

## FISIOPATOLOGIA DE LA ANEMIA DE LA ENFERMEDAD DE CARRION\*

CÉSAR REYNAFARJE (\*\*) Y JOSÉ RAMOS (\*\*)

La anemia de la enfermedad de Carrion, ha sido motivo primordial de la atención, tanto de clínicos, como investigadores, por cuanto ella constituye el síntoma fundamental de la fase aguda de esta enfermedad. Las primeras investigaciones encaminadas a aclarar las características de la anemia, en sí, se realizaron en 1898 por Herculles (1) y Tamayo (2), quienes pusieron de manifiesto la rapidez de su producción y algunas alteraciones del hematíe. Investigaciones posteriores (3,4,5,6,7,8), que mostraron su carácter regenerativo, y su similitud con otros tipos de anemia producidos por un mecanismo de mayor destrucción, permitieron enunciar por primera vez a Monge, en 1915 (9), que la anemia de la enfermedad de Carrion es de tipo hemolítico. Este punto de vista tuvo confirmación en las observaciones de la eritrofagocitosis (10,11,12) y la reacción de Van den Berg (13), descritas posteriormente. En 1938, Hurtado Pons y Merino (14), en un estudio amplio, con los métodos modernos de la época, describieron las alteraciones morfológicas del hematíe; establecieron el carácter macrocítico e hipocrómico de esta anemia; y destacaron su patogenesis hemolítica, mediante el estudio de la respuesta reticulocitaria, del incremento de la bilirrubina indirecta, del estudio de la fragilidad osmótica y de los cambios del volumen sanguíneo. Después de este estudio fundamental, la contribución realizada por Delgado (15), quien encontró que el pigmento final del catabolismo de la hemoglobina, o sea el urobilinógeno fecal, estaba

---

(\*) Parte de este trabajo fué presentado al I Congreso Regional del Centro y al V Congreso de Química, y luego publicado (17) (18) (19) (20).

(\*\*) De la Cátedra de Fisiopatología y el Instituto de Biología, Andino. Facultad de Medicina. U. N. M. S. M., Lima.

umentado, permitió evidenciar, de modo directo, el carácter hemolítico de la anemia de Carrión, cuyo substractum anatómico, tanto desde el punto de vista de los órganos hemodestructores, como de los hemofomadores, ha sido revisado recientemente por Urteaga (16).

En los últimos años se ha introducido nuevos métodos y nuevas técnicas para el estudio de los cuadros anémicos, que permiten una apreciación dinámica de los procesos de formación y destrucción hemáticas. De ellos, son de particular importancia, los que permiten marcar determinados elementos sanguíneos o sus componentes químicos, para poder estudiarlos en sus diferentes etapas metabólicas, incluyendo los lugares donde son destruidos o almacenados, así como el modo en que son eliminados del organismo; para lo cual es de gran utilidad el uso de los isótopos radioactivos. Así mismo, los avances alcanzados en el campo de la inmunohematología y la bioquímica de la sangre, permiten en la actualidad, investigar muchos aspectos de la patogenesis de la destrucción sanguínea. Es a la luz de estos nuevos métodos, que nos ha parecido interesante estudiar el cuadro de la anemia de la enfermedad de Carrión, con el objeto de aclarar ciertos problemas que permanecían oscuros a la observación preferentemente morfológica.

## MATERIAL Y METODOS

Las observaciones que aquí presentamos, han sido realizadas en 28 pacientes de la enfermedad de Carrión, 23 de ellos en la fase anémica y 5 en el período eruptivo. La mayor parte de ellos provenientes del valle de Chillón, provincia de Canta, donde ocurrió un brote epidémico de Verruga entre los años 1956 y 1957. Los restantes procedieron del valle del Rímac y de la zona del Callejón de Huaylas. Veinticuatro pacientes fueron del sexo masculino y cuatro del femenino. Los pacientes en la fase anémica presentaron, al tiempo de iniciarse este estudio, diferentes estados de evolución, la mayor parte de ellos en el acmé de la enfermedad, con un elevado porcentaje de parasitismo globular.

Prueba de la Producción de los Hematíes: En 11 verrucosos en fase anémica, se realizó un estudio de la producción hemática y del metabolismo del hierro, siguiendo la técnica de Huff (21), para lo cual se utilizó un isótopo radioactivo del hierro (Fe-59). Cada uno de los pacientes recibió por vía intravenosa 10 miligramos de Fe-59, asociado a

la fracción globulínica IV-7 del suero sanguíneo, que como se sabe es la encargada de transportar el hierro del organismo. Después de inyectar el isótopo, que tenía por objeto marcar el hierro plasmático circulante, y así, seguir su metabolismo, se extrajeron muestras de sangre a los 10, 100 y 240 minutos, y en el plasma de ellos se determinó la radioactividad existente; la cual, expresada en porcentaje, fué relacionada con el tiempo, en un sistema de coordenadas semilogarítmicas. Con la expresión matemática de la remoción de la mitad del hierro plasmático marcado, así obtenida; y con los datos del volumen sanguíneo, efectuado también con la técnica del Fe-59; y la cantidad de hierro inerte del plasma, investigado al momento de iniciar la prueba (por el método de Moore (22), se calculó, en miligramos, la cantidad de hierro utilizado por el organismo en 24 horas para diversos fines, según la siguiente fórmula: (Nº 1).

$$\frac{\text{FeI} \times \text{Vp} \times 24 \text{ h.} \times 0.639}{\text{T } 1/2}$$

donde : FeI : Cantidad de hierro plasmático inerte.

Vp : Volumen plasmático.

24 h. : Veinticuatro horas del día.

0.639 : Logaritmo de 1/2.

T 1/2 : Tiempo, en horas, necesario para que el hierro marcado del plasma se reduzca a la mitad.

A partir del tercer día de la inyección del hierro marcado, se extrajeron muestras de sangre cada tres días, en las que se determinó la radioactividad de los hematíes, hasta obtener un máximo de dicha radioactividad. Con este dato y el del volumen sanguíneo total, se calculó el porcentaje de hierro marcado que había utilizado para la síntesis de hemoglobina.

Conociendo dicho porcentaje, y la cantidad de hierro tomado por el organismo, (según fórmula Nº 1), se calculó en miligramos, la cantidad de hierro utilizado para la formación de glóbulos rojos, según la siguiente fórmula: (Nº 2).

$$\frac{\text{FeHb.} \% \times \text{FeT}}{100}$$

ciónde:

FeHb.% : Porcentaje de hierro tomado por la médula para la síntesis de hemoglobina.

FeT : Miligramos de hierro tomado por el organismo en un día.

Tiempo de Vida de los Hematíes : Se realizó marcando los hematíes con cromo radioactivo (Cr-51). (23). En algunos casos se marcó los glóbulos rojos en pleno torrente circulatorio; para lo cual se inyectó, por vía intravenosa, aproximadamente 300 microcuries del isótopo, en forma de cromato de sodio. En otros casos, se marcó previamente los hematíes, cuya supervivencia se deseaba estudiar, incubando 20 centímetros cúbicos de sangre con 100 microcuries de Cr-51. Luego de inyectarse, ya sea el cromato de sodio sólo, o los hematíes marcados por éste, más o menos 15 minutos después, se extrajo muestras de sangre, con las cuales se determinó la radioactividad existente en los hematíes, cuyas cifras se consideró que correspondían al ciento por ciento de los glóbulos rojos marcados. Más tarde, a las 24 horas, y después cada semana, se extrajo sucesivas muestras de sangre, en las que se midió la radio actividad. usando un contador de centelleo, hasta su casi total desaparición. Al realizar el cálculo de la cantidad de hematíes que permanecían marcados, se hizo correcciones por los cambios de masa que ocurren durante el transcurso de la enfermedad, valiéndose del hematocrito.

Lugares de Destrucción de los Hematíes : Esta investigación se realizó utilizando el método descrito por Jandl y col. (24), el cual consiste, esencialmente, en inyectar hematíes marcados con cromo 51, y luego contar la radioactividad en la superficie de proyección del corazón, del bazo y el hígado, valiéndose de un contador de centelleo de tipo direccional. En nuestros pacientes estudiados, dichos contajes se realizaron a los 15 minutos, a las 24 horas, y luego cada 7 días de inyectar los hematíes marcados. Los resultados fueron calculados en forma de un cociente entre la radioactividad encontrada en la región precordial por una parte, y la encontrada en la superficie de proyección del bazo e hígado, por otra. Dicha relación fué gráficamente representada en función del tiempo, tanto para el bazo, como para el hígado, en un sistema de coordenadas simple. Se calculó también el índice de secuestro, por medio de la diferencia entre el índice de radioactividad inicial ( $R_0$ ) del bazo e hígado, y el mismo índice observado cuando la radioactividad de los hematíes que quedaban en el torrente circulatorio habían llegado a la mitad ( $R_{50}$ ), según la siguiente fórmula :

Indice de secuestración:  $R_{50}$  —  $R_0$ 

Fragilidad Globular a la Acción Mecánica: Se llevó a cabo según el método ideado por Shen, Castle y Fleming (25). Por medio de ella se reproduce, in vitro, la acción de desgaste mecánico originado por el roce que el hematíe sufre en el torrente sanguíneo. Con este objeto se tomó 15 centímetros cúbicos de sangre de cada paciente, los cuales, luego de ser desfibrinados, fueron divididos en dos porciones: en una de ellas se determinó la fragilidad de los hematíes, inmediatamente; y en la segunda, se hizo la determinación después de una incubación por 24 horas a 37°C. En ambos casos, se sometió a los hematíes a un movimiento de rotación por 90 minutos, después de lo cual se determinó la cantidad de hemoglobina en el plasma, la cual se expresó en porcentaje de la cantidad de hemoglobina encontrada en una alícuota de sangre total.

Prueba de Coombs: Fué estudiada tanto con la técnica directa, como la indirecta, en 15 enfermos, 10 de ellos en fase anémica, y en brote los cinco restantes. Para esta prueba, se usó el suero de Coombs, que no es sino un suero antiglobulínico, producido por la inyección de hemoglobina humana en conejos. (26). La prueba directa se efectuó poniendo los glóbulos rojos del paciente en presencia del suero de Coombs. La indirecta se realizó incubando el suero de los verrucosos con glóbulos del propio enfermo o extraños, pero compatibles, para ponerlos luego, en presencia del suero antiglobulínico de Coombs.

Examen Histológico de la Médula Osea: Por punción externa, se extrajo aproximadamente 2 centímetros cúbicos de sustancia medular. Con ella se realizaron preparaciones fijas que se tiñeron con el colorante de Wright; y frescas, que se colorearon por el método de tinción supravital. Para la clasificación de los elementos, se usó la nomenclatura de Sabin y Miler (27). En cada caso se observó de 200 a 400 elementos para formular el mielograma correspondiente.

Medición del Diámetro de los Hematíes no Reticulados: Con el objeto de realizar una medición del diámetro de los hematíes, excluyendo los reticulocitos, que como se sabe son de mayor tamaño, hemos ideado un método de tinción de los hematíes reticulados en preparaciones secas y fijas, que no alteran el diámetro de ellos. Para lo cual se disolvió 20 miligramos de azul de cresil brillante en 1 centímetros cúbicos

co de suero del propio paciente; una gota de esta preparación fué mezclada con una gota de sangre del paciente, e inmediatamente se hizo con ella extensiones en la manera usual; luego se agregó unas 15 gotas del colorante de Wright; y después de unos 10 segundos, se agregó agua tamponada, con la que se mantuvo durante 4 minutos, al final de los cuales se lavó y secó. Los reticulocitos así teñidos, fueron observados con gran claridad al microscopio, y los diámetros fueron medidos con un micrómetro ocular, previamente calibrado para nuestro microscopio. Esta medición se efectuó en 300 hematíes en cada caso, excluyendo los reticulocitos.

Otras Determinaciones: Además se llevó a efecto determinaciones de hemoglobina, en el colorímetro de Evelyn; y hematocrito, por el método de Wintrobe (28). En algunos casos se determinó la protoporfirina libre de los hematíes, por el método de Grinstain y Watson (29); la bilirrubina total y fraccionada, por el método de Malloy y Evelyn (30); y el urobilinógeno fecal, por el método de Watson (31).

## RESULTADOS

**Producción de Glóbulos Rojas.**— Con el objeto de realizar una estimación cuantitativa de la formación de hematíes, que como respuesta a la mayor destrucción sanguínea ocurre en la verruga, se ha estudiado la prueba de producción de glóbulos rojos en 11 pacientes, en la fase anémica de esta enfermedad. Dicha prueba se basa fundamentalmente, en el estudio de la velocidad con que el hierro plasmático, marcado con un isótopo de este metal, desaparece en el torrente sanguíneo, y es subsecuentemente fijado por los órganos hematopoyéticos y otros tejidos del organismo, para la formación de hemoglobina, principalmente. Ella nos indica, en realidad, el ritmo diario de renovación del hierro.

Los 11 pacientes estudiados, presentaban al tiempo de realizarse la prueba, diferente grado de evolución, lo cual nos ha dado la oportunidad de estudiar casos en distintas etapas de la fase anémica. En el cuadro N° 1, presentamos los resultados, referentes tanto al total del hierro utilizado por el organismo, como a la fracción tomada para la síntesis de la hemoglobina. Dichos datos están expresados en miligramos de fierra por día, y por kilogramo de peso. En todos los casos, menos en uno (el N° 3), las cifras de utilización del hierro para la síntesis de hemoglobina, fueron mayores que las cifras normales, cuya media en

C U A D R O N° 1

UTILIZACION DEL HIERRO POR EL ORGANISMO PARA SUS NECESIDADES GENERALES Y PARA LA SINTESIS DE HEMOGLOBINA EN 11 CASOS DE ANEMIA DE CARRION

NUMERO DE CASOS	UTILIZACION DE Fe POR EL ORGANISMO		UTILIZACION DE Fe PARA SINTESIS DE Hb		HIERRO PLASMATICO		RETICULOSIS TOSIS %	HEMOGLOBINA (Gr. %) %	PARASITISMO
	Mg. por día y kg. de peso	Mg. por día y kg. de peso	Por 100 cm. <sup>3</sup> (Gamas/100)	Total (Mg.)					
1	1.50	1.26	117.6	3.16	9.8	4.5	38		
2	1.71	1.38	187.1	6.88	30.0	5.1	40		
3	0.22	0.19	36.4	0.68	0.2	13.0	87		
4	0.76	0.63	47.9	1.30	3.2	5.6	2		
5	0.78	0.68	104.5	3.10	10.0	4.5	100		
6	0.74	0.57	141.5	3.58	3.0	10.1	28		
7	0.50	0.49	80.0	2.51	3.2	6.7	2		
8	0.47	0.44	59.7	1.52	2.7	9.2	100		
9	1.02	0.94	142.6	4.36	3.9	4.0	90		
10	2.26	1.90	122.2	3.07	19.0	6.6	27		
11	2.37	2.01	100.0	3.55	28.0	4.3	36		
<hr/>									
MEDIA	1.12	0.95	103.4	3.06	10.3	6.6	54.4		
± E.S.	±0.22	±0.18	±13.7	±0.50	±1.0	±0.83	±11.7		

12 sujetos sanos estudiados por nosotros, fué de 0.35 miligramos por kilogramo de peso. Consecuentemente, la cifra total de hierro renovado diariamente por el organismo de los carriónicos, estuvo también aumentado. Puede observarse, sin embargo, que el incremento de las cifras de hierro varió de enfermo a enfermo. Ello dependió de varios factores: del grado de anemia al momento de realizarse la prueba; de la intensidad del parasitismo; y de las infecciones secundarias. En efecto, en los casos en los que el paciente fué estudiado cuando el parasitismo era de gran intensidad y casi exclusivamente bacilar, la respuesta medular, expresada a través de la cantidad de hierro utilizado para la formación de glóbulos rojos, fué de poca intensidad. Están en este caso los enfermos N° 7 y 8, en los que a pesar del grado intenso de anemia, que equivale a demanda periférica, la producción se incrementó levemente: 0.49 y 0.44 Mlgs. de Fe. utilizados, respectivamente. Ello se debió probablemente, a la acción tóxica sobre los órganos eritropoyéticos, en esta fase inicial y aguda de la enfermedad, que en los casos que comentamos (N° 7 y 8), estuvo evidenciada por el alto parasitismo que mostraron (100 y 90 por ciento respectivamente). En cambio en los casos en que la bartonelosis globular no fué intensa, mas aún, cuando la fase aguda fué cediendo, y la bartonella adquiriendo la forma cocoide, la producción de hematíes fué de gran cuantía. En algunos casos, sobre todo aquellos no complicados por infecciones secundarias, la producción alcanzó proporciones enormes, llegando a ser 5 veces mayor que la normal, hecho que se observa excepcionalmente en la patología sanguínea. Están en este caso los pacientes N° 10 y 11, en los cuales la cantidad de hierro utilizada para la síntesis de hemoglobina fué de 1.90 y 2.01 mgrs. por kilo de peso.

En el caso N° 3, se observó, mas bien, una depresión de la médula ósea en su función formadora de hematíes, pues el hierro usado para la formación de hemoglobina fué solamente de 0.19 mgrs. por kilo de peso. Pero en este caso debemos señalar que había sólo el 2 por ciento de glóbulos parasitados; que existía una infección secundaria y que el cuadro de anemia no era muy intenso, o sea que no había mayor demanda periférica. Esta depresión de la médula ósea estuvo confirmada por una pobre respuesta reticulocitaria, que fué de 0.2 por ciento, cifra inferior a la normal.

En siete de estos once casos, se estudió, también, el ritmo al cual iban siendo puestos en circulación los glóbulos rojos marcados. Este estudio se realizó midiendo la radíactividad de la sangre obtenida en sucesivas extracciones, cada tres días, a partir de aquel en que se inyec-



CUADRO N° 2

VALORES COMPARATIVOS DE LAS CIFRAS MEDIAS DE UTILIZACION DE HIERRO PARA LAS NECESIDADES GENERALES Y PARA LA SINTESIS DE HEMOGLOBINA EN 12 SUJETOS NORMALES Y 11 VERRUCOSOS EN FASE ANEMICA

	UTILIZACION DE Fe POR EL ORGANISMO		UTILIZACION DE Fe PARA LA SINTESIS DE Hb		UTILIZACION DE Fe PARA LA SINTESIS PLASMATICO		RETICULO- CITOS (%)	HEMOGLO- BINA (Gr. %)	
	Mg. por dia y Kg. de peso	Mg. por dia y Kg. de peso	Mg. por dia y Kg. de peso	Mg. por dia y Kg. de peso	por 100 cm: Plasma (gammas)	Total (Mg.)			
NORMALES	MEDIA	26.7	0.43	22.9	0.37	93.8	2.14	0.5	15.1
	± E.S.	±1.27	±0.02	±1.3	±0.02	±3.9	±0.15	±0.02	±0.34
VERRUCOSOS	MEDIA	57.3	1.12	48.7	0.95	103.4	3.06	10.3	6.6
	± E.S.	±4.8	±0.22	±2.8	±0.18	±13.7	±0.50	±1.0	±0.83

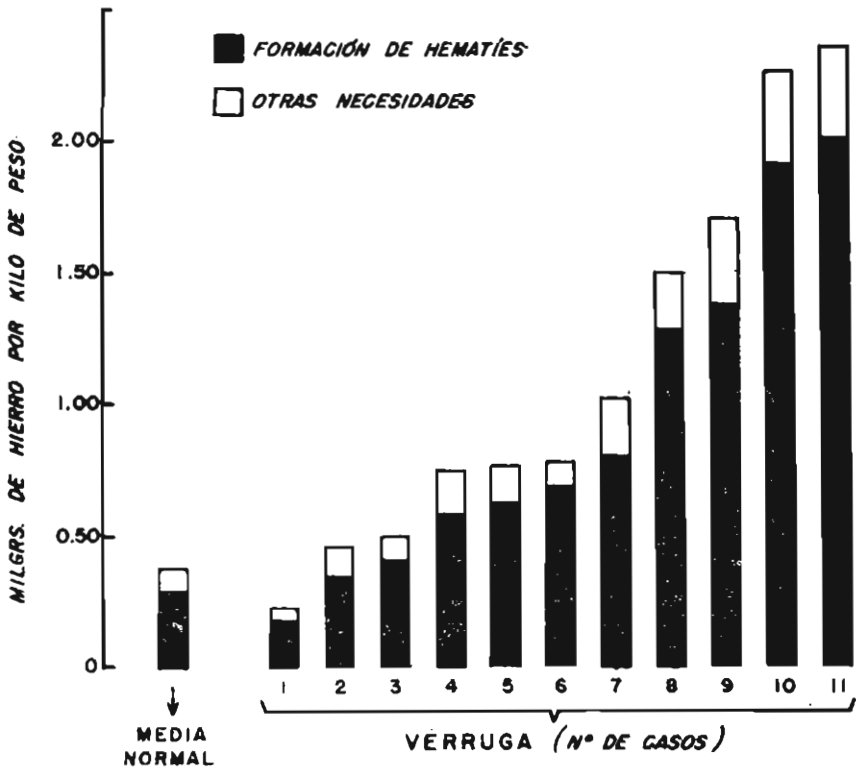


Fig. Nº 1. — Representación de la cantidad de hierro utilizado por el organismo para la síntesis de hemoglobina y otras necesidades, en la anemia de la enfermedad de Carrión. (La ordenación de los casos está hecha de acuerdo a la forma ascendente de los resultados y no tiene la misma relación de orden que en el cuadro Nº 1).

tó el hierro radioactivo. En la Figura Nº 2, mostramos en forma de curvas, la relación entre el porcentaje de hematíes marcados que iban apareciendo en la circulación periférica, y el tiempo en días. Seis de estas curvas están definitivamente desviadas hacia la izquierda de la zona de variación normal, obtenida en un grupo de cinco sujetos normales, y que en la figura está representada en rayado. Esta desviación significa que, en estos pacientes, los hematíes eran lanzados de la médula ósea a la circulación general prematuramente, sin haber alcanzado su madurez, debido indudablemente, a la gran demanda periférica. Otro hecho que puede deducirse de la observación de la mayoría de estas curvas, es que después que ellas han alcanzado su máximo de elevación, sufren una declinación, que luego tiende a recuperarse. Esto indica que buena

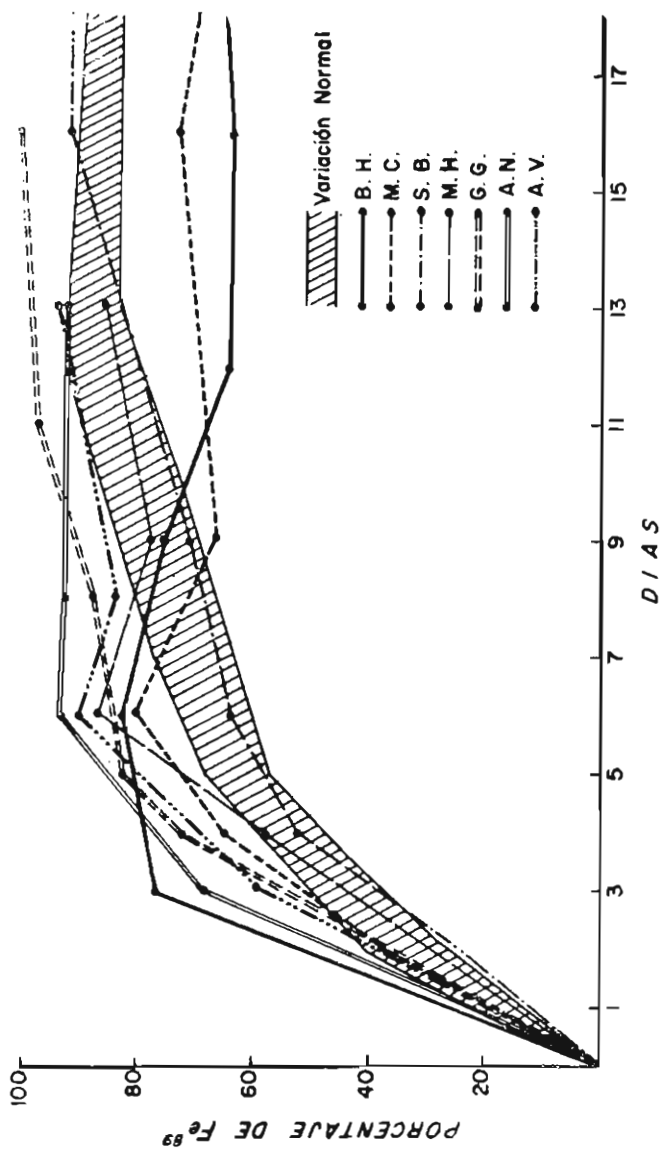


Fig. Nº 2. — Curvas que relacionan el porcentaje de glóbulos marcados con hierro radioactivo, que aparecen en la circulación general, y el tiempo en días, de siete verrucosos, en comparación con la zona de variación normal, que está representada en rayado.

parte de los hematíes recién formados son destruidos rápidamente, probablemente porque son parasitados inmediatamente; y que el hierro resultante de la destrucción, es nuevamente utilizado para la síntesis de hemoglobina, la que vuelve a aparecer en los glóbulos lanzados a la circulación.

**Reticulocitos.**— Paralelamente a los fenómenos puestos de manifiesto mediante el metabolismo del hierro, la cifra de reticulocitos en la sangre periférica, nos fué indicando, de modo más bien cualitativo, la forma en que la médula ósea iba respondiendo al estímulo periférico de la anemia, perturbado al inicio por la intensidad de la infección. Tal como puede observarse en el cuadro N<sup>o</sup> 1, la cifra de reticulocitos, en los 11 pacientes estudiados, guardó estrecha relación con la cantidad de hierro utilizada para la síntesis de hemoglobina; y como ella, reflejó el grado en que el factor infeccioso frenaba la producción de hematíes. En efecto, en los casos de mayor parasitismo globular, la respuesta reticulocitaria fué pobre, a pesar de el gran estímulo periférico determinado por la anemia: casos N<sup>o</sup> 4, 7, y 8; y fué de gran intensidad en aquellos en que el parasitismo había disminuído: casos N<sup>o</sup> 2, 5, 10 y 11; habiendo llegado a ser hasta del 28 y 30 por ciento en los casos N<sup>o</sup> 11 y 2, respectivamente.

Hurtado y col. (14), encontraron también, que en algunos casos, la reticulocitosis era poco intensa en la anemia carriónica, probablemente debido a un factor inhibitorio, ejercido por el proceso infeccioso, y agravado cuando éste se encuentra complicado con una infección secundaria.

**Histología de la Médula Osea.**— El estudio del subtractum anatómico del tejido eritropoyético, mediante la biopsia de la médula ósea, ha sido efectuado en cinco de nuestros pacientes en fase anémica. La punción medular, como se sabe, es un excelente medio para el estudio morfológico de las células progenitoras de los elementos sanguíneos, fácil de realizar, refleja además, el grado de actividad, tanto de los elementos de la serie roja, como los de la series granulocítica y megacariocítica. Sin embargo, es una medida relativa de esta actividad. Al realizar una biopsia de médula ósea para estudiarla, no se hace sino obtener una porción de ella, que si bien refleja en general lo que sucede en el resto del tejido hematopoyético, se ignora en la medida en que este tejido está afectado en la totalidad de su extensa distribución. Así mismo el mielograma, sólo muestra los cambios relativos, porcentuales, de la cantidad de elementos nucleados de las diferentes estirpes. No

CUADRO Nº 3

MIELOGRAMAS CORRESPONDIENTES A CINCO PACIENTES VERRUCOSOS EN FASE ANEMICA

CASOS	NEUTRÓFILOS					EOSINÓFILOS		BASÓFILOS		CELULAS ROJAS NUCLEADAS							Rebeldes Mieloides Eritroides					
	Segmentados	Micambicitos	Mielocitos "c"	Mielocitos "b"	Mielocitos "a"	Segmentados	Mielocitos	Segmentados	Mielocitos	Normoblastos	Eritrocitos jóvenes	Eritrocitos Maduros	Atipicos	Metarubricitos	Total células rojas nucleadas							
1	1.5	5.0	9.0	3.0	4.5	0.0	0.0	0.0	0.0	3.5	0.0	9.0	2.0	0.5	0.0	0.0	41.0	6.0	10.0	2.5	59.5	0.49
2	2.0	6.5	18.5	3.5	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	18.5	4.5	0.0	0.0	1.0	17.5	4.0	5.5	2.5	29.5	1.57
3	0.5	6.0	13.5	3.5	3.0	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	7.5	3.0	0.0	1.5	1.5	23.0	6.5	14.0	2.0	45.5	0.90
4	2.0	3.5	10.5	10.0	9.5	0.0	0.5	1.0	1.0	1.0	0.5	10.5	0.0	0.0	0.0	0.5	35.5	4.0	9.5	0.0	49.0	0.79
5	6.0	5.5	16.0	9.0	4.0	0.5	0.5	0.0	0.0	0.5	0.0	15.0	1.0	0.0	0.0	0.5	23.0	6.0	9.0	1.5	39.5	1.11

hay todavía un método adecuado para medir, además, la cantidad de elementos celulares por unidad de volumen. Luego, la interpretación de los resultados, en el caso de la verruga, en cuya fase aguda están generalmente estimuladas las series rojas y blanca (granulocítica), se dificulta. De todas maneras, es irremplazable para el estudio de los elementos celulares en sí, y es complemento necesario para una cabal interpretación de los procesos de formación y destrucción de los elementos sanguíneos.

En los cinco casos estudiados por nosotros, la muestra medular presentaba aspectos hiperplásico al examen macroscópico. En el cuadro N° 3, presentamos los mielogramas individuales obtenidos al examen microscópico de las células. Como puede apreciarse, la producción de los elementos rojos nucleados, precursores de los hematíes, estuvo incrementada en todos ellos; pero también hubo gran variación individual. Así, puede observarse que, en el caso N° 1, el número total de células rojas nucleadas fué de 59.5 por ciento, mientras que en el caso N° 2, este total fué de 29.5 por ciento. Ahora bien, dentro de los elementos de la serie roja, fué notable, en todos los casos, el predominio de las células maduras: los normoblastos. Los elementos más jóvenes, como los eritroblastos inmaduros, también estuvieron incrementados en relación con lo que se observa en sujetos normales. Y como índice de la intensidad de la estimulación eritropoyética, se observó la presencia de megaloblastos, que alcanzaron proporciones apreciables, en comparación con los que se encuentra en otros tipos de anemia hemolítica. Así mismo, se observó numerosas células rojas nucleadas en mitosis, lo cual refleja la celeridad con que se realizaba los procesos de maduración de estos elementos.

Con relación a los elementos de la serie granulocítica, se observó también una hiperplasia, sobre todo de los elementos neutrófilos, como respuesta obligada al intenso proceso infeccioso. En efecto, en el cuadro N° 3, se puede apreciar que los elementos de maduración intermedia, como los mielocitos "C" y metamielocitos, están en mayor proporción que lo que es usual encontrar en personas sanas, mientras que los elementos maduros segmentados están en muy pequeña proporción. Así mismo, fué notable el incremento del elemento más joven de esta serie: el mieloblasto, que en el caso N° 1, por ejemplo, alcanzó la considerable cifra del 3 por ciento.

Aunque es difícil hacer una evaluación de lo que sucedió con la serie megacariocítica en este tipo de observación, se puede afirmar que esta serie, si estuvo afectada en algún sentido, no lo fué sino en

muy pequeño grado, que no se ha reflejado mayormente en los mielogramas correspondientes.

La hiperplasia de la médula ósea en la enfermedad de Carrión, ha sido descrita por primera vez por Carvallo, quien en un notable trabajo, realizado mediante el estudio de los huesos en cadáveres, puso de manifiesto la intensidad y la extensión de la alteración del tejido hematopoyético (32). Mas tarde, Urteaga realizó, también, un interesante estudio de la médula ósea en esta enfermedad, que incluía estudios con biopsia medular, repetidas en muchos casos, durante la evolución del cuadro anémico (16). En él destaca, el autor, la importancia que tiene la observación del tejido eritropoyético, según el estado evolutivo de la anemia, ya sea en su fase de acentuación, o en el de recuperación. Los datos que aquí presentamos, no hacen sino confirmar los hallazgos de ambos autores.

**Protoporfirina Libre de los Hematíes y Hierro Plasmático.**— Nos ha parecido también interesante estudiar aquella porción de protoporfirina que se encuentra en forma libre dentro de los hematíes. Las alteraciones cuantitativas de este elemento tetrapirrólico, precursor de la hemoglobina, e íntimamente ligado al metabolismo del hierro, suele dar una buena información acerca de la forma normal o alterada en que

#### CUADRO Nº 4

##### VALORES DE PROTOPORFIRINA LIBRE DE LOS HEMATIES Y HEMOGLOBINA EN 7 CASOS DE ANEMIA DE CARRION

Nº	Eritro- Protoporfirinas (Gammas/100 cc.)	Hb (Grs. %)
1	104.0	5.1
2	45.0	13.0
3	254.0	7.7
4	136.0	3.5
5	441.0	6.7
6	221.0	9.2
7	132.0	4.0

## CUADRO N° 5

COMPARACION DE LOS VALORES MEDIOS DE PROTOPORFIRINA LIBRE DE LOS HEMATIES, Fe PLASMATICO, Y HEMOGLOBINA EN 7 CASOS DE ANEMIA DE CARRION Y 12 SUJETOS NORMALES

		Eritro- Protoporfiri- nas (Gamas/100) cc.)	Fe Plasmá- tico Por 100 cm <sup>3</sup> :	(Gamas) Total	Hb (Gr. %)
NORMAL	MEDIA	30.6	93.8	2,140	15.1
	± E.S.	±4.5	±3.9	± 150	±0.34
VERRUGA	MEDIA	190.4	94.02	3,100	7.0
	± E.S.	±49.5	±20.6	± 520	±1.2

va realizándose el proceso de síntesis de la hemoglobina. En el cuadro N° 4, presentamos los datos individuales obtenidos en 7 carriónicos en fase anémica. En todos ellos, como puede observarse, hubo un notable incremento de la protoporfirina libre de sus hematíes, cuya media alcanzó la cifra de 190.4 gramos por ciento, la cual es seis veces mayor que la media obtenida en 12 sujetos normales: 30.6 gramos por ciento, como puede verse en el cuadro N° 5. En este mismo cuadro presentamos la media del hierro plasmático, expresada en gamas por 100 centímetros cúbicos de plasma, y en su cantidad total. La cifra media correspondiente al hierro por unidad de volumen fué igual en los verrucosos y en los sujetos normales: 94.02% y 93.80% respectivamente, pero como en los pacientes verrucosos, el volumen plasmático fué mayor, como se verá mas adelante, la media total del hierro circulante en ellos fué de 3,100 gamas, cifra mayor que la obtenida en los sujetos sanos: 2,140 gamas. Lo cual es explicable por la gran destrucción de hematíes, que sobrepasó, por cierto, a la formación, en las etapas iniciales de la fase anémica.

El incremento de la eritroporfirina libre parece indicar que el proceso de síntesis de la hemoglobina no se desarrolló de manera normal en los carriónicos, quedando dentro del hematíe parte de este precursor de la hemoglobina, sin ser saturada con el hierro. Pero esta falta de saturación no se debió, de ningún modo, a carencia de este metal,



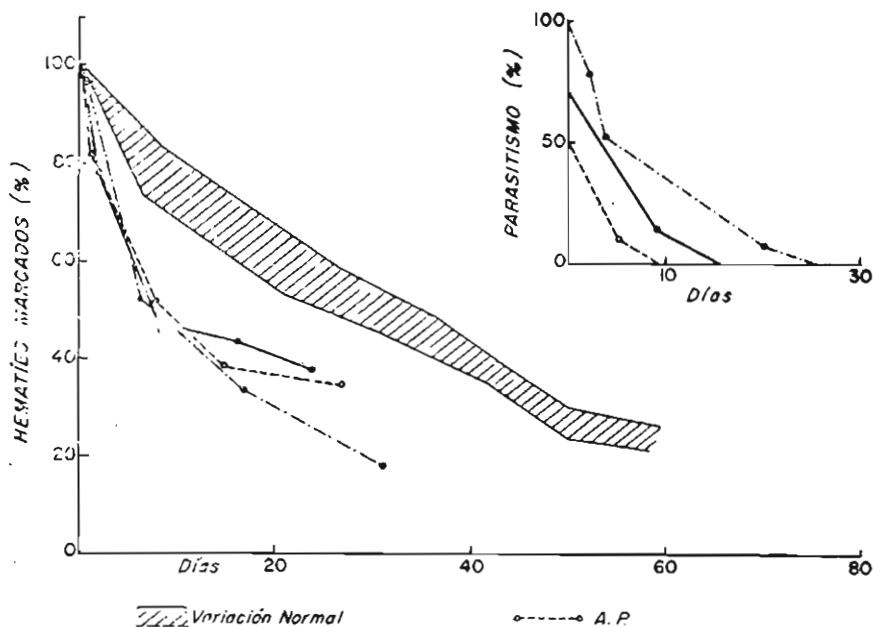


Fig. Nº 3. — Curvas de supervivencia de los hematíes de tres pacientes carriónicos. Los hematíes fueron marcados con cromo 51, en pleno torrente circulatorio. Las curvas colocadas en el sistema de coordenadas del ángulo superior derecho, representa el parasitismo globular correspondiente a cada paciente.

pues como lo acabamos de ver, la cantidad total de hierro circulante en el plasma, estuvo mas bien aumentada. Al parecer, ello fué provocado por alguna interferencia en el proceso normal de formación de la hemoglobina.

**Tiempo de Vida de los Hematíes.**— La determinación del tiempo de vida de los hematíes es, por hoy, el método más acucioso para el estudio de los procesos de destrucción de los hematíes. En el caso de la anemia de Carrión, nos ha parecido de particular utilidad su determinación para seguir el ritmo cambiante del proceso hemolítico de esta enfermedad peculiar. Además, hemos aprovechado este método para estudiar la supervivencia de glóbulos rojos procedentes de sujetos normales, cuando eran transfundidos a carriónicos con alto grado de parasitismo globular, para aclarar el controvertido punto de la utilidad de las transfusiones sanguíneas en el tratamiento de la anemia grave de Carrión (33 y 33a).

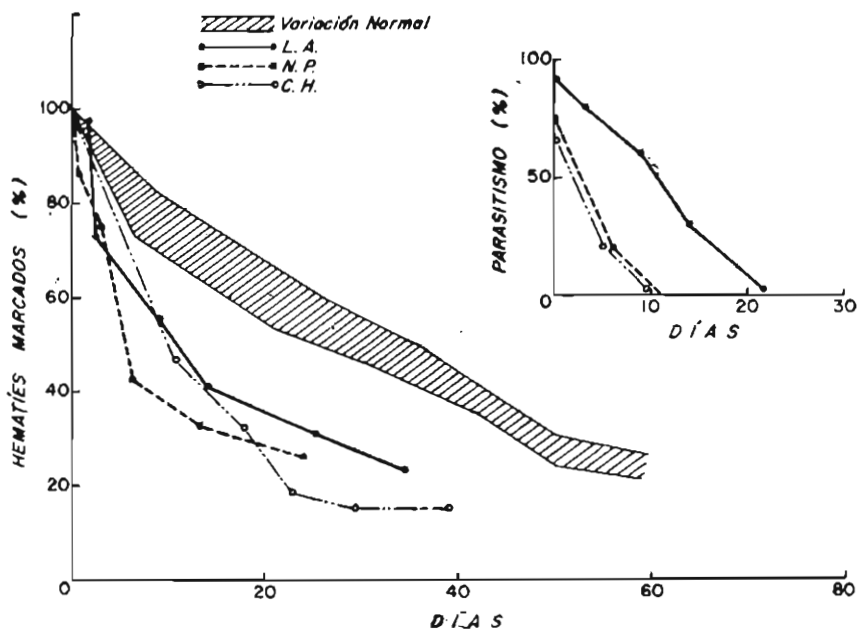


Fig. N° 4. — Supervivencia de los hematíes de tres pacientes carriónicos. Los glóbulos rojos fueron marcados con cromo 51, in vitro. Las curvas del sistema de coordenadas del ángulo superior derecho, representa el porcentaje de parasitismo global correspondiente a cada paciente.

En las figuras N° 3 y 4, presentamos, en primer lugar, los resultados obtenidos en el estudio de la longevidad de los hematíes del propio enfermo verrucoso, expresados en forma de curvas de supervivencia, las cuales relacionan el porcentaje de hematíes marcados con el tiempo en días. En tres de estos casos (figura N° 3), se marcó los hematíes en pleno torrente circulatorio del enfermo, mediante la inyección del cromato de sodio radioactivo por vía intravenosa. Esta técnica se usó pensando en la posibilidad de que al extraer la sangre al paciente, e incubarla con el cromo por una hora, y luego lavarla con suero fisiológico, tal como se hace cuando se sigue la técnica más usada, podría en esta maniobras, afectarse, o desaparecer las bartonellas que parasitaban los hematíes. Pero también, en otros tres casos, que los mostramos en la figura N° 4, hemos realizado el estudio de la longevidad de los hematíes del verrucoso, extrayendo previamente sangre del enfermo, e incubándola con el cromo en la manera usual.

## CUADRO N° 6

## TIEMPO MEDIO BIOLÓGICO DE VIDA DE HEMATIES MARCADOS CON CROMO-51 Y PARASITOSIS GLOBULAR INICIAL EN CARRIÓNICOS EN FASE ANÉMICA

	Caso	Tiempo Medio Biológico (días)	Parasitismo Globular (%)	
Hematies del propio Enfermo	Marcados en el Torrente Circulatorio	J.A. J.R. A.P.	8 6 9	80 100 18
	Marcados in vitro	L.A. N.P. C.H.	13 5 13	100 90 75
		Hematies de sujetos normales en verrucosos	D.N. B.F. J.M. P.O. V.I.	14 21 4 17 11

Como puede observarse en ambas figuras, en todos los casos hay una rápida caída de las curvas, indicando que durante los primeros días se produce una gran destrucción de hematíes. Pero en los días posteriores, la curva tiende a seguir los lineamientos de la zona de variación normal, obtenida mediante el estudio de 10 sujetos sanos (zona rayada); lo cual significa que parte de los hematíes del verrucoso, se habían librado de dicha mayor destrucción. Es de particular interés mencionar que este comportamiento lo tuvieron, incluso, los pacientes en los cuales el parasitismo fué del ciento por ciento. Nótese así mismo, que no hay diferencia en los resultados, ya sea en los casos en los cuales se marcó los glóbulos en pleno torrente circulatorio, o en los que se hubo marcado en la sangre extraída del paciente.

En la figura N° 5, presentamos los datos concernientes al comportamiento de los hematíes provenientes de sujetos normales, cuando fueron transfundidos a pacientes carriónicos en la fase de parasitismo globular. Como puede verse, las curvas de supervivencia de los hematíes

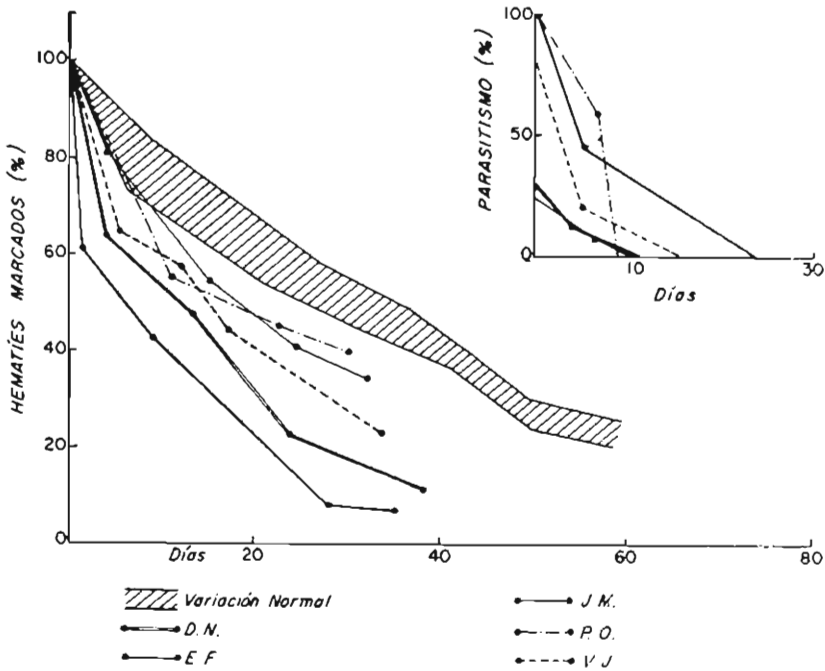


Fig. N° 5. — Curvas de supervivencia de hematíes normales transfundidos a cinco pacientes con anemia de carrión. En el sistema de coordenadas del ángulo superior derecho presentamos el porcentaje de parasitismo de los pacientes receptores.

cayeron rápidamente durante los primeros días, aunque en menor grado que aquellas de los grupos anteriores; pero mas tarde, la curva cambió en su comportamiento, y siguió el correspondiente a la obtenida en el estudio realizado en 10 sujetos sanos. Ello indica que los hematíes del donante normal fueron prontamente destruidos en cierta proporción, probablemente porque fueron parasitados; pero gran parte de ellos tuvieron una supervivencia normal, en proporción que varió según el parasitismo del receptor y el tiempo que este parasitismo duró en los hematíes. Así vemos que en el caso N° 2, en el cual el parasitismo al tiempo de realizarse la investigación era menor del 20 por ciento, exclusivamente coccide, y con una duración de cerca de 10 días, la curva de supervivencia se apartó ligeramente de la zona de variación normal, o sea que la mayor parte de los glóbulos rojos sobrevivieron normalmente. En los casos restantes, en los que el grado de parasitismo del

receptor fué mayor, quedó una proporción elevada de hematíes que seguían un ritmo de destrucción normal, a juzgar por el comportamiento de la segunda parte de las curvas, aún en los casos en que el receptor tenía un parasitismo del ciento por ciento (caso P. O.). Aunque es difícil hacer una estimación de la cantidad de hematíes que permanecieron sin destruirse, se puede deducir que no fué inferior al 50 ó 60 por ciento en la mayoría de los casos.

Finalmente, en el cuadro 6 presentamos las cifras correspondientes a lo que se denomina el "tiempo medio biológico de vida", o sea el número de días que fueron necesarios para que la radioactividad de los hematíes se redujera a la mitad. Este criterio de medida se usa en la técnica del cromo radioactivo, pero es necesario aclarar que éste no indica el tiempo de supervivencia de los hematíes, que es de 120 días en los sujetos normales; tampoco indica la destrucción del 50 por ciento de los glóbulos marcados en el número de días en que se produce la reducción de la radioactividad a la mitad, pues hay una parte del cromo-51 que se escapa del glóbulo. Esta fuga es, felizmente, constante, se ha calculado que corresponde al 1 por ciento de la radioactividad actual por cada día, y no afecta la interpretación de los resultados.

El tiempo medio biológico de vida en 10 sujetos normales, estudiados por nosotros, estuvo comprendido entre los 25 y 32 días. En cambio en los verrucosos, en quienes se midió la supervivencia de sus propios hematíes, este índice estuvo reducido en todos los casos a menos de 10 días (ver cuadro N° 6). Ahora bien, tratándose de los hemáticos procedentes de personas normales que fueron inyectados a carriónicos parasitados, el tiempo medio biológico de vida estuvo también reducido, aunque en grado menos intenso, observándose además, gran variabilidad de sujeto a sujeto.

Debemos hacer presente que el tiempo medio biológico de vida, no constituyó en la presente investigación, un índice para apreciar el ritmo de destrucción del total de glóbulos rojos de los carriónicos, por cuanto las curvas de supervivencia tuvieron en ellos dos fases, tal como lo hemos dicho anteriormente: una de rápida caída, correspondiente a los hematíes que eran destruidos con prontitud, y la otra, de una declinación menor, que seguía la curva de destrucción normal. En estas condiciones, la reducción de la radioactividad al 50 por ciento, no nos indicaba sino el ritmo de destrucción de los glóbulos mas frágiles, probablemente los parasitados. Sin embargo, nos ha parecido útil presentar este índice solamente como una referencia del ritmo de destrucción que imprimían, precisamente, los glóbulos afectados.

**Fragilidad de los Hematíes a la Acción Mecánica.**— La posibilidad de que uno de los factores que explique la mayor destrucción de los hematíes en la anemia de Carrión sea la fragilidad de los hematíes, ya sea a la acción osmótica o mecánica del desgaste, debe ser abordado para una mejor interpretación de la patogenesis del proceso hemolítico. En cuanto a la fragilidad osmótica se refiere, ha sido prolijamente estudiados por Hurtado y col. (14), quienes encontraron con alguna frecuencia, un ligero aumento de dicha fragilidad, a la cual los autores no concedían mayor importancia en la explicación del mecanismo destructivo. Quedaba entonces, por estudiar la fragilidad de los hematíes a la acción mecánica. Beuzeville, en 1954 en nuestro laboratorio, encontró un aumento de dicha fragilidad en un caso de anemia de Carrión (34). Mas tarde nosotros (19) y Battifora y Krumdiek (35), informamos nuestros hallazgos en el mismo sentido. En el presente trabajo, presentamos una ampliación de nuestro informe preliminar, la cual está numéricamente expuesta en los cuadros.

En los cuadros N<sup>o</sup> 7 y 8, puede observarse que en la gran mayoría de los 20 carriónicos estudiados, hubo un incremento de la fragilidad mecánica de los hematíes en la sangre fresca, cuya media alcanzó la cifra de  $10.56 \pm 0.96$  de porcentaje de hemólisis, en comparación a  $4.99\% \pm 0.25$ , que fué la media obtenida en 37 sujetos normales. Nótese sinembargo, que hubo algunos casos en que dicha fragilidad no se alteró (casos 2, 11, 12, 16).

En la sangre incubada por 24 horas, este índice estuvo menos alterado, como puede deducirse de la comparación de la media obtenida en los 20 verrucosos ( $18.9 \pm 1.22$ ) y 37 sujetos normales ( $15.75 \pm 0.95$ ). Nótese así mismo, que no hubo relación entre el grado de incremento de la fragilidad mecánica y el parasitismo globular, o la intensidad de la anemia, tanto en la sangre fresca, como en la incubada. Es interesante señalar, también, que la alteración de la fragilidad se modificó, en el sentido de una clara tendencia hacia la normalización, cuando el parasitismo globular había desaparecido totalmente y la anemia había mejorado apreciablemente. En efecto, en casi todos los casos estudiados en vísperas a que el paciente fuera dado de alta, la fragilidad mecánica de los hematíes alcanzó cifras porcentuales de hemólisis dentro de los límites que se considera normales, tal como puede apreciarse en el cuadro comparativo N<sup>o</sup> 9, donde la media tanto en la sangre fresca ( $5.88 \pm 0.69$ ), como en la incubada ( $16.22 \pm 1.21$ ), estuvo muy próximo a lo normal.

CUADRO N° 7

FRAGILIDAD A LA ACCION MECANICA DE LOS HEMATIES EN SANGRE FRESCA E INCUBADA EN 20 CASOS DE ANEMIA DE CARRION

N°		Fragilidad Mecánica (Hemolisis %)		Hemoglobi- na (Gr. %)	Hemato- crito (%)	Parasitismo (%)
		S. Fresca	S. Incub.			
1	MC	11.4	20.5	5.1	14.0	40
2	SB	4.1	9.6	13.0	41.0	2
3	ED	10.7	24.1	7.7	29.0	100
4	MH	8.9	18.8	3.5	17.0	28
5	AN	12.2	17.5	9.2	26.0	90
6	AV	13.7	26.0	4.0	15.0	96
7	BC	13.8	25.0	4.3	15.0	90
8	DN	10.0	18.1	7.2	24.0	10
9	EF	6.2	22.6	5.0	13.5	20
10	JM	17.3	21.3	3.5	14.0	100
11	MN	4.9	10.7	4.3	16.5	60
12	SJ	6.0	20.1	4.2	7.0	80
13	JF	7.7	8.8	8.1	30.0	20
14	JR	15.8	22.8	4.0	17.0	94
15	MM	15.0	20.5	.....	14.0	20
16	HY	3.1	20.3	5.5	20.0	10
17	TT	9.4	13.2	8.8	29.0	57
18	VJ	17.4	.....	8.2	30.0	1.5
19	NR	9.1	24.7	3.4	11.0	63
20	JA	8.9	14.9	8.4	29.0	100
MEDIA		10.56	18.9	6.17	20.60	54.07
± E.S.		± 0.96	± 1.22	± 0.60	± 1.93	± 6.85

CUADRO N° 8

COMPARACION DE LOS VALORES MEDIOS DE FRAGILIDAD A LA ACCION MECANICA DE LOS HEMATIES EN 37 SUJETOS NORMALES Y 20 PACIENTES DE VERRUGA EN FASE DE PARASITISMO GLOBULAR

		NORMALES (% de Hemolisis)	VERRUCOSOS (% de Hemolisis)
Sangre fresca	MEDIA	4.99	10.56
	± E.S.	± 0.25	± 0.96
Sangre incubada	MEDIA	15.75	18.9
	± E.S.	± 0.95	± 1.22

## CUADRO Nº 9

COMPARACION DE FRAGILIDAD A LA ACCION MECANICA DE LOS HEMATIES EN LA ANEMIA DE CARRION DURANTE EL PARASITISMO GLOBULAR Y DESPUES DE SU DESAPARICION (9 CASOS)

Nº	SANGRE FRESCA		SANGRE INCUBADA	
	Parasitados	No Parasitados	Parasitados	No Parasitados
1 BC	13.8	8.5	25.0	16.1
2 DN	10.0	7.0	18.1	19.2
3 JM	17.3	7.0	21.3	21.5
4 JR	15.8	5.5	22.8	13.7
5 DN	15.0	6.6	20.5	8.9
6 HL	3.1	6.5	20.3	17.9
7 TT	9.4	5.0	13.2	15.3
8 RM	9.1	2.2	24.7	14.8
9 JA	8.9	4.6	14.9	17.7
MEDIA	11.37	5.88	20.08	16.12
± E.S.	± 1.50	± 0.69	± 3.26	± 1.21

## CUADRO Nº 10

OBSERVACIONES DE BILIRRUBINEMIA EN 10 CASOS DE ANEMIA DE CARRION

CASO	BILIRRUBINEMIA (Mgs. %)		
	Directa	Indirecta	Total
1	0.21	1.08	1.29
2	0.26	0.64	0.90
3	0.68	0.60	1.28
4	0.77	1.92	2.69
5	8.70	5.40	14.10
6	1.19	1.47	2.66
7	0.80	1.70	2.50
8	0.40	1.15	1.55
9	1.10	1.46	2.56
10	0.30	0.95	1.25



**Prueba de Coombs.**— Con la finalidad de ahondar en el estudio de los mecanismos íntimos de la destrucción de los hematíes en la Verruga Peruana, hemos creído interesante estudiar la posibilidad de la existencia en el suero del carriónico de anticuerpos, que actuando sobre los hematíes fuesen capaces de alterar su estructura externa y producir su aglutinación, facilitando así su destrucción, tal como ocurre en los casos de anemia hemolítica adquirida, en los que está en causa un mecanismo inmunitario, es decir, de antígeno anticuerpo. Para ello, hemos realizado en estos enfermos la prueba de Coombs, que es uno de los mejores métodos para detectar la eventual existencia de aglutininas contra los glóbulos rojos. Dicha prueba se estudió tanto con la técnica directa, como con la indirecta, en 15 enfermos de verruga, 10 de ellos en fase anémica, y 5 en brote. Ambos tipos de la prueba de Coombs fueron negativos, tanto en los carriónicos anémicos, como en los brotados.

Así mismo, se ha estudiado la posible existencia de aglutininas al frío en 10 pacientes en fase anémica. Sólo en 2 de ellos se logró observar una tendencia a la aglutinación de los hematíes al ser puestos en una refrigeradora a 10 grados bajo cero, pero no hemos logrado, aún en dichos casos, identificar en el suero correspondiente una aglutinina al frío, usando las técnicas corrientes (36).

Estas hallazgos alejan la posibilidad de que uno de los mecanismos de la destrucción globular en la enfermedad de Carrión, se deba a un fenómeno de aglutinación de tipo inmunitario. Repetidas investigaciones realizadas en el pasado, usando diferentes métodos, tampoco han logrado demostrar, claramente, la existencia de aglutininas contra los hematíes en esta enfermedad (6, 7, 13).

Por otra parte hemos realizado la estimación de la hemólisis intravascular, mediante la investigación de la hemoglobina en el plasma de los carriónicos, por el método del colorímetro de Evelyn. Aunque este método no es el mejor para este fin, nos ha permitido llegar a la conclusión de que la hemólisis intravascular, si la hay, es de muy pequeño grado, pues no se hizo aparente a la técnica usada. Debemos señalar, a mayor abundamiento, que la investigación de hemolisinas en el suero de nuestros pacientes resultó negativa, tal como ocurrió en las observaciones realizadas previamente por otros autores (3, 13).

**Productos del Catabolismo de la Hemoglobina.**— Guzmán Barrón (13), fué el primero en señalar la positividad de la reacción de Van den Berg en los enfermos carriónicos, como prueba del incremento de

la bilirrubina indirecta. Mas tarde, Hurtado y col., en un estudio que incluía el dosaje de la bilirrubina, encontraron un aumento de este pigmento en la mayoría de los casos, alteración que no guardaba relación estrecha con el grado de anemia, indicando que en la ictericia del carriónico intervienen factores relacionados, tanto con la mayor destrucción globular, como por alteraciones del hígado (14). Urteaga, encontró, más tarde, que si bien gran número de pacientes verrucosos, tenían un incremento exclusivo de la bilirrubina indirecta, atribuible a la mayor destrucción de hematíes, había otros en los cuales se incrementó, también, el tipo de bilirrubina directa, lo cual explicaba él, como debido a una obstrucción de los canaliculos intrahepáticos, causada por complicaciones secundarias (37). Así mismo, Angulo Bar, en un estudio de la función hepática, realizado en dos pacientes carriónicos, atribuye el incremento de la bilirrubina en ellos, tanto a la mayor destrucción globular, como también a la hepatitis, que él describió en estos casos, sobre la base del hallazgo de pruebas positivas de alteración de la función hepática (38).

En las determinaciones de bilirrubinemia realizada por nosotros en algunos pacientes verrucosos en fase anémica, hemos comprobado la variabilidad de la cantidad de este pigmento, según el grado de la anemia y las alteraciones del hígado; ya sea por efecto del cuadro toxi-infeccioso de la propia enfermedad, de la anoxemia que ella causa, o de las complicaciones secundarias. La variabilidad de esta determinación afectó no sólo a la cantidad total de la bilirrubina, sino, y lo que es más importante, a la cuantía de las fracciones directa e indirecta. Así, hemos encontrado casos en los cuales hubo un incremento de ambos tipos de bilirrubina, con predominio del tipo directo (Cuadro 10). En otros casos, hemos observado un incremento de ambos tipos, sin predominio de alguno de ellos. Y finalmente, sólo en parte de los tipo indirecto. En estas condiciones, el dosaje de la bilirrubina plasmática sólo pudo servir en determinados casos, como un índice aproximado de la intensidad de la destrucción globular en la enfermedad de Carrión. Tal fenómeno no suele ocurrir en otros tipos de anemia hemolítica, sobre todo en aquellos no infecciosos, en los que el dosaje de la bilirrubina, y sus fracciones, son siempre útiles para la estimación del grado de hemólisis.

En cuanto al otro producto de la desintegración de la hemoglobina, que es de importancia en el estudio de los procesos hemolíticos, nos referimos al urobilinógeno fecal y urinario, debemos decir que su investigación en nuestros pacientes de anemia de Carrión, se frustró por la

administración, a ellos, de antibióticos de amplio espectro, realizados con la prontitud que demanda su uso. Como se sabe, estos tipos de antibiótico, entre los cuales está el cloroanfencol, uno de los mas usados en el tratamiento de la verruga, interfieren con la reducción de la bilirrubina por las bacterias, a la altura intestinal, para su paso a los compuestos que se dosan con el nombre de urobilinógeno (39). Solo eventualmente hemos logrado colectar heces por un período de 24 horas, antes de la administración de antibióticos, en las cuales se dosó el urobilinógeno, habiendo encontrado en todos ellos cifras mayores de 700 miligramos por día. La técnica del dosaje de urobilinógeno, como se sabe, requiere de la colección de heces, por lo menos de cuatro días, para una buena medición de la excreción de este pigmento por día. Nuestras determinaciones, aún que imperfectas por este motivo, revelaron sinembargo, un notable incremento de este producto del catabolismo de la hemoglobina, que está de acuerdo, por lo demás, con un buen estudio realizado por Delgado (15), y, mas tarde, por Urteaga (16).

**Sobre el Tamaño de los Hematíes en la Anemia de Carrión.**— El estudio de la alteración del tamaño de los hematíes en la Verruga Peruana, tiene importancia, no sólo porque ella indica de por sí la profunda transformación que sufre el tejido hematopoyético ante la tremenda demanda periférica por los hematíes, por la cual se ve obligado a poner en circulación elementos de diferente tamaño, y aún de forma, sino también, porque dichas alteraciones pueden determinar, por lo menos en parte, su fragilidad para ser destruidos. Como es bien sabido, Hurtado y col. encontraron que la anemia de la verruga se caracterizaba por la variedad en la longitud del diámetro de los hematíes, con predominio de los de mayor tamaño. Encontraron, así mismo, que el volumen medio globular, calculado según la fórmula de Wintrobe (28), era mayor que el normal, por lo que concluyeron de que se trata de una anemia macrocítica. Pero ha sido motivo de discusión la causa del mayor tamaño de los hematíes. Se creía que se debía simplemente a la presencia de numerosos reticulocitos, elementos globulares que, como está establecido, son generalmente mas grandes que los hematíes normales. Con la finalidad de aclarar este problema, hemos ideado un método de tinción para poder medir el diámetro de los hematíes, excluyendo los reticulocitos (ver métodos). De esta manera, hemos realizado la medición del diámetro de los glóbulos no reticulados en 4 enfermos carriónicos, en plena fase hemática, cuyos resultados los mostramos en la figura N<sup>o</sup> 6. Como puede observarse, las curvas de

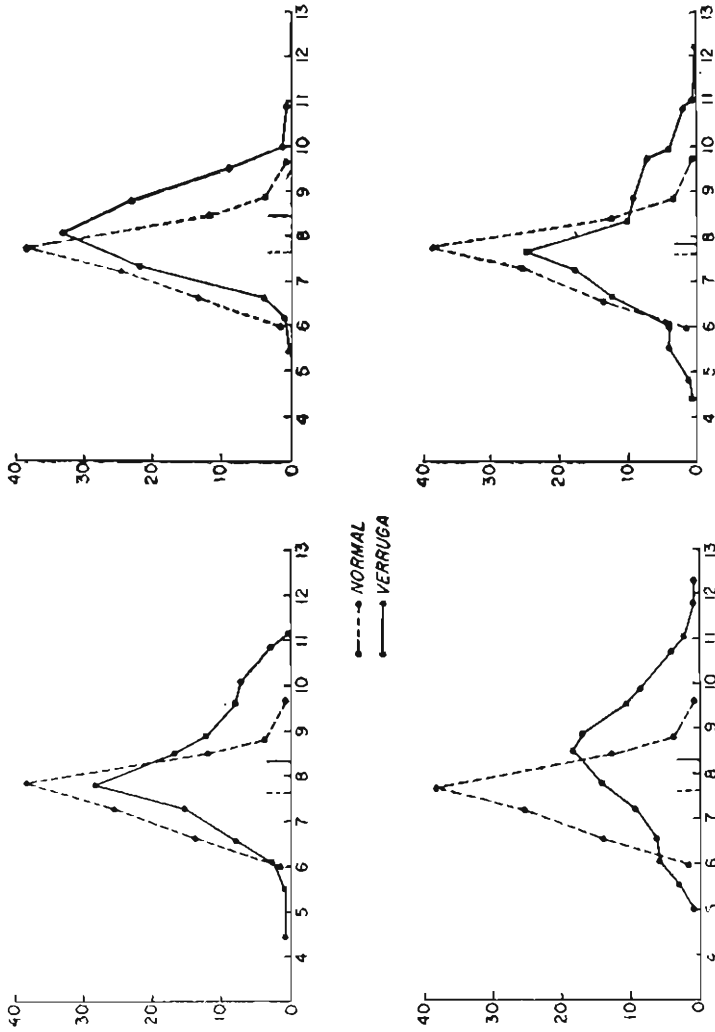


Fig. N° 6. — Curvas de Price Jones, obtenidas con la medición del diámetro de los hematíes no reticulados de cuatro pacientes carrionicos, en comparación con la curva normal obtenida en las mismas condiciones en cinco sujetos sanos.

Price Jones, resultantes de la medición de los diámetros de los hematíes no reticulados, revelaron que persistía la anisocitosis, es decir, la variedad del tamaño de los glóbulos, y que la media del diámetro fué mayor que la encontrada en un grupo de seis sujetos sanos, estudiados con el mismo tipo de tinción. Esto permite concluir que la modificación del diámetro globular en esta anemia, es independiente de la presencia de reticulocitos.

**Volumen Sanguíneo.**— Como expresión del balance entre los procesos de formación y destrucción sanguínea, en un momento dado, es de irremplazable valor la determinación de la masa total de hematíes circulantes. Por cuanto, si bien la numeración de hematíes por milímetro cúbico, el dosaje de hemoglobina en una alícuota de sangre, y aún la cifra porcentual del hematocrito, son de gran utilidad para apreciar el estado de anemia, todas estas determinaciones son relativas, y no dan una idea exacta de la intensidad de los cambios de la cantidad total de hematíes en la anemia de Carrión. Aún mas, es absolutamente seguro que ellas muestran un grado de anemia mayor que el que realmente existe, por cuanto, como ha sido demostrado por Hurtado y col., y lo veremos luego en el resultado de nuestras observaciones, hay en estos casos no simplemente una disminución de los hematíes, sino que ella va acompañada por un aumento compensatorio del plasma, que diluye en realidad, la masa globular existente, determinando que las mediciones que se hacen por unidad de volumen como son: la numeración, hemoglobina, y hematocrito, resulten afectadas en su capacidad de mostrar el grado real de anemia. Por esta razón, nos ha parecido útil estudiar el volumen total de sangre y sus diferentes fracciones en la Anemia de Carrión, estudio que no tiene de nuevo, sino el hecho de haber sido realizado con la técnica del hierro radioactivo, la cual dá, generalmente, valores menores, y aparentemente mas aproximados a la realidad, que cuando se usa la técnica de rojo vital brillante.

En las tablas Nos. 11 y 12, presentamos los resultados del volumen sanguíneo en 11 carriónicos en fase anémica. En todos ellos, como era de esperar, hubo una disminución de la masa de hematíes y hemoglobina, pero al mismo tiempo ocurrió un aumento compensatorio del plasma, aproximadamente igual en magnitud, de tal manera, que el volumen total no resultó mayormente afectado, tal como puede apreciarse mejor en la representación gráfica de la media de estas determinaciones, las que presentamos juntamente con aquellas que se efec-

CUADRO Nº 11

VOLUMEN SANGUINEO TOTAL, PLASMATICO, DE HEMATÍES Y DE HEMOGLOBINA, EN 11 CASOS DE ANEMIA DE CARRION REALIZADOS CON LA TECNICA DEL HIERRO RADIOACTIVO

Nº	VOLUMEN TOTAL		VOLUMEN de HEMATÍES		VOLUMEN PLASMATICO		VOLUMEN HEMOGLOBINA		Parasitismo (%)
	Litros	cm. <sup>3</sup> /kg. Peso	Litros	cm. <sup>3</sup> /kg. Peso	Litros	cm. <sup>3</sup> /kg. Peso	Litros	cm. <sup>3</sup> /kg. Peso	
1	3.26	65.2	0.56	11.2	2.69	53.8	0.15	0.9	38
2	3.68	64.5	0.52	9.0	3.15	55.2	0.19	3.3	40
3	3.21	62.2	1.25	24.3	1.89	36.4	0.42	8.1	2
4	3.86	70.0	1.12	20.3	2.72	49.4	0.30	5.4	100
5	3.64	68.7	0.66	12.4	2.97	56.0	0.16	3.1	28
6	3.70	77.0	1.15	23.8	2.53	50.3	0.37	7.7	2
7	4.16	75.6	1.00	18.1	3.14	57.1	0.28	5.1	100
8	3.48	62.0	0.91	16.1	2.56	45.6	0.35	6.3	90
9	3.62	80.4	0.54	12.1	3.06	67.9	0.14	3.2	96
10	2.47	51.5	0.48	10.0	1.97	41.2	0.16	3.2	27
11	3.56	71.1	0.53	10.6	3.00	60.1	0.15	3.1	36
<hr/>									
MEDIA	3.51	68.0	0.79	15.3	2.70	52.1	0.24	4.7	54.4
± E.S.	0.13	± 2.5	± 0.09	± 1.9	± 0.13	± 2.6	± 0.03	± 0.6	± 11.7

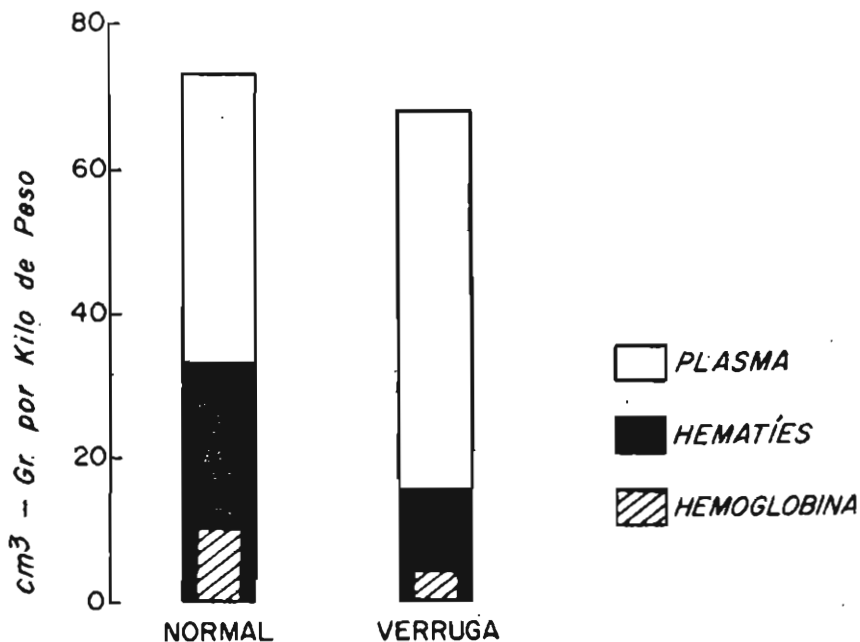


Fig. N° 7. — Representación del volumen sanguíneo total, plasmático, de hematíes y hemoglobina, de 11 pacientes verrucosos, en comparación con los valores medios de las mismas determinaciones en 12 sujetos normales.

tuaron en 12 sujetos normales. (Figura N° 7). La pequeña diferencia en el volumen total a favor de los sujetos normales, no tiene significado estadístico, de tal manera que se les puede considerar iguales. En el estudio realizado por Hurtado y col. (14), el volumen sanguíneo por kilogramo de peso en los sujetos normales ( $87 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$ ), es mayor que el que hemos encontrado nosotros ( $70 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$ ), lo cual se debe, indudablemente, al diferente tipo de técnica usada en cada caso. Como lo hemos dicho anteriormente, en la técnica del rojo vital empleado anteriormente (14), se obtiene valores mayores. De todas maneras, el sentido de los cambios en los carriónicos, fué igual en ambos estudios.

**Lugares de Secuestración y Destrucción de los Hematíes.**— Mediante el uso de isótopos radioactivos, tales como el Cromo-51, es posible ahora, realizar el estudio de los lugares donde son secuestrados los glóbulos rojos, para sufrir las modificaciones que los conducen a su destrucción final. En tres de nuestros pacientes con Anemia de Carrión,

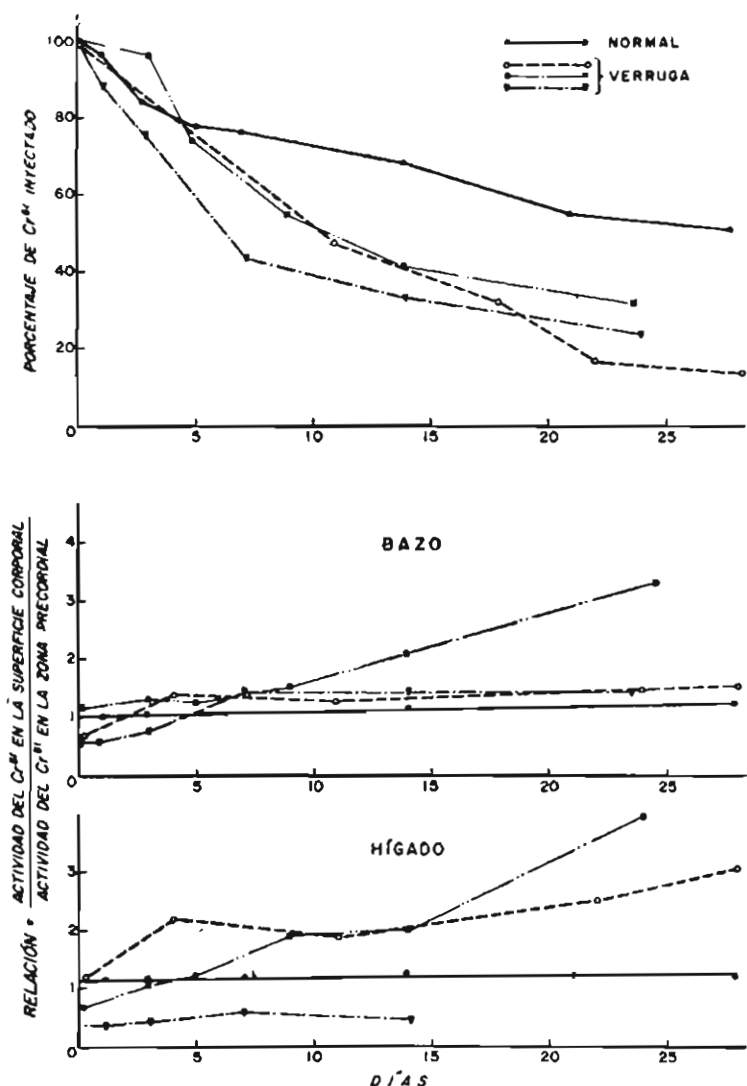


Fig. N° 8. — Secuestración de los hematíes en tres pacientes ca-  
 rriónicos. En el sistema de coordenadas superior, presentamos la  
 supervivencia de los hematíes en los tres pacientes. En los dos  
 sistemas inferiores, mostramos el comportamiento de la relación  
 de la radioactividad obtenida en la región precordial, y el bazo  
 y el hígado, en función del tiempo en días. Tanto las curvas de  
 supervivencia de los hematíes, como las que indican el grado de  
 secuestración, se comparan con el mismo tipo de curvas obteni-  
 das en sujetos normales (líneas continuas).



hemos realizado tal tipo de estudio, para lo cual, como lo referimos en el capítulo de técnicas, hemos marcado con Cromo-51, los glóbulos rojos extraídos del paciente, y luego de inyectarlos al propio enfermo, se estudió los lugares donde estos glóbulos marcados eran atrapados, valiéndonos para ello de un contador de centelleo, aplicado a la superficie de proyección del bazo, del hígado, y del corazón. En el grupo de sujetos normales, la radioactividad correspondiente a los hematíes que iban siendo secuestrados, se incrementó en muy pequeña proporción, y gradualmente, en el bazo y en el hígado; mientras tanto que en los tres casos de anemia de Carrión estudiados, este incremento en ambos órganos, fué de gran intensidad durante los primeros días, tal como puede verse en la gráfica N° 8, que representa la relación entre el cociente de radioactividad obtenido en la superficie del bazo o hígado y la zona precordial por una parte, y el tiempo en días por otra, tanto de los tres pacientes carriónicos, como de cinco sujetos normales, representados éstos últimos por la línea continua. En la misma gráfica, puede verse, además, que la desaparición de la radioactividad correspondiente a los hematíes de la circulación general, corre paralela con el incremento de la radioactividad de los hematíes que fueron secuestrados en el bazo e hígado. Así mismo, el índice de secuestación de los hematíes que presentamos en el cuadro 13, indica que ella estuvo incrementada, en el bazo, en los tres carriónicos (64, 82 y 60 de índice respectivamente), y en el hígado en dos de ellos (100 y 124 de índice), siendo normal en el tercero. La media normal para el índice de secuestación

## CUADRO N° 12

COMPARACION DE LOS VALORES DEL VOLUMEN SANGUINEO EN 11  
PACIENTES DE ANEMIA DE CARRION Y 12 NORMALES  
(Técnica del Hierro Radioactivo)

		Volumen Total cm <sup>3</sup> por kg. peso	Volumen de Hematíes cm <sup>3</sup> por kg. peso	Volumen Plasmático cm <sup>3</sup> por kg. peso	Volumen de Hemoglobina cm <sup>3</sup> por kg. peso
NORMALES	MEDIA	73.2	33.5	3.93	10.6
	± E.S.	2.8	±1.2	±1.7	±0.6
VERRUGA	MEDIA	68.0	15.3	52.1	4.7
	± E.S.	±2.5	±1.9	±2.6	±0.6

## CUADRO N° 13

ÍNDICE DE SECUESTRACION, Y TIEMPO MEDIO DE VIDA DE LOS HEMATÍES DE 3 PACIENTES VERRUCOSOS Y 5 SUJETOS NORMALES

	Índice de secuestración		Tiempo Medio de Vida Biológica	Parasitismo
	Bazo	Hígado		
<b>VERRUGA</b>				
1	64	100	13	100
2	82	14	5	90
3	60	124	13	75
<b>NORMALES</b>				
1	35	17	28	—
2	40	10	26	—
3	30	20	31	—
4	17	27	30	—
5	35	26	28	—

obtenida en 5 sujetos, fué de 33 para el bazo y 20 para el hígado. Sin embargo, es interesante hacer notar que hubo diferencia de paciente a paciente en lo que respecta al órgano en el cual predominó el proceso de secuestración. En efecto, en el caso N° 2, el índice de secuestración indica que solamente el bazo fué el responsable de los procesos de destrucción. En cambio, en los casos N° 1 y 3, si bien es cierto que tanto en el bazo como en el hígado estuvo incrementado éste índice, fué de mayor intensidad en el hígado, lo cual significa que fué en este órgano donde se produjo mayor destrucción. La razón de esta diferencia es difícil de establecerse. Se sabe, de una parte, que el bazo tiene dispositivos especiales que permiten un remanso de la circulación de los hematíes que favorece la acción de los elementos encargados de producir las modificaciones que los conducen a su destrucción; en cambio, el hígado es un órgano de mayor tamaño, y posee mayor cantidad de tejido retículo-endotelial; y la prueba que estamos comentando no discrimina la cuantía de la secuestración por unidad de volumen de órgano; pudiendo argüirse, entonces, que si bien el bazo puede destruir mayor cantidad de hematíes por centímetro cúbico de órgano, la mayor secuestración registrada en el hígado, en nuestras observaciones, se debe al mayor volumen de éste órgano.

La explicación de la destrucción de los hematíes en la Anemia de Carrión, por los órganos del sistema reticuloendotelial, del cual forman parte principal el bazo y el hígado, fué planteada sobre la base de las observaciones histológicas de eritrofagocitosis. Los datos que aquí presentamos, referentes al incremento de la secuestación de los hematíes, confirman de una parte este planteamiento, y dan a nuestro modo de ver, una base más sólida a esta concepción de la patogenia del cuadro hemolítico de la enfermedad de Carrión, puesto que con ella se demuestra claramente como los glóbulos rojos marcados son acumulados y atrapados para su final destrucción en el bazo y el hígado, como probablemente, también en todos los tejidos que poseen elementos del sistema reticuloendotelial.

## DISCUSION

El estudio de los procesos de formación y destrucción de los hematíes en la enfermedad de Carrión, cuyo equilibrio se encuentra roto por cierto, debido a la presencia de la Bartonella Baciliforme, nos permite ahondar en la fisiopatología de esta anemia, evidentemente hemolítica, e interpretar algunos de los mecanismos que están en juego. En efecto,, tratándose de los procesos de formación de hematíes, hemos observado que la respuesta de los órganos eritropoyéticos a la destrucción periférica, varía según la intensidad del proceso infeccioso, del grado de anemia y de la existencia de infecciones secundarias. Las pruebas de producción globular realizadas con hierro radioactivo, no dejan duda de que al inicio de la enfermedad, cuando existe gran parasitismo globular, la médula ósea se ve impedida, por acción toxi-infecciosa, de responder adecuadamente a la demanda periférica. Esta forma defectuosa en la respuesta eritropoyética, explicaría la rapidez de la anemización del carriónico, pues al lado de una destrucción exagerada, ocurre una relativamente pobre regeneración sanguínea; lo cual no pasa en otros tipos de anemia hemolítica, sobre todo de tipo congénito, en las cuales, como no existe ninguna interferencia en la regeneración sanguínea, la anemia no se hace aparente sino después de algún tiempo, y de ninguna manera, en la forma dramática en que sucede en la enfermedad de Carrión. Por otro lado, los estudios del metabolismo del hierro, demuestran que en los enfermos en los cuales el proceso toxi-infeccioso va cediendo, la producción de hematíes se triplica o quintuplica, y la masa globular tiende a la recuperación de su volumen nor-

mal. La expresión de estos fenómenos en la sangre periférica, aunque no cuantitativa, pero sí más acentuada, que es la reticulocitosis, sigue las vicisitudes de la regeneración sanguínea. De la misma manera que el examen histológico de la médula ósea, demuestra que el tejido eritropoyético alcanza verdadera plenitud, sólo cuando el proceso infeccioso es superado.

En base al estudio de las curvas de incorporación del hierro radioactivo, y la subsecuente aparición de los hematíes marcados en la sangre periférica, que demuestra que una vez que éstos han alcanzado un máximo, ocurre una franca disminución de ellos en los días subsiguientes, se puede deducir que la bartonella parásita, incluso los hematíes recién formados. Lo cual parece aclarar un punto que ha sido motivo de discusión, o sea la predilección del germen de la verruga según la edad del Hematíes (14). En nuestro modo de ver la bartonella parásita los glóbulos sin discriminación de su edad.

Con respecto a la síntesis de hemoglobina dentro de los eritroblastos de la médula ósea, hemos visto que existe una deficiencia en su realización durante la fase anémica del carriónico, que se refleja en el apreciable incremento de la protoporfirina no saturada con hierro en los hematíes de estos pacientes. Ello parece ser la explicación de la hipocromía que se encuentra en esta enfermedad, y que ha sido evidenciada en estudios anteriores (14). Pero es necesario aclarar que la indicada alteración de la síntesis de hemoglobina, y la hipocromía consiguiente, no dependen de ninguna manera de una deficiencia de hierro, pues este elemento está aumentado en cifras absolutas en el plasma, como también en los órganos de depósito, en los carriónicos.

Por medio de la determinación del volumen sanguíneo, realizado durante la fase de intensa anemia de esta enfermedad, nos ha sido posible confirmar un hecho ya descrito anteriormente por Hurtado, Pons y Merino (14), y es que la disminución de la cantidad total de hematíes es compensada por un aumento del plasma, que según nuestros hallazgos, es igual en cantidad al de dicha disminución de hematíes. Es decir, que existe un mecanismo homeostático, por el cual el organismo trata de mantener un volumen sanguíneo total constante. Este fenómeno determina que las medidas relativas de la numeración globular, de la hemoglobina y el hematocrito, den la impresión de un grado mayor de anemia en el carriónico, hecho que debe tenerse en cuenta al interpretar las medidas realizadas por unidad de volumen.

En cuanto a los mecanismos de destrucción de los hematíes, que han sido abordados mediante el estudio de la supervivencia de los he-

maties, entre otros, debemos señalar que estas investigaciones, aparte de confirmar el carácter hemolítico de esta anemia, permiten destacar ciertas peculiaridades de ella. En efecto, en el grupo de carriónicos, en los que se investigó el tiempo de vida de los hematíes del propio enfermo, marcándolos con Cromo-51, hemos visto que la supervivencia de los hematíes está enormemente acortada. En algunos casos, al sexto día, sólo se encuentra el 50% de los glóbulos marcados, lo cual es una prueba mas de la observación, ya realizada en investigaciones pasadas, de que la destrucción de los hematíes, y por consiguiente la anemización de los carriónicos, se hacía con gran rapidez. Sin embargo, debemos señalar el hecho de que no todo hematíe parasitado es necesariamente removido del torrente circulatorio por esta razón. Nos basamos en la observación realizada en aquellos casos en los cuales todos los hematíes estaban parasitados al tiempo de marcarlos con el Cromo-51, y que si bien gran parte de ellos desaparecieron de la circulación, hubo una buena porción que tuvieron un comportamiento normal. Ello indica que una apreciable cantidad de glóbulos se desembaraza de la bartonella, quedando los hematíes libres para cumplir su ciclo de vida y su función. De qué manera se deshace el hematíe de la bartonella, no lo podemos establecer a ciencia cierta, pero se sabe que el bazo tiene como una de sus funciones la capacidad de librar al hematíe de partículas extrañas añadidas a él, sin necesidad de alterar su estructura (40). Experimentos con transfusiones de siderositos, o sea glóbulos que poseen gránulos de hemosiderina, han demostrado esta capacidad del bazo. Sangre conteniendo gran cantidad de siderositos, fué marcada con Cromo-51 y transfundida a dos receptores, uno con bazo y el otro sin él. En ambos casos, la supervivencia de los hematíes transfundidos fué igual y normal, pero en el sujeto que conservaba el bazo la cuenta de hematíes que mostraban los gránulos de hemosiderina, disminuyó rápidamente, mientras que en el sujeto sin bazo, la cantidad de siderositos permaneció elevada. Ahora bien, se sabe por otra parte, que la bartonella no se encuentra dentro del hematíe, sino sobre él, tal como lo demostró Aldana (11). Esta disposición facilitaría la función limpiadora del bazo, la cual se ejercitaría sólo sobre una parte de los hematíes, por cierto, probablemente en aquellos que tienen una o dos bartonellas, o éstas se encuentran en vías de degeneración. Pero la mayor parte de glóbulos rojos son destruidos por las células del sistema retículo endotelial, que en su afán de sustraer los gérmenes que los parasitan, engloban también al hematíe y lo desintegran.

En cuanto al comportamiento de los hematíes, normales y compatibles, que fueron inyectados a los enfermos carriónicos en plena fase de

parasitismo globular, debemos recalcar que, aún cuando parte de ellos fueron removidos del torrente circulatorio, un buen porcentaje, superior al 50 por ciento en la mayoría de los casos, incluso en aquellos de gran parasitismo, se libró de la destrucción prematura, realizando un ciclo de vida normal. Estas observaciones son definitivamente favorables al uso de transfusiones sanguíneas en los carriónicos en fase anémica, puesto que al administrar sangre se sabe que gran parte de ella no será removida del torrente circulatorio, sino a un ritmo normal, o sea que cumplirá su función de transportar oxígeno. Ello es de particular interés en esta enfermedad, en la cual se encuentra casi siempre cifras increíblemente bajas de hematíes y hemoglobina, y en la que, sin duda alguna, las transfusiones sanguíneas ayudan a salvar la vida de los pacientes, puesto que yugulan la anoxemia aguda, causa de graves trastornos a nivel tisular.

Aunque el rol que jugaron los antibióticos en la preservación del ciclo de vida de gran parte de glóbulos rojos, no está aclarado, puesto que no era posible realizar los mismos experimentos en carriónicos sin medicación antibiótica, ya que se sabe que ella, actuando, ya sea sobre la bartonella, o sobre las infecciones secundarias, son salvadoras de la vida del paciente, creemos que cualquiera que fuera este rol, los resultados que aquí comentamos, son de utilidad en el tratamiento del paciente, ya que ahora no se concibe un paciente carriónico sin medicación antibiótica, a la que habría que agregar las transfusiones sanguíneas, seguros ya, de que la suerte que siguen, no menos de la mitad de los hematíes que se transfunde, es el de una vida normal.

Tratándose de los productos del catabolismo de la hemoglobina, hemos visto en el curso de la presente investigación, como también en las precedentes, que el incremento de la bilirrubina en la sangre no es un índice fiel de los procesos de destrucción sanguínea en la vertuga, salvo en algunos casos. Lo que ocurre con mucha frecuencia es que el hígado también se afecta, ya sea por acción de la propia bartonella (38), o por infecciones secundarias, determinando que la bilirrubina no sea simplemente el reflejo de la destrucción sanguínea sino, además, de las alteraciones del propio hígado.

Con respecto a la excreción del urobilinógeno, ya lo hemos dicho, su estudio se vió frustrado por la administración de antibióticos de amplio espectro a nuestros pacientes. Dichos antibióticos impiden que se realice la función reductora de las bacterias sobre la bilirrubina, para su transformación en urobilinógeno. Sin embargo, en los casos eventuales, en los que se logró reunir heces antes de la instalación del trata-

miento, el urobilinógeno estuvo muy aumentado. Lo cual está de acuerdo con estudios anteriores (15, 16). En cuanto a la prueba en sí, debemos añadir, que desde que se descubrió que el urobilinógeno fecal no tiene como única fuente de origen la destrucción de los glóbulos rojos, sino que éste puede proceder de la destrucción del exceso de grupos precursores de la hemoglobina, el dosaje del urobilinógeno, no tiene ahora el papel que se le concedía anteriormente como índice fiel de la destrucción sanguínea. En efecto, aún en los sujetos normales, del 10 al 30 por ciento de urobilinógeno que se excreta, tiene un origen diferente al de la destrucción globular. Este porcentaje es mayor todavía en algunos casos patológicos (41).

Ahondando más en el estudio de los mecanismos de la destrucción de los hematíes en la enfermedad de Carrión, hemos encontrado que, en la gran mayoría de los casos, la fragilidad de los glóbulos rojos a la acción mecánica del desgaste, estudiada *in vitro*, está incrementada. Lo cual es ostensible particularmente en los estudios realizados en sangre fresca. El porqué de esta alteración, no la podemos precisar, pero es evidente que ella no guarda relación con el grado de parasitismo, ni con la intensidad de la anemia. Queda, entonces, la posibilidad de atribuirla a alteraciones del estroma, tal vez de tipo enzimático, como son aparentemente las que preceden a los procesos de destrucción del hematíe, y que suceden al contacto de los glóbulos rojos con las células endoteliales del bazo (40). O también, a las alteraciones de la morfología de los hematíes, que son de marcado carácter, sobre todo la macrositosis. Sea cual fuere la génesis del incremento de la fragilidad mecánica de los corpúsculos sanguíneos, tenemos la impresión de que, si bien ella puede ser un factor en la explicación de la mayor destrucción sanguínea de la enfermedad de Carrión, no parece ser de los más importantes, pues que no se presenta en todos los casos, ni es de gran intensidad. Es, probablemente, un factor coadyuvante de la desglobulización, que está presente en la mayoría de los pacientes, más no en todos.

Con respecto al tamaño de los hematíes, hemos visto que las curvas de Price Jones, construídas mediante la medición del diámetro de los hematíes no reticulados, demuestran claramente que la macrositosis de la verruga es verdadera, y no una pseudo-macrocitosis, debida al incremento de los reticulocitos, como se ha sugerido (16). O sea que la bartonelosis humana determina transformaciones profundas en la hematopoyesis, que obligan a la médula ósea a enviar a la circulación general, elementos morfológicamente alterados en su tamaño, y en me-

nor grado, en su forma. Pues bien, los glóbulos así alterados son, en nuestra opinión, más frágiles a la acción destructora del bazo; pues se sabe que este órgano ejerce la función de "inspeccionar" (40) los hematíes, removiendo de la circulación aquellos que se presentan deformados. O sea que la anisocitosis y la poiquilocitosis de la anemia de Carrión contribuirían también a la mayor destrucción sanguínea.

La posibilidad de la existencia de una aglutinina contra los hematíes, como explicación a los procesos de destrucción sanguínea en la anemia de Carrión, parece alejarse más cada vez que se intenta buscarla con un nuevo método. En la presente investigación hemos empleado la prueba de Coombs, que es sin duda la más sensible para este efecto, y no nos ha sido posible detectar la presencia de ninguna aglutinina anti-hematíes. Tampoco hemos tenido éxito concluyente con la búsqueda de aglutininas al frío, búsqueda que ha sido intentada en anteriores oportunidades con resultados negativos o inciertos también (6, 7, 13).

La investigación de la cantidad de hemoglobina en el plasma de los carriónicos, parece indicar que no existe mayor destrucción de hematíes dentro de los vasos sanguíneos, al menos ostensible al método empleado. Esto está sustentado también, por el hecho de que no se ha descrito la presencia de hemoglobina o células cargadas de hemosiderina en la orina de los carriónicos, tal como ocurre en otros tipos de anemia hemolítica, en los cuales hay gran destrucción hemática dentro de los vasos sanguíneos, entre ellos el Paludismo y la Hemoglobinuria Paroxística. Tampoco se ha encontrado hemolisinas en el suero de los carriónicos, ni en la presente investigación, ni en las precedentes (3, 6, 13).

Queda finalmente por analizar los resultados obtenidos en el estudio de los lugares de secuestración de los hematíes. Ellos, en nuestro modo de ver, muestran evidencia indiscutible del papel que juega el sistema retículo endotelial en la patogenesis de la destrucción hemática en la anemia de Carrión. En efecto, hemos visto como en el bazo y en el hígado, órganos donde existe mayor cantidad de tejido retículo endotelial, van acumulándose una gran cantidad de hematíes marcados para ser finalmente destruidos. Probablemente, este fenómeno ocurre también en todos los otros órganos donde existe tejido retículo endotelial, pero dada su dispersión, no lo hemos podido analizar, tal como lo hemos logrado en el bazo e hígado. La causa principal por la cual los hematíes de los carriónicos son atrapados por el sistema retículo endotelial, es sin duda la presencia de la bartonella, tal como lo ha plan-



teado Aldana (11). Pero no estamos seguros, si ello ocurre simplemente porqué los fagocitos en su afán de destruir a la bartonella, destruye también al elemento que la contiene, o si antes la bartonella ha producido modificaciones sobre la superficie del hematíe de tipo enzimático, por ejemplo, que lo hacen sensible a la acción de dichos fagocitos. Hay dos razones que nos hacen suponer que el sistema retículo endotelial no destruye indiscriminadamente todo hematíe que conduce bartonellas: una de ellas es que, como lo hemos visto anteriormente, una gran porción de hematíes parasitados, que hemos marcado con cromo radioactivo, se libran de la destrucción. De otra parte, es evidente que el bazo tiene el papel de limpiar a los hematíes de partículas extrañas, sin destruir la célula. Aunque no hay evidencia de que ello ocurra también con la bartonella, es una posibilidad que así suceda, en parte, en el hombre. Y es probable, que en el perro y en la rata, esta función del bazo los libre de la invasión sanguínea por la bartonella, la cual ocurre, justamente, cuando se esplenectomiza a estos animales.

Resumiendo nuestro punto de vista sobre la FISIOPATOLOGIA DE LA ANEMIA DE LA ENFERMEDAD DE CARRION, en base a las presentes observaciones, podemos decir, que la presencia de la bartonella en los hematíes determina que ellos sean removidos prematuramente por el sistema retículo-endotelial, de tal manera que su permanencia en el torrente circulatorio se acorta grandemente; lo cual constituye el hecho fundamental en la producción de esta anemia. Contribuyen a la producción del proceso hemolítico la fragilidad de los hematíes a la acción mecánica del desgaste y las alteraciones en su forma y tamaño.

La respuesta de los órganos eritropoyéticos al proceso hemolítico periférico, está inhibida al inicio por la acción toxi-infecciosa. La médula ósea envía en este período elementos deformados, y la síntesis de la hemoglobina se encuentra interferida. La respuesta eritropoyética alcanza su plenitud sólo después de vencido el proceso infeccioso, llegando a ser, entonces, hasta seis veces mayor que lo normal. Así mismo, las otras alteraciones se corrigen gradualmente, hasta alcanzar el paciente sus características normales en un tiempo relativamente corto.

## SUMARIO Y CONCLUSIONES

Se ha realizado el estudio de los procesos de formación y destrucción sanguínea, así como de otros fenómenos conexos con la fisiopatología de la anemia de Carrion, en 28 pacientes. De los resultados obtenidos, se puede deducir las siguientes conclusiones:

1.— Existe una mayor producción de hematíes en la fase anémica de la enfermedad de Carrión, como respuesta a la demanda periférica, la cual está sin embargo, limitada, al inicio por la acción toxi-infecciosa de la propia enfermedad, y más tarde, por las infecciones secundarias.

2.— El máximo de producción hemática, se alcanza cuando el proceso infeccioso cede, llegando a ser, en algunos casos, cinco veces mayor que la producción en sujetos normales.

3.— La reticulocitosis muestra las variaciones de producción, según el estado de evolución de la enfermedad, y el grado de anemia.

4.— El examen histológico de la médula ósea, demuestra hiperplasia, tanto de los elementos de la serie roja, como de la serie blanca. La hiperplasia de la serie roja alcanza su plenitud cuando el proceso infeccioso es superado.

5.— La cantidad de protoporfirina libre de los hematíes, está muy aumentada, indicando que el proceso de síntesis de la hemoglobina no se produce en forma normal, lo cual explicaría, quizás, la hipocromía que se observa en gran parte de los pacientes, la cual no depende, de ninguna manera, de deficiencia de hierro, pues este elemento está aumentado, tanto en el plasma, como en los órganos de depósito.

6.— El tiempo de vida de los hematíes, durante la fase de parasitismo globular, esta grandemente acortado, confirmándose de modo directo, que dicha anemia es de tipo hemolítico. Sin embargo, no todo glóbulo rojo parasitado es prematuramente destruido.

7.— Glóbulos rojos procedentes de personas normales, inyectados a pacientes verrucosos, durante la parasitosis globular, son destruidos en una apreciable proporción, pero una buena cantidad de ellos, en una proporción que es variable según el parasitismo, pero que generalmente no es inferior al 50 por ciento, sobrevive un tiempo normal. Este es un índice definitivamente favorable al uso de las transfusiones sanguíneas, como medida terapéutica en esta enfermedad.

8.— La determinación del volumen total de hematíes es el mejor índice periférico del balance entre los procesos de formación y destrucción de los hematíes en un momento dado de la evolución de la enfermedad. En la fase de intensa anemia, dicho volumen está muy disminuido, de tal manera que el volumen sanguíneo total, tiende a mantenerse invariable.

9.— La fragilidad de los hematíes a la acción mecánica del desgaste, está aumentada en la fase anémica en la mayoría de los casos.

Esta alteración tiende a corregirse, sin embargo, cuando mejora la anemia.

10.— El aumento del diámetro de los hematíes en esta anemia es real, y no debido solamente al incremento de la reticulosis. Esta alteración contribuye, probablemente, a la mayor destrucción de hematíes por el bazo.

11.— La búsqueda de aglutininas anti-hematíes, mediante la prueba de Coombs, fué negativa. La investigación de criaglutininas dió resultados negativos o inciertos. Y, finalmente, no se encontró hemolisinas en el suero de los carriónicos.

12.— El índice de secuestración de hematíes por el bazo y el hígado, estudiado en tres pacientes, estuvo muy aumentado. Lo cual es una evidente confirmación de que la destrucción de los hematíes en la anemia de Carrión se realiza por acción del sistema retículo endotelial.

Se discute, además, los resultados obtenidos en el estudio de los productos del catabolismo de la hemoglobina, y se describe una técnica para medir el diámetro de los hematíes no reticulados.

#### NOTA DE AGRADECIMIENTO

Los autores desean expresar su agradecimiento a los médicos del Hospital 2 de Mayo, Doctores : René Gastelumendi, Napoleón Zegarra Araujo, Rafael Alzamora, Víctor Alzamora Castro, Carlos Lanfranco, Romeo Zelada, Félix Castillo y Meilach Burstein, quienes nos facilitaron los pacientes, o contribuyeron, de un modo u otro, a la realización de este estudio.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.— HERCELLES, O. : *La Crónica Médica*. Lima : 15, 235, 1898
- 2.— TAMAYO, M. O. : *La Crónica Médica*. Lima : 15, 337, 1898.
- 3.— BIFFI, V. : *La Crónica Médica*. Lima : 19, 113, 1903.
- 4.— HERCELLES, O. : *La Crónica Médica*. Lima : 17, 353, 1900.
- 5.— GASTIABURU, J. : *La Crónica Médica*. Lima : 20, 314, 1903.
- 6.— GASTIABURU, J. y REBAGLIATI, R. : *La Crónica Médica*. Lima : 26, 377, 1909.
- 7.— MONGE, C. : Tesis para Bachiller, Fac. de Med. Lima, 1910.
- 8.— MONGE, C. : *La Crónica Médica*. Lima : 31, 657, 1912.
- 9.— MONGE, C. : *La reforma Médica*. Lima 1, No. 2, 5, 1915.
- 10.— WEISS, P. : Tesis Doctoral, Fac. de Med. Lima, 1927.
- 11.— ALDANA, L. : *La Crónica Médica*. Lima : 46, 235, 1929.

- 12.— GUZMAN BARRON, A. : La reacción de Von den Berg, Hemoaglutininas y hemolisinas en La Enfermedad de Corrión. Lima, Marzo, 1926. Ed. Sonmorti y Cia.
- 14.— HURTADO, A. PONS, J. y MERINO, C. : An. Fac. Med. Lima : 21, 25, 1938.
- 15.— DELGADO, E. : Trabajo inédito.
- 16.— URTEAGA, O. : Arch. Peruanas Patológ. : 2, 355, 1948.
- 17.— REYNAFARJE, C. y RAMOS, J. : Rev. Med. Peruana : 29, 74, 1958.
- 18.— REYNAFARJE, C. y RAMOS, J. : Rev. Med. Peruana : 29, 80, 1958.
- 19.— RAMOS, J. REYNAFARJE, C. : Rev. Med. Peruana : 29, 84, 1958.
- 20.— REYNAFARJE, C. RAMOS, J. : An. Fac. Med. : 42, 9, 1959.
- 21.— HUFF, R. L., HENNESSY, T. G., AUSTIN, R. E., GARCIA J. F. ROBERTS, B. M. and LAWRENCE J. H. : J. Clin. Invest. : 29, 1041, 1950.
- 22.— MOORE, C. V. : J. Clin. Invest. : 16, 613, 1937.
- 23.— GRAY, S. J. and STERLIG, K. : J. Clin. Invest. : 29, 1604, 1950.
- 24.— JANDL, J. H., JONES, A. R. and CASTLE, W. B. : J. Clin. Invest. : 36, 1428, 1957.
- 25.— SHEN, S. C., CASTLE, W. B., FLEMING, E. : Science. 100, 387, 1944.
- 26.— COOMBS, R. R., MOURAT, A. E. and RACE, R. R. : Lancet : 250, 264, 1946.
- 27.— SABIN, F. R. and MILLER, F. R. : Donney Handbook of hematology, Ed. Hoeber, 1938.
- 28.— WINTROBE, M. M. : Clinical Hematology. Lea Fefiger, 1956.
- 29.— GRINGSTAIN, M. and WATSON, C. J. : J. Biol. Chem. : 147, 625, 1943.
- 30.— MALLOY, H. T. and EVELYN, K. A. : J. Biol. Chem. : 119, 481, 1937.
- 31.— WATSON, C. : J. Am. J. Clin. Pathol. : 6, 458, 1936.
- 32.— CARVALLO, C. : Tesis, Fac. Med. Lima, 1911.
- 33.— MUÑOZ BARATA, C. : Tesis, Fac. Med. Lima, 1943.
- 33a.— WEISS, P. : Rev. Med. Peruana : 4, 5, 1932.
- 34.— BEUZEVILLE, C. : Tesis. Fac. Med. Lima, 1954.
- 35.— BATIFORA, H. KRUMDIEK, C. : Rev. Peruana de Pediatría : 16, 156, 1957.
- 36.— ALVARES : Inmunohematología. Buenos Aires, 1955.
- 37.— URTEAGA, O. : An. Fac. Med. Lima : 26, 149, 1943.
- 38.— ANGULO BAR : An. Fac. Med. Lima : 24, 211, 1946.
- 39.— SOROV, V., JAY, A. R., WATSON, C. J. : J. Lab & Clin. Med. 37, 5, 1951.
- 40.— CROSBY, W. : Blood : 14, 399, 1959.
- 41.— LONDON, I. M., WEST, R., SHEMIN, D. and RITTEMBERG, D. : J. Biol. CHEM. : 184, 351, 1950.