

IEA-PUB-31

IEA-31



COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR

Publicação

CNEN - IEA - N.º 5

**CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DEL METABOLISMO DEL  
HIERRO EN HEMOPATÍAS DIVERSAS MEDIANTE EL EM-  
PLEO DE LOS ISÓTOPOS RADIACTIVOS Fe<sup>59</sup> y Cr<sup>51</sup>**

V. MASPES, M. JAMRA, R. R. PIERONI, D. M. CILLO, Z. J. GOMES  
y S. MORAIS REGO



INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA  
Publicação

IEA - 31

SÃO PAULO



## **C. N. E. N.**

Presidente — Almirante Octacilio Cunha

## **C. N. Pq.**

Presidente — Prof. Dr. João Christovão Cardoso

## **U. S. P.**

Reitor — Prof. Dr. Antonio Barros de Ulhôa Cintra

Marcello

## **I. E. A.**

Diretor — Prof. Dr. Marcello Damy de Souza Santos

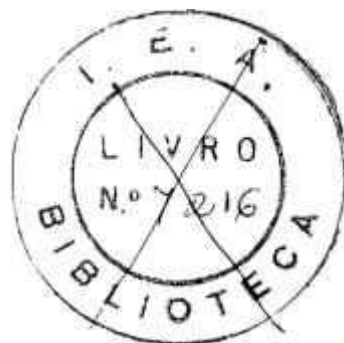
## **I.<sup>a</sup> C. M.**

Catedrático — Prof. Dr. Antonio Barros Ulhôa Cintra

# CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DEL METABOLISMO DEL HIERRO EN HEMOPATÍAS DIVERSAS MEDIANTE EL EM- PLEO DE LOS ISÓTOPOS RADIACTIVOS $Fe^{59}$ y $Cr^{51}$

V. MASPES\*, M. JAMRA\*\*, R. R. PIERONI\*\*\*, D. M. CILLO\*\*\*\*,  
Z. J. GOMES\*\*\*\*\* y S. MORAIS REGO\*\*\*\*\*

1959



- <sup>o</sup> Este trabajo fue posible, en parte, gracias a uno auxilio de la C. N. E. N. a la 1.<sup>a</sup> C. M. e a la cooperación del IEA con esta misma clinica.
- \* Asistente del Servicio de Hematologia y de la DRB (IEA).
- \*\* Jefe del Servicio de Hematologia, 1.<sup>a</sup> C. M. (Prof. Dr. A. B. de Ulhôa Cintra).
- \*\*\* Jefe de la Division de Radiobiologia del Instituto de Energia Atômica (Diretor: Prof. Dr. M. D. Souza Santos).
- \*\*\*\* Asistente de la Primera Clinica Médica.
- \*\*\*\*\* Internos del Servicio de Hematologia.

*Os conceitos emitidos na presente publicação representam opiniões de seus autores, e são de sua exclusiva responsabilidade.*

*A Comissão Nacional de Energia Nuclear não se responsabiliza pela exatidão, originalidade ou utilidade das informações contidas no presente relatório, e tampouco garante que o uso de qualquer informação, método, processo ou aparelho divulgados ou descritos no presente trabalho não possam infringir direitos de outrem.*

## I — Introducción

Con el advenimiento de los isótopos radiactivos y, más modernamente, con su más fácil obtención, paralela a un perfeccionamiento mayor de los aparatos de medir radiactividad, se han logrado numerosos e importantes progresos en el estudio del metabolismo intermediario de distintos compuestos y elementos.

Así ha tenido lugar con el metabolismo del hierro, estudiado mediante sus isótopos radiactivos ( $\text{Fe}^{59}$  y  $\text{Fe}^{55}$ ).

El metabolismo del hierro era sólo conocido en su situación estática Bogniard y Whipple<sup>3</sup>, Hahn<sup>20</sup>, Heathy y Patek<sup>22</sup>, Drabkin<sup>15</sup>). Se sabía la cantidad de hierro ingerido con la alimentación y excretado por las heces (Heath y Patek<sup>22</sup>). Sabíase el cuánto de hierro eliminado en la orina. Conociáanse perfectamente dichas cantidades que, por más señas, eran muy pequeñas. Se podía medir el hierro en el plasma, en la hemoglobina y en los tejidos y órganos de nuestra economía, infiriéndose que cerca del 70 por ciento del hierro de un individuo normal formaba parte de la hemoglobina (Haurowitz<sup>21</sup>, Cantarow y Trumper<sup>5</sup>). Estudiando químicamente la hemoglobina se pudo determinar la cantidad de hierro que integraba su molécula (Haurowitz<sup>21</sup>, Weinstein y Beutler<sup>12, 13, 35</sup>). Estudios de fisiología y bioquímica pudieron determinar el resultado de la desintegración de la hemoglobina y, por consiguiente, precisar la forma con que el hierro era transportado, almacenado y reutilizado.

Sin embargo, no se conocía casi nada acerca de la cinética de este hierro, ni principalmente de las desviaciones de su metabolismo susceptibles de ocurrir en organismos enfermos, con trastornos hematológicos diversos.

En este punto ha sido donde el hierro radiactivo resultó de gran valor, viniendo a esclarecer o confirmar detalles de importancia capital en la fisiopatología de determinadas enfermedades.

Se han publicado numerosos trabajos sobre el tema; en éste, presentamos los resultados del estudio de treinta y cuatro pacientes con diversas afecciones. Dicho estudio se ha complementado con otros métodos para permitirnos analizar mejor nuestros hallazgos.

Las técnicas empleadas por nosotros han sufrido modificaciones, que tienen por objeto la simplificación (sin perjudicar la precisión del método) y la adaptación a nuestras condiciones de trabajo. Con algunas de ellas se han intentado corregir ciertos detalles encontrados en la literatura que, a nuestro entender, no corresponden a la realidad. Estos últimos hechos serán discutidos en el momento oportuno.

## II — Notas sobre los métodos empleados

De un modo general, las técnicas utilizadas fueron recogidas de la literatura —algunas de las cuales, estudiadas previamente en nuestro laboratorio—: determinación del hierro sérico; supervivencia de los eritrocitos; hemosiderina. Las técnicas adoptadas en este trabajo relativas al empleo del hierro radiactivo tienen por base las descritas por Giblet y colaboradores<sup>18</sup>, Finch y colaboradores<sup>19</sup>, Huff y colaboradores<sup>21</sup>; Weinstein y Beutler<sup>12</sup>; Ross y Miller<sup>38</sup> y Berlín y Lawrence<sup>1</sup>.

1. **Marcado del plasma con Fe<sup>59</sup>**. Es una etapa de gran importancia, lo que justifica una explicación de los motivos que nos indujeron a la elección del procedimiento, en discordancia con los que inyectan el hierro directamente en la vena del paciente, sin antes mezclarlo con el plasma durante algunos minutos, y discorde también de aquellos que marcan la siderofilina aislada químicamente, esto es, la fracción IV<sub>7</sub> de Cohn. Cuando colocamos hierro iónico en contacto con el plasma, aquél, en el término de algunos minutos, se liga a la siderofilina (Laurell<sup>28</sup>; Duboch y colaboradores<sup>11</sup>). Pero si inyectamos el hierro (en estado iónico) directamente en la vena del paciente, el tiempo necesario para ser fijado por la siderofilina puede no ser suficientemente corto para evitar que parte de él sea eliminado antes de ligarse a dicha proteína. Como se sabe, la velocidad de depuración del hierro ligado a la siderofilina es diferente que la del hierro libre (la de este último es más rápida). Esta causa de error se incrementa si consideramos que en una gran parte de hemopatías existe una velocidad de depuración bastante rápida, y que la depuración del hierro libre es más rápida todavía. Todo ello, sin considerar los casos en que la tasa de hierro plasmático es alta y, por tanto, con pequeña disponibilidad de siderofilina, lo que vuelve la reacción de captación más retardada. Debemos recordar todavía que ocasionalmente podemos enfrentarnos con pacientes que no tengan fracción significativa de siderofilina disponible. Si tenemos la precaución de mezclar el hierro con plasma nor-

mal, en el cual existe con toda seguridad, cantidad suficiente de siderofilina disponible, e incubar durante diez o quince minutos a temperatura ambiente, podemos tener la certeza que el hierro se ha ligado a la siderofilina en su totalidad. Debemos tener cuidado de usar un preparado de gran actividad específica (más de  $1 \mu\text{C}/\mu\text{g}$ )\*, pues así la cantidad de hierro que contienen los 7-9  $\mu\text{C}$  mezclados al plasma es tan pequeña que se vincula totalmente a la siderofilina y, al mismo tiempo, resulta despreciable para causar modificaciones en el nivel de la sideremia plasmática del paciente receptor.

Estudios hechos marcando siderofilina pura (Bothwell y colaboradores<sup>2</sup>) mostraron que los resultados no son iguales a los obtenidos con el plasma. Aunque nunca hemos trabajado con siderofilina pura —factor IV<sub>7</sub> de Cohn—, concordamos con los resultados del citado autor, pues es muy probable que los métodos químicos empleados para la separación de dicha proteína, la desnaturalicen parcialmente provocando su funcionamiento anormal.

2 — **Variaciones en la curva de depuración.** La gran mayoría de las veces, cuando los datos obtenidos en la depuración se trasladan al papel semilogarítmico, se obtiene una recta. Cuando esto no ocurre, es preciso considerar algunos aspectos encaminados a interpretar nuestros resultados, con el fin de estimar hasta qué punto podemos tomar los cálculos como válidos.

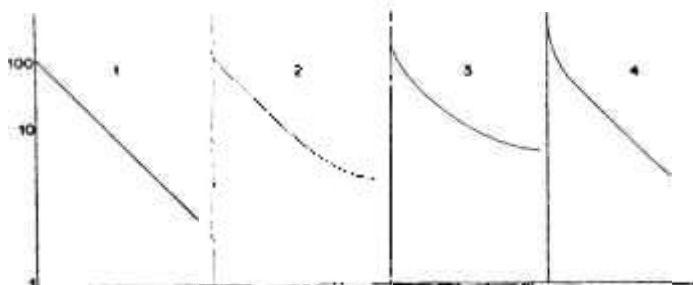


Figura 1. — Tipos de curva de depuración del hierro.

En la figura 1 se presentan cuatro tipos de curvas de depuración posibles.

La curva 1, la más frecuentemente obtenida, representa el tipo habitual y sobre ella podemos realizar nuestros cálculos con toda seguridad.

\* microcurie por microgramo.

La curva 2, muestra una curvatura de concavidad hacia arriba en su cuarta parte final. Su aspecto probablemente esté relacionado con la existencia de un "pool lábil" muy grande (Pollycove<sup>23</sup>). Como es sabido, el "pool lábil" mantiene un constante intercambio de hierro con el plasma y en verdad toda curva de depuración —mismo en los individuos normales— presenta el aspecto de la curva 2, que se torna aparente después de algunas horas o días. Pero, en ciertos casos, habiendo un aumento de los cambios entre el "pool lábil" y el plasma, la curvatura se muestra más precozmente. Del punto de vista práctico, los resultados que hemos obtenido, despreciando la porción curva, se ajustan bien a los presumibles.

La curva 3, con concavidad hacia arriba, desde su inicio, es de interpretación más difícil e no permite cálculos simples y puede resultar de factores varios, como alteraciones de las condiciones del paciente y errores técnicos. Por esta razón no las consideramos.

La curva 4 indica un desaparecimiento rápido del Fe<sup>59</sup> en los primeros minutos, mismo antes de la toma de la primera muestra. Como recogemos esta a los diez minutos, solamente lo percibimos cuando calculamos la cantidad incorporada a la hemoglobina: entonces verificamos que la cantidad incorporada sobrepasa la que tomamos como patrón. Podemos afirmar este hecho, porque el punto obtenido por la extrapolación y corregido por el hematocrito, es menor que el encontrado en el máximo de la incorporación. Sospechamos de tal tipo de curva en los casos de depuración muy rápida. Al inyectar plasma marcado con radiohierro en la vena del paciente, antes que este haya tenido tiempo de mezclarse y homogeneizarse completamente con el total del plasma, pasa todavía, concentrado por los órganos donde se utiliza el hierro. Considerando que el hierro inyectado constituye una cantidad muy pequeña (2 a 6  $\mu\text{g}$ ) y que no se ha mezclado con el total del hierro plasmático, queda la evidencia de que fue retirado de la circulación en tasas mayores, en virtud de la gran avidéz de hierro. Este hecho, en realidad sucede en todos los casos; pero, cuando la avidéz de hierro no es exagerada, la cantidad de radiohierro depurada antes de la completa mezcla, puede ser considerada despreciable. La figura 2 trata de expresar la idea que tenemos, respecto al fenómeno ocurrido. Por otro lado, basados en nuestra experiencia y en los datos de la literatura (Pollycove<sup>23</sup>, Giblet y cols.<sup>18</sup>) podemos adelantar que en los casos de carencia de hierro, mas de 95 por ciento de hierro depurado se destina a producción de hemoglobina. Esto nos lleva a considerar el máximo de incorporación del hierro, como 100% de la utilización del hierro radiactivo. Actuando así es necesario recalcular todo el aprovechamiento, trazando nuevamente la curva en relación a ese dato. Sin embargo, no introducimos ninguna alteración en la curva de depuración, pues, la parte de ésta que representa bien el fenómeno es, precisamente, la observada después de la completa mezcla del hierro radiactivo con el plasma.



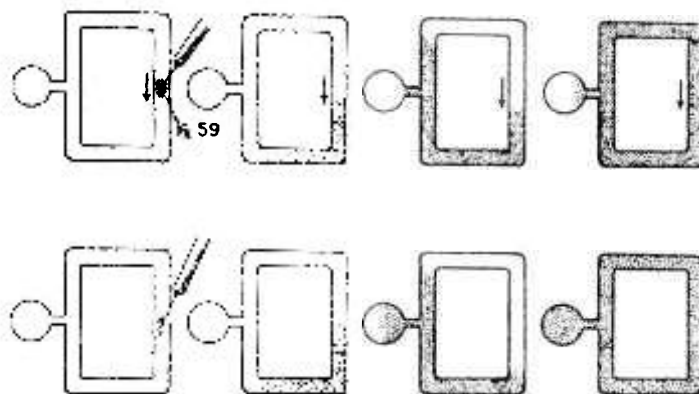


Figura 2. — Depuración del  $Fe^{59}$  inmediatamente después de la inyección. Fila superior: Normal. Fila inferior: Deficiencia de hierro.

3. **Presentación de los datos de depuración (unidades).** Nuestros resultados son expresados en miligramos de hierro del plasma por día y por 100 mililitros de sangre.

Encontramos en la literatura varias maneras de expresar la depuración del hierro del plasma. Una, bastante usual, es la que expresa la depuración sólo en miligramos por día. Esta forma no nos satisface porque depende de la volemia, y ésta varía mucho de un individuo a otro, incluso dentro de la normalidad, en relación con el biotipo, el peso y la edad. De esta forma sería muy difícil de establecer el patrón normal, o incluso imposible. Habría necesidad de hacernos prácticamente un patrón esperado para cada individuo. Otra forma de presentar este resultado es en miligramos por día y por kilo de peso corporal. Esta modalidad es preferible a la anterior, pues ya relaciona la depuración con una medida que nos informa del tamaño del individuo examinado. Sin embargo, ocurre que el peso corporal no mantiene relación estricta con la volemia. Un individuo obeso y un musculoso, aun teniendo el mismo peso, tienen volemia diferente y, por tanto, aunque ostenten un metabolismo del hierro normal, presentarán índices diferentes, si la unidad fuera expresada en miligramos por día y kilo.

La forma que nos parece más racional de presentación de resultados es la que refiere la depuración a una unidad de volumen de sangre. Esta puede ser tanto por litro como por 100 ml. Preferimos expresar nuestros resultados por 100 ml., porque todas las determinaciones bioquímicas se refieren a 100 ml. Esta unidad tiene la ventaja de presentar siempre las mismas características en los más variados biotipos y tamaños de individuos. Sufre modificaciones, aunque de poca cuantía, durante la fase de crecimiento y en la infancia. Para poderla usar correctamente tene-

mos, por tanto, que atender solamente al patrón adulto normal, y conocer las variaciones encontradas en los niños.

4. **Incorporación del hierro (variación de las curvas).** En un individuo normal podemos notar, después de la depuración del hierro radiactivo del plasma, que a partir del día siguiente a la experiencia, es posible detectar el hierro radiactivo en el interior de los eritrocitos. Evidentemente, ese hierro fue utilizado en la síntesis de la hemoglobina. Esta actividad globular va aumentando, hasta que entre el décimo y el decimocuarto día alcanza una meseta correspondiente a una actividad alrede-

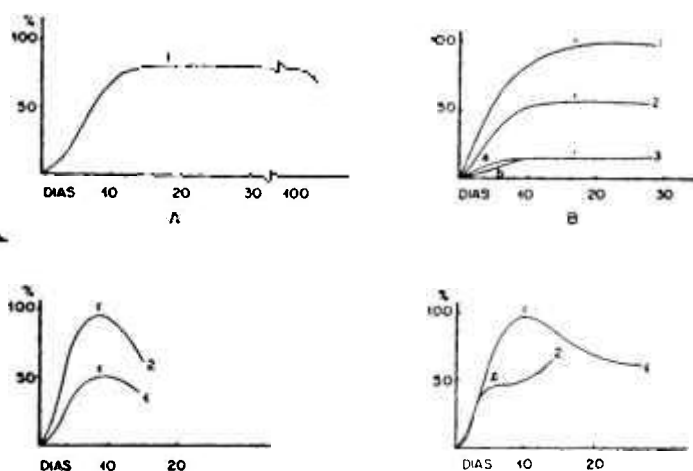


Figura 3. — Tipos de curvas de incorporación del hierro.

dor del 80 por ciento del patrón plasmático corregido. Esta meseta permanece prácticamente sin modificaciones, hasta un plazo que varía del 70° al 90° día después de la inyección del radiohierro, y entonces comienza a sufrir una declinación que no es regular, sino con oscilaciones, para alrededor del 140° al 160° día formar una nueva meseta, a un nivel algo más bajo que la anterior (figura 3, A). Esta curva se construye midiendo la actividad de los glóbulos lisados, conforme descripción técnica que haremos más adelante.

Podemos interpretar esta curva de la siguiente forma: como el hierro radiactivo se encuentra distribuido uniformemente en el hierro plasmático (puesto que a diez minutos de la inyección podremos considerar que existe mezcla completa del hierro inyectado con el plasma del paciente), ello sirve para indicarnos la cinética de ese hierro plasmático. Como disponemos de la dosificación del hierro, y de una curva de depuración, podemos calcular la cantidad de hierro retirada del plasma por el organismo. Este hierro que retorna al interior de los eritrocitos representa la parte de dicho hierro plasmático utilizado en la síntesis de la hemoglobina (la que llamamos parte de hierro incorporada a los eritro-

citios). Evidentemente, como la meseta de la actividad globular fue alcanzada entre el décimo y el décimocuarto día, resulta que todos los hematíes marcados con el radiohierro tienen de uno a catorce días de vida (siendo, por tanto, todos ellos hematíes jóvenes en el momento en que se establece la meseta). La meseta formada tiene lugar en la forma citada porque esos eritrocitos van a vivir un promedio de cien a ciento veinte días. Sólo alrededor del 70° día se inicia la destrucción de esos eritrocitos, destrucción, que se acentúa notablemente entre el 100° y 120° día, en cuyo momento el decaimiento de la actividad se acentúa al máximo. Acontece luego que, después de la destrucción de esos eritrocitos, la hemoglobina de los mismos sufre la acción del SRE, siendo escindida y sufriendo la metabolización posterior, conforme se detallará más adelante, resultando al final bilirrubina, globina y hierro. Este hierro, nuevamente ligado a la siderofilina plasmática, va a parar a la médula, y se incorpora a nuevos eritrocitos, ocurriendo este hecho antes de que los eritrocitos radiactivos de la primera "marcación" hayan sido completamente destruidos. A partir de ese momento los glóbulos marcados pasan a ser de dos categorías: unos muy jóvenes (los recién formados, que utilizaron el radiohierro liberado por los eritrocitos ya destruidos) y otros muy viejos, que aún no fueron destruidos. La superposición de esas dos curvas produce las oscilaciones arriba descritas, habiendo acomodación final en una nueva meseta, pero a nivel más bajo, solamente después del día 140°. La parte de hierro no utilizada en la síntesis de la hemoglobina (los 20 por ciento no incorporados), se almacena o se excreta. Después de varios circuitos de ese hierro por el plasma, por los eritrocitos y por el "pool", que tienen lugar de cuatro a seis meses después del comienzo de la experiencia, tendremos una mezcla completa del radiohierro con todo el hierro del organismo; sólo entonces no hallaremos modificación alguna en la actividad de los glóbulos y todos los intercambios de hierro serán acompañados de una parte proporcional de radiohierro. A este nivel de los acontecimientos, no obstante, la actividad del radiohierro ya cayó a tal punto que prácticamente no puede ser detectada.

Queda así aclarada la interpretación de una curva de incorporación del hierro en un individuo normal.

Veremos ahora los varios tipos de curva que podremos obtener en individuos con diferentes enfermedades.

En la figura 3, B, tenemos tres curvas. La curva 1 difiere de la normal porque observamos una incorporación de 100 por ciento de hierro. Esta curva ocurre en los casos en que hay carencia de hierro, debida a falta de absorción, bien a pérdida excesiva, como ocurre en las hemorragias. Como el organismo está espoliado de hierro, casi no posee hierro almacenado, por lo cual echa mano de prácticamente todo el hierro a su alcance para la síntesis de la hemoglobina. Cuando todo el hierro no es suficiente para que tenga lugar una buena hemopoyesis, surge la anemia.

La curva 2 representa los casos en que existe exceso de hierro o mediana dificultad de la medula en producir hemoglobina. Como es sabido, en casi todos los casos donde la síntesis de la hemoglobina está obstaculizada (sin ser por carencia de hierro), el hierro del plasma y de los depósitos está aumentado o permanece en los límites máximos de la normalidad.

La curva 3 representa una dificultad en la síntesis de la hemoglobina. En estos casos siempre existe sideremia alta. Dichas dificultades pueden corresponder tanto a un defecto constitucional, como ocurre en algunas formas de anemia hemolítica, como adquirido, como tiene lugar en la anemia perniciosa, en las mielosis aplásicas y en las anemias hemolíticas de curso crónico. De acuerdo con la mayor o menor dificultad en la síntesis de la hemoglobina, podremos obtener la variante a o la b. No discutiremos aquí el punto de declinación de estas curvas, pues como hay un acortamiento de la vida media del eritrocito en casi todos los casos, la declinación de la meseta se verifica mucho antes del 70º día. Como nosotros determinamos la vida media de los eritrocitos utilizando hematíes marcados con Cr 51, se desprecia el análisis del resto de la curva.

En la figura 3, C, tenemos dos curvas. La curva 1 representa una incorporación muy rápida, pero con el clímax alrededor del 50 por ciento, seguido inmediatamente de una declinación. Este hecho ocurre en los casos de anemia hemolítica en crisis, con un gran acortamiento de la vida media de los eritrocitos. El hierro plasmático está muy alto, de forma que aquella incorporación del 50 por ciento, a veces puede representar una producción de hemoglobina de hasta cinco, seis o incluso siete veces lo normal. Sin embargo, como la destrucción se hace con velocidades superiores desde diez a veinte veces la normal, tendremos el acúmulo de gran cantidad de hierro en el plasma y en los depósitos, proveniente de los eritrocitos destruidos, cuyo hierro no puede ser completamente aprovechado, pues incluso si la medula alcanzara el máximo de su capacidad productora, esto es, si pudiese hiperplasiarse siete veces, no conseguiría equilibrar el ritmo de destrucción, que es todavía superior. De este modo, el punto alto de la curva, que representa el máximo de incorporación, queda anterior al décimo día; no alcanza el 80 por ciento, porque la cantidad de hierro depurado del plasma es mayor que siete veces lo normal (límite máximo de hiperplasia medular (Crosby<sup>®</sup>)). Estos niveles de hierro vuelven a disminuir cuando cede o disminuye la intensidad de la crisis de hemólisis.

La curva 2 del esquema C, representa una crisis hemolítica en un paciente con hierro plasmático bajo. En este caso la destrucción de los eritrocitos conduce a una hiperplasia de la medula, que utiliza todo el hierro disponible, extrayendo incluso el de los depósitos. Como la vida media de los eritrocitos es muy corta, observamos que el máximo del aprovechamiento alcanza el 100 por ciento mucho antes del décimo día,

y va seguido de declinación en vez de meseta, debido al acortamiento de vida de los eritrocitos, de la misma forma como ocurre en la curva 1. Aquí muchos eritrocitos serán ya destruidos inmediatamente después de la formación, lo que hace descender nuevamente la actividad de los glóbulos. Estos hechos ocurren en aquellos casos donde la hemólisis es tan violenta que tiene lugar en plena circulación, con presencia de un gran aumento de hemoglobina plasmática, que se elimina por vía renal, juntamente con el hierro que forma parte de su molécula. La pérdida de hierro en estos casos es muy grande, lo que acarrea un descenso de hierro en el plasma y en los depósitos, y ocurre en la hemoglobinuria paroxística nocturna y en otras hemoglobinurias, como las causadas por sustancias químicas, venenos de animales, etc.

El esquema D de la figura 3 representa también dos curvas. Estas, sin embargo, son muy complejas. Ambas curvas se deben a una modificación en la evolución clínica del paciente. La curva 1 presenta su primera parte, hasta el climax, igual a C 2. Tiene lugar entonces una modificación en la evolución, sea por mejoría espontánea del paciente o por mejoría provocada por una acción terapéutica. La ascensión rápida a niveles muy altos (95 a 100 por ciento) ocurre por crisis de hemólisis en pacientes con sideremia de valores normales o inferiores a éstos; la vida media, que estaba acortada, se normaliza y se inicia así la declinación, que luego entra en una meseta, en virtud de la modificación de la evolución, debida al aumento de la vida media de los eritrocitos.

La curva 2 también caracteriza una modificación en la evolución. Tiene lugar en individuos con sideremia alta. La primera parte de la curva, como en la curva B-2, nos da una ascensión rápida, pues la medula trabaja activamente; sin embargo, la incorporación no sobrepasa el 50 por ciento.

Al obrarse una modificación evolutiva, con gran atenuación del proceso destructivo, se observa, después de algunos días, que, al disminuir el hierro aportado al plasma por la destrucción de los eritrocitos, comienza a desarrollarse una captación del hierro de los depósitos, donde va incluido el hierro radiactivo almacenado. Vuelve, por tanto, la curva a subir nuevamente, en virtud de la formación de nuevos eritrocitos radiactivos, pero valiéndose de hierro no proveniente de eritrocitos destruidos.

El cálculo de la cantidad de hierro incorporada (mg/día/100ml. de sangre) se hace a partir del hierro depurado. Debemos observar, en la curva trazada con los datos de la incorporación, el punto en que se forma la meseta que corresponde al primer climax de incorporación. Este punto representa el porcentaje de hierro incorporado a la hemoglobina. Si la curva fuera irregular, como ocurre en la figura 3-C y D, debemos considerar como máximo de incorporación, los puntos señalados con t. También en la curva D-2 es esto importante, pues la ascensión que se verifi-

ca después del punto t, tiene lugar como consecuencia de la profunda alteración en la evolución clínica del paciente.

5. **"Pool lábil"**. Debemos hacer aquí algunas consideraciones sobre este **"pool"**. En 1946, Greemberg y Wintrobe<sup>15</sup>, estudiando la tasa de incorporación de hierro radioactivo en los eritrocitos, llegaron a la conclusión de que es necesario considerar la existencia de un **"pool"** de hierro o una forma lábil de almacenamiento que debe ser distinguida de los otros **"stocks"**. Ese **"pool lábil"** sería como un estadio intermedio que recibe el hierro de la degradación hemoglobina, así como el proveniente de la absorción intestinal y lo inyectado por vía parenteral. La existencia de ese **"pool lábil"** es también evidenciada cuando examinamos la depuración del hierro radioactivo y la seguimos por un período de varios días: la curva de depuración cambia, poco a poco, de dirección disminuyendo sensiblemente su inclinación en la relación al eje de los tiempos. El hierro retirado del plasma sería encaminado al **"pool lábil"**: de este puede retornar al plasma o ser utilizado en la eritropoyesis o tener aun otros destinos (cambios con el líquido extracelular, citocromo, mioglobina, catalasa, etc.) En condiciones normales los cambios con el hierro de los **"depósitos"** es muy pequeña: mientras que en condiciones patológicas puede tener un papel importante. La mayor parte del hierro del **"pool lábil"** es utilizado, en condiciones normales, en la eritropoyesis (80 a 90 por ciento) y cerca de 10 a 20 por ciento vuelve al plasma. Un porcentaje muy pequeño toma otros destinos.

6. **Valoración de los depósitos.** El hierro de depósito o de almacenamiento representa un hierro en exceso, utilizable por el organismo, cuando es necesario, en la síntesis de la hemoglobina (Finch y colaboradores<sup>17</sup>). Hállase integrado en dos estructuras proteicas, la ferritina y la hemosiderina; presentes en el S. R. E. y en el parénquima de varios órganos (hígado, páncreas y otros), de composición química semejante, sólo la hemosiderina es habitualmente evidenciable en los preparados cito o histológicos, sea al examen directo, como gránulos refractarios amarillentos (Pratt y Johnson<sup>34</sup>), o también, después de coloración específica para el hierro, como la reacción del azul de Prusia, tras la cual aparece como gránulos de color azul (Finch y colaboradores<sup>17</sup>). La ferritina, por su parte, cuando existe en grandes cantidades, podría dar también reacción positiva para el hierro, pero sin aparecer bajo la forma de gránulos (Finch y colaboradores<sup>17</sup>).

Mediante la investigación de la hemosiderina, presente en la medula ósea, podremos apreciar las reservas en hierro del organismo, habiendo sido tal método introducido en 1948, por Rath y Finch<sup>37</sup>, los cuales determinaron que aquella proporcionaba un índice útil para estimar la deficiencia o el exceso del referido metal. Trabajos posteriores (Hutchison<sup>38</sup>; Ben-

tlér<sup>2</sup>; Davidson y Jennison<sup>11</sup>; Pratt y Johnson<sup>31</sup>; Stevens y colaboradores<sup>39</sup>; Cillo y Jamra<sup>40</sup>) confirmaron tales hallazgos, y de una manera general, comprobaron que en las anemias por deficiencia de hierro no se encuentra hemosiderina en la medula ósea, al paso que en otras anemias (anemias hemolíticas, anemias refractarias, etc.), especialmente si no están asociadas a hemorragias, se encuentra hemosiderina en cantidad normal o aumentada.

El empleo de la reacción del azul de Prusia en los frotis de medula ósea, no sólo evidencia los gránulos de hemosiderina, sino que también demuestra gránulos sideróticos presentes dentro de los eritroblastos; tales elementos, con las referidas inclusiones, conocidos como sideroblastos, fueron señalados por primera vez por Dacie y Doniach, en 1947<sup>10</sup>. En individuos normales varios autores (Morse<sup>30</sup>; Kaplan y colaboradores<sup>27</sup>; Cillo y Jamra<sup>40</sup>) han encontrado tasas variables; en condiciones patológicas, parece existir una cierta correlación entre tasa de sideroblastos y cantidad de hemosiderina, pudiendo ambas dar una idea del estado de saturación del organismo en hierro; sin embargo, no siempre tal paralelismo es claro, y como la significación del gránulo siderótico todavía es discutible, en el presente trabajo sólo nos referimos a la hemosiderina como expresión del hierro de reserva.

**7. Esquema del metabolismo del hierro en normales.** Normalmente sólo una pequeña cantidad de hierro es absorbida en el tubo digestivo, principalmente en el duodeno. Este hierro va a parar al plasma, donde se liga a la siderofilina. El hierro plasmático, que representa una tasa muy baja, sale rápidamente del plasma, con destino, al "pool lábil" de donde la mayor parte es utilizada en la eritropoyésis y una pequeña parte pasa a incorporarse al citocromo, a la mioglobina o queda almacenada, ligada a la ferritina o bajo forma de hemosiderina. El material destinado a la eritropoyésis interviene en la composición de la hemoglobina, y aparece en los globulos formados en los diez a catorce días siguientes a la absorción. Una vez formando parte de la hemoglobina, el hierro permanece en ella durante toda la vida del eritrocito. Cuando éste, ya viejo, se lisa, la hemoglobina es escindida, volviendo entonces nuevamente el hierro al plasma, de donde es reutilizado en la producción de nueva hemoglobina. Puede también entonces ser destinado a otra utilización (citocromo y mioglobina), o almacenado con ferritina o hemosiderina, o, todavía, excretado por las heces u orina, cuya excreción parece hacerse dentro de las células de descamación. De las demás partes resultantes de la desintegración de la hemoglobina, la globina vuelve al plasma (para su ulterior reutilización) y a hemoporfirina da como resultado la bilirrubina indirecta, la cual, a nivel del hígado, es glicuronizada, transformándose en bilirrubina directa, para ser excretada por las vías biliares. Esta bilis se transforma en el intestino en urobilinógeno, que en parte es ab-

sorbido y en parte eliminado con las heces. La fracción absorbida es entonces reexcretada por las vías biliares o, pequeña cantidad, eliminada por vía urinaria.

Nuestros datos están de acuerdo con los de la literatura (Pollycove<sup>13</sup>, Giblet y colaboradores<sup>10</sup>; Finch y colaboradores<sup>15, 16</sup>; Deboch y colaboradores<sup>14</sup>; Najean y Boiron<sup>11</sup>; Weinstein y Beutler<sup>12</sup>). Normalmente el tiempo de media depuración del hierro está entre sesenta y noventa minutos; el hierro plasmático, oscila entre 70 y 120  $\mu\text{g}$ . por 100 ml. de plasma. Así, la cantidad de hierro depurada permanece alrededor de 0,60/día/100 ml. de sangre. El hierro incorporado a la hemoglobina se mantiene en torno del 80 por ciento, lo que significa una incorporación de alrededor de 0,50mg/día/100ml. de sangre. Considerando que 1 g. de hemoglobina tiene 3,35 mg. de hierro<sup>35</sup>, el individuo normal produciría una media de 0,150 g. de hemoglobina por día, por 100 ml. de sangre. Teniendo calculada la volemia del paciente, podremos estimar las cantidades totales del hierro depurado y incorporado a la hemoglobina, así como la cantidad total de hemoglobina producida. Un individuo de 70 kilos y con 5 litros de volemia, tendría:

Hierro depurado del plasma: 32,5 mg./día.

Hierro incorporado a la hemoglobina: 25 mg./día.

Hemoglobina producida: 7,2 g./día.

Si admitimos que la vida media de los eritrocitos está comprendida entre cien y ciento veinte días, tendremos también una destrucción diaria de cerca del 0,9 por ciento de la hemoglobina total, que, normalmente, está alrededor de 800 g. para un individuo en las condiciones arriba citadas. En ese individuo habría, por tanto, una producción y destrucción de hemoglobina alrededor de 7,2 g. por día.

Otro aspecto interesante del circuito que representa el metabolismo del hierro es la relación entre la cantidad de hierro en el plasma y en la hemoglobina. La cantidad de hierro plasmático es muy pequeña (cerca de 3 mg. en un individuo normal con cinco litros de volemia), mientras que la cantidad de hierro en la hemoglobina es muy grande (cerca de 2.700 miligramos para individuos en las mismas condiciones). Pero el tiempo que el hierro permanece en el plasma es extraordinariamente menor ( $T_{1/2} \cong 70$  minutos) que el de permanencia en la hemoglobina ( $T_{1/2} \cong 70$  días). Así las relaciones entre la cantidad de hierro y tiempo de permanencia en cada compartimento (plasma y hemoglobina) (en condiciones de equilibrio) son iguales:

Hierro plasmático destinado a  
síntesis de hemoglobina

Hierro hemoglobínico

Tiempo de depuración plasmática

Vida media del eritrocito



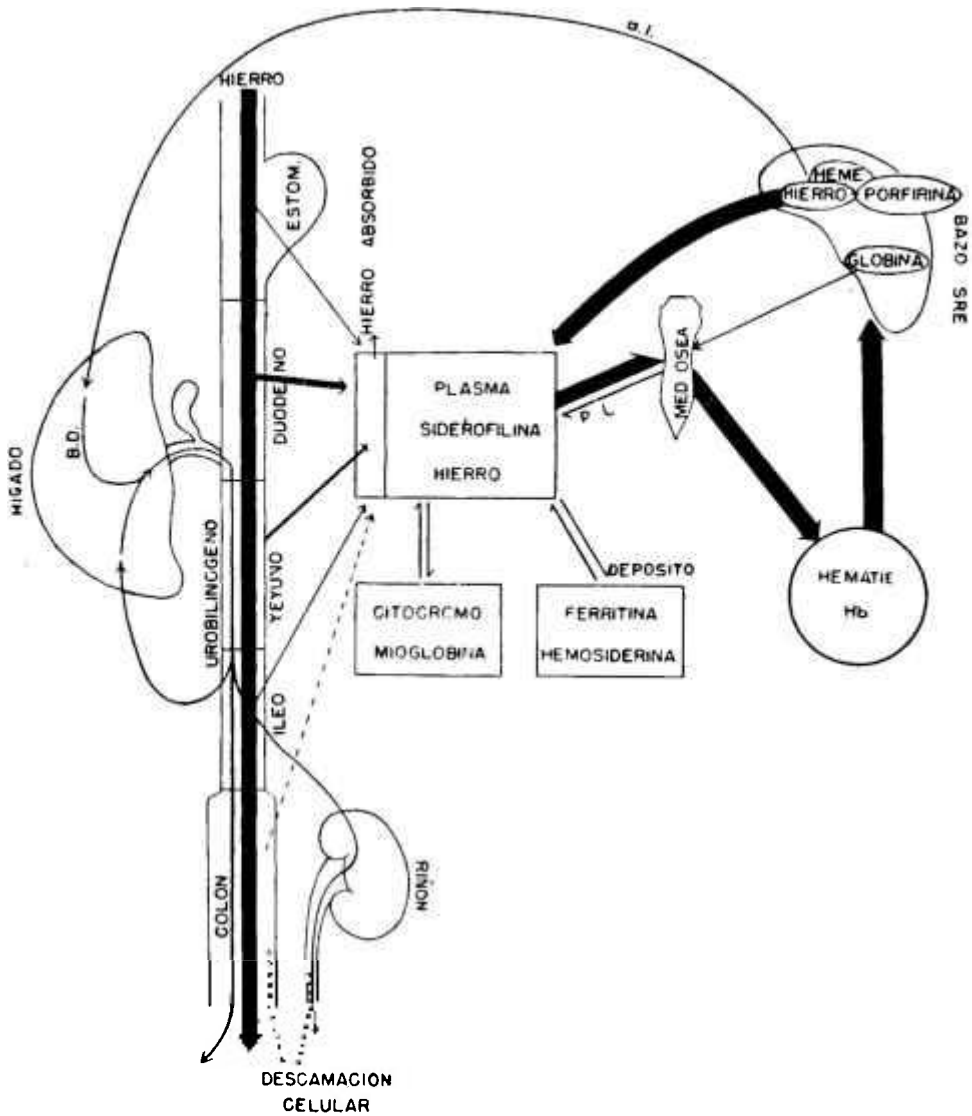


Figura 4. — Representación esquemática del metabolismo normal del hierro.

### III — Descripción de los métodos

1. **Velocidad de la depuración del hierro plasmático** — Tomamos 20 ml. de plasma fresco (con menos de veinte y cuatro horas desde su obtención). Mezclamos con una solución de radiocloruro de hierro ( $Cl_2 Fe^{59}$ ) con 6 a 8  $\mu c$  de actividad, estéril y exenta de pirógenos, y en la cual el hierro tenga una actividad mayor que  $1\mu c/\mu g$  (Abbott Lab.). Con una jeringa estéril, tomamos estos 20 ml. de plasma (ahora marcado con  $Fe^{59}$ ) y lo inyectamos rápidamente por vía venosa (cuidando que ningun-

na porción sea inyectada fuera de la vena). Hacemos tomas de sangre (10 ml.) a los 10, 30, 60, 120, 180 y 240 minutos después de la inyección de radiohierro. Los momentos precisos en que hacemos las tomas deben ser marcar en los protocolos para evitar que se falseen los resultados. Si el paciente estuviera muy anémico, o si se tratara de niños pequeños, podremos hacer tomas de menor volumen (5 ml.); pero siempre hacemos las tomas arriba mencionadas. Las sangres son centrifugadas a 2.500-3.000 rpm. durante veinte minutos y el plasma decantado en otros tubos. Una alícuota de cada uno de estos plasmas (en nuestro caso generalmente 4 ml.), se coloca en tubos plásticos y la actividad del radiohierro se mide empleando un centelleador con cristal de pozo (ioduro de sódico con tálio, Harshaw Chem. Corp). Habitualmente fijamos el tiempo de contage experimentando con la muestra menos activa (la última, de los 240 minutos) de manera que el contage líquido de esta sea comprendido entre 5.000 a 10.000 impulsos. Todas las otras muestras serán contadas en ese mismo tiempo. Con esto, para construir la curva de depuración no necesitamos calcular los recuentos por minuto. Seguidamente, calculamos la relación porcentual entre los recuentos de las muestras sucesivas y la de los diez minutos: esos valores son representados en papel semilogarítmico (tiempos en abscisas y actividad porcentual en ordenadas). Por la posición media de esos puntos se traza la recta de depuración. El tiempo que transcurre hasta que la actividad relativa caiga al 50 por ciento es el **tiempo de media depuración o semi-período de depuración**  $T_{1/2}$  (figura 5): en nuestro gráfico puede ser obtenido buscándose el tiempo en el cual la ordenada de la recta es 50 por ciento y subtrayendo diez (tiempo de recogida la primera muestra).

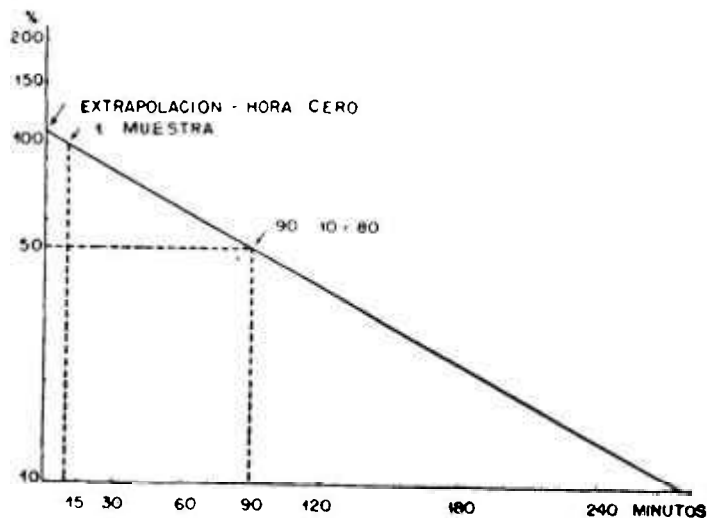


Figura 5. — Depuración del hierro normal. En este esquema,  $T_{1/2} = 80$  minutos (90-10).

En este mismo gráfico buscamos el punto en que la recta corta el eje de las ordenadas: indicará el porcentaje hipotético de la actividad en el momento en que inyectamos el plasma marcado. Este valor será utilizado cuando deseamos calcular la cantidad de hierro incorporado a la hemoglobina.

**2. Cantidad de hierro depurada** — Utilizando los semi-períodos de depuración ( $T_{1/2}$ ) y dosificando el hierro plasmático, podemos calcular la cantidad de hierro depurada por día y por 100 ml. de sangre. Recurrirnos a la fórmula:

$$\text{Hierro depurado (mg./día/100 ml. de sangre total)} = \frac{\text{Fe } (\mu\text{g./100 ml.})}{T_{1/2} \text{ (min)}} \cdot \frac{(100-H_1)}{100}$$

En esta fórmula empleada por Bothwell y cols.<sup>4</sup>, modificada de la primitivamente usada por Huff y ass.<sup>24</sup>, Fe es el hierro plasmático (ferremia),  $H_1$  el hematocrito,  $T_{1/2}$  el semi-período de depuración. El producto del hierro plasmático por  $(100-H_1) \cdot 100$  nos dará la cantidad de hierro plasmático por 100 ml. de sangre total. Esta cantidad dividida por  $T_{1/2}$  nos dará en miligramo por 100 ml. de sangre, la cantidad de hierro depurada por día. Remitimos el lector al trabajo de Bothwell y cols.<sup>4</sup> para la justificación de la fórmula.

**3. Dosificación del hierro sérico (plasmático)\*** — En las determinaciones del hierro sérico fueron utilizados dos métodos, el de Heilmeyer y Ploetner<sup>25</sup> y el de Ramsay<sup>26</sup>. En el método de Heilmeyer y Plotner el hierro se dosifica mediante la o-fenantrelina y en el método de Ramsay se usa el 2:2' Dipyridil. Este último método es de fácil ejecución, pero presenta el inconveniente de que en aquellos sueros que contienen una cantidad de hemoglobina superior a 40 mg. por 100 ml., la determinación del hierro sérico da valores por encima de los reales. Por el contrario, en el método de Heilmeyer y Ploetner esto no ocurre por cuanto la hemólisis no interfiere en el resultado; esta técnica es, sin embargo, muy trabajosa, de donde su impracticabilidad para las investigaciones de rutina.

Para obviar estos inconvenientes, hemos adoptado la siguiente solución: dosificamos sistemáticamente, en todos los sueros, la tasa de hemoglobina libre, y en aquellos en que esta tasa está por encima de 40 mg. por 100 ml., el hierro sérico es determinado por el método de Heilmeyer y Ploetner; mientras que los sueros con niveles de hemoglobina libre por

\* La dosificación de hierro en suero o en plasma no muestra diferencias (Ramsay).

debajo de 40 mg., que constituyen la casi generalidad, son sometidos a una técnica de Ramsay para determinación de hierro sérico.

4. **Incorporación del hierro a la hemoglobina** — En el día inmediato a la realización de la prueba de determinación del hierro depurado del plasma, iniciamos tomas de muestras de sangre con anticoagulante, que son diarias hasta el octavo día y a continuación alternas hasta el día décimocuarto. No hay necesidad de guardar este esquema rigurosamente, y en nuestros trabajos no siempre fue posible seguirlo. Un fallo en la recogida de material un día u otro, no altera el resultado; no obstante, procuramos seguir este esquema. Las muestras obtenidas son tratadas de la siguiente forma: la sangre se coloca en tubo de centrifugador y se marca rigurosamente el menisco. En seguida se centrifuga a 2.500 rotaciones por minuto durante veinte minutos. Con pipeta de Pasteur se retira el plasma sobrenadante, tomando cuidado de no retirar la más pequeña cantidad de conglomerado de hematíes. Substituimos el volumen retirado de plasma, con agua destilada (colocando agua rigurosamente hasta la altura del menisco marcada previamente antes de la centrifugación). Mezclamos bien hasta obtener hemólisis completa y tomamos una parte del contenido (en nuestros trabajos, de 4 ml.) y la colocamos en tubo plástico para contarla en el centelleador con cristal de poso. Rotulamos y guardamos en congeladora o en medio ambiente. La conservación en congeladora impide la deterioración de los productos orgánicos de la mezcla, pero esta deterioración no falsea los resultados, motivo por el cual podemos guardar las muestras en medio ambiente (la deterioración torna engorrosa la posterior operación de limpieza y descontaminación de los tubos plásticos). Cuando todas las muestras están recogidas, se hacen las lecturas en el centelleador, en el mismo día, con lo que evitamos calcular el decaimiento de la actividad radiactiva en cada tubo, de acuerdo con el día de la toma. Estos valores (número de impulsos en determinado tiempo) se comparan con la actividad del plasma de diez minutos, medido nuevamente en el mismo instante que se practican las demás medidas. Utilizamos ahora el dato obtenido por la extrapolación de la curva de depuración: la actividad del plasma de diez minutos (contada en la misma ocasión que las muestras de los lisados de sangre) es primeramente corregida de acuerdo con el valor obtenido en la extrapolación;

$$A_x = \frac{A_{10} \times E}{100}$$

donde  $A_x$  es la actividad del plasma en la hora cero;  $E$  valor obtenido por extrapolación para la hora cero;  $A_{10}$  es la del plasma de 10 minutos. El valor encontrado es a continuación corregido según el hematócrito:

$$A_s = \frac{A_v (100 - H_t)}{100}$$

$A_s$  representa la actividad de la sangre;  $H_t$  es el hematócrito.

El valor así obtenido ( $A_s$ ) se considera como "contage" total de hierro inyectado, el cual, si fuese utilizado en su totalidad en la síntesis de la hemoglobina, nos daría la incorporación máxima (100 por ciento) y se comparan con él los obtenidos en las lecturas de las muestras de los varios hemolisados. Entonces se calculan los valores en porcentajes relativos a  $A_s$ . En papel aritmético trazamos un gráfico, colocando en las ordenadas los porcentajes obtenidos, y en las abscisas, los días en que las muestras fueron recogidas. Trazando una curva que pase lo más próximamente posible a todos los puntos, podremos calcular el máximo de aprovechamiento del hierro (en porcentaje). Este porcentaje es el apuntado por la curva cuando ésta alcanza su primera meseta o pico. Dicha meseta o pico se encuentra siempre antes del décimocuarto día.

**5. Supervivencia de los eritrocitos** — La determinación de la vida media de los eritrocitos fue hecha marcando los hematíes del paciente con radiocromo de sodio en una solución de ACD especial, con pH alrededor de 5,5, conforme técnica descrita en la literatura por numerosos autores (Suderman y colaboradores<sup>12</sup>; Mollison y Veall<sup>24</sup>; Hughes-Jones y Mollison<sup>25</sup>; Donohue y colaboradores<sup>12</sup> y Cooper y Owen<sup>7</sup>).

Algunas modificaciones introducidas en el método, no transforman su esencia, tratan tan sólo de hacerlo más fácil y más preciso, y serán descritas en un trabajo en vías de publicación.

La recolección y preparación del material cuya actividad debe medirse, está descrita en la parte referente a la "Incorporación del hierro a la hemoglobina", una vez que se trata del mismo material, estando en él mezclados el radiocromo y el radiohierro de los eritrocitos.

La determinación de estos dos isótopos se hizo con auxilio de un "análizador de rayos gamma" Nuclear Chicago. En nuestros cálculos para estimar la "vida media" de los eritrocitos, se tomó como constante el tiempo de media elución y igual a sesenta días.

**6. Investigación de la hemosiderina** — La investigación de hemosiderina se hizo sobre los frotis de medula ósea obtenida por punción.

Como la técnica de coloración de siderocitos, indica por Dacie<sup>26</sup>, también evidencia nitidamente los gránulos de hemosiderina cuando se aplica a frotis de medula ósea, nosotros la utilizamos en el presente trabajo. En líneas generales es la siguiente: los frotis de medula ósea, después de fijados durante tres a cinco minutos con alcohol metílico, son recubiertos con una mezcla preparada, en el momento, de partes iguales de ferrocianuro de potasio al 2 por ciento y de ácido clorhídrico 1/5 N. Después de

cinco minutos de coloración, se lavan bien con agua destilada y a continuación se hace coloración de fondo con solución de safranina (0,1 ml. de solución al 1 por ciento en 10 ml. de agua destilada). Lavar con agua destilada y secar al aire.

La busca se efectúa junto a los grumos (Cillo y Jamra<sup>6</sup>), apareciendo los gránulos, de color azul, en el interior de los macrófagos, o también fuera de las células.

Cuando es positiva, expresamos arbitrariamente los resultados de la busca de hemosiderina de la siguiente manera:

Cantidad pequeña o moderada: +

Cantidad aumentada: ++

Cantidad muy aumentada: +++

El resultado de esta investigación en frotis de medula ósea correspondientes a ocho individuos no portadores de enfermedad hematológica y con valores normales de hematócrito, hemoglobina y valor globular, fue el siguiente: negativa en cinco y positiva (+) en los otros tres (Cillo y Jamra<sup>6</sup>).

#### IV — Casuística

Estos métodos de investigación fueron aplicados a enfermos con varias hemopatías, así clasificados:

- 1) Anemia hemolítica adquirida idiopática: 6 casos.
- 2) Anemia hemolítica constitucional: 10 casos.
  - a) anemia mediterránea: 3 casos.
  - b) anemia falciforme: 1 caso.
  - c) estigma falciforme: 1 caso.
  - d) anemia esferocítica constitucional: 4 casos.
  - e) anemia no esferocítica constitucional: 1 caso.
- 3) Pancitopenias periféricas: 6 casos.
  - a) con medula celular: 4 casos.
  - b) con medula aplástica: 2 casos.
- 4) Hemoglobinuria paroxística nocturna: 4 casos.
- 5) Anemia hemolítica asociada: 3 casos.
  - a) lupus eritematoso disseminado: 2 casos.
  - b) amiloidosis primaria: 1 caso.
- 6) Trastornos de la cinética eritrocitaria secundarios a enfermedades diversas: 5 casos.
  - a) anquilostomiasis: 1 caso.
  - b) telangiectasia hemorrágica: 1 caso.
  - c) policitemia vera: 1 caso.
  - d) púrpura trombocitopénica secundaria a cirrosis hepática post-necrótica: 1 caso.
  - e) anemia perniciosa: 1 caso.

CUADRO I  
Anemias hemolíticas adquiridas idiopáticas.

Paciente	Vida media de los hematos, días . . .	Supervivencia en relación con la normal (normal: 110 días) . . . . .	Depuración Fe <sup>59</sup> T <sub>1/2</sub> , minutos . . .	Fe sérico gammas / 100 c. c	Depuración Fe sangre: mg. / día / 100 c. c. de sangre. . .	Depuración en relación con la normal (normal: 0,60 mg./día/100 c. c. de sangre) . . .	Incorporación Fe en los hematos, % . . .	Incorporación Fe en los hematos: mg./día/100 c. c. de sangre. . .	Incorporación en relación con la normal (normal: 0,50 mg./día/100 c. c. de sangre) . . .	Investigación de hemosiderina . . . . .
H. M. O. 1) 30 a. F.	31	3,6 x	28	65	1,67	2,8 x	79	1,32	2,6 x	Neg.
N. D. 2) 43 a. F.	49	2,5 x	19	61	2,15	3,6 x	93	2,00	4,0 x	Neg.
D. R. S. 3) 43 a. F.	17	6,5 x	16	155	8,04	13,4 x	23	1,85	3,7 x	+
L. F. A. 4) 14 a. F.	23	4,8 x	36	113	2,16	3,6 x	70	1,51	3,0 x	Neg.
L. S. 5) 31 a. F.	49	2,5 x	18	80	3,71	6,2 x	44	1,63	3,3 x	+
M. A. A. 6) 17 a. F.	30	3,7 x	15	91	4,38	7,3 x	58	2,54	5,1 x	+

V — Resultados

1. Anemias hemolíticas adquiridas idiopáticas.

Los datos de estos estudios están resumidos en el cuadro I.

Depuración del hierro

En todos los casos el tiempo de media depuración (T<sub>1/2</sub>) estaba muy abreviado (figura 6), comprendido entre 15 y 36 minutos. Como dijimos al principio de este trabajo, estos tiempos no tienen significado por sí mismos; es necesario calcular la cantidad de hierro depurado por día y por 100 ml de sangre. Como todas las sideremias estaban dentro de los límites de la normalidad o muy poco desviadas de éstos, la cantidad de hierro depurada varió más o menos proporcionalmente a los datos de la depuración. Así pues, los pacientes con T<sub>1/2</sub> = 15 y 16 minutos mostraron las depuraciones más elevadas. El paciente 3, aunque tuviese prácticamente el mismo tiempo de depuración que el 6, posee una cantidad

de hierro depurado equivalente al doble en virtud de que su sideremia era prácticamente doble de la del otro paciente. Siendo el patrón medio normal de la depuración del hierro plasmático 0,60 mg./día/100 ml de sangre, nuestros pacientes estuvieron entre 2,8 y 13,4 veces lo normal. Estos valores sólo nos indican la cantidad de hierro depurada, y nunca la actividad de la medula, que no puede sobrepasar a siete veces lo normal (Crosby<sup>8</sup>).

### Incorporación del hierro a la hemoglobina

Este dato nos da verdaderamente la actividad de la eritropoyesis. Nuestras curvas (figura 7) mostraron gran variación. Tuvimos un paciente con incorporación del 93 por ciento (caso 2) y otro con incorporación del 23 por ciento (caso 3). Sin embargo, cuando realizamos los cálculos para estimar la cantidad de hierro incorporado a la hemoglobina (medida real de la capacidad de sintetizar hemoglobina), comprobamos una variación mucho menor que las halladas en la sideremia plasmática, en la depuración de hierro plasmático y en el tanto por ciento incorporado a la hemoglobina. Dicha incorporación se comprendía entre 1,32 y 2,54 mg./día/100 ml de sangre, lo que significa una actividad entre 2,6 y 5,1 veces lo normal, considerando como normal una incorporación de 0,50 mg./día/100 mililitros de sangre. Esta última expresión significa exactamente la capacidad de la medula eritropoyética.

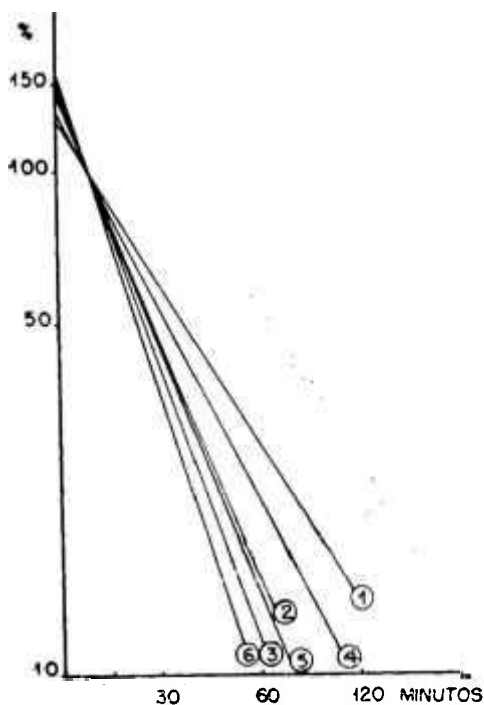


Figura 6. — Anemia hemolítica adquirida idiopática.



Para completar el estudio cinético de los eritrocitos hicimos la determinación de la vida media de los eritrocitos con Cr 51: los hematies de estos pacientes poseían una vida media entre diecisiete y cuarenta y nueve días. Considerando como normal para el método una vida media de ciento diez días, el acortamiento de la vida media de los eritrocitos en estos casos estaba entre 2,5 y 6,5 veces el valor normal.

Estos dos datos, vida media de los eritrocitos e incorporación del hierro a la hemoglobina, nos permiten calcular la capacidad del organismo en producir y destruir hemoglobina.

Como afirmamos anteriormente, estos cálculos no siempre reflejan la situación en un momento dado. Para que reflejen exactamente la situación de equilibrio, es necesario que no haya alteraciones en la evolución clínica del paciente durante todo el tiempo de la prueba, manteniendo un hematócrito constante; e incluso en este supuesto, se precisa además que no se den modificaciones en la producción y destrucción paralela de eritrocitos, ni tampoco variaciones en la volemia. Cualquiera de estas modificaciones nos darían alteraciones en las curvas, de tal orden, que si, por ejemplo, hubiese una remisión de un brote agudo de hemólisis, durante la misma tendría lugar un aumento de la vida media de los eritrocitos, puesto que cuando la médula ósea se hiperplasia, se mantiene en ese estado hasta que el hematócrito alcance límites normales. Por tanto, difícilmente obtendremos una cinética que exprese verdaderamente la realidad, pues se trata de una prueba que dura de veinte a treinta días, período éste demasiado largo para que no se den forzosamente modificaciones en

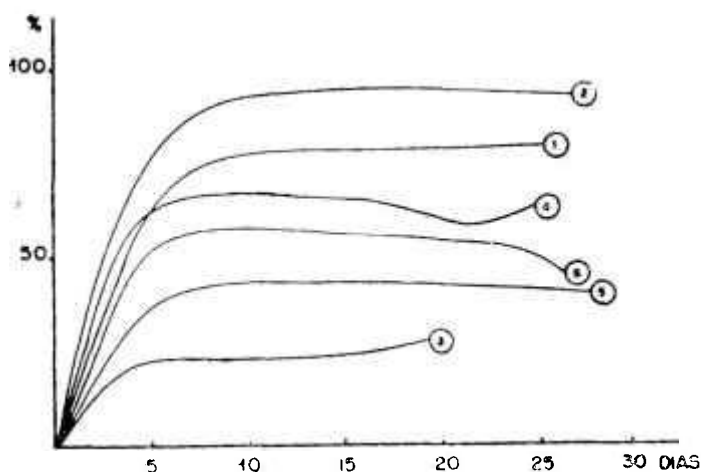


Figura 7. — Anemia hemolítica adquirida idiopática.

la evolución del paciente, ya espontáneas, ya provocadas por medicamentos, tanto más cuanto que debemos evitar que el paciente alcance un estado que ponga en riesgo su vida. Numerosas veces debemos incluso

apelar a transfusiones de sangre. Estas, juntamente con el tratamiento con córticosteroides, son los elementos que más modifican la evolución del paciente, y, consecuentemente, la cinética del hierro y de los eritrocitos. Debemos, sin embargo, decir que, en la mayoría de los casos, los resultados están muy próximos a los esperados. Si el paciente se mantiene en equilibrio durante toda la prueba, como ocurrió con el paciente 4, entonces podremos encontrar resultados casi idénticos a los esperados. Evidentemente, en este caso la posesión de un dato cualquiera nos permitiría calcular todos los demás, pues para que no haya modificaciones en el hematócrito, es necesario que haya la misma producción y destrucción de hemoglobina y eritrocitos.

Lo que expresamos como cinética, sin embargo, no es esta cantidad estática, sino la capacidad exhibida por el organismo para producir y destruir eritrocitos y hemoglobina (figura 8). En condiciones normales, existe una capacidad de producción y destrucción igual a 1, y por tanto el equilibrio. Si se diera, al contrario, una capacidad de producción de eritrocitos igual a dos veces la normal y una capacidad de destrucción igual a cuatro veces la normal, el organismo pasaría a producir y destruir cantidades equivalentes de eritrocitos cuando su contenido en hematíes estuviera alrededor del 50 por ciento del normal.

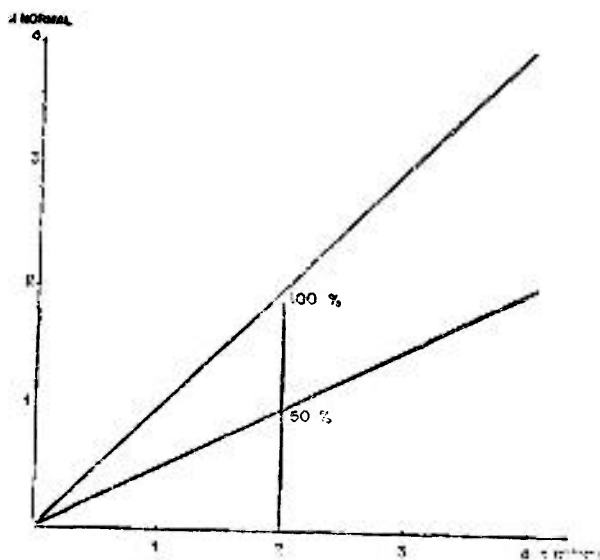


Figura 8. — Determinación del punto de equilibrio teórico.

Podremos de nuevo calcular el equilibrio teórico con la siguiente fórmula:

$$E = \frac{P \times 100}{D}$$

onde E representa el equilibrio teórico (tanto por ciento del normal); D es el ritmo de producción y D el ritmo de destrucción.

Supongamos un organismo en equilibrio, esto es, con 16 g. de hemoglobina por 100 ml.; si este equilibrio fuera modificado por algún agente extraño (enfermedad, agresión), se acomodaría sobre la base de otra tasa de hemoglobina, de acuerdo con las alteraciones impuestas por el agente agresor. Si dicho organismo sufriera una destrucción cuatro veces superior a la normal, reaccionará procurando conseguir una producción igual. Pero si, por cualquier motivo, la capacidad de producción sólo consigue aumentar al doble de la normal, forzosamente se iniciará una caída en la tasa de hemoglobina, que únicamente se estabilizará cuando se logre la igualdad entre las cantidades de producción y de destrucción. Si, por ejemplo, en condiciones normales tenía lugar una producción y destrucción por día del 1 por ciento de la masa total de hemoglobina, en el momento en que se instaure la enfermedad se obrarán modificaciones, y la destrucción alcanzará el 4 por ciento de la masa total de hemoglobina, mientras que la producción sólo aumentará al 2 por ciento de esa misma masa en el mismo período de tiempo. Sin embargo, como el resultado de la destrucción sólo se hace sentir sobre la masa remanente de hemoglobina, será, por tanto, tanto menor cuanto vaya siendo la tasa de hemoglobina del paciente, mientras que la capacidad de producción quedará siempre igual, sólo dependiente de las condiciones impuestas por la enfermedad. En nuestra hipótesis, representará el 2 por ciento de la masa primitiva de la hemoglobina. De este modo se logrará un nuevo equilibrio cuando el 2 por ciento de producción sea igual al 4 por ciento de destrucción de la masa remanente. Ejemplificando el problema teóricamente: si un paciente tiene 16 gramos de hemoglobina por 100 ml. en condiciones normales, producirá y destruirá el 1 por ciento de esta hemoglobina por día y por 100 ml. de sangre, o sea, 0,16 g./día/100 ml. de sangre. Si, en un momento dado, una enfermedad causara la modificación arriba indicada (producción de dos veces y destrucción de cuatro veces lo normal.), el paciente iniciará una destrucción de 0,64 g. por día y por 100 ml. de sangre, y una producción de sólo 0,32 g. por día y por 100 ml. de sangre. Si no se da otra causa alteradora, la producción permanecerá en 0,32 gramos por día y por 100 ml. de sangre, en tanto que, a medida que se vaya acentuando la anemia (causada por el exceso de la destrucción sobre la producción), habrá una progresiva disminución en gramos, aunque el ritmo de destrucción permanezca idéntico, esto es, del 4 por ciento de la tasa total de hemoglobina. Cuando el paciente alcance una tasa de 8 g. de hemoglobina por 100 ml., el 4 por ciento de destrucción será de 0,32 g. y, portanto igual a la producción, que permanece inalterada. Así, pues, el nuevo punto de equilibrio del paciente se situará en el 50 por ciento, esto es, en 8 g. de hemoglobina. Visto esto, es fácil comprender que si en un momento dado del transcurso de una prueba de de-

terminación de la cinética eritrocitaria tuviera lugar una evolución curativa, la capacidad de destrucción se alterará, pasando nuevamente al uno por ciento, lo que equivaldrá a 0,08 g. de hemoglobina por día y por 100 ml. (1 por ciento del sistema actual de hemoglobina que es de 8 g.); esta cifra es mucho menor que la producción (0,32 mg./día/100 ml. de sangre), pero ésta sostendrá el mismo ritmo acelerado hasta que el paciente alcance índices normales, esto es, 16 g., en cuyo momento la capacidad de producción se reintegrará al 1 por ciento, lográndose nuevamente el equilibrio normal. Evidentemente, esta fase se realizará en circunstancias de una producción igual al doble que la destrucción, llevándose a obtener puntos de equilibrio mucho más altos que los normales, pues en realidad nos hallamos frente a una producción dos veces superior a la destrucción, la cual se mantiene en índices normales. Aunque este hecho sea temporal, si ocurre durante una prueba, la altera completamente.

Las curvas de incorporación obtenidas por nosotros en los casos de anemia hemolítica adquirida idiopática, fueron muy regulares, aunque variadas. Vamos a analizar ahora las curvas obtenidas en cada paciente. Las curvas de los pacientes 1, 2 y 5, corresponden a las curvas del patrón B (figura 3). La curva 4, sufre alrededor del día vigésimo una caída seguida de una ascensión. En este caso, la vida media de los eritrocitos, medida con Cr 51, fue de veintitrés días, y evidentemente la declinación de la curva corresponde al comienzo de la destrucción de los eritrocitos marcados con el Fe 59, y la ascensión, al reaprovechamiento de ese mismo hierro en nuevos eritrocitos. Los tres casos en que las curvas no sufrieron modificaciones fueron aquellos en que la vida de los eritrocitos era superior a los veinticinco días que duró la prueba. En la curva 6, se inició la declinación sin ulterior ascenso, porque el plazo de la experiencia no sobrepasó el de vida media de los hematíes (que en este caso era de treinta días) y no hubo, por tanto, ocasión de registrar el punto ascensional de la curva.

El paciente 3 exhibe una ascensión y una meseta seguida de nueva ascensión. Este paciente, durante la prueba, inició una mejoría, con disminución en el ritmo de destrucción de eritrocitos y aumento de la producción. Por causa de uno de los dos hechos, o de ambos, sin existir todavía destrucción de los eritrocitos marcados con radiohierro, es decir, antes del día decimoséptimo, la médula comenzó a producir eritrocitos con el hierro proveniente de los depósitos, donde había hierro radiactivo, teniendo lugar, por tanto, la formación de nuevos eritrocitos marcados con radiohierro, el cual no provenía del reaprovechamiento del material obtenido de los eritrocitos lisados.

La investigación de hemosiderina, en los pacientes de este grupo, fue negativa en tres y positiva (+) en los otros tres. Aunque, por la hemólisis presente en todos los casos, hubiese mayor oferta de hierro a los depósitos, la actividad eritropoyética medular, con acentuada utilización

de hierro para la hemoglobinoénesis, no permitió el acúmulo de hemosiderina.

2. Anemias hemolíticas constitucionales.

Los datos de este grupo están resumidos en el cuadro II.

a) Anemia mediterránea (casos 7, 8 y 9).

En todos los casos tuvimos un tiempo de media depuración mucho más corto que el normal (figura 9). La tasa de hierro depurado es extra-

CUADRO II

Paciente	Vida media de los hemolitos, días.	Superfendencia en relación con la normal (normal: 110 días)	Depuración Fe <sup>59</sup> T <sub>1/2</sub> , minutos	Fe sérico gammas / 100 c. c.	Depuración Fe sérica: mg. / día / 100 c. c. de sangre.	Depuración en relación con la normal: normal: 0,60 mg./día/100 c. c. de sangre.	Incorporación Fe en los hemolitos, %	Incorporación Fe en los hemolitos: mg./día/100 c. c. de sangre.	Incorporación en relación con la normal (normal: 0,50 mg./día/100 c. c. de sangre)	Investigación de hemosiderina
C. L. A. 7) 43 a. F.	27	4,1 x	14	163	8,15	13,6 x	19	1,55	3,1 x	++
C. S. 8) 20 a. F.	60	1,8 x	23	150	4,89	8,3 x	9	0,44	0,9 x	++
J. S. 9) 24 a. M.	43	2,6 x	21	247	8,24	13,7 x	14	1,15	2,3 x	+++
M. R. O. 10) 16 a. F.	13	8,5 x	12	88	4,61	7,7 x	25	1,15	2,3 x	++
C. F. 11) 23 a. F.	66	1,7 x	79	70	0,54	0,9 x	100	0,54	1,1 x	
P. C. 12) 35 a. M.	26	4,2 x	12	88	4,91	8,2 x	40	1,96	3,9 x	+++
Y. O. 13) 35 a. M.	24	4,6 x	16	147	5,97	10,0 x	57	3,41	6,8 x	++
E. T. M. 14) 12 a. M.	27	4,1 x	19	113	4,28	7,1 x	80	3,42	6,8 x	++
D. C. 15) 20 a. M.	11	10,0 x	12	89	5,11	8,5 x	59	3,01	6,0 x	+
W. C. B. 16) 7 a. M.	37	2,9 x	23	147	5,24	8,7 x	50	2,62	5,2 x	++

ordinariamente grande, variando en nuestros casos entre 8,3 y 13,7 veces la normal.

Debemos llamar la atención, una vez más, sobre este hecho, porque si la cantidad de hierro depurada significase actividad hemopoyética, entonces nuestros casos de anemia mediterránea serían aquellos con médula más activa. Como veremos más adelante, en estos cuadros ocurre el hecho contrario.

La incorporación de hierro a la hemoglobina alcanzó un valor máximo del 19 por ciento (caso 7), lo cual le asigna una utilización de hierro en la producción de hemoglobina igual a 3,1 veces la normal. El caso 8 tiene una incorporación del 9 por ciento y, por lo tanto, una utilización de 0,9 veces la normal.

La determinación de la vida media de los eritrocitos no reveló una gran disminución, llegando incluso a ser, en el caso 8, de sesenta días. Sucede, sin embargo, que en este caso, donde la vida media sólo está disminuida 1,8 veces, la producción de hemoglobina no sobrepasó de 0,9 veces lo normal, motivo por el cual el paciente se mantuvo anémico.

Este hecho viene a demostrar que el factor más importante en este tipo de anemia no es la hemólisis, sino la dificultad en la producción de hemoglobina, dato también verificado por Sturgeon y Finch<sup>10</sup>.

Las curvas de incorporación obtenidas (figura 10) son regulares, pues la vida media de los eritrocitos excede al tiempo de la experiencia; notemos, sin embargo, en los casos 7 y 8, que después de la formación de una meseta, se verifica una nueva y moderada ascensión. Esto es debido a la formación de eritrocitos a expensas del hierro que fue previamente almacenado. Tal circunstancia ocurre en estos casos en virtud de que la cantidad de hierro almacenada es muy grande, pues la incorporación alcanzó un promedio del 10 al 20 por ciento. Este hierro almacenado puede ser utilizado en pequeña cantidad, lo que provoca la ascensión de la curva. Esto confirma que la sideremia plasmática, en estos casos, no proviene del hierro producido por exceso de destrucción de hematíes, sino que es debida a la falta de capacidad de aprovechar este hierro en la síntesis de la hemoglobina.

#### b) Anemia falciforme (caso 10).

Esta paciente, además de la enfermedad constitucional, era portadora de cirrosis hepática.

Las indagaciones llevadas a efecto en esta paciente mostraron un tiempo de media depuración muy abreviada (figura 9), sin que la sideremia plasmática cayese fuera de la normalidad. La velocidad indica una depuración 7,7 veces superior a la normal. Sin embargo, la incorporación

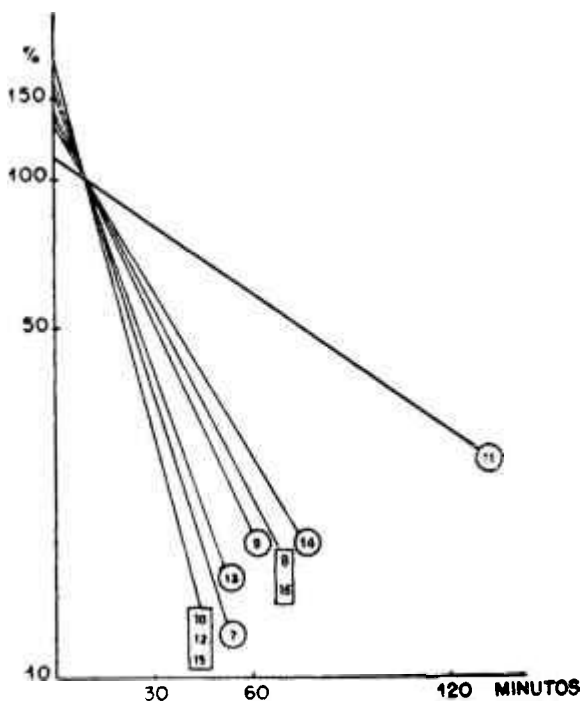


Figura 9. — Anemias hemolíticas constitucionales.

del hierro a la hemoglobina era deficitaria en relación a las exigencias del organismo, puesto que la incorporación sólo era del 25 por ciento; ello significa una utilización para la eritropoyesis de sólo 2,3 veces lo normal, evidenciando dificultades en la formación de eritrocitos. Como el acortamiento de la vida media de los eritrocitos era muy acentuado (13 días), esta paciente se mantenía en unas cifras de hematócrito muy bajas. La curva de incorporación se halló muy irregular, irregularidad causada por el acortamiento de la vida media de los eritrocitos y consiguiente aprovechamiento del hierro en la producción de otros eritrocitos (figura 10).

c) **Estigma falciforme** (caso 11). Como podremos notar en las figuras 9 y 10 y el cuadro II, esta paciente se mantenía dentro de los límites de la normalidad. El hecho más anormal es el acortamiento de la vida media de los eritrocitos, que es de sesenta y seis días. Este acortamiento puede ser explicado por el propio estigma o por las hemorragias eventuales causadas por una trombocitopenia concomitante. Estas pérdidas sanguíneas explican también la sideremia situada en los límites inferiores de la normalidad, y, consecuentemente, la baja de hierro almacenado, con aprovechamiento del 100 por ciento de este material en la síntesis de la hemoglobina.

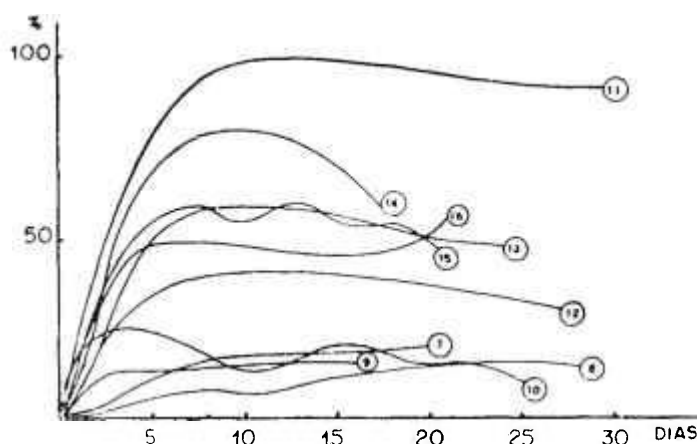


Figura 10. — Anemias hemolíticas constitucionales.

d) **Anemia esferocítica constitucional** (casos 12, 13, 14 y 15). En todos los casos hubo acortamiento acentuado de la depuración del hierro plasmático ( $T_{1/2}$ ), mientras que la tasa de hierro estaba dentro de los límites de la normalidad (figura 9). Esto trajo como consecuencia una depuración de hierro muy por encima de lo normal (de 7,1 a 10 veces lo normal). Evidentemente, la medula no podría nunca aprovechar todo este hierro en la producción de hemoglobina, pues el límite máximo de su hiperplasia asciende a siete veces (Crosby<sup>8</sup>). Así, con excepción del caso 12, donde la incorporación del hierro fue de 3,9 veces lo normal, en los demás casos fue de 6,8 y 6 veces lo normal (por tanto, en los límites máximos de la producción de hemoglobina). La vida media de los eritrocitos estaba siempre muy abreviada.

Como podremos observar en los datos del cuadro II, en los casos 13 y 14 se dio una producción mayor que la destrucción. Estos hallazgos vienen a comprobar los hechos ya previamente destacados, es decir, que la evolución clínica de los pacientes modifica acentuadamente los estudios de la cinética de los eritrocitos. Durante la determinación hecha a estos dos pacientes, ellos salieron de la crisis de hemólisis. Hubo, por tanto, una prolongación de vida media de los eritrocitos sin que hubiese modificación en el ritmo de la producción. Por tanto, si quisiéramos calcular el punto de equilibrio de esos pacientes trazando una curva como en la figura 8, obtendríamos un punto de equilibrio por encima del normal, lo que no se acuerda con la realidad de los hechos. El caso 12 sufrió la prueba sin grandes modificaciones en el estado general, y, en el caso 15, la determinación transcurrió enteramente durante una crisis, motivo por el cual el cálculo del punto de equilibrio corresponde al estado de la paciente.

Las oscilaciones que observamos en las curvas de incorporación se deben a la cortedad de la vida media de los eritrocitos. El caso 15, que



tiene la vida media más acortada, es también el que muestra mayor irregularidad.

e) **Anemia no esferocítica constitucional (caso 16).** Los estudios llevados a efecto durante una fase de recuperación espontánea, en la cual el paciente alcanzó una tasa de hemoglobina que al final de la experiencia casi llegaba al nivel normal. Podemos por ello observar en los datos del cuadro II, que la producción de hemoglobina es dos veces mayor que la destrucción. No haremos más comentarios, pues en los demás datos, el paciente se parece a los de anemia esferocítica. Sólo queremos llamar la atención sobre el análisis de la curva de incorporación. Como el paciente estaba en franca fase de recuperación de una crisis hemolítica, tuvo lugar un aumento de la vida media de los eritrocitos. Por consiguiente, tenemos una rápida ascensión de la curva de incorporación en su fase inicial, seguida de una meseta y continuada con una nueva ascensión. Esta ascensión puede explicarse de la siguiente forma: como hubo aumento de la vida media de los eritrocitos, el plasma dejó de recibir el hierro proveniente del exceso de destrucción de éstos. Así, tan pronto este hierro dejó de ser suficiente para garantizar el aporte a una medula hiperplasiada 5,2 veces respecto a lo normal, se inició la remoción del material almacenado. Una nueva cuota de hierro radiactivo pasó al plasma y se utilizó en la eritropoyesis, no procedente en este caso de la destrucción previa de eritrocitos marcados (reutilización)

La busca de hemosiderina en la medula ósea de los pacientes del presente grupo fue siempre positiva y en casi todos (la única excepción es el caso número 15) se hallaron cantidades elevadas. En todos los casos, el acortamiento de la vida media de los eritrocitos permitió mayor oferta de hierro a los depósitos, y éste, no suficientemente utilizado en la hemoglobinogénesis, como ocurre en los pacientes con anemia mediterránea y también, en cierto modo, en el caso con anemia falciforme, quedó acumulado. En los casos de anemia esferocítica, la utilización del hierro alcanzó el máximo, y fue siempre inferior a la oferta de metal a la medula, de donde se explica el acúmulo de hemosiderina.

### 3. Pancitopenia periférica.

Fueron estudiados cuatro pacientes con medula celular y dos con medula pobre en células.

#### a) Pancitopenia con medula celular (casos 17, 18, 20 y 21).

Como podremos observar en el cuadro III, estos cuatro pacientes mostraron un comportamiento diverso en su cinética eritrocitaria. El caso 17 presenta un tiempo de media depuración normal (fi-

## CUADRO III

## Pancitopenia

Paciente	Vida media de los hemocitos, días	Supervivencia en relación con la normal (normal: 110 días)	Depuración Fe <sup>59</sup> T <sub>1/2</sub> , minutos	Fe sérico gommosi/100 c. c.	Depuración Fe sanguínea: mg./día/100 c. c. de sangre	Depuración en relación con la normal (normal: 0,60 mg./día/100 c. c. de sangre)	Incorporación Fe en los hemocitos % en los hemocitos	Incorporación Fe en los hemocitos: mg./día/100 c. c. de sangre	Incorporación en relación con la normal (normal: 0,30 mg./día/100 c. c. de sangre)	Investigación de hemostierina
J. A. J. 17) 27 a. F.	34	3,2 x	77	170	1,63	2,7 x	82	1,34	2,7 x	Neg.
I. A. L. 18) 36 a. F.	37	2,9 x	197	243	1,02	1,7 x	50	0,51	1,0 x	Neg.
E. C. 19) 31 a. M.	32	2,9 x	345	299	0,72	1,2 x	29	0,21	0,4 x	++
M. K. 20) 14 a. M.	27 32 62	4,1 x 3,4 x 1,8 x	155 135 138	256 296 240	1,21 1,51 1,11	2,0 x 2,5 x 1,8 x	52 58 63	0,64 0,88 0,70	1,3 x 1,8 x 1,4 x	+++
S. C. R. 21) 36 a. F.	17	6,5 x	267	142	0,41	0,7 x	18	0,07	0,13 x	++
M. J. L. 22) 30 a. F.	40	2,8 x	263	234	0,79	1,3 x	22	0,17	0,3 x	++

\* antes del tratamiento con corticoides.

\*\* durante el tratamiento con corticoides.

\*\*\* después de la esplenectomía.

gura 11) y una tasa de hierro plasmático discretamente por encima de la normalidad. La cantidad de hierro depurada fue de 1,63 mg./día/100 ml. de sangre, esto es, 2,7 veces lo normal. La cantidad de hierro incorporada fue del 82 por ciento, lo que representa, en este caso, 2,7 veces lo normal. La vida media de los eritrocitos estaba acortada (3,2 veces lo normal).

Analizando estos datos en conjunto, podríamos llegar a la conclusión de que se trataba de una simple anemia hemolítica. No obstante, no sería posible una anemia hemolítica sin que existiera una depuración más rápida y una incorporación de hierro a la hemoglobina mayor que la obtenida en el paciente, pues con una destrucción de sólo 3,2 veces lo normal. Forzosamente una médula que no estuviese comprometida en su capacidad de producir eritrocitos podría lograr fácilmente evitar la anemia, conforme podemos observar en los casos de anemia hemolítica arriba descritos. Conviene señalar, sin embargo, que esta paciente tenía otros signos de dificultad medular en la producción de células, tales como leuco-

penia y trombocitopenia. Debemos notar también que tanto en los pacientes con medula celular, como en los de mielosis aplásica global, encontramos siempre acortamiento de la vida media de los eritrocitos.

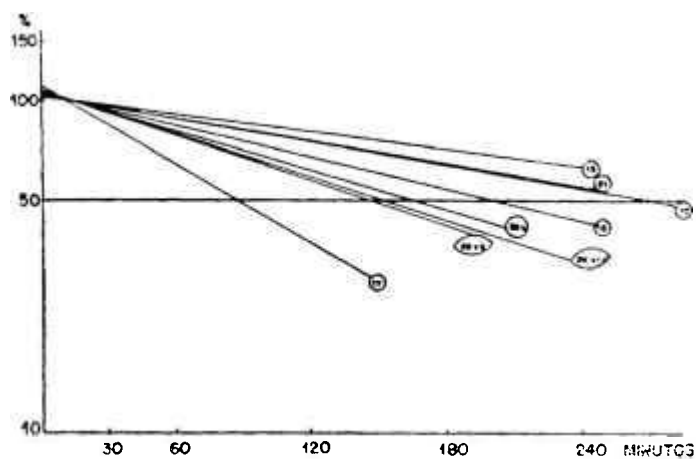


Figura 11. — Pancitopenia

El caso 18, a pesar de su medula rica en células, presentaba una cinética eritrocitaria igual a las obtenidas en los casos de mielosis aplásica: tiempo de media depuración (figura 11) muy aumentado y sideremia plasmática muy elevada, lo que motivaba una depuración de hierro plasmático moderadamente por encima de lo normal (1,7 veces). Sin embargo, la incorporación (figura 12) se mostró tan sólo del 50 por ciento, de lo que resulta un aprovechamiento de hierro para la síntesis de la hemoglobina comprendido dentro de los límites de la normalidad. En este caso comprobamos un acortamiento moderado de la vida media de los eritrocitos (2,9 veces lo normal). Si por lo tanto la medula no es capaz de elevar su producción por encima de la normalidad para compensar una destrucción del orden de 2,9 veces la normal, evidentemente es porque tiene su capacidad alterada. Najean y colaboradores<sup>32</sup>, estudiando treinta y un casos de pancitopenia periférica con medula celular, encontraron resultados semejantes a los nuestros.

El caso 21 presenta datos de cinética análogos a los de la aplasia, a pesar de poseer medula normocelular, pues la incorporación del hierro a la hemoglobina sólo es de 0,7 mg./día/100 ml. de sangre (0,2 veces lo normal).

Entre los casos de pancitopenia, este paciente era el que reveló una vida media de los eritrocitos más acortada (diecisiete días) a cuyo motivo cabe imputar la acentuada anemia del paciente.

El caso 20 merece consideración especial. La medula de este paciente se hacía muy celular cuando se sometía a un tratamiento con corticosteroides y en estas circunstancias mejoraba el nivel de su hemató-

crito. Hicimos por eso dos pruebas: una sin tratamiento y otra durante un tratamiento hormonal.

La prueba hecha sin tratamiento evidenció una depuración muy semejante a la del caso 18, tanto en la veiocidad de depuración como en la cantidad de hierro depurada, puesto que las tasas de hierro plasmático y el  $T_{1/2}$  eran parecidas. Con respecto a la incorporación también se verificaron hechos correlativos exhibiendo una capacidad de sintetizar hemoglobina 1,3 veces lo normal. La diferencia significativa entre los dos casos se refería al ritmo de destrucción, que en el caso 20 era mucho mayor que en el 18 (4,1 veces lo normal).

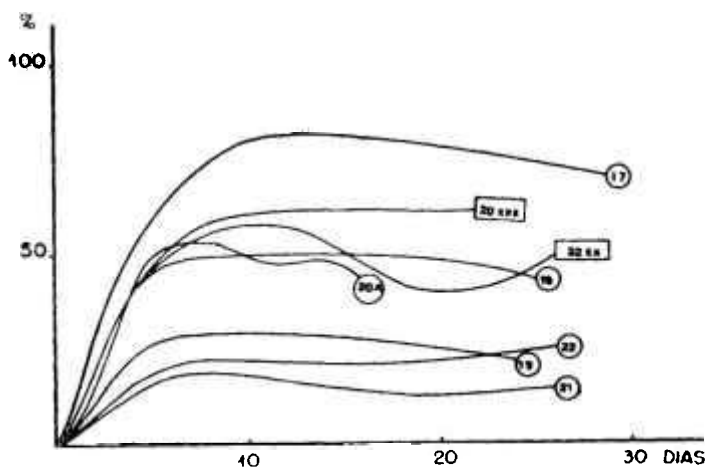


Figura 12. — Pancitopenia

La prueba realizada durante el tratamiento mostró una mejoría moderada en el ritmo de destrucción, que cayó desde 4,1 hasta 3,4 veces lo normal, pero se dio una mejoría más acusada del ritmo de producción que pasó de 1,3 a 1,8 veces lo normal. La suma de estos dos efectos (elevación en el 33 por ciento de la producción y reducción en el 17 por ciento de la destrucción) condujo al paciente a un punto de equilibrio mucho mejor, a saber, de 8 a 10 gramos de hemoglobina.

Posteriormente, este paciente fue esplenectomizado, obteniendo una mejoría acentuada. Su punto de equilibrio se estabilizó alrededor de 11,5 gramos de hemoglobina. Los resultados presentados en el cuadro III nos muestran que la capacidad de producción en este momento era igual a la que el paciente presentaba antes del tratamiento con corticosteroides, pero se dio una acusadísima mejoría en el ritmo de destrucción, que cayó de 4,1 veces lo normal (veintisiete días de vida media de los hematies) hasta 1,8 veces (sesenta y dos días).

b) **Pancitopenia con médula aplástica (casos 19 y 22).**

Los pacientes 19 y 22 son muy parecidos y por tanto se analizarán conjuntamente. Ambos tenían una depuración de hierro plasmático extraordinariamente lenta (figura 11) y, paralelamente, una sideremia muy elevada (cuadro III). La cantidad de hierro depurada, a pesar de la gran elevación de la sideremia plasmática, fue poco mayor que la normal.

La incorporación de hierro a la hemoglobina fue, sin embargo, muy baja, puesto que la cantidad de hierro depurada se comprendía entre 0,4 y 0,2 veces lo normal. Este hecho viene a demostrar la falla de la médula en producir hemoglobina. Agravando todavía más el cuadro, se observó un acortamiento de la vida media de los hematíes en estos pacientes.

En tales casos de pancitopenia periférica se explica fácilmente el hallazgo de cantidades aumentadas de hemosiderina por el acortamiento de la vida media de los eritrocitos al lado de una utilización deficiente del hierro por la médula ósea. No obstante, en los casos 17 y 18 la investigación fue negativa. En el caso 18 se trata muy probablemente de un resultado negativo falso, pues los frotis de médula ósea en los cuales se efectuó la investigación estaban desprovistos de grumos; en el caso 17, la buena utilización de hierro por la médula no permitió la acumulación del metal, e incluso el nivel de hierro plasmático se hallaba en los límites mínimos de la normalidad.

CUADRO IV  
HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA

Paciente	Vida media de los hemates, días.	Supervivencia en relación con la normal (normal: 110 días)	Depuración Fe <sup>59</sup> T <sub>1/2</sub> , minutos	Fe sérico gammas / 100 c. c.	Depuración Fe sérico: mg / día / 100 c. c. de sangre.	Depuración en relación con la normal (normal: 0,80 mg / día / 100 c. c. de sangre)	Incorporación Fe en los hemates, %	Incorporación Fe en los hemates: mg / día / 100 c. c. de sangre.	Incorporación en relación con la normal (normal: 0,50 mg / día / 100 c. c. de sangre)	Investigación de hemosiderina
A. M. 23) 38 a. M.	* 21	5,2 x	47	308	5,50	9,1 x	35	1,92	3,8 x	++
S. P. C. 24) 33 a. M.	**62	1,8 x	59	128	1,30	2,1 x	100	1,30	2,6 x	
A. P. D. 25) 53 a. M.	**28	3,9 x	15	35	1,65	2,8 x	100	1,65	3,2 x	
A. A. O. 26) 24 a. M.	* 6 **19	18,2 x 5,8 x	20 20	39 59	1,35 2,47	2,3 x 4,1 x	100 100	1,35 2,47	2,7 x 4,9 x	Neg.

\* antes de la esplenectomía.

\*\* después de la esplenectomía.

4. **Hemoglobinuria paroxística nocturna** (casos 23, 24, y 26; cuadro IV).

**Depuración del hierro** (figura 13). Se trata evidentemente de una enfermedad clasificada como anemia hemolítica, y su eritrocinesis ocurre como tal. La depuración del hierro tuvo lugar en cuarenta y siete minutos, en el caso 23. Cuando se efectuó la prueba en este enfermo no se había establecido todavía el cuadro clínico (hemoglobinuria, hemoglobina plasmática alta, sideremia plasmática baja). El paciente se comportaba como una mielosis hipoplásica o como una anemia hemolítica. En virtud de la alta sideremia, la cantidad de hierro depurado era de 5,50 mg./día/100 ml. de sangre (9,1 veces lo normal). Posteriormente apareció la hemoglobinuria y entonces tuvo lugar la disminución progresiva de su tasa de hierro.

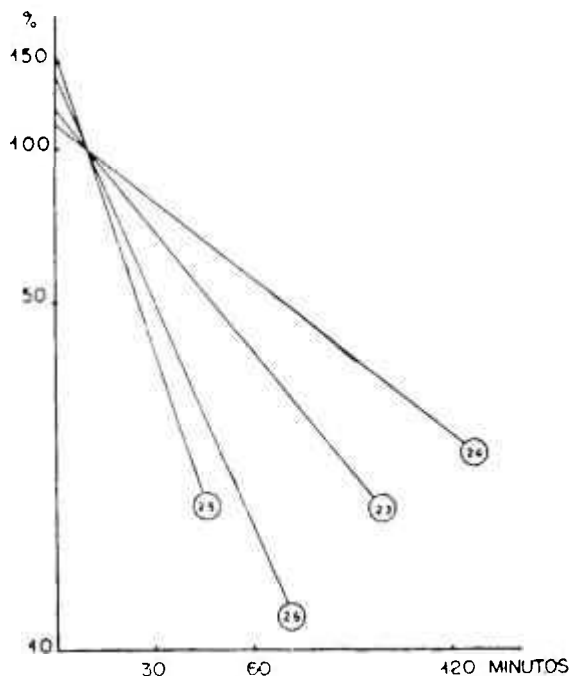


Figura 13. — Hemoglobinuria paroxística nocturna

El paciente 24 había sido esplenectomizado con óptimos resultados, pues aunque mantuviera una tasa de hemoglobina plasmática alta y una prueba de Ham y Crosby permanentemente positiva, mantenía una compensación absoluta de su anemia y remisión de la hemoglobinuria. Los restantes casos presentaron una depuración de hierro plasmático muy rápida, sideremia plasmática baja y una cantidad de hierro depurado notablemente más elevada que la normal. El bajo contenido de hierro plasmático se compensa en parte con la rapidez de su depuración.

**Incorporación del hierro** (figura 14). En el caso 23, cuya sideremia era muy elevada y la cantidad de hierro depurado alcanzaba 9,4 veces lo normal, observamos que la incorporación solo alcanzó un 35 por ciento, o sea, 1,92 mg./día/100 mililitros de sangre, es decir, 3,8 veces lo normal. El caso 24, recuperado mediante la esplenectomía, aprovecha el hierro depurado al máximo (100 por ciento), garantizando una producción de hemoglobina 2,6 veces superior a la normal, suficiente para mantenerlo dentro de los límites de la normalidad (con respecto a la hematimetría). Los otros dos casos mostraron también incorporación de todo el hierro depurado: el organismo echaba mano a todos los recursos en la producción del máximo de hemoglobina posible. En tanto que el caso 24 podría mejorar su producción acortando el tiempo de depuración, estos últimos casos no tienen a su alcance este recurso, pues la depuración se hace en el tiempo más corto posible; en ninguno de ellos podría mejorarse la depuración, por haber alcanzado el máximo (100 por ciento).

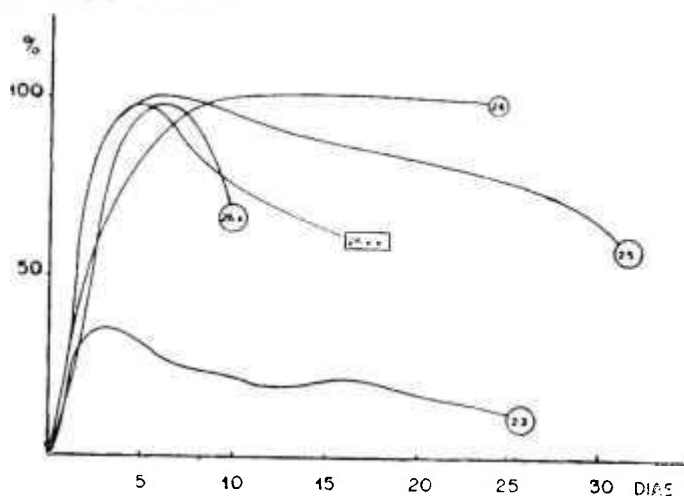


Figura 14. — Hemoglobinuria paroxística nocturna

La supervivencia de los hematíes vino a demostrar la importancia de la destrucción de eritrocitos en estos casos. El caso 23, en la fase que antecedió al establecimiento del cuadro clínico, presentaba ya un acortamiento acentuado (veintiun días), esto es, 5,2 veces lo normal. El caso 24 poseía una vida media eritrocitaria relativamente muy buena (sesenta y dos días), por cuyo motivo no necesitaba mejorar extremadamente la producción de hemoglobina. Los restantes dos casos tenían una vida media eritrocitaria muy corta. En el caso 26 se hicieron dos determinaciones: una antes y otra después de la esplenectomía, lo que vino a demostrar que dicha intervención benefició al paciente, aumentando la vida media de sus hematíes. Tuvo lugar la desaparición de la hemoglobinuria y, con ella, de la pérdida de hierro, lo que motivó el aumento de la side-

remia plasmática. A su vez mejoró sensiblemente la producción de eritrocitos, situando la crisis sanguínea del paciente a niveles mucho más satisfactorios que los anteriores a la esplenectomía. Antes de la esplenectomía la destrucción era 18,2 veces lo normal, para una producción solamente 2,7 veces más alta. Después de la esplenectomía la destrucción descendió hasta 5,8 veces lo normal y la producción mejoró hasta 4,9 veces el valor normal, y posteriormente la disminución de la hemoglobinuria permitió el aumento de hierro plasmático (aunque inferior a la tasa normal), permitiendo al parénquima eritropoyético, de este modo, poder emplear una cantidad de material mucho mayor en la producción de hemoglobina.

El análisis de las curvas de incorporación (figura 14) nos muestra la regularidad de la curva del caso 24, pues este paciente incorporaba el 100 por ciento de hierro, y la vida media de sus eritrocitos era larga (bastante mayor que el tiempo de experiencia), por cuyo motivo no fue observada la declinación. Los demás presentaban una pronta declinación en virtud del acortamiento acentuado de la vida media de sus hematíes, que era muy acusado en el caso 26, principalmente en la primera experiencia (veintiseis veces).

El caso 23 tiene una incorporación baja y una vida media acortada, lo que explica la irregularidad de la curva.

Sólo en dos casos se efectuó la busca de hemosiderina: en el caso 23, fueron encontradas cantidades aumentadas de hemosiderina, debiendo resaltar que tal prueba fue hecha en fase anterior a la aparición de hemoglobinuria. Se observa que en esta fase también la sideremia plasmática era muy alta. En el caso 26, la investigación fue negativa, indicando el agotamiento de las reservas en hierro.

## 5. Anemia hemolíticas asociadas (cuadro V).

a) **Lupus eritematoso diseminado.** Tuvimos la oportunidad de estudiar dos pacientes (casos 31 y 32). Los dos eran portadores de anemia acentuada, trombocitopenia y leucopenia. Mal estado general. En ambos casos fue instituido el tratamiento con corticosteroides antes de terminar el estudio cinético. En el caso 31, el tratamiento se inició antes de comenzar la prueba. La mejoría de la paciente fue rápida, y se recuperó de la anemia en poco tiempo, sin necesidad de transfusiones de sangre. Nuestras investigaciones mostraron una vida media de los eritrocitos normal. Aunque no poseamos determinaciones previas al tratamiento, tenemos grandes razones para acreditar que antes de éste la vida media de los eritrocitos era mucho más corta, pues el paciente tenía signos acusados de hemólisis, tales como pruebas inmunohematológicas positivas, fragilidad globular aumentada y hemoglobina libre del plasma también aumentada. Así, pues, la prueba fue realizada durante la recuperación de la paciente.



Aunque se obtuviera la normalización de la hiperdestrucción de los eritrocitos, la hiperplasia mieloidea permaneció hasta la normalización de la crisis sanguínea, y por lo tanto en esta fase de la enfermedad había una destrucción normal y una producción 2,7 veces lo normal.

En el otro caso, la prueba de determinación de la vida media de los eritrocitos tuvo lugar poco antes del comienzo del tratamiento con corticosteroides. La vida media de los hematíes era extraordinariamente corta (18,3 veces lo normal; seis días) y había hiperplasia mieloidea máxima (7,8 veces lo normal). El análisis de la curva de incorporación del hierro a la hemoglobina nos muestra una subida rápida, formación de una meseta alrededor del 45 por ciento, y, después del sexto día, nuevo ascenso has-

CUADRO V

Paciente	Vida medio de los hematíes, días.	Supervivencia en relación con la normal (normal: 110 días)	Depuración Fe <sup>59</sup> T <sub>1/2</sub> , minutos	Fe sérica gammas/100 c. c.	Depuración Fe sanguínea mg/día/100 c. c. de sangre.	Depuración en relación con la normal (normal: 0,60 mg/día/100 c. c. de sangre)	Incorporación Fe en los hematíes, %.	Incorporación Fe en los hematíes mg/día/100 c. c. de sangre.	Incorporación en relación con la normal (normal: 0,50 mg/día/100 c. c. de sangre)	Investigación de hemosiderina
A. F. S. 27) 41 a. M.	44	2,5 x	15	16	0,84	1,4 x	100	0,44	1,7 x	+
A. J. M. 28) 69 a. M.	171	0,64 x	9	37	0,85	1,4 x	100	0,85	1,7 x	Neg.
F. K. 29) 45 a. M.	21	5,2 x	27	126	2,75	4,6 x	89	2,47	4,9 x	+++
T. O. 30) 37 a. F.	61	1,8 x	81	133	1,00	1,7 x	100	1,00	2,0 x	+
I. S. P. 31) 20 a. F.	*108	1,0 x	20	44	1,34	2,2 x	100	1,34	2,7 x	++
I. O. 32) 12 a. F.	** 6	18,3 x	21	210	8,70	14,5 x	45	3,91	7,8 x	++
L. O. 33) 48 a. M.	40	2,8 x	28	86	1,99	3,3 x	100	1,99	4 x	+++
A. Q. J. 34) 61 a. M.	21	5,2 x	11	49	3,61	6 x	100	3,61	7,2 x	Neg.

\* en tratamiento.

\*\* tratamiento inicial en mitad de la prueba.

ta el 75 por ciento. Esto puede ser interpretado en la siguiente forma: Las pruebas se iniciaron con el marcado de los hematíes de la paciente con Cr-51, para la determinación de la vida media de los eritrocitos. Después de algunos días se inició el tratamiento con corticoides y a continuación se emprendió el estudio del metabolismo del hierro. La vida media de los eritrocitos marcados con radiocromo estaba muy acertada (seis días) y, por tanto, la desaparición de éstos tuvo lugar antes que el tratamiento fuese iniciado. Por el contrario, la determinación de la depuración e incorporación del hierro se verificó durante el tratamiento y, por tanto, en el curso de una ecentuada transición de la paciente hacia la mejoría. Hubo disminución del ritmo de destrucción de los eritrocitos, con aparición de los fenómenos descritos para la curva D2 (figura 3). La sideremia plasmática alta hacía que hubiese una incorporación de hierro plasmático del 45 por ciento, que era la máxima posible, y con ello, la incorporación era de 3,91 miligramos por día y por 100 ml. de sangre, lo que supone una hiperplasia mieloidea de 7,8 veces. El tratamiento, pues, aumentó la vida media de los eritrocitos, disminuyendo con ello la mayor fuente de abastecimiento de hierro del plasma de la paciente. Esta inició la extracción del hierro de los depósitos; la nueva ascensión fue debida al radiohierro proveniente de los depósitos, mientras que no intervino hierro procedente de los hematíes previamente destruidos. Por esto mismo, nuestros cálculos deben basarse en la incorporación conseguida en la primera meseta y nunca en la segunda.

b) **Amiloidosis primaria.** Esta paciente era portadora de una anemia acusada, con evidentes rasgos de su carácter hemolítico. Fue instituido el tratamiento con corticoides, con lo que la anemia desapareció sin auxilio de transfusiones de sangre. Realizamos entonces la determinación de la eritrocinesis intentando precisar la causa de la desaparición de la anemia. Comprobamos un acentuado aumento en la velocidad de destrucción de los hematíes (vida media de veintiun días: 5,2 veces lo normal) y, al lado de ello una tasa de hierro dentro de los límites de la normalidad, con un tiempo de media depuración bastante acertado (veintisiete minutos), lo que nos daba una capacidad de depuración de 4,6 veces lo normal. Había una incorporación a la hemoglobina del 89 por ciento, con una utilización de hierro en la síntesis de la hemoglobina 4,9 veces lo normal, lo que venía a compensar el aumento de la destrucción. Por tanto, lo que los corticoides hicieron en este caso fue aumentar la capacidad del organismo en producir eritrocitos. Este mismo fenómeno ya había sido registrado por nosotros en un caso de pancitopenia (caso 20) en que las pruebas ejecutadas antes y durante el tratamiento con corticoides mostraron moderado aumento de la vida media de los eritrocitos y aumento mayor en su producción.

En los tres pacientes con anemia hemolítica asociada se encuentran cantidades aumentadas de hemosiderina; en los casos 29 y 32, el acortamiento de la vida media de los eritrocitos explica muy probablemente el hecho; en el caso 31, la investigación se hizo en época anterior a la normalización de la vida media de los hematíes.

6. Trastornos de la cinética de los hematíes secundarios a diversas enfermedades (cuadro V).

a) **Anemia por hemorragia o anquilostomiasis** (casos 27 y 34). El primer caso era una anquilostomiasis masiva, y el segundo, una anemia secundaria a epistaxis por capilaropatía. Ambos casos presentaban sideremia plasmática muy baja y un tiempo de media depuración  $T_{1/2}$  (figura 15) muy corto, principalmente el primer caso, en que la tasa de hierro estaba extraordinariamente disminuida. En los dos casos hubo una depuración de hierro plasmático mayor de lo normal. Evidentemente, en el primer caso, en virtud de la menor cantidad de hierro plasmático, hubo también una menor depuración. Este contenido de hierro depurado alcan-

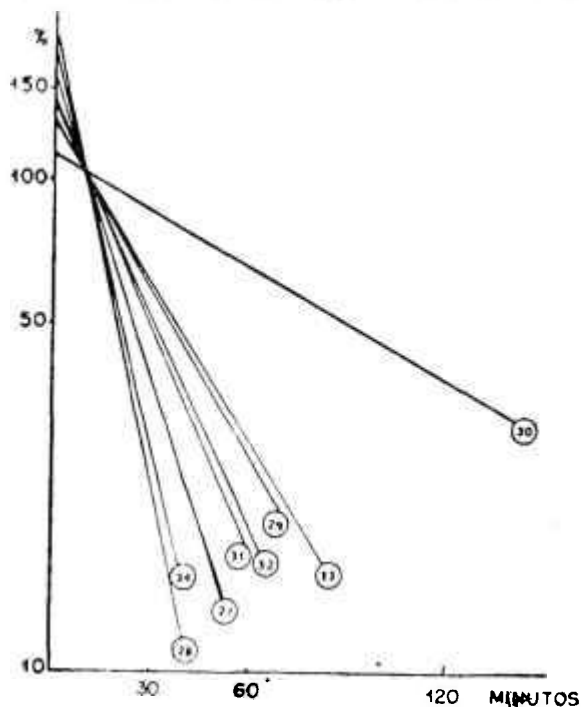


Figura 15. — Diferentes entidades morbosas

zó seis veces lo normal en el segundo caso, debido a su mayor tasa de hierro plasmático. Conviene notar que estos pacientes depuran la mayor cantidad de hierro posible, entregándolo al parénquima hemopoyético, que lo aprovecha totalmente (100 por ciento) en la síntesis de hemoglobina

(figura 16), pues dicha síntesis es enteramente normal, y se hiperplasia tanto como la disponibilidad de materia prima (hierro) permite. Estos pacientes tienen sus depósitos de hierro acentuadamente disminuidos. En los dos casos hallamos una vida media de los hematíes acortada. Evidentemente, este acortamiento sería debido no sólo a una menor supervivencia de las células, sino también a su salida de la circulación. En el primer caso, tuvimos la oportunidad de descontar esa pérdida, y la vida media así corregida subió de veintiseis a cuarenta y cuatro días.

En el segundo, además, ocurrió un hecho que nos llevó a un resultado aparentemente absurdo. Como podemos observar en el cuadro V, este paciente tiene una producción de eritrocitos de 7,2 veces lo normal y una destrucción (incluyendo la pérdida hemorrágica) de 5,2 veces, y no obstante se mantenía anémico. Sin embargo, los hechos ocurridos con el paciente explican perfectamente esos hallazgos: se inició la determinación de la vida media eritrocitaria al final de un período de crisis hemorrágica que duró cerca de diez días. Inmediatamente se inició la prueba con radiohierro. Como vemos en la curva de aprovechamiento, hubo un ascenso de incorporación de hierro que alcanzó el 100 por ciento del octavo al décimo día, y fue seguida de un discreto declive. Aunque la hemorragia continuase, si bien con intensidad mucho menor, la hiperplasia de la médula se mantuvo acentuada, velando por el equilibrio de la crisis sanguínea. Por este motivo, obtuvimos una vida media eritrocitaria de veintiun días. Si esta determinación se desarrollara sin alteración de las condiciones evolutivas, esto es, sin que hubiese oscilación acentuada del volumen de sangre perdido, entonces podríamos, como en el primer caso, obtener una curva cinética regular y con resultados absolutamente concordantes con los esperados, es decir, de acuerdo con la evolución del paciente. Aquí comprobamos una vez más las modificaciones que la evolución clínica del paciente imprimen a las curvas de cinética eritrocitaria.

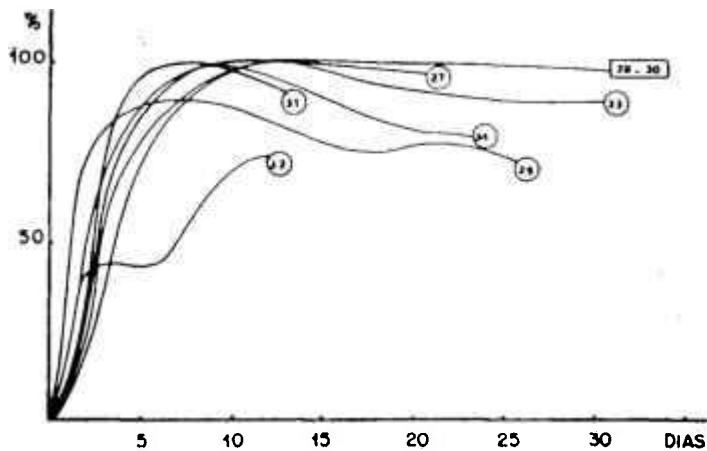


Figura 16. — Diferentes entidades morbosas

b) **Policitemia vera** (caso 28). Encontramos en este paciente sideremia baja, tiempo de media depuración extraordinariamente acortado e incorporación de hierro a la hemoglobina del 100 por ciento (figuras 15 y 16). Todo esto está de acuerdo con los datos clásicos y con los resultados obtenidos por otros autores. Esta cinética nos llevó a la conclusión de que existía una producción de hemoglobina 1,7 veces lo normal. Por el contrario, nos sorprendió el hecho de hallar una vida media eritrocitaria acusadamente aumentada, que equivalía a una destrucción de 0,64 veces lo normal (ciento setenta y un días). Lo más interesante es que este dato contribuye a la interpretación del presente caso, pues para tener un hematócrito del 90 por ciento, no bastaba el solo aumento de producción, que se demostró moderado.

c) **Púrpura trombocitopénica secundaria a cirrosis hepática post-necrótica**. Tampoco esta paciente presentaba anemia. El estudio de la cinética eritrocitaria nos mostró un acortamiento moderado de la vida de los hematíes, compensado perfectamente por el aumento de la producción de los mismos.

d) **Anemia perniciosa**. No pudimos llegar a ninguna conclusión en el estudio de este caso (caso 33) por causa de que el paciente entró en remisión espontánea desde su ingreso en la enfermería. El signo más ostensible de esta recuperación fue la incorporación del hierro, que fue del 100 por ciento, cuando es sabido que esta enfermedad se caracteriza por una dificultad en la síntesis de la hemoglobina y en la maduración de los eritrocitos, que sigue una línea anormal. Por ello está clasificada como una enfermedad donde la principal característica es la dificultad en la producción de eritrocitos (Finch y colaboradores<sup>15</sup>). Confirmando la acentuada mejoría espontánea del cuadro clínico pudimos comprobar una óptima incorporación de hierro, con una producción de hematíes cuatro veces superior a la normal. La vida media de los eritrocitos estaba poco acortada (2,8 veces lo normal).

La busca de hemosiderina en los distintos pacientes de este último grupo (casos números 27, 28, 30, 33 y 34) mostró resultados previsibles; con todo, el encuentro de hemosiderina, aun en pequeñas cantidades, en el caso de anemia anquilostomiásica, es raro y está en desacuerdo con el nivel de hierro plasmático, que es bajo. La explicación está posiblemente en la existencia de una movilización más lenta de las porciones residuales del hierro de reserva (Stevens y colaboradores<sup>39</sup>). En el caso de policitemia vera, la busca de hemosiderina fue negativa, en correspondencia con el bajo nivel de hierro plasmático. En el caso de anemia perniciosa estaban presentes cantidades aumentadas de hemosiderina, habiéndose efectuado la investigación antes del comienzo de la mejoría hematológica que presentó el paciente.

## VI. — Comentarios Generales

Se describió primeramente nuestro modo de considerar la cinética eritrocitaria en condiciones normales (figura 4).

En conclusión, veamos ahora, tomando por base la interpretación de nuestros resultados, como consideramos esta cinética en los varios grupos de pacientes:

### 1. Anemias hemolíticas en general (figura 17).

Tanto las anemias hemolíticas constitucionales como las adquiridas, pueden ser encuadradas en el mismo esquema cinético. Debemos exceptuar las anemias hemolíticas que tienen en su mecanismo una dificultad en la síntesis de la hemoglobina, y que por tanto serán tratadas aparte.

Las principales diferencias en relación con el metabolismo normal se vinculan a lo siguiente: existe una hiperdestrucción de eritrocitos, y consecuentemente, una disminución de la vida media de los mismos, causada por la agresión (procesos adquiridos) o por la malformación (procesos constitucionales). Esta hiperdestrucción ocasiona un aumento del hierro plasmático formado como consecuencia de dicho exceso de destrucción. El plasma transporta entonces este exceso de hierro a los depósitos. Al mismo tiempo, el parénquima eritropoyético aumenta su actividad, procurando compensar el exceso de destrucción, y en consecuencia tiene lugar una hiperplasia de la serie roja en la medula ósea, unida a una reticulocitosis acentuada. La velocidad de depuración de hierro plasmático está muy aumentada, y consecuentemente, el  $T_{1/2}$  acortado. Si la agresión fuera muy violenta, podremos observar la destrucción de los eritrocitos en la propia circulación periférica, la cual traerá como consecuencia el aumento de la tasa de hemoglobina libre en el plasma; si esta tasa excede el umbral renal, aparecerá la hemoglobinuria (hecho raro). El aumento de la destrucción de hematies traerá como consecuencia un aumento de la bilirrubinemia indirecta, que puede tener su nivel plasmático aumentado, o bien, en presencia de una óptima función hepática, transformarse en bilirrubina directa siendo excretada por las vías biliares. En la luz intestinal, este pigmento se transformará en urobilinógeno, que en parte será reabsorbido y reexcretado por las vías biliares o, también, en pequeña parte por vía urinaria. Esto quiere decir que la existencia de un exceso de destrucción de eritrocitos da lugar a un aumento de la tasa de urobilinógeno fecal. Estas son las principales modificaciones que ocurren en las hemólisis sin dificultad en la síntesis de hemoglobina.

### 2. Anemias hemolíticas con dificultad en la síntesis de hemoglobina (figura 18).

En estos casos, como sucede en la anemia mediterránea y en la anemia perniciosa, tenemos una tasa de hierro plasmático mayor que

en el grupo descrito anteriormente. Hay un aumento en la destrucción de los eritrocitos, lo que en estos pacientes no tiene gran importancia, pues la mayoría de las veces el acortamiento de la vida media de los hematíes no es muy acentuado. El factor preponderante es la dificultad en la síntesis de hemoglobina, que trae como consecuencia la incapacidad de compensar la hiperdestrucción aunque ésta sea pequeña. La reticulocitosis nunca es elevada, e incluso puede ser normal o inferior a la normal

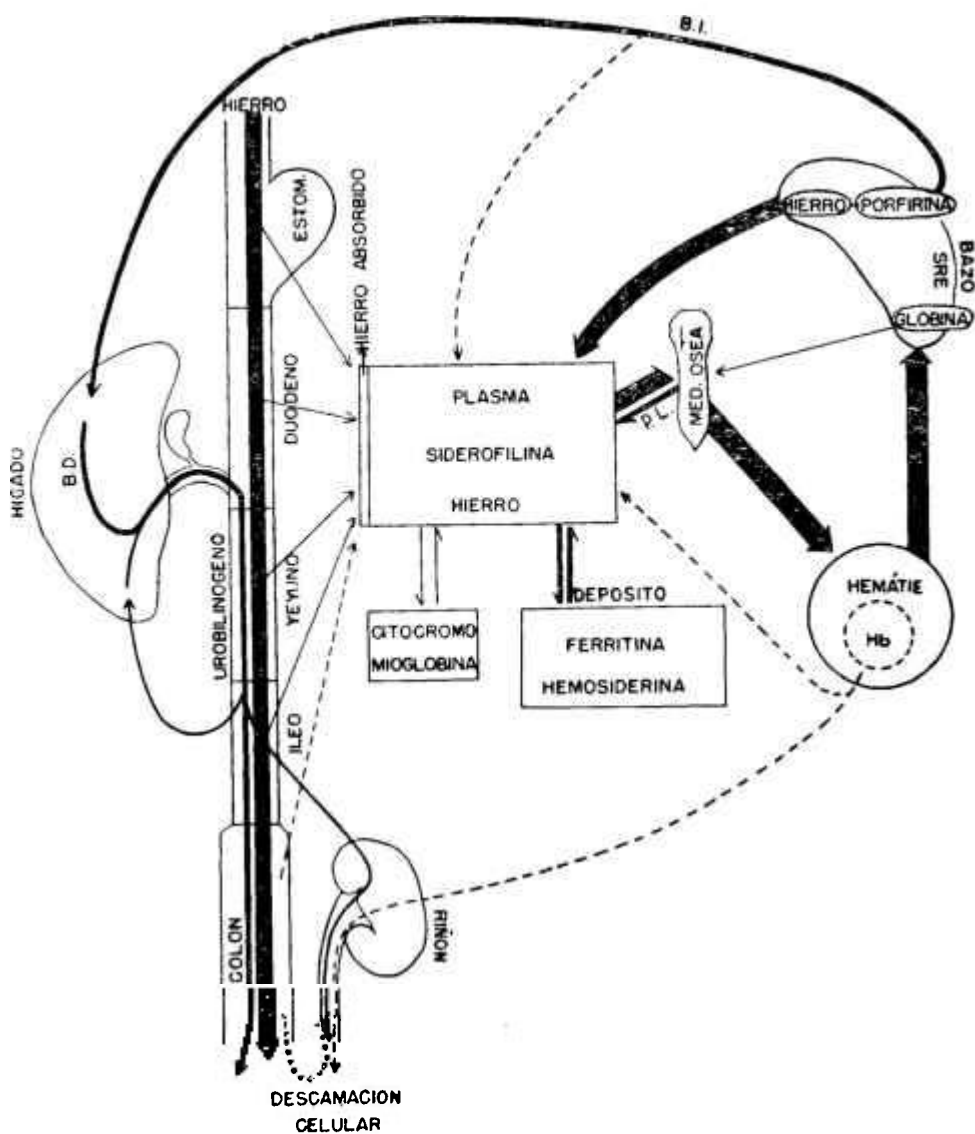


Figura 17. — Anemias hemolíticas en general.

(como ocurre en la anemia perniciosa). Por todo ello se comprueba un aumento de la sideremia plasmática, sea por la llegada de mayor cantidad de hierro al plasma, sea por el menor reaprovechamiento de este hierro, que forzosamente quedará almacenado. También aquí obtendremos velocidades de depuración del hierro plasmático aumentadas y consiguientemente un  $T_{1/2}$  acortado. Con el aumento de la destrucción de los eritrocitos tenemos un mecanismo análogo al descrito anteriormente en lo que se refiere a la bilirrubinemia y urobilinógeno fecal. En estos casos exis-

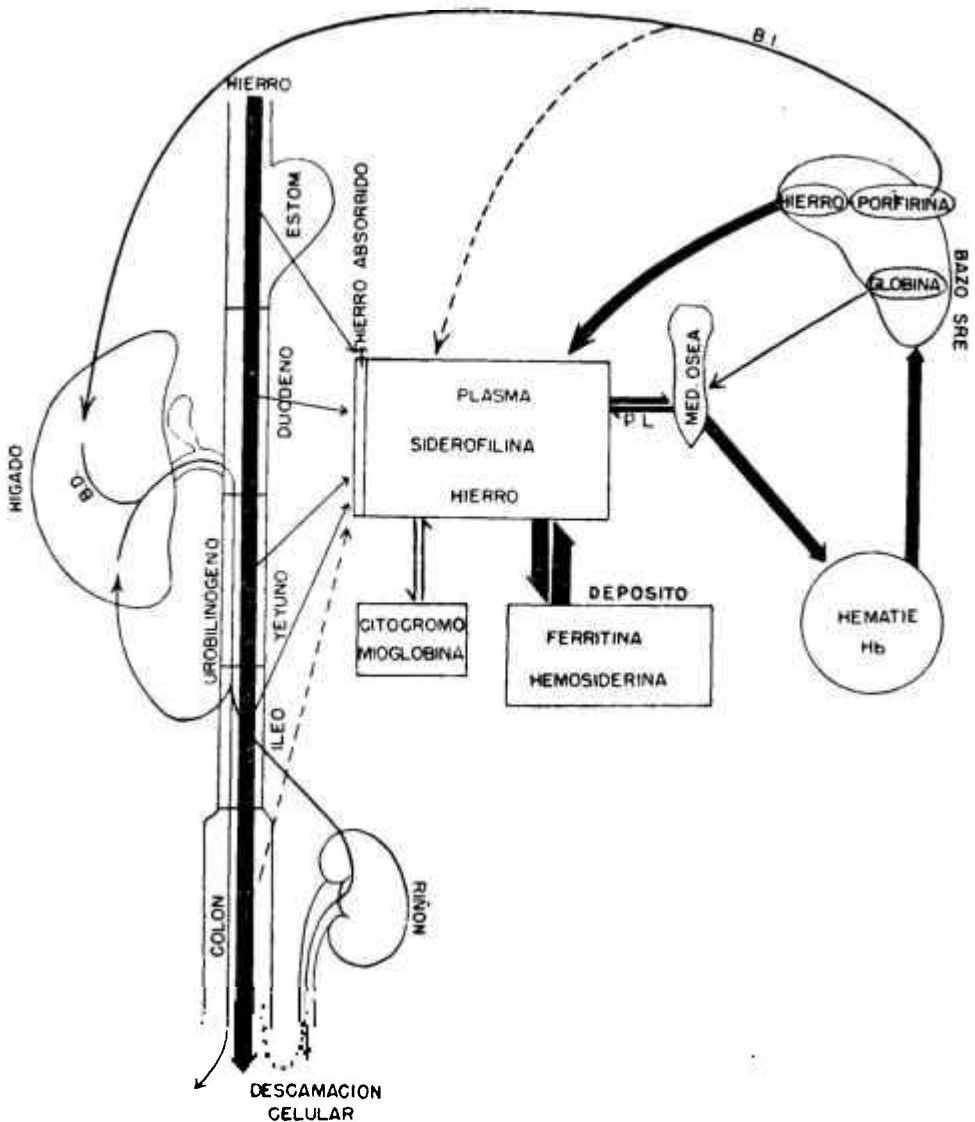


Figura 18. — Dificultad en la síntesis de hemoglobina. Anemia de Cooley y anemia perniciosa.



te una mayor cantidad de hierro plasmático y también mayor cantidad almacenada en las células.

3. **Hemoglobinuria paroxística nocturna.** Aunque se trate de una verdadera anemia hemolítica, merece un estudio aparte porque tiene características completamente distintas de las anteriores (figura 19).

La enfermedad está causada por una agresión al hematíe; sin embargo, este agente agresor es un componente normal del plasma (com-

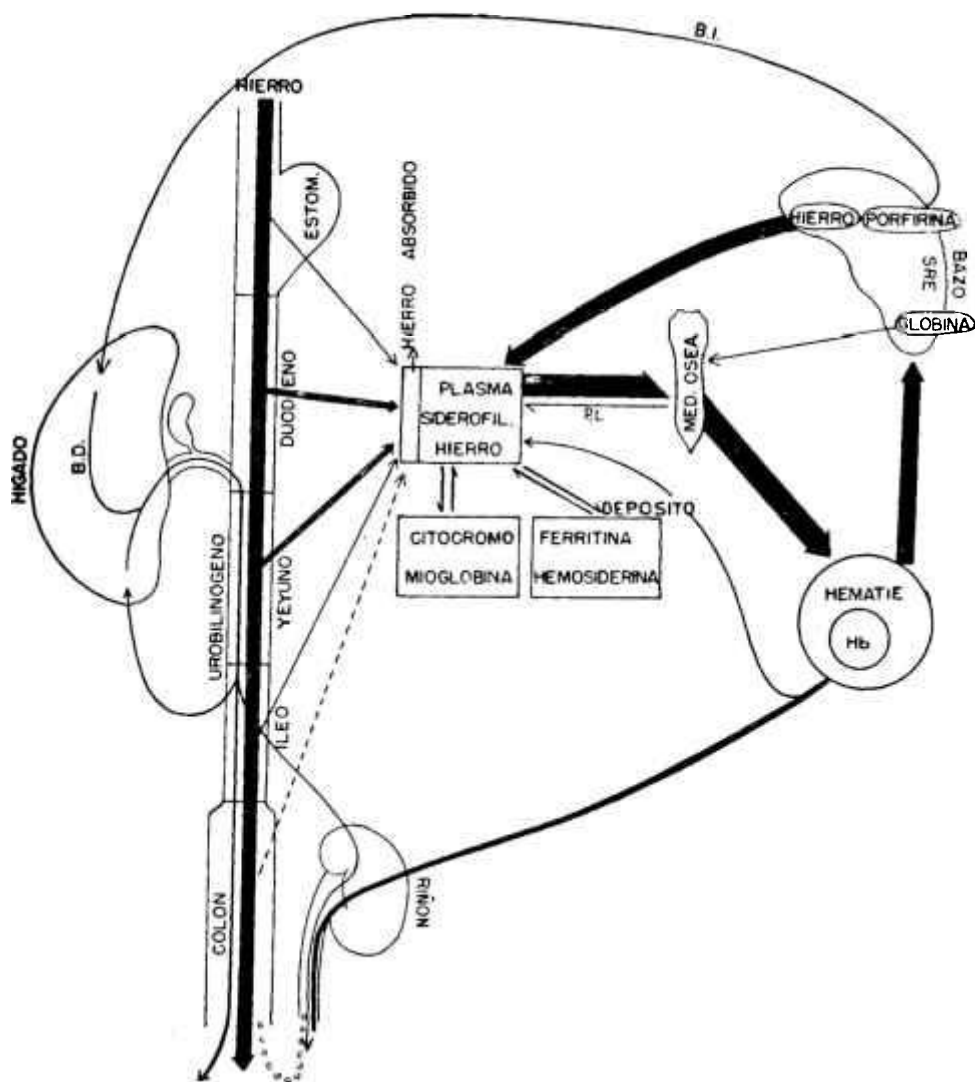


Figura 19. — Hemoglobinuria paroxística nocturna.

plemento). Las crisis de hemólisis son tan violentas que la destrucción de eritrocitos se verifica en plena circulación, con eliminación, de hemoglobina, por la orina. Por causa de esta eliminación de hemoglobina, se elimina también el hierro que forma parte de la misma, lo que representa una gran cantidad, pues, como sabemos, la cantidad de hierro contenida en la hemoglobina es muy grande (0,335 por ciento). Así pues, la pérdida de 3 gramos de hemoglobina significa una pérdida considerable

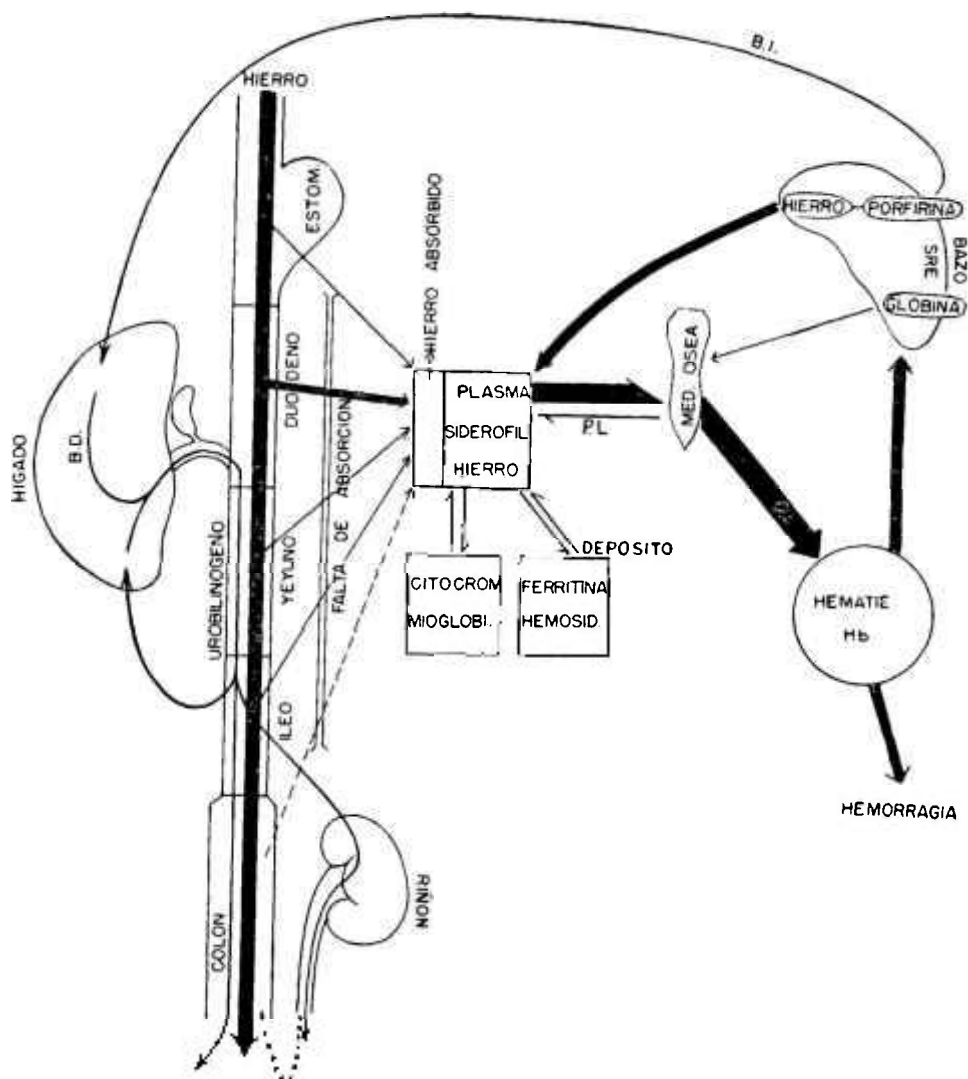


Figura 20.— Anemias por carencia de hierro.

de hierro, mayor que la cantidad que el organismo sería capaz de absorber normalmente. De este modo el paciente entra en sideropenia. Su hierro plasmático es bajo, los depósitos son pobres en hierro, y el parénquima hemopoyético echa mano de todo el hierro disponible para la síntesis de la hemoglobina. La velocidad de depuración está aumentada hasta el máximo posible (acortamiento máximo de  $T_{1/2}$ ). También la medula ósea se hiperplasia hasta el máximo que la materia prima (hie-

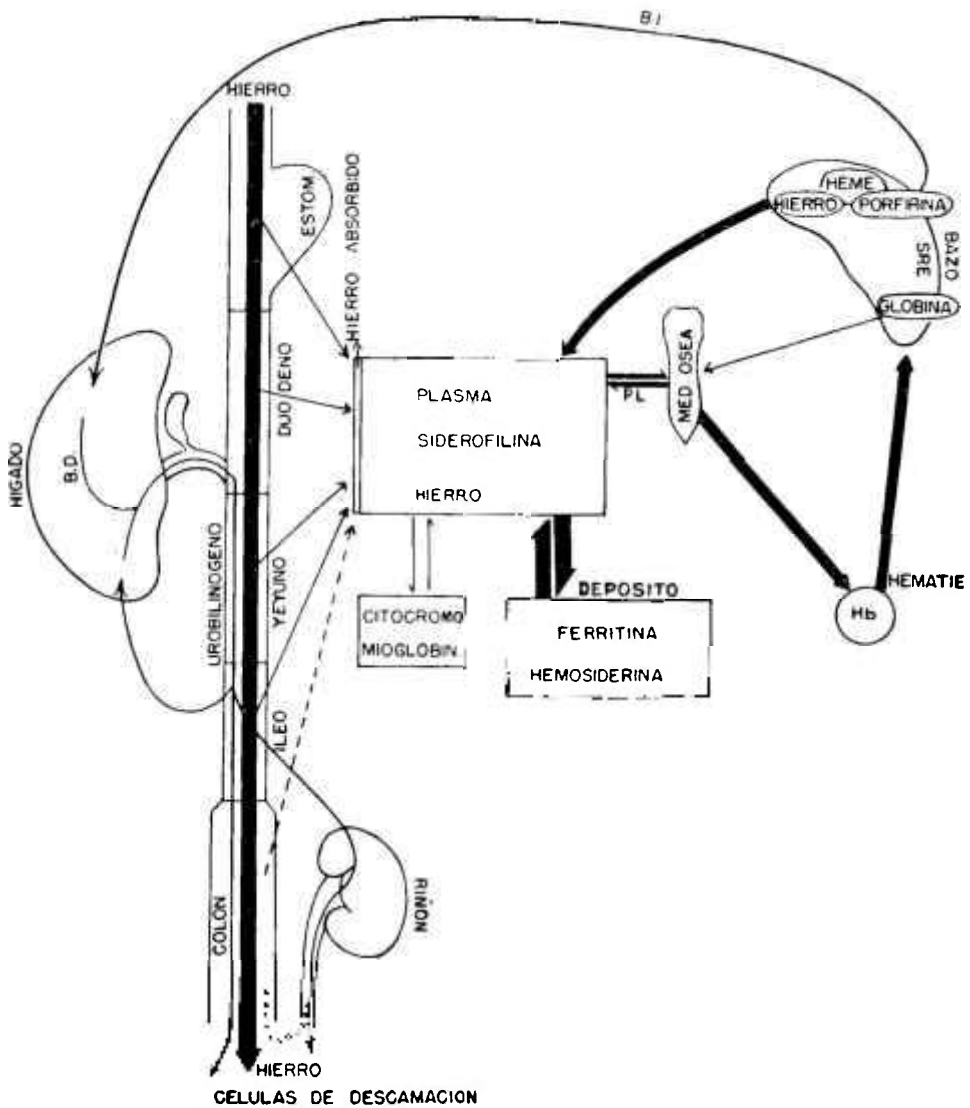


Figura 21. — Aplasia.

pro) le permite. La bilirrubinemia no aumenta a causa de que no existe un gran aumento de destrucción de hemoglobina en los parénquimas especializados, y, por consiguiente, no se dará un gran aumento del urobilinógeno.

4. **Anemias con carencia de hierro** (figura 20). En estos casos observamos hechos muy parecidos a los de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Sólo que aquí no tiene lugar aumento alguno de la bilirrubina y del urobilinógeno porque lo que caracteriza el síndrome no es la destrucción, sino la falta de los elementos esenciales para la producción de hemoglobina. La carencia puede tener lugar por falta de absorción, ya que evidentemente tras esta falta y después de algún tiempo se espolian los depósitos de hierro, disminuye la sideremia plasmática y el parénquima hematopoyético utiliza todo el hierro en la síntesis de la hemoglobina. La depuración se desenvuelve análogamente a como tiene lugar en la hemoglobinuria paroxística nocturna. Sin embargo, la causa más frecuente de estas anemias no es la falta de absorción de hierro, sino sus pérdidas aumentadas como consecuencia de hemorragias, la mayoría de veces crónicas, tal como ocurre en las verminosis. La pérdida constante de sangre conduce a una pérdida de cantidades muy grandes de hierro y lleva al organismo a la carencia.

5. **Aplasias medulares globales.** Ocurren aquí hechos semejantes a los encontrados en las anemias por dificultad en la síntesis de la hemoglobina, y la principal diferencia es que en aquellos casos la velocidad de depuración está aumentada, y en éstos, disminuía. Esta diferencia se debe a que en los primeros la medula es capaz, celularmente, de producir hematíes, y en los segundos, no (figura 21). La medula carece de tejido eritropoyético y, por consiguiente, la sideremia plasmática es alta al mismo tiempo que existe un aumento considerable de los depósitos de hierro con una falta de utilización de los mismos en la síntesis de la hemoglobina análoga a la observada en los casos de anemia mediterráneo. No sabemos explicar por que motivo hemos encontrado en todos nuestros casos un acortamiento de la vida de los hematíes. Queremos subrayar también que, aunque no hayamos hallado ningún caso con vida media eritrocitaria normal, puede darse, sin duda, esta circunstancia, quedando entonces como única responsable de la anemia la falta de una producción adecuada de eritrocitos.

6. **Pancitopenia con medula celular.** Es más difícil de interpretar la cinética de los casos de pancitopenia con medula rica en células. Los resultados obtenidos en estos casos son parecidos a los de medula aplástica. En nuestras observaciones encontramos siempre una destrucción aumentada de los hematíes, mal compensada por la producción.

## VII — Resumen

Después de exponer los motivos que les llevaron a la ejecución del presente trabajo, los autores hacen un minucioso análisis de los métodos empleados, así como de las curvas y resultados de las distintas experiencias, justificando las modificaciones adoptadas en varios métodos.

Las técnicas son minuciosamente descritas, y en ellas se llama la atención del lector sobre determinados detalles que juzgan importantes.

Presentan su casuística, así como los resultados de las pruebas realizadas y el análisis de aquellas en hemopatías diversas.

En el capítulo titulado “Comentarios generales” exponen sus conclusiones, resaltando la importancia de la producción y destrucción de los hematíes en el mecanismo de las anemias existentes en las entidades morbosas estudiadas. Se llega a las conclusiones siguientes:

### 1. Anemia hemolítica adquirida idiopática:

En seis casos se comprobó  $T_{1/2}$  muy acertado, entre 15 y 36 minutos; curvas de incorporación de hierro con gran variación, desde el 93 por ciento hasta el 23 por ciento; vida media de los eritrocitos entre 17 y 49 días; se calculó además el equilibrio teórico entre la destrucción y la formación de eritrocitos, a través de la hemoglobina formada y destruida.

### 2. Anemias hemolíticas constitucionales:

En un conjunto de diez casos, se estudiaron tres de anemia mediterránea, uno de anemia falciforme, uno de estigma falciforme, cuatro de anemia esferocítica constitucional y una anemia no esferocítica constitucional. En la anemia mediterránea se verificó una depuración de hierro bastante elevada, variando entre ocho y catorce veces lo normal, acompañada, además, de baja incorporación de hierro a la hemoglobina, que alcanzó un máximo del 19 por ciento y un mínimo del 9 por ciento; la vida media de los eritrocitos se halló poco acertada, llegando a sesenta días. Esta anemia parece depender más bien de una dificultad de producción de hemoglobina que propiamente de la hemólisis.

En la anemia falciforme se verificó depuración de hierro plasmático bastante acelerada e incorporación de hierro deficitaria, con vida media de los eritrocitos extremadamente acertada. El estigma falciforme no se desvió de la normalidad.

En la anemia esferocítica constitucional, el  $T_{1/2}$  se reveló bastante acertado, la incorporación de hierro estaba aumentada, hasta el punto de dar lugar a una producción mayor que la destrucción en dos casos de los cuatro estudiados.

En la anemia no esferocítica constitucional se observó un caso en fase de recuperación espontánea, y los índices obtenidos indicaban una producción dos veces mayor que la destrucción.

3. Entre los casos de **pancitopenia** se consideraron separadamente los que presentaban medula celular y aquellos con medula aplástica. En los primeros (cuatro casos) se verificó un ritmo de trabajo medular retardado, con baja incorporación de hierro, a pesar de la presencia de células en la medula. En los casos con medula aplástica, la incorporación del hierro fue más baja que en el grupo anterior. En todos los casos de pancitopenia se comprobó un componente de hiperdestrucción, con acortamiento apreciable de la vida media de los eritrocitos.

#### 4. Hemoglobinuria paroxística nocturna:

En cuatro casos se verificó depuración de hierro acelerada, incorporación de hierro de nivel alto, llegando a ser del 100 por ciento en un caso; la supervivencia de los eritrocitos estaba bastante acertada.

5. Se estudiaron también algunas **anemias asociadas**. En dos casos asociados a lupus eritematoso diseminado, uno en fase de remisión terapéutica y otro antes de intervención medicamentosa alguna. Se verificó sobrevida normal en el caso tratado, y extremadamente corta en el no tratado. En este último se halló buena incorporación de hierro (75 por ciento).

En una anemia hemolítica asociada a amiloidosis primaria, se verificó acortamiento de la vida media de los eritrocitos y buena incorporación de hierro, que permitía la compensación de la destrucción, hecho atribuido a los córticosteroides usados.

El problema de patogénesis de la ferropenia en la anemia por hemorragia y en la anemia anquilostomiasica se abordó a través del estudio de dos pacientes, uno con epistaxis repetidas (enfermedad de Rendu-Osler) y otro con anquilostomiasis masiva. También se estudió la ferropenia de la policitemia vera y se analizaron un caso de púrpura trombocitopénica secundaria y un caso de anemia perniciosa de Addison-Biermer.

### Resumo

Após justificarem os motivos que os levaram a execução do presente trabalho, os autores fazem minuciosa análise dos métodos empregados, bem como das curvas e resultados das varias experiências, justificando a cada passo as modificações procedidas nos vários métodos.

As técnicas são minuciosamente descritas, quando então é chamada a atenção do leitor para determinados detalhes que julgam importantes.

Apresentam sua casuística, bem como os resultados das provas feitas e a análise dos mesmos em hemopatias várias.

Em capítulo intitulado "Comentários gerais", expõem suas conclusões ressaltando a importância da produção e destruição dos eritrócitos no mecanismo das anemias presentes nas entidades mórbidas estudadas. Alcançaram-se as conclusões seguintes:

### 1. Anemia hemolítica adquirida idiopática:

Em 6 casos encontrou-se  $T_{1/2}$  muito encurtado, entre 15 e 36 minutos; curvas de incorporação do ferro com grande variação, desde 93% até 23%; vida média dos eritrócitos entre 17 e 49 dias; calculou-se ainda o equilíbrio teórico entre a destruição e a formação de eritrócitos, através da hemoglobina formada e destruída.

### 2. Anemias hemolíticas constitucionais:

Em um conjunto de 10 casos, estudaram-se 3 de anemia do Mediterrâneo, 1 de anemia falciforme, 1 de estigma falciforme, 4 de anemia esferocítica constitucional e 1 anemia não esferocítica constitucional. Na anemia do Mediterrâneo verificou-se uma depuração de ferro bastante elevada, variando entre 8 e 14 vezes o normal, acompanhada, entretanto, de baixa incorporação do ferro à hemoglobina, que atingiu um máximo de 19% e um mínimo de 9%: a vida média dos eritrócitos foi pouco encurtada, chegando a 60 dias. Esta anemia parece ser mais dependente de uma dificuldade de produção de hemoglobina do que propriamente de hemólise.

Na anemia falciforme verificou-se depuração de ferro plasmático bastante acelerada e incorporação de ferro deficitária, com vida média dos eritrócitos extremamente encurtada. O estigma falciforme não se desviou do normal.

Na anemia esferocítica constitucional o  $T_{1/2}$  revelou-se bastante encurtado; a incorporação de ferro estava aumentada, de modo a ocorrer uma produção maior que a destruição, isso em 2 casos dos 4 estudados.

Na anemia não esferocítica constitucional observou-se um caso em fase de recuperação espontânea, os índices obtidos indicando produção duas vezes maior do que a destruição.

3. Os casos de **pancitopenia** foram subdivididos naqueles com medula celular e em outros com medula aplástica. Nos primeiros (4 casos) verificou-se um ritmo de trabalho da medula retardado, com baixa incor-

poração de ferro, apesar da presença de células na medula. Nos casos com medula aplástica a incorporação do ferro foi bem mais baixa do que no grupo anterior. Em todos os casos de pancitopenia verificou-se componente de hiperdestruição, com encurtamento apreciável da vida média dos eritrócitos.

#### 4 Hemoglobinúria paroxística noturna:

Em 4 casos verificou-se depuração de ferro acelerada; incorporação do ferro de bom nível, chegando a ser 100% num caso, a sobrevida dos eritrócitos sendo bastante encurtada.

5. Estudaram-se ainda **anemias hemolíticas associadas**. Em 2 casos associadas ao lupus eritematoso disseminado, um em fase de remissão terapêutica e outro antes de qualquer intervenção medicamentosa. Verificou-se sobrevida normal no caso tratado e extremamente curta no não tratado. Neste último houve boa incorporação de ferro (75%).

Em anemia hemolítica associada à amiloidose primária, verificou-se encurtamento da vida média dos eritrócitos e boa incorporação do ferro, que permitia compensação da destruição, fato atribuído aos corticosteróides usados.

O problema da patogênese da ferropenia, na anemia por hemorragia e na anemia ancilostomótica, foi abordado através do estudo de 2 pacientes, um com epitaxes repetidas (moléstia de Rendu-Osler) e outro com ancilostomiase maciça. Igualmente a ferropenia da policitemia vera foi estudada. Um caso de purpura trombocitopênica e um caso de anemia perniciosa de Addison-Biermer foram também analisados.

#### Summary

The authors fully analyse the methods they use as well as the curves and the result of the various experiences. They always justify the changes made by modifying the different methods.

The techniques are thoroughly described and the reader's attention is called to certain details which are considered important.

The writers present their own cases and the result obtained by their experiments and an analysis of the latter in various blood diseases.

In the chapter titled "General comments" they give their conclusions and emphasize the important role played by the production and destruction of the red cells in the mechanism of the anemias encountered in the pathological entities studied. They reach the following conclusions:



### 1. Idiopathic acquired hemolytic anemia:

Six cases had a very short  $T_{1/2}$ , i. e. between 15 and 36 minutos. The iron incorporation curves showed a great variation, from 93% to 23%. Mean life of red cells was 17-49 days. The theoretical equilibrium between the destruction and the production of red cells was estimated by way of the hemoglobin formed and destroyed.

### 2. Congenital hemolytic anemia:

3 cases of mediterranean anemia, 1 case of sickle-cell anemia, 1 case of sickle-cell trait, 4 cases of hereditary spherocytosis and 1 case of non-spherocytic hemolytic anemia were studied.

In mediterranean anemia the authors have verified a rather high iron clearance —8 to 18 times the normal values— which was accompanied by a low incorporation of iron into hemoglobin —maximum 19% ad minimum 9%—. Mean life of erythrocytes was a little shorter, reaching 60 days. This anemia seems to be more conditioned to a difficulty in production of hemoglobin than to hemolysis.

In the sickle-cell anemia it was verified that the plasma iron clearance is accelerated and the iron incorporation is deficient. Mean life of red cells was extremely shortened. The case of sickle-cell trait presented no deviation from normal values.

In 2 of the 4 cases of hereditary spherocytosis there was ascertained a considerable shorter  $T_{1/2}$  and an increased iron incorporation so that the production was greater than the destruction.

The case of non-spherocytic hemolytic anemia was in spontaneous recovery. The indices obtained indicated a production two times greater than the destruction.

3. **Pancytopenic cases** are subdivided in two groups according to the marrow content of cells. 4 cases with cellular marrow showed a delayed working rhythm with decreased iron incorporation in spite of the presence of cells in the marrow. In the cases of aplastic anemia the iron incorporation was much slower than in the former group. In every case of pancytopenia a component of increased destruction was encountered, with an appreciable shortening of the mean life of the red blood cells.

### 4. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria:

In 4 cases it was established that the iron clearance was accelerated, the incorporation of iron was at a good level —even 100% in a case— and the survival of the red cells shortened.

5. Some associated hemolytic anemias were also studied.

The red cell survival was normal in one case of hemolytic anemia associated with disseminated lupus erythematosus in therapeutic remittance. The survival was very short in another case before treatment; in this case the iron incorporation was satisfactory (75%).

In hemolytic anemia in association with primary amyloidosis there was a shortening of the mean life of the red cells and a satisfactory iron incorporation. The latter, which the authors attribute to the use of corticosteroids, compensate for the destruction.

The problem of the pathogenesis of ferropenia in hemorrhagic anemia and hookworm anemia was attacked in a case of nose hemorrhagies (Rendu-Osler's disease) and another with a severe ankylostomiasis. The ferropenia in polycythemia vera and, on the other hand, a case of secondary thrombocytopenic purpura and a patient with pernicious anemia (Addison-Biermer) was studied.

### VIII — Bibliografía

1. Berlin, N. I. y J. H. Lawrence: Recent advances in method for the study of red cell mass and red cell production and destruction. Proc. Internat. Conference on the Peacefull Uses of Atomic Energy (P/841). 10: 365 (1956).
2. Beutler, E.: Clinical evaluation of iron stores. New Engl. J. Med. 256: 692 (1957).
3. Bogniard, R. P. y G. H. Whipple: Iron content of blood free tissue and viscera; variations due to diet, anemia and hemoglobin injections. J. Exp. Med. 55: 653 (1932).
4. Bothwell, T. H.; A. V. Hurtado; D. M. Donohue, y C. A. Finch: Erythrokinetics. IV. The plasma iron turnover as a measure of erythropoiesis. Blood 12: 409 (1957).
5. Cantarow, A. y M. Trumper: Clinical biochemistry. Ed. Saunders. Philadelphia, 1959.
6. Cillo, D. M. y M. Jamra: Siderócitos, sideroblastos e hemosiderina. Importância no estudo das anemias. En curso de publicación.
7. Cooper, M. y C. A. Owen Jr.: Labelling human erythrocytes with radiochromium. J. Lab. Clin. Med. 47: 65 (1956).
8. Crosby, W. H.: The metabolism of hemoglobin and bile pigment in hemolytic disease. Amer. J. Med. 18: 112 (1955).
9. Dacie, J. V.: Practical hematology, Ed. J. & A. Churchill. London, 1951.

10. Dacie, J. V. e I. Doniach: The basophilic property of the iron containing granules in siderocytes. *J. Path Bact.* 59: 684 (1947).
11. Davidson, W. M. y R. F. Jennison: The relationship between iron storage and anemia. *J. Clin. Path.* 5: 281 (1952).
12. Donohue, D. M.; A. G. Motulsky; E. R. Giblett; G. Pirzio-Biroli; V. Viranuvatti, y C. A. Finch: The use of chromium as a red cell tag. *Brit. J. Haemat.* 1: 249 (1955).
13. Drabkin, D. L.: Metabolism of the hemin chromoproteins. *Physiol. Rev.* 31: 345 (1951).
14. Duboch, R.; C. V. Moore, y S. Callender: Studies in iron transportation and metabolism. *J. Lab. Clin. Med.* 45: 599 (1955).
15. Finch, C. A.; D. H. Coleman; A. G. Motulsky; D. M. Donohue, y R. H. Reiff: Erythrokinetics in pernicious anemia. *Blood* 11: 807 (1956).
16. Finch, C. A.; J. G. Gibson; W. C. Peacock, y R. G. Fluharty: Iron metabolism. Utilization of intravenous radioactive iron. *Blood* 4: 905 (1949).
17. Finch, C. A.; M. Hagsted; T. D. Kinney; E. D. Thomas; C. E. Rath; D. Haskins; S. Finch, y R. G. Fluharty: Iron metabolism. The pathophysiology of iron storage. *Blood* 5: 982 (1950).
18. Giblett, E. R.; D. H. Coleman; A. G. Motulsky; C. A. Finch; G. Pirzio-Biroli y D. M. Donohue: Erythrokinetics: quantitative measurements of red cells production in normal subject and patients with anemia. *Blood* 11: 291 (1956).
19. Greemberg, G. R. y M. M. Wintrobe: A labile iron pool. *J. Biol. Chem.*, 165: 397 (1946).
20. Hahn, P. F.: The metabolism of iron. *Medicine* 16: 249 (1937).
21. Haurowitz, F. Zur Chemie des Blutfarbstoffes: Über das Hämoglobin des Menschen. *Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem.* 189: 141 (1930). En *Mineral Metabolism*. A. T. Shohl. Reinholds Publ. Corp. 1939, N. Y.
22. Heath, C. W. y A. J. Patek: The anemia of iron deficiency. *Medicine* 16: 267 (1937).
23. Heilmeyer, L. y K. Ploetner: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. *Jena Fischer*. 1937, apud Hemmeler, G.: *Metabolisme du fer. Physiologie, Pathologie, Traitement*. Ed. Masson. Paris, 1951.
24. Huff, R.; T. G. Hennessy; R. E. Austin; J. F. Garcia; B. M. Roberts, y J. H. Lawrence: Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders. *J. Clin. Invest.* 29: 1.041 (1950).
25. Hughes-Jones, N. G. y P. L. Mollison: The interpretation of measurement with Cr-51 labelled red cells. *Clin. Sci* 15: 207 (1956).

26. Hutchinson, H. E.: The significance of stainable iron sternal marrow sections. Its applications in the control of iron therapy. *Blood* 8: 236 (1953).
27. Kaplan, E.; W. W. Zuelzer, y C. Mouriquand: Sideroblasts. A study of stainable nonhemoglobin iron in marrow normoblasts. *Blood* 9: 203 (1954).
28. Laurell, C.: Iron transportation. Iron in Clinical Medicine 8-23. Ed. R. O. Wallerstein & S. R. Mettler. Univ. of California Press. Berkeley and Los Angeles, 1958.
29. Mollison, P. L. y N. Veall: The use of the isotope Cr-51 as a label for red cells. *Brit. J. Haemat.* 1: 62 (1955).
30. Morse, W. I.: Stainable ferric iron particles in erythroid marrow cells and erythrocytes. *Canad. Med. Ass. J.* 72: 419 (1955).
31. Najean, Y. y M. Boiron: Utilisation du fer radioactif (Fe 59) pour le calcul de l'érythropoïèse. Desaccord des résultats fournis par cette technique avec les données classiques du métabolisme du fer. *Rev. franç. étud. clin. biol.* 4: 72 (1951).
32. Najean, Y.; L. Meeus-Bith; C. Bernard; M. Boiron; J. Bousser, y J. Bernard: Exploration isotopique de l'érythrocinétique dans 31 cas de pancytopenie idiopathique chronique a moelle histologiquement normale ou riche. *Sang* 2: 101 (1959).
33. Pollycove, M.: Iron kinetic. Iron in Clinical Medicine (43-57). Ed. R. O. Wallerstein & S. R. Mettler. Univ. of California Press. Berkeley and Los Angeles, 1958.
34. Pratt, P. T. y M. E. Johnson: Marrow iron stores in anemia. *Arch. Inter. Med.* 93: 725 (1954).
35. Proposal for the distribution of a certified standard for use in hemoglobinometry. *Blood* 10: 562 (1955).
36. Ramsay, W. N. M.: The determination of iron blood plasma or serum. *Biochem. J.* 53: 227 (1953).
37. Rath, C. E. y C. A. Finch: Sternal marrow hemosiderin. A method for determination of available iron stores of man. *J. Lab. Clin. Med.* 33: 81 (1958).
38. Ross, J. F. y A. Miller: The dynamic aspects of erythropoiesis in normal and pathologic states as indicated with the radioactive isotope tracer technique. Proceedings of the Internacional Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy (P/754). 10: 225 (1956).
39. Stevens, A. R.; D. H. Coleman, y C. A. Finch: Iron metabolism: clinical evaluation of iron stores. *Ann. Inter. Med.* 38: 199 (1953).
40. Sturgeon, L. y C. A. Finch: Erythrokinetics in Cooley's anemia. *Blood* 12: 64 (1957).
41. Suderman, H. J.; F. D. White, e I. G. Israels: Elution of Chromium-51 from labeled hemoglobins of human adult and cord blood. *Science* 126: 650 (1957).

42. Weinstein, I. M. y E. Beutler: The use of Cr-51 and Fe-59 in a combined procedure to study erythrocyte production and destruction in normal human subjects and in patients with hemolytic or aplastic anemia. *J. Lab. Clin. Med.* 45: 616 (1955).

#### IX — Trabajos consultados no citados

- Birkeland, S.: A method for quantitative evaluation of red cell turnover in humans. I. Normal values. *Scandinav. J. Clin. Lab. Invest.* 10: 72 (1958).
- Birkeland, S.: A method for quantitative evaluation of red cell turnover in humans. II. Clinical applications. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 10: 81 (1958).
- Bogniard, R. P. y G. H. Whipple: Iron content of blood free tissues and viscera; variations due to diet, anemia and hemoglobin injections. *J. Exp. Med.* 55: 653 (1932).
- Daciè, J. V. y P. L. Mollison: Survival of transfused erythrocytes from a donor with nocturnal hemoglobinuria. *Lancet* 1: 390 (1949).
- Eadie, G. S. e I. W. Brown: The potential life span and ultimate survival of fresh red blood cells in normal healthy recipients as studied by simultaneous Cr-51 tagging and differential hemolysis. *J. Clin. Invest.* 34: 629 (1955).
- Ebaugh Jr.; F. G.; C. P. Emerson, y J. F. Ross: The use of radioactive chromium 51 as an erythrocyte tagging agent for the determination of red cell survival in vivo. *J. Clin. Invest.* 32: 1260 (1953).
- Elminger, P. J.; R. L. Huff; C. A. Tobias, y J. H. Lawrence: Iron turnover abnormalities in patients having anemia: serial blood and in vivo tissue studies with Fe-59. *Acta Hemat.* 9: 73 (1953).
- Haskins, D.; A. R. Stevens Jr.; S. Finch, y C. A. Finch: Iron metabolism, iron stores in man as measured by phlebotomy. *J. Clin. Invest.* 31: 543 (1952).
- Heilmeyer, L.: Ferritin. *Iron in Clinical Medicine (23-42)*. Ed. R. O. Wallerstein & S. R. Mettler. Univ. of California Press. Berkeley and Los Angeles, 1958.
- Hinz, C. F.: Weisman Jr., y T. H. Herley: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Relationship of in vitro and in vivo hemolysis to clinical severity. *J. Lab. Clin. Med.* 48: 495 (1956).
- Hodgson, D. G.: Empleo del Fe-59 en el estudio de la eritropoyesis. Trabajo presentado en el II Simposio Interamericano sobre aplicaciones pacíficas de la energía nuclear. Buenos Aires, 1-6-59.
- Libby, R. L. y K. Hand: Differentiation of Fe-59 and Cr-51 in mixtures. *J. Lab. Clin. Med.* 48: 289 (1956).

- Moore, C. V.:** Etiology of iron-deficiency anemia. *Iron in Clinical Medicine* (133-143). Ed. R. O. Wallerstein & S. R. Mettler. Univ. of California Press. Berkeley and Los Angeles, 1958.
- Newmann, W. V. y G. H. Whipple: Hemoglobin injection and conservation of pigment by kidney, liver and spleen; influence of diet and bleeding. *J. Exp. Med.* 55: 637 (1932).
- Roche, M.; M. E. Perez-Gimenes; M. Layrisse, y E. Di Prisco: Study of urinary and fecal excretion of radioactive chromium Cr-51 in man. Its use in the measurement of intestinal blood loss associated with hookworm infection. *J. Clin. Invest.* 36: 1.183 (1957).

## X — Protocolos de las observaciones

CASO N.º 1.—H. M. O., de 30 años, sexo femenino, color blanco. Registro General (R. G.): 531.965.

Debilidad y palidez desde niña "sic". A los 16 años, ya presentaba bazo grande. Hace ocho años, después del primer parto, durante quince días presentó ictericia, con orina que manchaba la ropa. La debilidad empeoró hace dos años, después del último parto.

Buen estado general. Mucosas visibles pálidas. Conjuntivas discretamente ictéricas. Leve edema pretibial. Hígado no palpable. Bazo palpable a cuatro dedos por bajo de la arcada costal.

Diagnóstico: Anemia hemolítica adquirida idiopática.

CASO N.º 2.—N. D., de 43 años, sexo femenino, color blanco. R. G.: 523.743.

Desde tres años y medio antes, se medica por una insuficiencia cardíaca (estenosis mitral), habiéndose agravado los síntomas el último año. Hace ocho años presentó dolor de tipo cólico en el hipocondrio derecho. Hace seis años presentó ictericia durante un mes.

Buen estado general. Mucosas coloreadas. Subictericia conjuntival. Hígado palpable por bajo de la arcada costal. Bazo palpable siete dedos por bajo de la arcada costal.

Diagnóstico: Anemia hemolítica idiopática.

CASO N.º 3.—D. R. S., de 43 años, sexo femenino, color blanco. R. G.: 531.548.

Seis meses antes de su internación en este Servicio, principió a sentir dolor en el hemiabdomen izquierdo; dos meses después del comienzo fue examinada médicamente, comprobándose aumento del bazo; pasados otros tres meses, comenzó a sentir debilidad, mal estado general y anorexia y apareció edema en las piernas, vespertino y doloroso. Adelgazó aproximadamente 19 kilos.

Estado general, regular. Palidez cutáneomucosa. Subictericia de las conjuntivas. Hígado palpable cinco dedos por bajo del reborde costal. Bazo palpable nueve dedos por bajo de la arcada costal.

Diagnóstico: Anemia hemolítica adquirida idiopática.

CASO N.º 4.—L. F. A., de 14 años, sexo femenino, color blanco. R. G.: 522.033.

Hace aproximadamente cuatro años, viene presentando esporádicamente sensación de pesadez dolorosa en el hipocondrio derecho. De un año para acá se observa ictericia y orina oscura.

Buen estado general. Ictericia. Hígado palpable un dedo por bajo de la arcada costal. Bazo palpable cuatro dedos por bajo de la cicatriz umbilical.

Diagnóstico: Anemia hemolítica adquirida idiopática.

CASO N.º 5.—L. S., de 31 años, sexo femenino, color blanco. R. G.: 522.255.

Hace cinco meses, en el séptimo mes de gestación (primera), repentinamente comenzó a presentar ictericia, acompañada de orina oscura, que manchaba la ropa; se quejaba también de dolores en el hipocondrio derecho. La ictericia después de un mes. Hace tres meses, después del parto, se notó aumento de volumen del bazo.

Buen estado general. Palidez cutáneomucosa. Hígado palpable dos traveses de dedo por debajo de la arcada costal. Palidez cutáneomucosa. Hígado palpable dos traveses de dedo por debajo de la arcada costal, y bazo palpable cuatro dedos por debajo de aquella.

Diagnóstico: Anemia hemolítica adquirida idiopática.

CASO N.º 6.—M. A. A., de 17 años, sexo femenino, color blanco. R. G.: 496.613.

Se desarrolla bien hasta los tres años de edad. En este momento se quedó "anémica" y su crecimiento desde entonces fue desenvolviéndose muy lentamente hasta la edad actual. Alimentación deficiente en proteínas.

Estado general, regular. Aparenta tener sólo seis años. Retardo mental evidente. Piel seca y descamativa. Mucosas visibles poco coloreadas. Cabellos secos. Pelos pubianos escasos. Ausencia de pelos axilares. Mamas y genitales externos, bien desarrollados. Hígado palpable un dedo por debajo de la arcada costal. Bazo palpable tres dedos por debajo de la arcada costal.

Diagnóstico: Anemia hemolítica idiopática. Adquirida?

Nota: Fue clasificada como adquirida, a pesar de su comienzo a los tres años de edad, por no encontrar un estado anémico semejante en otra persona de la familia y porque, además, había hipotiroidismo asociado, manifiesto desde la más tierna edad.

CASO N.º 7.—C. L. A., de 43 años, sexo femenino, color blanco. R. G.: 306.293.

Desde hace catorce años, la paciente es portadora de "reumatismo" en las pequeñas articulaciones de las manos y pies y también en los codos y rodillas. Hace ocho años se descubrió esplenomegalia. En los últimos meses anteriores a su internación en este Servicio sintió debilidad y vahídos.

Una hermana suya tiene el mismo tipo de anemia.

Piel y mucosas visibles, descoloridas. Hígado y bazo palpables, respectivamente, a tres y seis dedos debajo de la arcada costal.

Diagnóstico: Anemia mediterránea. Forma minor.

CASO N.º 8.—C. S., de 20 años de edad, sexo femenino, color blanco. R. G.: 490.480.

Hace cinco años, crisis con decaimiento, palidez intensa, ictericia, orina y heces de coloración más oscura, que duró de uno a dos meses.

Un hermano suyo presenta la misma enfermedad.

Buen estado general. Pequeña estatura en relación a su edad. Tendencia a cráneo en torre. Mucosas visibles poco coloreadas. Ictericia. Hígado palpable dos dedos por debajo de la arcada costal. Bazo palpable tres dedos por debajo de la bóveda costal.

Diagnóstico: Anemia mediterránea. Forma atípica. Fue considerada así por presentar una asociación de los síntomas de anemia mediterránea (hematíes en diana, anemia hipocrómica, hemoglobina fetal algo elevada, eritroblastos circulantes) con esferocitosis y resistencia glóbar disminuida.

CASO N.º 9.—J. S., de 24 años, sexo masculino, color blanco. R. G.: 485.879.

Decaimiento e ictericia desde la infancia, con períodos de exacerbación, durante los cuales las heces y orinas se hacían de coloración más oscura. Cuatro meses antes de su primer ingreso en este Servicio (26-VII-1957) comenzó a sentir dolor de tipo cólico en el hipocondrio derecho, con exacerbación de la ictericia y fiebre. Fue esplenectomizado en octubre de 1957.

Una hermana suya presenta el mismo tipo de anemia.

Buen estado general. Ictericia. Mucosas visibles, descoloridas. Hígado palpable tres dedos por debajo de la arcada costal. Ausencia de bazo (esplenectomía).

Diagnóstico: Anemia mediterránea. Forma atípica. Fue así considerada por presentar las mismas características ya señaladas en el caso número 8.

CASO N.º 10.—M. R. O., de 16 años, sexo femenino, color blanco. R. G.: 530.095.

Hace cinco o seis años, viene presentando crisis disintéricas. Hace un año, cefalea, acompañada de febrícula y sensación de debilidad, en tres ocasiones. "Ictericia" desde algún tiempo antes de su internación.

Estado general, regular. Bradipsiquismo. Piel y mucosa visibles, descoloridas. Ictericia conjuntival discreta. Hígado palpable tres dedos por



debajo de la arcada costal. Bazo palpable seis dedos por debajo de la arcada costal.

Diagnóstico: Anemia falciforme.

CASO N.º 11.—C. F., de 23 años, sexo femenino, color pardo. R. G.: 506.016.

Hace cuatro años presentó un brote de púrpura, tipo alérgico, en los miembros. Hace un año comenzó a sentir dolores articulares (manos, pies, codos y rodillas), agravándose el cuadro purpúrico. Hace cuatro meses presentó cólicos abdominales intensos. Buen estado general. Piel y mucosas visibles, discretamente pálidas. Púrpura en los miembros. Hígado y bazo no palpables.

Diagnóstico: Estigma falciforme. La electroforesis de las hemoglobinas demostraba la coexistencia de Hb. A y Hb. S. Investigación del fenómeno falciforme, positiva. Ausencia de anemia.

CASO N.º 12.—P. C., de 35 años, sexo masculino, color blanco. R. G.: 531.902.

Desde los 15 años de edad, presenta color amarillento en los ojos, poco acentuado habitualmente y que se intensifica después de resfriados y febrículas. Ultimamente, desde cerca de un mes antes de la observación, aumentó la ictericia, hecho que el paciente liga a la ingestión de vino. Refiere un oscurecimiento de la orina en las ocasiones en que queda más icterico.

Tiene un hermano y un sobrino con la misma enfermedad.

Buen estado general. Mucosas visibles descoloridas e ictericas. Hígado no palpable. Bazo palpable tres dedos por debajo del reborde costal.

Diagnóstico: Anemia hemolítica esferocítica constitucional.

CASO N.º 13.—Y. O., de 23 años, sexo masculino, color amarilla. R. G.: 520.553.

Desde los diez años de edad, presenta frecuentemente dolores en las pantorrillas, que se acentuaban cuando coincidían con la presentación de fiebre, cansancio y coloración amarillenta de las escleróticas. Refiere edema vespertino en los pies, desde el comienzo.

Buen estado general. Mucosas visibles, coloreadas y con subictericia. Hígado palpable un dedo por debajo de la arcada costal. Bazo palpable tres dedos por debajo de la arcada costal.

Diagnóstico: Anemia hemolítica esferocítica constitucional.

CASO N.º 14.—E. T. M., de 12 años, sexo masculino, color cobrizo. R. G.: 499.152.

Refiere que siempre presentó coloración amarillenta en los ojos, con acentuación a los dos y cinco años de edad. Un mes antes de su internación en este Servicio, el paciente comenzó a presentar decaimiento intenso, adelgazamiento y sensación febril, apreciándosele palidez, aumento de la ictericia y orinas más oscuras, que manchaban la ropa.

Una hermana suya había sido esplenectomizada dos años antes, por presentar ictericia.

Estado general, regular; paciente abatido. Ictericia de piel y mucosas visibles. Hígado y bazo palpables, ambos, dos dedos por debajo de la arcada costal.

Diagnóstico: Anemia hemolítica esferocítica constitucional.

CASO N.º 15.—D. C., de 20 años, sexo masculino, color blanco. R. G.: 508.883.

Desde los cuatro años de edad presenta frecuentemente ictericia, sintiendo en esas ocasiones debilidad, dolor epigástrico y oscurecimiento de la orina, que mancha la ropa. Hace cinco años, apareció edema en los pies, el cual cedió con reposo y dieta aclorurada. Seis meses antes de su internación, comenzó a presentar crisis con dolor de tipo cólico en el abdomen superior, vómitos y, a veces, fiebre; en estas ocasiones la ictericia aumentaba.

Su padre presenta la misma enfermedad.

Buen estado general. Ictericia de las conjuntivas oculares. Hígado y bazo palpables, respectivamente, tres y seis dedos por debajo de la arcada costal.

Diagnóstico: Anemia hemolítica esferocítica constitucional.

CASO N.º 16.—W. C. B., de siete años, sexo masculino, color blanco. R. G.: 506.951.

Hace cinco años tuvo "ictericia", por primera vez, durante un mes. Desde entonces quedó siempre pálido. En el último año, por tres veces, tuvo nuevamente ictericia; estas crisis duraban más o menos un mes, después de las cuales quedaba debilitado. En la última crisis presentó concomitantemente fiebre alta, cefalea, postración acentuada; una transfusión de sangre le mejoró. Palidez cutaneomucosa. Hígado y bazo palpables, respectivamente, a tres y cinco dedos por debajo de la arcada costal.

Diagnóstico: Anemia hemolítica no esferocítica (ausencia de esferocitos, resistencia globular normal) y constitucional, pues un cuadro semejante se daba en otros familiares.

CASO N.º 17.—J. A. J., de 27 años, sexo femenino, color blanco. R. G.: 515.099.

Siete meses antes de su internación en este Servicio, comenzó a presentar, concomitantemente con gingivorragia y equimosis, palidez y debilidad progresivas, habiendo sido medicada con fortificantes, vermífugos y transfusiones de sangre, con mejorías discretas y transitorias.

Estado general, regular. Palidez cutaneomucosa, petequias en el cuello, tronco y miembros. Raros equimosis en los miembros inferiores. Hígado y bazo, palpables.

Diagnóstico: Pancitopenia con medula celular.

CASO N.º 18.—I. A. L., de 36 años, sexo femenino, color blanco. R. G.: 504.285.

Hace cuatro o cinco meses, tras de presentar cuadro disenteriforme, quedó muy decaída, con vahídos, dolores en las piernas y palpitaciones. Recibió transfusiones de sangre, con lo que se sentía mejor.

Buen estado general. Mucosas visibles, pálidas. Edema en los miembros inferiores. Hígado y bazo, palpables.

Diagnóstico: Pancitopenia con medula celular.

CASO N.º 19.—E. C., de 31 años masculino, color blanco. R. G.: 530.305.

Disnea y palpitaciones tras grandes esfuerzos, que se iniciaron hace dos años; todos los síntomas se agravaron en los últimos tres meses, añadiéndose palidez progresiva, y aparición de petequias. Recibió una transfusión antes de su ingreso.

Estado general, regular. Palidez intensa de la piel y mucosas. Petequias en el tronco y miembros. Hígado y bazo no palpables.

Diagnóstico: Pancitopenia con medula aplástica.

CASO N.º 20.—M. K., de 14 años, sexo masculino, color amarillo. R. G.: 491.721.

En los últimos cuatro meses anteriores a su primera internación en este Servicio, presentó palidez, falta de aire tras los esfuerzos, y dolores en las pantorrillas. Después del examen hematológico se sometió a un tratamiento con transfusiones, ACTH y meticortén. Refiere dos epistaxis acentuadas antes de su ingreso. Después de la segunda transfusión de sangre contrajo paludismo, habiendo tomado Aralén.

Buen estado general. Facies en "luna llena". Hígado y bazo, palpables. Después de su internación fue sometido a varios tratamientos con ACTH y sufrió esplenectomía en agosto de 1958.

Diagnóstico: Pancitopenia con medula celular.

CASO N.º 21.—S. C. R., de 36 años, sexo femenino, color blanco. R. G.: 519.627.

En los cuatro meses anteriores a su ingreso en este Servicio, comenzó a presentar decaimiento intenso e inflamación en los miembros inferiores. Al comienzo sufrió una melena.

Estado general, regular. Piel y mucosas visibles, muy pálidas. Petequias en los miembros inferiores, nalgas, abdomen y algunas en la úvula. Panículo adiposo, escaso. Hígado y bazo no palpables.

Diagnóstico: Pancitopenia con medula celular.

CASO N.º 22.—M. J. L., de 30 años, sexo femenino, color blanco. R. G.: 560.255.

Desde cinco meses antes a su ingreso en este Servicio, comenzó a presentar metrorragias y notó la aparición de equimosis espontáneos, así como de petequias, refiriendo que ya desde el comienzo de su enfermedad

se sentía decaída. Al final del segundo mes fue sometida a una cauterización del útero, sin resultado. A continuación siguió un tratamiento con vitamina K, transfusiones y diez aplicaciones de radioterapia sobre el útero, también sin resultado. Después del examen hematológico, se hizo el diagnóstico de "púrpura hemorrágica", siendo entonces dirigida a este Servicio.

Buen estado general. Mucosas visibles pálidas. Equimosis en la pierna derecha. Hígado y bazo no palpables.

Diagnóstico: Pancitopenia con medula aplástica.

CASO N.º 23.—A. M., de 38 años, sexo masculino, color blanco. R. G.: 518.059.

Desde años antes de su ingreso en este Servicio, comenzó a sentir decaimiento y falta de aire en los esfuerzos, y a presentar palidez; estos síntomas fueron agravándose gradualmente.

Un año después del comienzo recibió una serie de transfusiones de sangre, habiendo presentado reacción con ictericia y orina rojiza en las dos primeras. Después de su ingreso se puso icterico y se instauró una hemoglobinuria.

Buen estado general. Palidez cutaneomucosa acentuada. Hígado palpable bajo la arcada costal. Bazo no palpable.

Diagnóstico: Hemoglobinuria paroxística nocturna.

CASO N.º 24.—S. P. C., de 33 años, sexo masculino, color cobrizo. R. G.: 425.045.

Hace más o menos cuatro años, comenzó a sentir decaimiento y cansancio fácil. Después de iniciar un tratamiento contra la amebiasis, las escleróticas se pusieron amarillentas y la orina se volvió color vino, manchando la ropa; un año y medio después del comienzo se sometió a esplenectomía en el Hospital de S. Jorge (S. Paulo), quedando a continuación bien, durante un mes. Después de este período de bienestar, viene presentando fases con orina oscura, en las cuales el paciente se siente decaído. En varias ocasiones recibió transfusiones de sangre, tras una de las cuales tuvo lugar una agravación de su estado.

Buen estado general. Subictericia de las escleróticas. Hígado palpable dos dedos por debajo de la arcada costal. Ausencia de bazo (esplenectomía).

Diagnóstico: Hemoglobinuria paroxística nocturna.

CASO N.º 25.—A. P. D., de 53 años, sexo masculino, color blanco. Clínica particular.

Hace ocho meses, palidez "acentuada" e "ictericia". Orinas cargadas. Después de varios exámenes de sangre, que llevaron al diagnóstico de "anemia hemolítica", se sometió a esplenectomía, mejorando por poco tiempo, inmediatamente después de la operación. Recidiva del estado anémico hemolítico, ahora con hemoglobinuria nocturna franca.

Evolucionó de modo grave hasta la muerte, que ocurrió quince meses después de comenzar la anemia. Palidez cutaneocomucosa. Subictericia. Abscesos múltiples en la región glútea. Ausencia de bazo (esplenectomía).

**Diagnóstico:** Hemoglobinuria paroxística nocturna.

CASO N.º 26.—A. A. O., de 24 años, sexo masculino, color cobrizo. R. G.: 424.055.

Hace tres años viene presentando, con intervalos variables de dos semanas a tres meses, períodos en los cuales la orina de la noche se vuelve oscura, manchando la ropa; todas las crisis van acompañadas de decaimiento, indisposición para el trabajo y, a veces, de cefalea.

Buen estado general. Mucosas visibles, pálidas. Hígado palpable dos traveses de dedo por debajo del reborde costal. Bazo, ídem.

**Diagnóstico:** Hemoglobinuria paroxística nocturna.

CASO N.º 27.—A. F. S., de 41 años, sexo masculino, color blanco. R. G.: 521.764.

Hace un año, viene sintiendo debilidad en las piernas, vahídos, “zum-bidos” en los oídos. Desde hace seis meses notó disnea; en el último mes antes de su ingreso en este Servicio, apareció adema en los miembros inferiores y rostro, habiéndose acentuado los vahídos y la disnea. Trabajador rural, que no usa calzados.

**Estado general, regular.** Piel seca, pálida. Mucosas visibles, intensamente pálidas. Hígado: palpación dudosa de su borde inferior a dos dedos por debajo de la arcada costal. Bazo no palpable.

**Diagnóstico:** Anemia anquilostomiásica.

CASO N.º 28.—A. J. M., de 69 años, sexo masculino, color blanco. R. G.: 530.040.

Hace cuatro años, comenzó a presentar esporádicamente “vahídos” acompañados de sudores fríos. En los últimos diez meses, los vahídos se intensificaron y sintió frecuentemente palpitaciones. Consultó varios médicos, que encontraron presión arterial alta “sic”.

Buen estado general. Facies eritrémica. P. A.: 150/85. Las manos y pies, principalmente dedos y tobillos, presentan un fondo cianótico. Mucosas visibles de color rojo azulado. Conjuntivas bulbares, inyectadas. Conjuntivas palpebrales: conjuntivitis. Hígado palpable un dedo y medio por debajo de la arcada costal. Bazo no palpable.

**Diagnóstico:** Policitemia vera.

CASO N.º 29.—F. K., de 45 años, sexo masculino, color blanco. R. G.: 523.786.

Hace dos años, después de un proceso gripal, comenzó a presentar anorexia, decaimiento con vahídos, edema en los miembros inferiores, cansancio a los esfuerzos. En la misma época presentó ictericia. Se hizo el diagnóstico de anemia hemolítica, habiendo recibido transfusiones de sangre. Dos meses después se descubrió una adenopatía cervical y hepatoes-

plenomegalia, así como aumento de la ictericia y fiebre. Después del fracaso terapéutico del TEM, la mostaza nitrogenada y las transfusiones de sangre, fue sometido a esplenectomía, nueve meses antes de su ingreso en este Servicio, sin experimentar tampoco mejoría.

Estado general, abatido; delgadez, ortopnea. Palidez de la piel y mucosas visibles. Adenopatías generalizadas. Hígado palpable a siete dedos por debajo de la arcada costal. Ausencia de bazo (esplenectomía).

Diagnóstico: Anemia hemolítica asociada con amiloidosis primaria.

CASO N.º 30.—T. O., de 37 años, sexo femenino, color amarillo. R. G.: 531.211.

Hace cuatro años comenzó a presentar hemorragias alveolares después de una extracción dentaria, y epistaxis, así como equimosis postraumáticas; después de las pérdidas hemorrágicas más intensas se sentía decaída, presentaba palpitaciones y quedaba pálida.

Estado general, regular. Mucosas visibles, coloreadas. Edema en los miembros inferiores. Hígado palpable dos dedos por debajo de la arcada costal. Bazo, ídem.

Diagnóstico: Púrpura trombocitopénica secundaria a cirrosis hepática post-necrótica.

CASO N.º 31.—I. S. P., de 20 años, sexo femenino, color blanco. R. G.: 204.530.

Cuatro meses antes de su ingreso en este Servicio, comenzó a presentar vahídos y notó la aparición de manchas rojizas pruriginosas; descamativas, inicialmente en el dorso de nariz y que se extendieron por el rostro. Un mes después del comienzo sufrió una caída accidental, que produjo "dislocación de la rótula derecha" y la aparición de un hematoma en la rodilla y pierna derecha. Diez días antes de su ingreso, el proceso se agravó, intensificándose los síntomas anémicos y presentándose melenas, fiebre, aumento de la palidez y tinte amarillento de las escleróticas.

Estado general, regular. Equimosis en las piernas y pies. Lesiones eritematosas y descamativas en el dorso de la nariz. Subictericia. 38,5° C. de temperatura corporal. Hígado y bazo no palpables.

Diagnósticos: Anemia hemolítica asociada a lupus eritematoso.

CASO N.º 31.—I. O., de 12 años, sexo femenino, color amarillo. R. G.: 467.047.

Aproximadamente dos meses antes de su primer ingreso en este Servicio comenzó a presentar cefalea, anemia, ictericia y edema palpebral; la orina se había tornado oscura, manchando la ropa. En el sexto día de enfermedad la palidez era intensa, presentaba oliguria y fiebre. Fue medicada con antibióticos, antianémicos y cortisona; antes de su ingreso en el Hospital se sometió a una paracentesis pleural derecha, que rindió un líquido con caracteres de exudado.

Mal estado general. Mucosas pálidas. Ictericia de las escleróticas. Delgadez. Edema palpebral bilateral. Disminución del murmullo vesicular en la base derecha. Ritmo de galope. Hígado palpable a tres dedos y medio por debajo de la arcada costal. Punta de bazo, palpable.

Diagnóstico: Anemia hemolítica asociada a lupus eritematoso.

CASO N.º 33.—L. O., de 48 años, sexo masculino, color blanco. R. G.: 550.810.

Hace un año comenzó a presentar disminución de la agudeza visual y discreta cefalea. Hace dos meses, al mismo tiempo que empeoraba la visión, notó que estaba quedando muy pálido y comenzó a presentar anorexia. Desde entonces todos los síntomas se acentuaron bastante y el paciente adelgazó considerablemente.

Palidez acentuada de piel y mucosas visibles. Escleróticas subictéricas. Atrofia de las papilas linguales. Hígado y bazo no palpables.

Diagnóstico: Anemia perniciosa de Addison-Biermer. Síndrome neuroanémico, con síntomas de afectación de los cordones posteriores (sensibilidad vibratoria disminuida en las porciones distales de los miembros inferiores) y lateral (ausencia de los reflejos cutáneos abdominales).

CASO N.º 34.—A. Q. J., de 61 años, sexo masculino, color blanco. R. G.: 394.578.

Desde los 23 años de edad presenta frecuentemente epistaxis, las cuales se volvieron particularmente intensas en los últimos ocho años; por dos o tres veces, las epistaxis acetuadas dieron lugar a un estado extremadamente anémico, habiendo tenido necesidad de recibir varias transfusiones de sangre.

Dos personas de su familia presentan enfermedad idéntica.

Estado general, regular. Paciente abatido y pálido. Presencia de telangiectasias en la cara. Hígado palpable dos dedos por debajo de la arcada costal. Bazo no palpable.

Diagnóstico: Telangiectasia hemorrágica.

## INDICE

	Págs.
I. Introducción	3
II. Notas sobre los métodos usados	4
1. Marcado del plasma con $Fe^{59}$	4
2. Variaciones de la curva de depuración	5
3. Presentación de los datos de depuración	7
4. Incorporación del hierro	8
5. "Pool lábil"	12
6. Valoración de los depósitos	12
7. Esquema del metabolismo del hierro en normales	13
III. Descripción de los métodos	15
1. Velocidad de la depuración del hierro plasmático	15
2. Cantidad de hierro depurado	17
3. Dosificación del hierro sérico	17
4. Incorporación del hierro a la hemoglobina	18
5. Supervivencia de los eritrocitos	19
6. Investigación de la hemosiderina	19
IV. Casuística	20
V. Resultados	21
1. Anemia hemolítica adquirida idiopática	21
2. Anemias hemolíticas constitucionales	27
a. Anemia mediterránea	27
b. Anemia falciforme	28
c. Estigma falciforme	29
d. Anemia esferocítica constitucional	30
e. Anemia no esferocítica constitucional	31
3. Pancitopenia periférica	31
a. Pancitopenia con medula celular	31
b. Pancitopenia con medula aplástica	35



	Págs.
4. Hemoglobinuria paroxística nocturna	35
5. Anemias hemolíticas asociadas	38
a. Lupus eritematoso diseminado	38
b. Amiloidosis primaria	40
6. Trastornos de la cinética de los hematíes secundarios a diversas enfermedades	41
a. Anemia por hemorragia o anquilomiasis	41
b. Policitemia vera	43
c. Púrpura trombocitopénica secundaria	43
d. Anemia perniciosa	43
VI. Comentarios Generales	44
1. Anemias hemolíticas en general	44
2. Anemias hemolíticas con dificultad en la síntesis de la hemoglobina	44
3. Hemoglobinuria paroxística nocturna	47
4. Anemias con carencia de hierro	50
5. Aplasias medulares globales	50
6. Pancitopenia con medula celular	50
VII. Resumen. Resúmo. Summary	51
VIII. Bibliografía	56
IX. Trabajos consultados no citados	59
X. Protocolos de las observaciones	60