesa célula, claramente visible, con citoplasma

intensamente basiófilo, núcleo refringente en fresco, carioplasma pálido en preparaciones teñidas y nucleolo fuertemente teñido, célula situada aproximadamente en la unión del tercio medio con el tercio posterior del cuerpo embrionario. Esta célula es común a todas las microfilarias que he podido estudiar, y se aprecia claramente también en las microfilarias de las aves, de las cuales hemos observado algunos ejemplares encontrados en el *Ploceus republicanus* en el Muni (1). Varian, sin embargo, las dimensiones, la cromatofilia y la situación de esta célula en los diferentes embriones. Es de una evidencia extraordinaria en la *Filaria immitis*. Aparece claramente en los embriones de la *F. loa* (*M. diurna*) y se aprecia bien en la *perstans*. Es más difícil de poner de relieve en la *M. nocturna*.

Esta célula, en nuestro entender, representa la *gónade*, el esbozo embrionario de los órganos sexuales. Esta interpretación, ya sostenida con la prueba de la ulterior evolución de las larvas por G. NOË y por nosotros en 1903, aceptada en parte por LOOSS, ha sido luego adoptada por FÜLLEBORN. En cambio, BRUMPT no comparte esta opinión. La dificultad grande con que se tiñe a veces esta célula y su refringencia en los embriodes frescos (cuando no se tratan con la coloración vital) ha inducido en error a muchos observadores, los cuales interpretan como un espacio claro, esbozo de un canal digestivo, el sitio ocupado por este elemento celular.

6. Un grupo de elementos celulares, parecidos a los de los cordones entodérmicos, pero de dimensiones mayores, que siguen a la célula antes descrita.

7. La *vesícula anterior* o *mancha en V*, de MANSON, situada aproximadamente en la unión del tercio anterior con el tercio medio del cuerpo. Es una cavidad glandular que se abre

---

(1) En las figuras de la lámina XIX que acompaña a la Memoria de S. NEAVE, publicada en el *Second Report of the Wellcome Laboratory*, en Karthoum, bajo la dirección de BALFOUR, 1906, y que se refieren igualmente a microfilarias de las aves, se aprecia también la gruesa célula de que hablamos particularmente en la microfilaria del *Lanius excubitorius*.

al exterior. Se halla en relación con un cuerpo celular, situado posteriormente, muy claro y visible en la *F. immitis* y en ciertos ejemplares de la *F. perstans* (esto es, en los embriones desnudos); menos evidente en la *F. diurna*.

8. La *vesicula posterior* o mancha caudal de Manson,

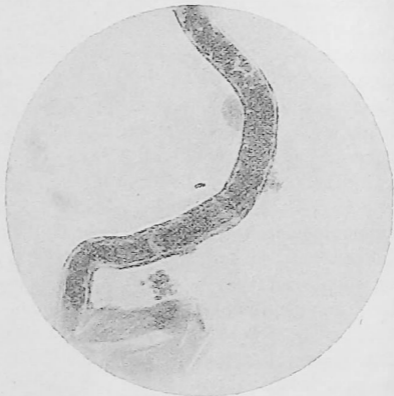


FIG. 82.

*Microfilaria* de la *F. loa* en la sangre de indígena de la Guinea española (1909).

absolutamente constante, situada entre la gruesa célula y la extremidad posterior del cuerpo del embrión.

9. Una célula o un pequeño grupo de células refringentes, próximo a la extremidad cefálica en algunas microfilarias y en otras situada entre la extremidad cefálica y la vesicula anterior. Representa probablemente el esbozo del sistema nervioso (anillo periesofágico).

La extremidad cefálica ofrece caracteres específicos dignos de relieve, propios de la *microfilaria diurna* (embriones de *F. loa*) y que difieren así de los que presenta la *microfilaria*

*nocturna* como de los propios a la *m. perstans*. MANSON, Looss y otros han descrito exactamente el aspecto de estas dos últimas formas de embriones; en cambio la extremidad cefálica de la *microfilaria diurna* (embriones de *Filaria loa*) no ha sido todavía estudiada y descrita con exactitud, que yo sepa, por ningún investigador. En ella se ve claramente que los núcleos, fuertemente teñidos por el método del azul borácico de MANSON, terminan bruscamente a cierta distancia de la extremidad del cuerpo embrionario. Este carácter ha sido puesto de relieve por todos los observadores, y constituye una de las diferencias morfológicas entre estos embriones y los de la *Filaria bancrofti*, puesto que en estos últimos los núcleos de las células somáticas se acercan irregularmente hasta la extremidad del cuerpo embrionario, ocupando los bordes laterales de la llamada «mancha cefálica» (1).

Trátase, en realidad, de una especie de infundibulo cuticular, que encierra un pequeño órgano central, al parecer retráctil, filiforme pero recio y muchas veces bifido. El borde cuticular que rodea y determina la apertura del infundibulo cefálico no es, sin embargo, fijo y resistente, sino elástico y variable en las dimensiones de su circunferencia. Se desprende de lo dicho que el aspecto de la extremidad cefálica de los embriones de *F. loa* (*microfilaria diurna*) es distinto del que ofrece la *microfilaria nocturna*, descrito por MANSON como un delicado y corto prepucio retráctil, dotado de seis puntas o labios en su circunferencia y capaz de encerrar y cubrir, como de retraerse y dejar al descubierto la extremidad convexa del cuerpo embrionario, de cuya extremidad sale de cuando en cuando el apéndice filiforme. En la *microfilaria diurna* ese delicado prepucio, constituido por seis labios de fina cutícula retráctil, se halla representado, según nuestras observaciones, que

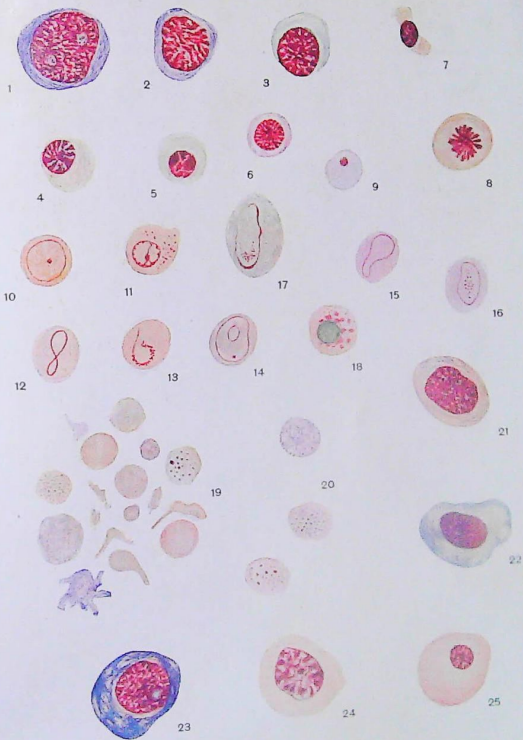
---

(1) Véase la lámina VI del *Tratado de enfermedades tropicales*, de P. MANSON, 4.<sup>a</sup> edición; la lámina IV del *Précis de Parasitologie*, de BRUMPT (Masson, editor, 1910), y el esquema que este mismo autor publica en la página 437 de dicho Manual.

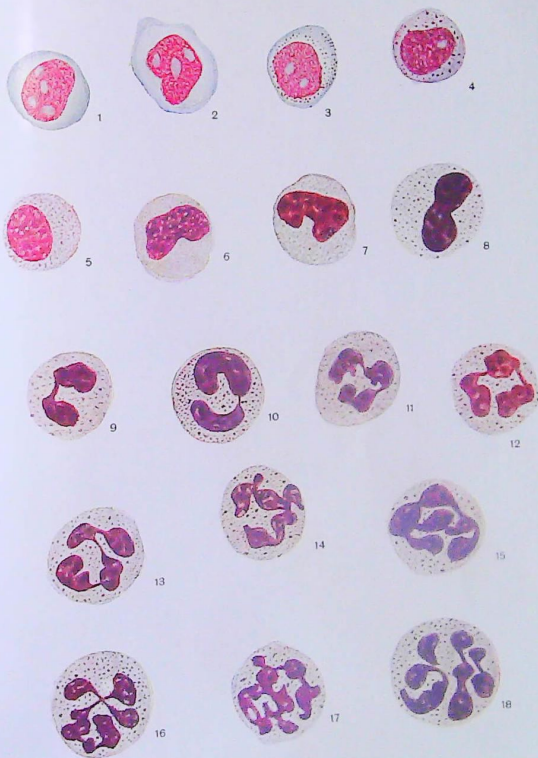
creemos exactas, por un infundibulo cuticular más resistente y persistente, aunque dotado, como se ha dicho, de cierta elasticidad.

Los embriones de *F. bancrofti*, que hemos indicado también con el nombre de *microfilaria nocturna*, puesto que, como es sabido, aparecen en la sangre periférica de los portadores de filarias durante las horas de la noche, miden aproximadamente 300 micras de largo, por 7 a 9 micras de ancho, y se hallan dotados de movimientos vivisimos, de tal suerte que en los campos microscópicos (observación con pequeño aumento) se deslizan entre los glóbulos rojos con gran rapidez. Los embriones de *Loa (microfilaria diurna)* son algo más pequeños, sobre todo más cortos (260 micras), pero en cambio la vaina o membrana que los envuelve es mayor que la de la *microfilaria nocturna*. Los embriones de *perstans* son desnudos y más pequeños. El diagnóstico es relativamente fácil si se tienen en cuenta, al practicar el examen de sangre, las nociones antes indicadas.

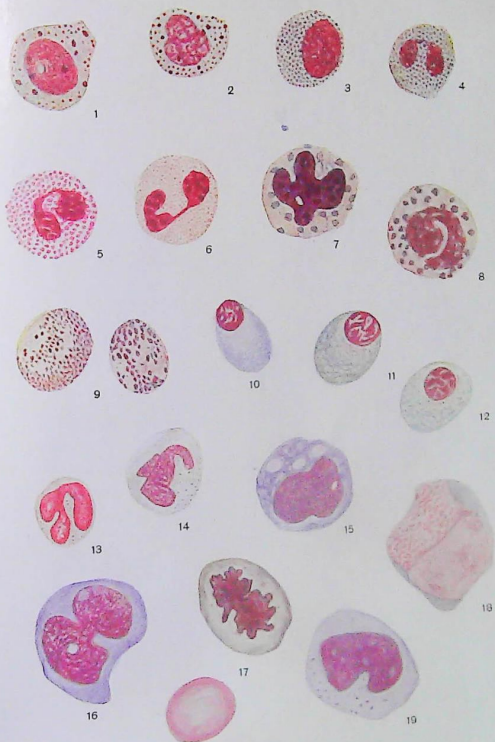
FIN





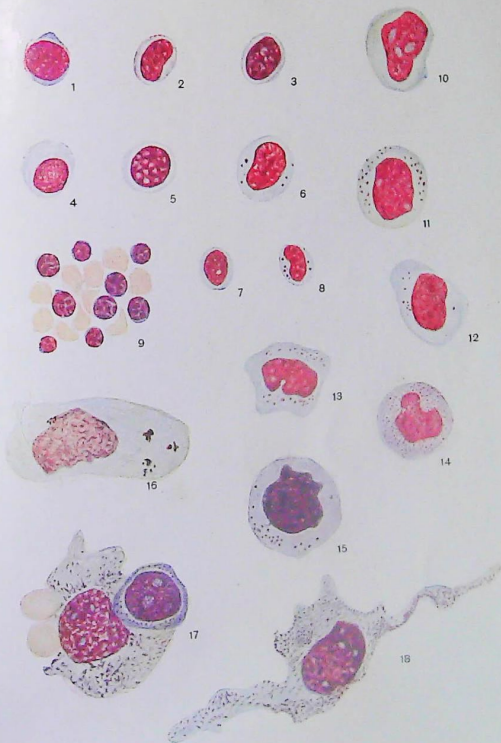






*Dibujos de G. Pittaluga y S. de Buen.*







# EXPLICACIÓN DE LAS LÁMINAS

## Lámina I.

Todas las figuras reproducen imágenes microscópicas de preparaciones teñidas con el método de Giemsa o con el May Grunwald-Giemsa, exceptuada la fig. 18, teñida con el mét. de Pappenheim (Pironina-Verde de Metilo).

Aumento: 1.300 diámetros (objet. apocrom. Zeiss 1,5 m. m., ap. 1,30; ocular compens. 8).

Fig. 1.—Hemocitoblasto proeritroblástico (célula inicial de la serie eritroblástica en el tejido eritropoyético normal).

Fig. 2.—Proeritroblasto (hemoblasto linfoide de Pappenheim), con núcleo característico (masas de cromatina radiada) y citoplasma linfoide, sin trazas todavía de hemoglobina.

Fig. 3.—Eritroblasto basófilo, con indicios de aparición de la hemoglobina en el citoplasma, que adquiere tonos ligeramente verdosos.

Figs. 4 y 5.—Eritroblastos policromatófilos (nótese la característica disposición de la cromatina nuclear, y la sucesiva impregnación de hemoglobina en el citoplasma).

Fig. 6.—Eritroblasto ortocromático o Normoblasto (citoplasma francamente eosinófilo por la impregnación de la hemoglobina).

Fig. 7.—Normoblasto en fase de cariorexis (expulsión del núcleo).

Fig. 8.—Figura de carioquinesis de un Normoblasto.

Fig. 9.—Cuerpo de JOLLY en un hematie (resto de la cromatina del núcleo).

Figs. 10 a 16.—Hematies con restos nucleares (cuerpos de JOLLY) y restos de la membrana del núcleo (anillos de CABOT). En la fig. 14, nótase además *policromatofilia* del estroma globular; en las figs. 15 y 16 los anillos de CABOT coinciden en dos *hematies azurófilos*, con estroma teñido levemente en violeta.

Fig. 17.—Anillo de CABOT y restos nucleares (granulaciones azurófilas) en un *megalocito* (sangre de un enfermo de anemia perniciosa progresiva).

Fig. 18. Paracromatinas basiófilas y cromatina de un normoblasto en cariólisis teñido con el mét. de Pappenheim (cromatina en verde).

Fig. 19.—Campo microscópico de una preparación de sangre de un caso de anemia tóxica grave, con *poiquilocitosis* (hematíes deformados, con distintos aspectos), *anisocitosis* (hematíes muy desiguales en tamaño), *policromatofilia* (hematíes con zonas de estroma ligeramente basiófilo y otras zonas eosinófilas, con tonos variados), *anisocromia* (desigual intensidad de coloración de los distintos hematíes) y hematíes con *granulaciones basiófilas y azurófilas*.

Fig. 20.—Hematíes policromatófilos y con granulaciones azurófilas.

Fig. 21.—Megaloblasto con zonas de citoplasma basiófilo y núcleo vesiculoso, voluminoso, de tipo promegaloblástico (anemia perniciosa progresiva).

Fig. 22 —Megaloblasto policromatófilo (citoplasma todavía en gran parte basiófilo) (anemia perniciosa).

Fig. 23.—Promegaloblasto, con citoplasma casi enteramente e intensamente basiófilo, núcleo de célula indiferenciada y nucleolo (anemia perniciosa progresiva en período preagónico).

Figs. 24 y 25.—Megaloblastos típicos (anemia perniciosa progresiva).

## Lámina II.

Todas las figuras proceden de preparaciones teñidas con el método de Giemsa.

Aumento: 1.300 diámetros (objetivo apocrom. Zeiss 1,30; ocul. compens. 8).

Figs. 1 y 2.—Hemocitoblastos (Leucoblastos) o Mieloblastos (células iniciales de la serie leucocitaria en el tejido leucoblástico mieloide normal y patológico). (Sangre leucémica; leucosis mieloide.)

Fig. 3.—Típico Promielocito (nótese la aparición de las granulaciones azurófilas en el citoplasma todavía intensamente basiofilo; la reducción de los nucleolos, y la ligera condensación de la cromatina nuclear).

Fig. 4.—Promielocito neutrófilo en fase más avanzada de maduración (nótese el cambio de afinidad del citoplasma para el coloran-

te, esto es, la ligera acidofilia o eosinofilia; la diferenciación de las granulaciones en parte todavía azurófilas, en parte neutrófilas; y la condensación de la cromatina nuclear con reducción de los nucleolos).

Fig. 5.—Típico Mielocito neutrófilo.

Fig. 6.—Metamielocito neutrófilo.

Figs. 7 y 8.—Granulocitos neutrófilos del tipo A de ARNETH (núcleo arrañonado).

Figs. 9 y 10.—Granulocitos neutrófilos del tipo B de ARNETH (núcleo bilobulado).

Figs. 11 y 12.—Granulocitos neutrófilos del tipo C de ARNETH (núcleo trilobulado).

Fig. 13.—Granulocito neutrófilo del tipo D de ARNETH (núcleo tetrilobulado).

Fig. 14.—Granulocito neutrófilo del tipo E de ARNETH (núcleo pentalobulado).

Figs. 15 a 18.—Pleocariocitos (PITTALUGA) o Granulocitos neutrófilos con núcleos polilobulados, por encima de 5 lobulaciones.

### Lámina III.

Las figuras 1, 2, 5 y 6 proceden de preparaciones teñidas con el May-Grunwald Giemsa; la fig. 9 con el May-Grunwald solo; todas las demás con el Giemsa solo.

Aumento de 1.300 diám. para todas las figuras, exceptuadas las 15, 16, 17, 18 y 19, que están dibujadas con aumentos de 2.000 diám. (para las primeras objet. apocr. Zeiss 1,30 con ocular compens. 8; para las segundas con ocul. compens. 12).

Figs. 1 y 2.—Promielocitos eosinófilos.

Fig. 3.—Mielocito eosinófilo.

Figs. 4 a 6.—Granulocitos eosinófilos (nótese el aspecto distinto de las granulaciones).

Figs. 7 a 9.—Células cebadas de CAJAL (Mastzellen).

Figs. 10, 11 y 12.—Células cianófilas de CAJAL (plasmazellen; células plasmáticas).

Figs. 13 y 14.—Células de RIEDER (dismorfocariocitos).

Fig. 15.—Célula de irritación de Türk.

Fig. 16.—Mieloblasto atípico en proceso de división nuclear (sangre leucémica; caso de leucosis mieloide).

Fig. 17.—Megaloblasto en carioquinesis atípica (anemia perniciosa progresiva).

Fig. 18.—Mieloblasto atípico con zona de citoplasma eosinófilo o grueso cuerpo de Auer constituido por granulaciones eosinófilas, al lado del núcleo, que encierra varios nucleolos (leucemia mieloide).

Fig. 19.—Mieloblasto atípico, con escasas granulaciones promielocíticas azurófilas en el citoplasma y núcleo poli-nucleolado (leucemia mieloide).

#### Lámina IV.

Las figuras 17 y 18 están reproducidas en parte de FERRATA (*Haematológica*, 1920, núm. 2). Las demás proceden todas de preparaciones de sangre teñidas con el mét. de Giemsa.

Aumento: 1.300 diám. para las figs. 1 a 6, 7 y 8; 1.000 diám. para la fig. 9; 2.000 diám. para las demás.

Fig. 1.—Linfocito típico.

Fig. 2.—Linfocitoide (o leucocitoide linfocito) de Pappenheim.

Figs. 3 a 5.—Macrolinfocitos.

Fig. 6.—Macrolinfocito o célula linfoide con granulaciones azurófilas en el citoplasma.

Fig. 7.—Microlinfocito.

Fig. 8.—Pequeño linfocito con granulaciones azurófilas en el citoplasma.

Fig. 9.—Campo microscópico de una leucemia linfoide (linfemia) con gran cantidad de pequeñas células linfoblásticas (microlinfoblastos).

Fig. 10.—Monoblasto (Hemohistioblasto, célula inicial de la serie monocítica).

Figs. 11 a 15.—Monocitos con granulaciones azurófilas en el citoplasma.

Fig. 16.—Grueso monocito (Macrófago de METSCHNIKOFF) con granulaciones de pigmento melánico (hemozoina) fagocitadas en el citoplasma (sangre de un palúdico crónico).

Fig. 17.—Diferencia de estructura nuclear, de basofilia citoplásmica y de aspecto de las granulaciones azurófilas entre una gruesa célula hemohistioblástica (a la derecha) y un promielocito (a la izquierda) (según FERRATA).

Fig. 18.—Célula hemohistioblástica clasmaticitoide en la sangre de leucémico (hemohistiocito) (FERRATA).

## INDICE DE LAS FIGURAS

Páginas

Figura núm. 1.—Masa celular de elementos indiferenciados del <i>área vascular primitiva</i> de un embrión de conejo de 2 mm. de largo, con una carioquinesis (NEGREIROS RINALDI) . . . . .	21
» 2.—Esquema de un campo microscópico de médula ósea . . . . .	22
» 3.—Células de RIEDER ( <i>dismorfocariocitos</i> ) (observaciones y dibujos personales) . . . . .	35
» 4.—Diferentes aspectos de las células de RIEDER en sangre de enfermos de distintos procesos morbosos graves . . . . .	37
» 5.—Lanceta de Francke . . . . .	58
» 6.—Aparato de GRAWITZ para extraer cantidades determinadas (volúmenes conocidos) de sangre venosa . . . . .	60
» 7.—Recipiente graduado para recoger sangre venosa, con aspirador . . . . .	61
» 8.—Aparato para recoger sangre por medio de la vena escarificada . . . . .	62
» 9.—Cuentaglóbulo de THOMA-ZEISS . . . . .	63
» 10.—Hematocrito de DALAND (aplicable a la centrífuga) . . . . .	64
» 11.—Pipeta graduada, especial para hematíes, del cuentaglóbulo de THOMA . . . . .	65
» 12.—Perfeccionamiento para la aspiración de la sangre en la pipeta de THOMA. (Pipeta de precisión de Wieck.) . . . . .	66
» 13.—Cámara del cuentaglóbulo de THOMA . . . . .	67
» 14.—Cuadrícula del cuentaglóbulo de THOMA . . . . .	68
» 15.—Ampollas bien construida y mal construida para la pipeta de THOMA . . . . .	70
» 16.—Aparato cuentaglóbulo de BURKER (ZEISS) . . . . .	71
» 17.—Cromocitómetro de BIZZOZERO . . . . .	72
» 18.—Hemocromómetro sencillo de TALLQVIST . . . . .	73
» 19.—Hematoespectroscopio de HÉNOCQUE . . . . .	74
» 20.—Hemoglobinómetro de FLEISCHL-MIESCHER . . . . .	75
» 21.—Hemoglobinómetro de GOWERS . . . . .	76
» 22.—Hemómetro de SAHLI . . . . .	77
» 23.—Hemocolorímetro de AUTENRIETH . . . . .	78
» 24.—Esquema de los cinco tipos de núcleos de los granulocitos neutrófilos de la sangre normal (ARNETH) . . . . .	110

	Páginas
Figura 25.—Viscosímetro de DETERMANN-HESS.....	121
» 26.—Esquema de la familia de hemofilicos Mampel....	189
» 27.—Esquema de la familia del hemofilico Salvador H.	196
» 28.—Disposición del dador y del enfermo para la transfusión de la sangre desde la arteria radial a la vena safena interna izquierda.....	324
» 29.—Disposición del vaso arterioso (radial) del dador y del venoso (safena) del enfermo, para la transfusión de la sangre.....	325
» 30.—Células leucocitarias de tipo hemohistioblástico en la sangre periférica de un palúdico.....	336
» 31.—Hemohistiocito (¿célula endotelial?) en la sangre periférica de un niño enfermo de Kala-azar infantil..	337
» 32.—Enorme esplenomegalia por paludismo crónico cuartanario.....	338
» 33.—Anemia grave (niña de diez años) por recidiva palúdica estío-otoñal.....	339
» 34.—Campo microscópico de sangre de un palúdico (terciana) con dos formas parasitarias endoglobulares y un grueso monocito con granulaciones de pigmento fagocitado.....	340
» 35.—Extremidad cefálica de <i>Anchylostoma</i> fuertemente implantada en la mucosa intestinal.....	342
» 36.—Hematies en un caso de anemia por anquilostomiasis no muy avanzada ( <i>anisocitosis</i> y <i>poiquilocitosis</i> acentuadas).....	343
» 37.—Megaloblasto en división nuclear atípica (caso de anemia perniciosa progresiva).....	380
» 38.—Monocito con granulaciones citoplásmicas azurófilas.....	413
» 39.—Grupo de ganglios linfáticos en la linfadenia....	414
» 40.—Caso de linfosis subleucémica (pseudoleucemia linfadenica) con gruesos linfomas del cuello y de los ganglios supraclaviculares.....	416
» 41.—Bazo en un caso de linfosarcomatosis.....	422
» 42.—Campo microscópico de sangre leucémica (mielosis de curso lento).....	426
» 43.—Capilares del miocardio en un caso de leucemia mieloide, llenos de células mieloides (Mac Callum)..	429
» 44.—Campo microscópico de sangre en un caso de mielosis subleucémica.....	431
» 45.—Campo microscópico en un caso de leucemia mieloide.....	435
» 46.—Idem id. id.....	437
» 47.—Célula de Rieder en una forma subleucémica de mielosis (campo microscópico).....	439
» 48.—Campo microscópico en un caso de leucemia mieloide.....	441
» 49.—Idem id. id.....	446
» 50.—Idem id. id.....	449

Figura 51.—Campo microscópico en un caso de leucemia mieloides (con diferentes formas de células mieloides inmaduras).....	451
» 52.—Campo microscópico de sangre leucémica (caso de mielosarcoma crónica esplenomegálica) con gran cantidad de células cebadas.....	453
» 53.—Campo microscópico de sangre de una leucemia esplenomieloide en período inicial.....	455
» 54.—Enferma de leucemia esplenomieloide.....	458
» 55.—Otra enferma de leucemia esplenomieloide.....	459
» 56.—Campos microscópicos de sangre de una misma enferma de leucemia esplenomieloide, en dos momentos diferentes, a distancia de dos días el uno del otro.	461
» 57.—Campo microscópico de sangre de un caso de leucemia monocelular, hemocitoblástica.....	463
» 58.—Campo microscópico de sangre leucémica con tres mielocitos neutrófilos (mielocitemia), ejemplo de leucemia monocelular.....	465
» 59.—Enfermo de leucemia esplenomieloide.....	472
» 60.—Caso de enfermedad de Banti.....	509
» 61.—Otro caso de enfermedad de Banti.....	511
» 62.—Tipos celulares de la lesión histopatológica característica del linfogranuloma de Hodgkin.....	527
» 63.—Linfogranuloma tuberculoso.....	537
» 64.—Radiografía de una linfosarcomatosis primitiva del mediastino.....	551
» 65.— <i>Trypanosoma gambiense</i> típico, en la sangre humana.....	564
» 66.—Fagocitosis de un tripanosoma por un macrófago.	565
» 67.—Diferentes aspectos del <i>Tr. gambiense</i> en la sangre de tripanosomiásico.....	566
» 68.— <i>Trypanosoma gambiense</i> atípico, en la sangre.....	568
» 69.—Niño atacado por kala-azar.....	570
» 70.—Fase avanzada, caquética, de un caso de kala-azar infantil.....	571
» 71.—Grupo de protozoos parásitos del género <i>Leishmania</i> en el citoplasma de una gruesa célula (pulpa del bazo).....	573
» 72.—Grupo de <i>Leishmanias</i> en una preparación de pulpa esplénica.....	574
» 73.—Grupo de <i>Leishmanias</i> en pulpa esplénica.....	576
» 74.—Formas flageladas de parásitos del género <i>Leishmania</i> .....	577
» 75.—Curva térmica de una terciana.....	583
» 76.—Formas endoglobulares del parásito productor de la fiebre maligna.....	588
» 77.—Formación y desarrollo de los cuerpos semilunares en el paludismo maligno.....	590
» 78.—Capilares cerebrales cargados de parásitos del paludismo.....	597

	Páginas
Figura 79.— <i>Microfilaria loa</i> en la sangre humana.....	613
» 80.—Extremidad caudal de <i>Microfilaria loa</i> en la sangre humana.....	616
» 81.— <i>Microfilaria perstans</i> en la sangre humana.....	618
» 82.— <i>Microfilaria loa</i> en la sangre humana.....	620

# ÍNDICE

	Páginas
Prólogo.....	1
Indicaciones bibliográficas.....	5
Introducción.....	9

## PARTE PRIMERA

### Hematología clínica.

Cap. I.— <i>Histogénesis de la sangre y fisiopatología de los órganos hematopoyéticos y de las células hemáticas</i> .....	15
1.º HISTOGÉNESIS.....	15
Hemocitoblasto.....	23
Serie hemoglobinica.....	24
Serie leucocitaria.....	28
a) Leucocitos del grupo mieloide.....	29
b) Leucocitos del grupo linfoide.....	30
c) Monocitos.....	31
d) Leucocitos atípicos de los estados patológicos.....	33
Megacariocitos y plaquetas.....	41
2.º FISIOPATOLOGÍA DE LAS CÉLULAS HEMÁTICAS, DEL PLASMA Y DE LOS ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS.....	45
Reproducción de las células hemáticas.....	45
Actividades fagocitarias, bactericidas, diastásicas.....	46
Células hemáticas y reacciones de inmunidad.....	51
Plasma.....	52
Funciones y correlaciones hormonicas de los órganos eritroleucopoyéticos.....	55
Cap. II.— <i>Semiología general de la sangre y de los órganos hematopoyéticos</i> .....	57
1.º SANGRE.....	57
A. Extracción de la sangre.....	58
B. Caracteres macroscópicos.....	62
C. Variaciones cuantitativas de la sangre y de su contenido celular.....	63
a) Masa total de la sangre.....	63
b) Proporción entre el plasma y los elementos celulares de la sangre.....	65

	Páginas
c) Cuenta de los glóbulos rojos.....	66
d) Cantidad de hemoglobina. Valor globular.....	73
e) Determinación del número de leucocitos.....	78
Hiperleucocitosis.....	80
Leucopenia.....	86
Fragilidad leucocitaria.....	88
f) Numeración de las plaquetas.....	89
D. Morfología normal y patológica de la sangre.....	90
a) Examen microscópico directo, en fresco.....	90
b) Coloraciones vitales.....	92
c) Resultado del estudio de preparaciones fijadas y teñidas.....	94
Hematies.....	101
Leucocitos.....	104
Fórmula leucocitaria.....	105
Esquema de Arneth.....	110
Síndromes hemoleucocitarios.....	114
Plaquetas.....	116
E. Examen microscópico de la sangre con condensadores de fondo negro (ultramicroscopia).....	117
F. Examen de la sangre con rayos ultravioletas.....	118
G. Caracteres fisicoquímicos y bioquímicos del plasma y de los elementos morfológicos de la sangre.....	118
1.º Reacción actual de la sangre.....	118
2.º Presión osmótica y concentración molecular.....	119
3.º Conductibilidad eléctrica.....	120
4.º Viscosidad.....	120
5.º Capacidad respiratoria.....	122
6.º Albuminoides del plasma y del suero.....	122
7.º Sustancias no nitrogenadas del suero.....	124
8.º Cristales de la sangre.....	126
9.º Coagulación de la sangre en condiciones normales y patológicas.....	126
10. Constitución química del estroma o espongioplasma de los hematies.....	131
11. Resistencia globular e isotonia.....	132
12. Fermentos del plasma y del suero.....	134
Alexina o complemento.....	134
Citolisinas.....	135
Proteolisinas bactericas o bacteriolisinas.....	137
Leucolisinas.....	140
Autoaglutininas.....	141
Precipitinas.....	141
Oponinas.....	141
2.º SEMIOLOGÍA DE LOS ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS.....	142
A. Bazo.....	142
B. Medula ósea.....	145
C. Ganglios linfáticos.....	145
Sistema circulatorio.....	146

PARTE SEGUNDA

Las Hemopatias.

Cap. I.— <i>Clasificación de las Hemopatias</i> .....	148
Cap. II.— <i>Hemodistrofias</i> .....	177
1.º DIÁTESIS HEMORRÁGICAS.....	186
a) Hemofilia.....	188
Etiología.....	188
Patogenia y anatomía patológica..	190
Sintomatología.....	190
Hematología y Serología.....	197
Diagnóstico y pronóstico.....	202
Tratamiento.....	202
b) Púrpura hemorrágica.....	206
Etiología, patogenia y anatomía patológica.....	207
Sintomatología y formas clinicas.....	209
Hematología.....	216
Diagnóstico.....	217
Pronóstico y tratamiento.....	220
c) Hemoglobinuria paroxística.....	225
Etiología.....	225
Patogenia.....	226
Anatomía patológica.....	229
Síntomas clínicos.....	229
Hematología.....	230
Diagnóstico y pronóstico.....	231
Tratamiento.....	232
d) Ictericias hemolíticas. (Esplenomegalias icterohemolíticas).....	232
Síntomas.....	233
Síndrome de Dresbach.....	237
Síndrome de Herrik.....	237
Síndrome de Malins.....	237
Síndrome de Clough y Richter.....	237
Diagnóstico.....	242
Tratamiento.....	243
e) Enfermedad de Winckel.....	245
Etiología.....	245
Anatomía patológica.....	246
Síntomas y marcha clínica.....	246
Hematología.....	246
Pronóstico y tratamiento.....	246
f) Enfermedad de Barlow.....	247
Etiología.....	247
Anatomía patológica.....	251
Síntomas y marcha clínica.....	252

Diagnóstico y pronóstico.....	254
Tratamiento.....	255
g) Escorbuto.....	256
Etiología y patogenia.....	256
Anatomía patológica.....	257
Síntomas y marcha clínica.....	257
Hematología.....	258
Diagnóstico y pronóstico.....	258
Tratamiento.....	258
2.º POLICITEMIAS.....	260
a) Hiperglobulias. (Eritrocitosis).....	260
Concepto, etiología y patogenia.....	260
Síntomas.....	262
b) Eritremia.....	262
Etiología y patogenia.....	263
Anatomía patológica.....	266
Síntomas y marcha clínica.....	267
Hematología.....	274
Pronóstico.....	277
Tratamiento.....	277
3.º CLOROSIS.....	279
Etiología.....	281
Patogenia.....	282
Anatomía patológica.....	289
Síntomas y marcha clínica.....	290
Hematología.....	295
Diagnóstico y pronóstico.....	299
Tratamiento.....	299
Anemia plasmática.....	305
4.º DIATESIS EOSINOFÍLICA.....	306
Enfermedad de Mikulicz.....	311
Cap. III.—Anemias.....	312
Etiología y patogenia.....	312
1.º ANEMIAS ORTOPLÁSTICAS.....	315
a) Anemias post-hemorrágicas.....	315
Forma aguda.....	315
Formas crónicas.....	317
Tratamiento.....	318
Transfusión de sangre.....	323
b) Anemias (toxiemias) post-infecciosas y post-parasitarias.....	334
Anemia de los mineros.....	341
Anemia perniciosa parasitaria no progresiva.....	346
c) Anemias tóxicas propiamente dichas.....	349
2.º ANEMIAS DISPLÁSTICAS.....	351
a) Anemia perniciosa progresiva. (Anemia criptogenética de Biermer).....	352
Etiología.....	352

	Páginas
Patogenia.....	356
Anatomía patológica.....	368
Síntomas y marcha clínica.....	372
Curso.....	377
Hematología.....	379
Diagnóstico diferencial.....	385
Pronóstico.....	386
Tratamiento.....	387
b) Anemia aplásica (EHRlich). Anemia aregenerativa (PAPPENHEIM).....	393
Cap. IV.— <i>Leucosis (Leucemias)</i> .....	397
Etiología.....	399
Patogenia.....	404
1.º LEUCOSIS LINFÓIDES.....	412
a) Linfosis o linfadenia (leucémica y aleucémica).....	412
Anatomía patológica.....	412
Síntomas y marcha clínica.....	415
Forma aguda.....	415
Forma crónica.....	416
Hematología.....	419
b) Linfosarcomis o Linfosarcomatosis (KUNDRAT, PALTAUF, BANTI).....	421
Anatomía patológica.....	421
Síntomas y marcha clínica.....	423
Hematología.....	425
2.º LEUCOSIS MIELOIDES.....	427
a) Mielosis o mieloadenias.....	427
Anatomía patológica.....	434
Síntomas y marcha clínica.....	439
Hematología.....	439
b) Mielosarcomis. Mielosarcomatosis (leucémica y aleucémica).....	445
Hematología.....	447
c) Leucemias esplenomieloides.....	454
Síntomatología.....	454
Hematología.....	455
3.º LEUCEMIAS ATÍPICAS.....	460
Leucemias monocelulares.....	463
Eritroleucemias.....	466
4.º LEUCANEMIA.....	466
Anatomía patológica.....	468
Marcha clínica.....	469
Examen hematológico.....	469
DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO GENERAL DE LOS ESTADOS LEUCÉMICOS.....	470
Diagnóstico.....	470
Pronóstico.....	470
Tratamiento etiológico.....	471

	Páginas
Tratamiento general reconstituyente.....	473
Tratamiento directo leucocitolítico.....	474
a) Medios físicos (Rayos X, Radium).....	474
b) Métodos químicos (benzol, etc.).....	478
c) Métodos biológicos.....	482
d) Métodos quirúrgicos.....	485
Cap. V.— <i>Hiperplasias linfoides, fibroadénicas y esplenomegálicas</i> ...	487
a) Status lymphaticus.....	488
Etiología y patogenia.....	490
Anatomía patológica.....	490
Sintomatología y marcha clínica.....	490
Hematología ..	491
Diagnóstico.....	491
Pronóstico.....	491
Tratamiento.....	491
b) Esplenolinfosis o esplenomegalia con linfocitosis (BANTI).....	492
c) Anemia esplénica de GRIESINGER o síndrome de GRIESINGER-BANTI.....	493
Etiología y patogenia.....	493
Anatomía patológica...	494
Síntomas y marcha clínica.....	495
Hematología.....	495
Diagnóstico y pronóstico.....	495
Tratamiento.....	497
d) Anemia esplénica infantil o síndrome de CARDARELLI-VON JAKSCH o Anemia pseudoleucémica infantil de HAYEM-LUZET.....	497
Anatomía patológica.....	499
Síntomas y marcha clínica.....	500
Hematología.....	500
Diagnóstico diferencial.....	500
Pronóstico.....	502
Tratamiento.....	503
e) Esplenomegalia con cirrosis hepática (enfermedad de BANTI).....	503
Etiología.....	503
Patogenia.....	504
Síntomas y marcha clínica.....	505
Hematología.....	506
Tratamiento.....	508
f) Esplenomegalia hemolítica primitiva.....	512
Etiología y patogenia.....	513
Anatomía patológica.....	513
Síntomas clínicos.....	513
Hematología.....	514
Diagnóstico diferencial.....	514

	Páginas
Tratamiento.....	514
g) Endoteliosis esplénica o enfermedad de GAUCHER....	514
Etiología.....	515
Anatomía patológica.....	515
Síntomas y marcha clínica.....	517
Datos hematológicos.....	517
Tratamiento... ..	517
h) Esplenomegalia parasitaria (leishmaniosis).....	517
Apéndice. Otras lesiones y alteraciones del bazo.....	518
1.º Anomalías de desarrollo.....	518
2.º Ectopias.....	518
3.º Lesiones traumáticas.....	519
4.º Hipertrofias.....	519
5.º Neoplasias.....	520
Cap. VI.— <i>Granulomatosis</i> .....	522
a) Linfoma maligno o Linfogranuloma de Hodgkin-Sternberg o enfermedad de Hodgkin.....	523
Etiología.....	523
Anatomía patológica.....	526
Síntomas y marcha clínica.....	529
Hematología.....	531
Diagnóstico.....	532
Pronóstico.....	533
Tratamiento.....	533
b) Linfogranuloma infeccioso.....	533
Etiología y patogenia.....	533
a) Linfogranulomas tuberculosos.....	534
b) Granulomatosis sifilítica.....	534
Síntomas y marcha clínica.....	535
Datos hematológicos.....	536
Diagnóstico.....	541
Pronóstico.....	541
Tratamiento.....	543
c) Escrofulosis o adenia <sup>a</sup> escrofulosa.....	544
Patogenia.....	544
Anatomía patológica.....	545
Síntomas y marcha clínica.....	546
Diagnóstico y pronóstico.....	546
Tratamiento.....	547
d) Granulomatosis esplénica.....	547
Examen hematológico, diagnóstico y tratamiento.....	548
Cap. VII.— <i>Lesiones neoplastiformes</i> .....	549
a) Linfosarcoma.....	549
b) Cloroma.....	552
c) Mieloma (enfermedad de Kahler).....	556

CAP. VIII.— <i>Neoplasias de los órganos hematopoyéticos</i> .....	559
<i>a)</i> Neoplasias de los órganos linfoides.....	559
Sarcomas.....	559
Endoteliomas.....	559
Enfermedad de Mikulicz.....	559
Metástasis carcinomatosas.....	560
<i>b)</i> Neoplasias de la medula ósea.....	560

### PARTE TERCERA

#### Parásitos de la sangre y de los órganos hematopoyéticos.

<i>a)</i> Enfermedad del sueño (trypanosomiasis humana) . . .	562
Diagnóstico.....	565
<i>b)</i> Leishmaniosis.....	569
<i>c)</i> Paludismo.....	579
A. <i>Plasmodium vivax</i> (terciana).....	580
B. <i>Plasmodium malariae</i> (cuartana). . . . .	586
C. <i>Laverania malariae</i> (fiebre maligna).....	587
Patogenia . . . . .	590
Anatomía patológica.....	596
Tipos febriles de la infección palúdica . . . . .	600
Diagnóstico.....	605
Pronóstico.....	611
<i>d)</i> Filarias.....	612
Explicación de las láminas . . . . .	623
Índice de las figuras.....	627
Índice.....	631





COMPAÑIA ANÓNIMA DE  
LIBRERIA PÚBLICA  
CIONES Y EDI  
CIONES

25 PESETAS