

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

- ANEMIA MACROCITICA NUTRICIONAL -

PADRINO DE TESIS

Prof. Dr. Rodolfo Rossi

TESIS DE DOCTORADO

DE:

Jorge Marcelo Martín

- Año 1949 -



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

RECTOR:

Dr. Julio M. Laffitte

VICERRECTOR:

Ing. Héctor Ceppi

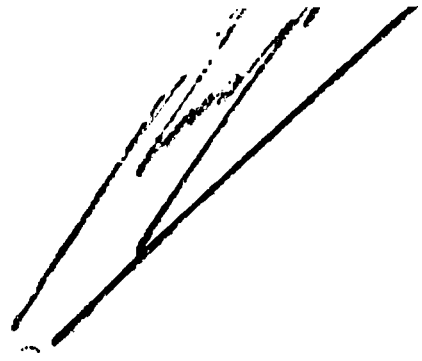
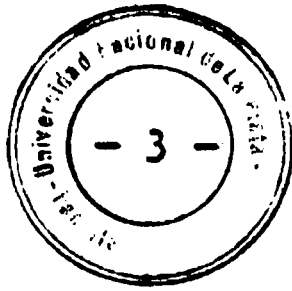
SECRETARIO GENERAL:

Sr. José A. Seco Villalba

PROSECRETARIO GENERAL:

Sr. Victoriano F. Luaces.

- - - - -



CONSEJO UNIVERSITARIO

Dr. Julio M. Laffitte

Dr. Alfredo Schaffreth

Dr. Roberto Crespi Cherzi

Ing. Martín Solari

Dr. Julio H. Lyonnet

Dr. Hernán D. González

Ing. César Ferri

Ing. José M. Castiglione

Dr. Guido Pacella

Dr. Osvaldo A. Eckell

Ing. Héctor Ceppi

Dr. Arturo M. Guzmán

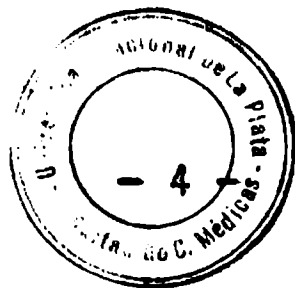
Dr. Roberto M. Marfany

Prof. Arturo Cábours Ocampo

Próf. Emiliano J. Mac Donagh

Cap. de Fragata (r) Guillermo O. Wallbrecher.

- - - - -



AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

DECANO:

Dr. Julio H. Lyonnet.

VICE DECANO:

Dr. Hernán D. González.

SECRETARIO :

Dr. Héctor J. Basso.

PRO-SECRETARIO:

Sr. Rafael G. Rosa.

- - - - -



CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ME!

DICAS .-

CONSEJEROS TITULARES

Prof. Titular Dr. Diego M. Argüello

"	"	"	Inocencio F. Canestri
"	"	"	Roberto Gandolfo Herrera
"	"	"	Hernán D. González
"	"	"	Luis Irigoyen
"	"	"	Rómulo R. Lambre
"	Adjunto	"	Víctor A.E. Bach
"	"	"	José F. Morano Brandi
"	"	"	Enrique A. Votta
"	"	"	Herminio L. Zatti

CONSEJEROS SUBSTITUTOS

Prof. Titular Dr. Carlos V. Carreño

"	"	"	Pascual R. Cervini
"	"	"	Alberto Gascón
"	"	"	Julio R. Obiglio
"	"	"	Rodolfo Rossi
"	Adjunto	"	Victorio Nacif
"	"	"	Ramón Tau
"	"	"	Emilio E. Tolosa
"	"	"	Manuel M. Torres



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES HONORARIOS

Dr. Ameghino Arturo

" Rophille Carlos

" Greco Nicolás V.

" Soto Mario L.

PROFESORES TITULARES

Dr. Argüello Diego M.- Cl. Oftalmológica

" Baldassarre Enrique C.- F.F.y T.Terapéutica

" Bianchi Andrés E.- Anatomía y F. Patológicas

" Caeiro José A.- Patología Quirúrgica

" Canestri Inocencio F.- Medicina Operatoria

" Carratalá Rogelio.- Toxicología

" Carreño Carlos V.- Higiene y M. Social

" Cervini Pascual R.- Pediatría y Puericultura

" Corazzi Eduardo S.- Patología Médica

" Christmann Federico E.- Cl. Quirúrgica

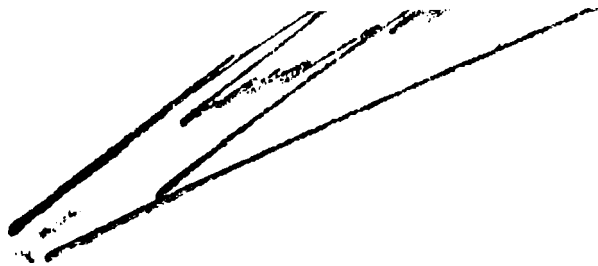
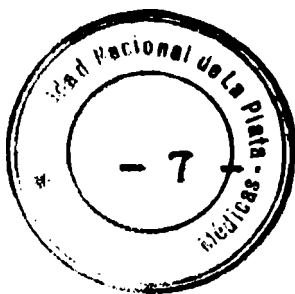
" D'Ovidio, Francisco R.- Pat. y Cl.de la Tuberc.

" Errecart Pedro L.- Cl. Otorrinolaringológica

" Floriani Carlos.- Parasitología

" Gandolfo Herrera Roberto.- Cl. Ginecológica

" Girardi Valentín C.- Ortopedia y Traumatolog.



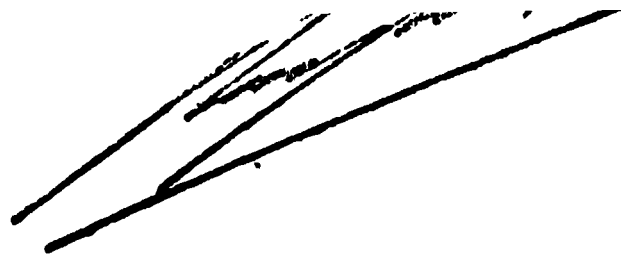
- Dr. González Hernán D.- Cl. de ~~Eaf.~~ Infec. y P.T.
- " Gascón Alberto.- Fisiología
- " Irigoyen Luis.- Embriología e H. Normal
- " Lambre Rómulo R.- Anatomía Descriptiva
- " Loudet Osvaldo.- Cl. Psiquiátrica
- " Lyonnet Julio H.- Anatomía Topográfica
- " Maciel Crespo Fidel A.- Semiología y Cl.Prop.
- " Manso Soto Alberto E.- Microbiología
- " Martínez Diego J.J.- Patología Médica
- " Mazzei Egidio S.- Cl. Médica
- " Montenegro Antonio.- Cl. Genitourrológica
- " Monteverde Victorio.- Cl. Obstétrica N.P.
- " Obiglio Julio R.- Medicina Legal
- " Othaz Ernesto L.- Cl. Dermatosifilográfica
- " Rivas Carlos I.- Cl. Quirúrgica Ira. Cátedra
- " Rossi Rodolfo.- Clínica Médica
- " Sepich Marcelino J.- Cl. Neurológica
- " Stoppani Andrés O.M.- Química Biológica
- " Uslenghi José P.- Radiología y Fisioterapia

PROFESORES ADJUNTOS ASISTENTES A CARGO DEL CURSO

Dr. Echave Dionisio.- Física Biológica

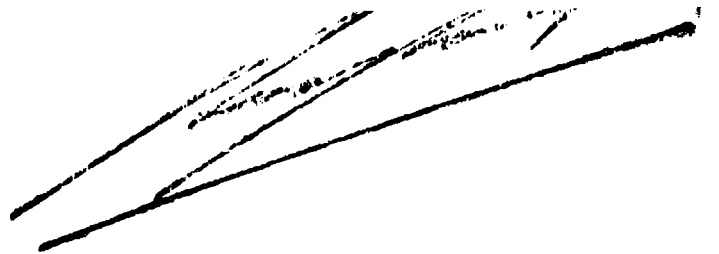
PROFESORES ADJUNTOS

Dr. Aguilar Giraldes Diego J.- Cl.Pediátrica y  
Puericultura.

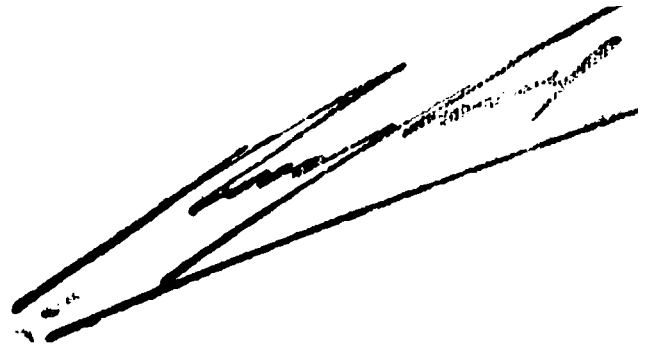


- Dr. Acevedo Benigno S.- Química Biológica
- " Andrieu Luciano M.- Cl. Médica
- " Bach Víctor Eduardo.- Clínica Quirúrgica
- " Baglietto Luis A.- Medicina Operatoria
- " Baila Mario Raúl.- Clínica Médica
- " Bellingh José.- Pat. y Cl. de la Tuberculosis
- " Bigatti Alberto.- Cl. Dermatosifilográfica
- " Briasco Flavio J.- Cl. Pediátrica y Pueric.
- " Calzetta Raúl V.- Semiología y Cl. Proped.
- " Carri Enrique L.- Parasitología
- " Cartelli Natalio.- Cl. Genitourológica
- " Castedo César.- Clínica Neurológica
- " Castillo Odena Isidro.- Ortopedia y Taumatolog.
- " Ciafardo Roberto.- Cl. Psiquiátrica
- " Conti Alcides L.- Cl. Dermatosifilográfica
- " Correa Bustos Horacio.- Cl. Oftalmológica
- " Curcio Francisco I.- Cl. Neurológica
- " Chescotta Néstor A.- Anatomía Descriptiva
- " Dal Lago Héctor .- Ortopedia y Taumatología
- " De Lena Rogelio E.A.- Higiene y M. Social
- " Dragonatti Arturo R.- Higiene y M. Social
- " Dussaut Alejandro.- Medicina Operatoria
- " Echave Dionisio.- Química Biológica
- " Fernández Audicio Julio César.- Cl. Ginecológ.

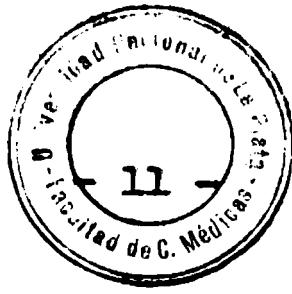




- Dr. Fuertes Federico .- Cl.de E.Infec. y P. T.
- " García Olivera Miguel Ángel.- Medicina Legal
- " Garibotto Román C.- Patología Médica
- " Giglio Irman C.de.- Cl. Oftalmológica
- " Giroto Rodolfo.- Cl. Genitourológica
- " Gotusso Guillermo O.- Cl. Neurológica
- " Guixa Héctor Lucio.- Cl. Ginecológica
- " Ingratta Ricardo N.- Cl. Obstétrica
- " Lascano Eduardo Florencio.- Anatomía y F. Pa  
tológicas.
- " Logascio Juan.- Patología Médica
- " Lozano Federico S.- Cl. Médica
- " Manguel Mauricio.- Cl. Médica
- " Marini Luis C.- Microbiología
- " Martínez Joaquín D.D.- Semiología y Cl. Propéd.
- " Matusevich José.- Cl. Otorrinolaringológica
- " Meilij Elías .- Pat. yCl.de la Tuberculosis
- " Michelini Raúl T.- Cl. Quirúrgica Cátedra IIa
- " Morano Brandi José Francisco.- Cl. Pediátrica  
y Puericultura
- " Moreda Julio M.- Radiología y Fisioterapia
- " Nacif Victorio.- Radiología y Fisioterapia
- " Naveiro Rodolfo.- Patología Quirúrgica
- " Negrete Daniel Hugo.- Pat.y Cl.de la Tuberc.
- " Pereira Roberto F.- Cl. Oftalmológica

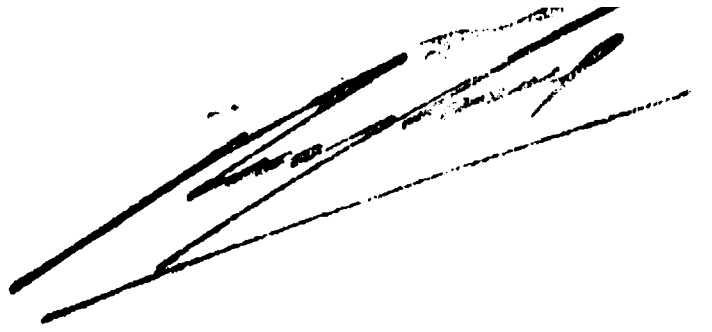


- Dr. Prieto Díaz Herberto.- Embriología e Ha Normal
- " Penin Raúl Pedro.- Clínica Quirúrgica
- " Prini Abel.- Cl. Otorrinolaringológica
- " Polizza Amleto.- Medicina Operatoria
- " Ruera Juan. - Patología Médica
- " Sánchez Héctor J.- Patología Quirúrgica
- " Taylor Gorostiaga Diego J.J.- Cl. Obstétrica
- " Trinca Saúl T.- Cl. Quirúrgica Cat. IIa.
- " Torres Manuel María del C.- Cl. Obstétrica
- " Tropeano Antonio.- Microbiología
- " Tolosa Emilio.- Cl. Otorrinolaringológica
- " Vanni Edmundo O.F.U.- Semiología y Cl. Proped.
- " Vázquez Pedro C.- Patología Médica
- " Votta Enrique A.- Patología Quirúrgica
- " Tau Ramón .- Semiología y Cl. Propedéutica
- " Zabudovich Salomón.- Cl. Médica
- " Zatti Herminio L.M.- Cl. de Enfermedades Infecciosas y P. T.-



A MIS PADRES Y HERMANAS

A LA MEMORIA DE MI TIA ELENA I. BODEN



A MIS MAESTROS

Prof. Dr. Rodolfo Rossi

Prof. Dr. Federico E. Christmann

Prof. Dr. Federico S. Lozano

-----



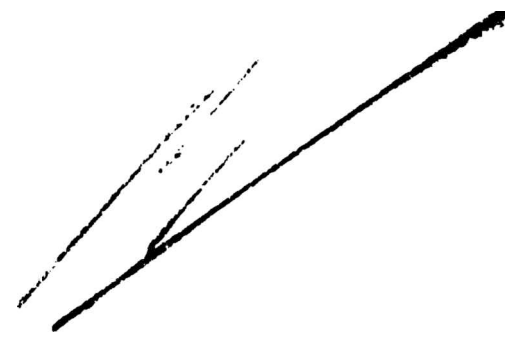
## CONSIDERACIONES GENERALES

Los magníficos trabajos de Minot y Murphy (1926 y 1927), basados en antiguas experiencias de Whipple, sobre la terapéutica hepática en la anemia perniciosa; y los de Castle y colaboradores (1929, 1930, 1931, 1936) sobre la existencia y mecanismo de formación de un factor hepático antianémico, el llamado factor de maduración eritroblástica (F.M.E), dieron lugar a numerosas investigaciones de los más caracterizados estudiosos de todo el mundo, tratando de explicar la etiopatogenia y hallar la terapéutica adecuada a las numerosas entidades que por su cuadro hemático y clínico semejaban la anemia perniciosa de Biermer.

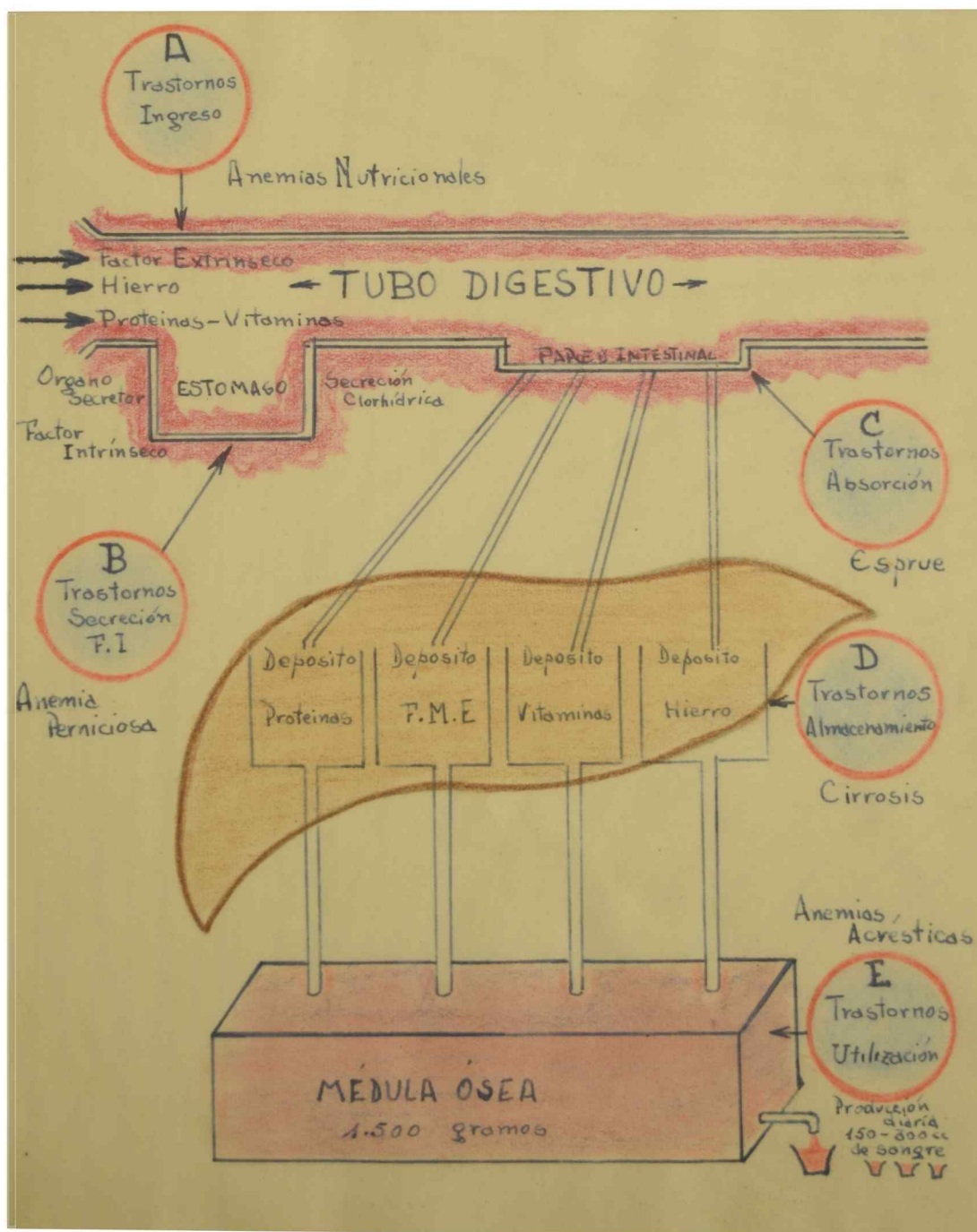
Los citados estudios de Castle y colaboradores enseñaron que el factor de maduración eritroblástica (F.M.E), resulta de la acción coordinada de dos sustancias en el tubo digestivo; una procedente de ciertos alimentos (carne de vacuno, huevos, hígado, riñón, cerebro, levadura de cerveza, extracto de malta, germen de trigo, cascarilla de arroz, etc.) llamada factor extrínse



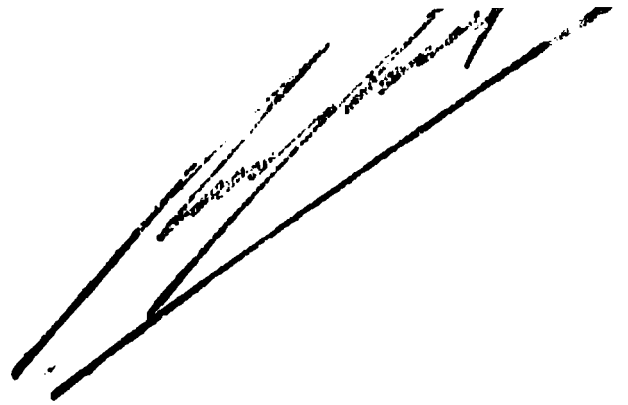
co (homógeno); y la otra segregada por la mucosa gastroduodenal (según algunos investigadores también por el ileon) llamada factor intrínseco (hemogénasa). Así formado el F.M.E. es absorbido por la mucosa intestinal para almacenarse en el riñón, cerebro, placenta y particularmente en el hígado desde donde es distribuido a la médula ósea por vía hemática actuando en la maduración normal de los proeritroblastos. Ahora bien, la alteración de cualquiera de las etapas de este ciclo lleva a la producción de una anemia macrocítica hipercrómica. Así es como la falta de factor intrínseco determina la anemia perniciosa; la carencia en la dieta de factor extrínseco "llevaría" a la producción de la anemia macrocítica nutricional (el mismo cuadro puede presentarse por intervenciones quirúrgicas del tracto gastrointestinal: gastrectomía o gastroenterostomía); la falta de absorción del F.M.E da origen al esprue o a síndromes espruiformes (en casos de obstrucción linfática por tuberculosis, linfogranuloma o linfosarcoma; resección de intestino delgado, fístula gástrica; enfermedad de Basedow, enfermedad de Addison, etc.); el trastorno de almacenamiento



del principio antianémico en el hígado como ocurriría en algunos casos comunicados (Rohr, Stahel) de cirrosis hepática; la destrucción o el consumo excesivo del F.M.E como se observa en el embarazo o en la anemia botriocéfálica; y finalmente la falta de utilización del principio antianémico almacenado en el hígado como sucede en la anemia acrés-tica de Israël y Wilkinson.



Esquema de Roh Carballo, modificado.

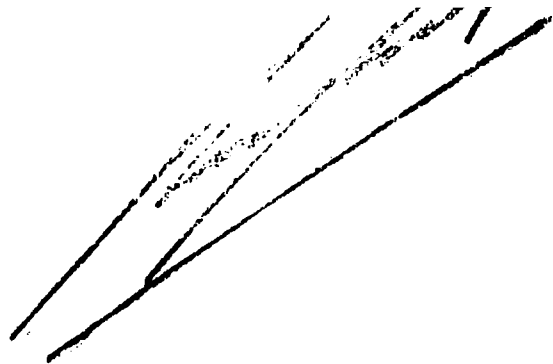


### ETIOLOGIA:

El conocimiento de la anemia nutricional por alimentación carenciada no es nuevo. Ya en 1651 un autor anónimo escribió "La clorosis es encontrada principalmente en jóvenes vírgenes quienes.... tontamente se alimentan de hojarasca". Actualmente sabemos que <sup>el</sup> síndrome carencial que se exterioriza en la sangre por anemia, obedece a una deficiencia alimenticia global o bien a un tipo uniforme de alimentación que sin eliminar totalmente numerosos elementos de la dieta, reduce su aporte en un grado tal que acentúa aparatosamente el cuadro clínico característico de la catencia de un determinado elemento. Así por ejemplo, la anemia macrocítica nutricional se observa especialmente en vegetarianos, en los que la ingesta de proteínas animales está casi completamente excluida de su dieta.

La anemia macrocítica nutricional fué descrita por primera vez por Lucy Wills en Bombay, , habiéndose encontrado posteriormente numerosos casos en América, Alemania, Francia y otros países. En su forma endémica es enfermedad de zonas tropicales y subtropicales. Giglioli ha comunicá-





do casos en la Guinea Británica; Trowell en el este y oeste de Africa; Rodríguez Molina ha descrito casos en Puerto Rico; Fairley y colaboradores comunicaron casos en Macedonia. En nuestro país Botto y De Ruggiero comunicaron un caso que podría incluirse en este grupo de anemias.

La anemia macrocítica nutricional endémica ocurre en poblaciones mal alimentadas y de hábitos vegetarianos. Por las múltiples privaciones sufridas han sido vistos numerosos casos en Europa luego de la última gran guerra. El advenimiento de una enfermedad intercurrente en un sujeto que ha recibido por largo tiempo la cantidad exacta de un factor nutritivo, lo lleva a una zona de deficiencia parcial, como ocurre, por ejemplo, en algunos vegetarianos en los que se instala el paludismo, la sífilis u otras enfermedades.

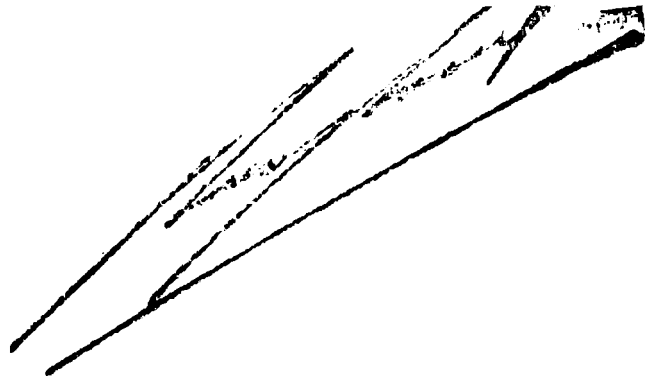
Desde el conocimiento del factor ~~extrínseco~~ de Castle se ha atribuido a la carencia o deficiencia de este factor la causa de la anemia macrocítica hiperocrómica nutricional; hecho demostrado entre otros por Moore, Vilter, Minnich, y Spies en 1944 que efectuaron el trabajo experimental más importante sobre éste problema en seres humanos,



demostrando que la carencia del factor extrínseco era capaz de provocar una anemia macrocítica hipercrómica leucopénica con médula ósea megaloblástica.

No obstante, posteriores trabajos de Wills, Clutterbuck y Evans (1937) y de Fairley, Bromfield Foy y Kondi (1938) señalan la existencia de una sustancia distinta del factor extrínseco, que Castle llama "factor Wills", el cual, aunque no identificado todavía, se encontraría en el hígado, hígado proteolizado, ciertos extractos hepáticos y en la levadura autolizada ("marmita") y cuya falta determinaría la anemia macrocítica nutricional. Esta idea estaría abonada por el hecho de que las preparaciones purificadas de hígado son inactivas en la anemia macrocítica nutricional; hecho corroborado por experiencias efectuadas en animales por Wills y colaboradores (1937).

Parece que el "factor Wills" sería un activador o co-enzima en un sistema enzimático en el que el principio antianémico del hígado juega una parte más importante. Observaciones efectuadas por Watson y Castle parecen indicar que dicho factor no es identificable con varios componentes puros del complejo B ni con sustancias nutricional



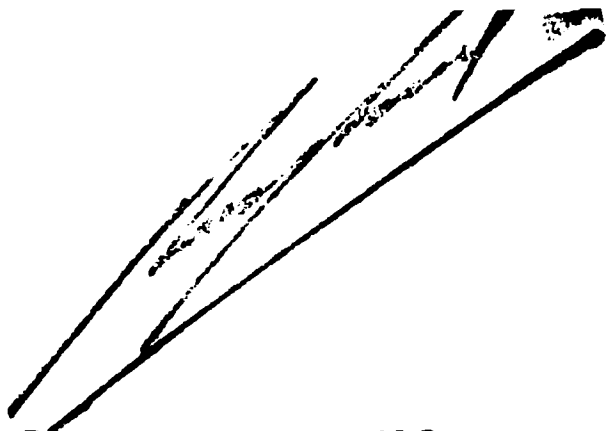
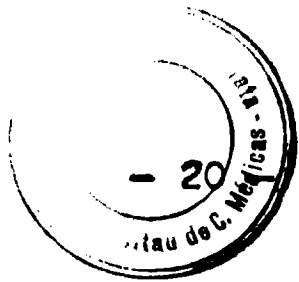
les accesorias, incluyendo la biotina, el factor L. casei y el piridoxal.

Siendo la diarrea y las menorragias o metrorragias síntomas frecuentes en este tipo de anemia, se admite que existe también deficiencia de complejo vitamínico B, en especial de riboflavina (vit. B<sub>2</sub>)

#### ANATOMIA PATOLOGICA:

En los muy pocos casos en los que fué posible hacer la necropsia de estos enfermos, se ha encontrado una extraordinaria disminución y aún ausencia total de la grasa de todos los órganos asociada a una acentuada palidez de los mismos. Es característica la reducción del tamaño y peso de los órganos, en modo especial del hígado y del corazón, a lo que Fairley asigna algún valor. Es interesante consignar que en el esprue se observa lo mismo, contrariamente a lo que puede constatarse en la anemia perniciosa en la cual los órganos pesan y a veces aumentan de tamaño.

En lo que se refiere al estudio del t<sup>o</sup>acto gastrointestinal, Magnus en experiencias efectuadas en monos, ha encontrado mucha gástrica normal en aquellos monos afectados de anemia macroc<sup>i</sup>



tica nutricional experimental, como presumiblemente ocurre en los casos humanos. La existencia de ácido clorhídrico libre en cantidades mas o menos normales, hace pensar que la mucosa está indemne. No obstante, en algunos casos ha sido descrita una atrofia gástrica en placas o areas, semejante a la observada en la anemia perniciosa por Magnus (1938) y Meulengracht (1939) . Mamou y Attal, en un caso publicado, señalan la existencia de atrofia difusa de la mucosa gástrica observada gastroscópicamente.

Mackie y Fairley en material fijado inmediatamente después de la muerte no han observado en el intestino delgado mas que leve congestión de los bordes de las válvulas de Kerkring, admitiendo que los cambios observados en el intestino son de órden funcional. En un caso de Wills observó ulceraciones no específicas en intestino grueso.

En lo que a lesiones nerviosas se refiere, nunca se observa la degeneración subaguda combinada de la médula, característica de la anemia perniciosa. Por deficiencia del complejo vitamínico B puede observarse neuritis periférica, que se exterioriza por hormigueos y calambres



en los pies y músculos de la pantorrilla.

CUADRO CLINICO:

La enfermedad se presenta en sujetos cuya edad oscila entre los 35 y 70 años según Spies y colaboradores; 20 a 35 años según Kemp. Según Wills la edad del paciente varía desde menos de 13-19 años hasta edad avanzada. Giglioli comunicó 6 casos por debajo de los 12 años de edad, siendo el menor de 11 meses. Fouts y Garber comunicaron en 1942 un caso en una niña de 4 meses de edad debida a la dieta deficiente tomada por la madre durante el período de gestación (por equivocación no había ingerido carne en ese período) lo que determinó una deficiente provisión de principios antianémicos al feto, de tal modo que una ligera infección del tracto respiratorio superior desencadenó la anemia.

Como vemos ataca a adultos y niños, hombres y mujeres; pero como dijimos anteriormente se observa con particular frecuencia en mujeres embarazadas.

Generalmente los enfermos consultan al médico por ardor, dolor o sensación de quemadura en la lengua y boca; por fatiga ante los más mínimos



trabajos; por ardor o sensación de hormigueos en la planta de los pies y calambres en los músculos de las pantorrillas.

Otros síntomas que llaman la atención de estos pacientes son la hinchazón de los tobillos y alteraciones groseras en la piel de la parte superior del tórax o del cuello, cara, miembros, etc. Cuando se asocia una osteopatía carencial, como en el caso de Mamou y Attal, los enfermos se quejan de dolores óseos difusos.

A los síntomas señalados, y que por llamar la atención del paciente, aún del más desaprensivo, lo llevan a la consulta; la anamnesis nos indica que ha tenido con anterioridad, que a veces se remonta a varios años, períodos de debilidad, mareos, palidez, astenia acentuada y progresiva. Casi siempre acusan diarrea, variable en severidad de un caso a otro; pérdida absoluta de apetito y en algunos casos aversión para la ingesta de alimentos; pérdida grande de peso.

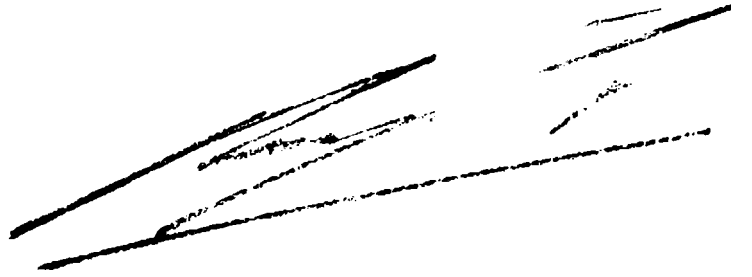
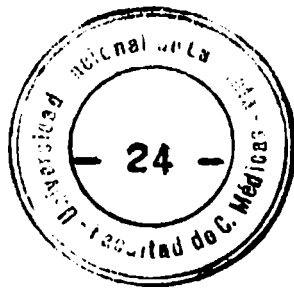
Wills señala considerablemente interés a la ocurrencia de la diarrea, habiendo observado el mismo síntoma en experiencias con animales. La diarrea ha sido observada en algunos casos por



Giglioli (1934) pero Napier (1941) destaca la significativa correlación entre diarrea y anemia macrocítica. Las deposiciones son líquidas, acusas, indoloras. La diarrea estaría asociada a falta de riboflavina, habiendose observado tanto en los casos humanos como en las experiencias en monos, que mejora inmediatamente con el tratamiento de la anemia. Debe destacarse que no obstante ser la diarrea un síntoma que contribuye al diagnóstico, no es constante.

Pero lo más importante es la anamnesis de alimentación, en la que el enfermo nos revela encontrarse desde mucho tiempo atrás (5, 10 o más años) con un régimen alimenticio completamente carenciado, cuantitativa y cualitativamente, particularmente en lo que se refiere a proteínas animales; o bien exclusivamente vegetariano.

A la inspección, éstos enfermos se nos presentan con acentuada palidez, marcado adelgazamiento, en ocasiones discreta disnea. La piel, como se ha dicho anteriormente suele presentar alteraciones a nivel del cuello, la cara, la parte superior del tórax, hombros, miembros inferiores, etc. caracterizadas por discreta eritrodermia en

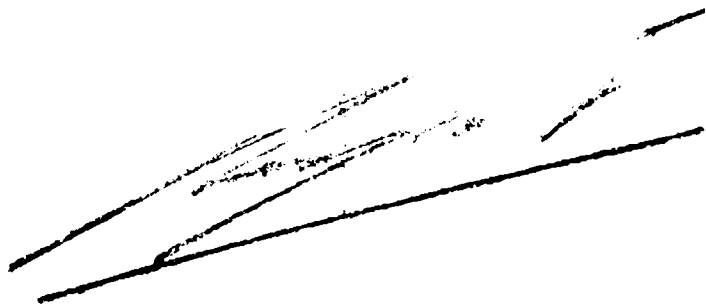
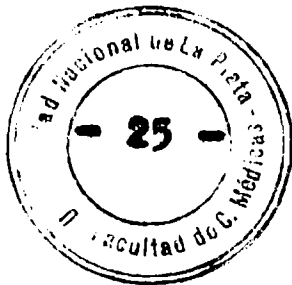


placas o difusa, superficial, escamosa, seca o con vesículas cuando observamos al enfermo en un estadio precoz, ya que en el transcurso de la enfermedad las placas pierden su carácter evanescente, se vuelven confluentes y la vesiculación tiende a desaparecer; la piel se torna edematosa y ligeramente engrosada, seca, hiperpigmentada y descamante. Stryker y Halbeisen (1945) aconsejan que cuando se encuentran dermatosis con las características expuestas, no hallándose la causa etiológica se efectúe un examen hemático buscando anemia macrocítica. Lógicamente, casi siempre cuando se presenta esta dermatosis deficitaria ya hay signos clínicos que orientan el diagnóstico.

El celular subcutáneo se encuentra muy disminuido y en numerosos casos es dable observar edemas maleolares y de piernas que suelen ser dolorosos. El edema estaría asociado con la reducción de la seroalbúmina, lo cual disminuye enormemente la presión oncótica, y con la disminución de tiamina, ácido ascorbico y citrina, aumentando así la permeabilidad capilar.

• Cuando se hace presente la osteopatía carencial, los enfermos <sup>R</sup>experimentan subjetivamente do-





lores óseos difusos, encontrándose objetivamente en el exámen radiográfico del esqueleto osteoporosis generalizada, habiéndose señalado en algún caso un predominio evidente a nivel de la columna vertebral, la pelvis y los miembros inferiores (Fischgold, citado por Mamou).

Suele observarse alopecia difusa, cabello seco y quebradizo. Las conjuntivas se hallan marcadamente pálidas. Al exámen de la boca, la lengua puede mostrar cambios pero según Wills pueden no presentarse y no son específicos ya que también se encuentran en la anemia perniciosa, en el esprue y a veces en las anemias hipocrómicas. En los casos en que aparecen alteraciones en la lengua, ésta se presenta lisa, depapilada, y con acentuado enrojecimiento, particularmente en la punta y los bordes. Es habitual que haya escozor o sensación dolorosa en la lengua. El resto de la mucosa bucal se presenta pálido.

El exámen del aparato respiratorio, a menos que haya otra afección respiratoria asociada, solamente presenta respiración superficial y acelerada que se torna en verdadera disnea al realizar algún esfuerzo físico.

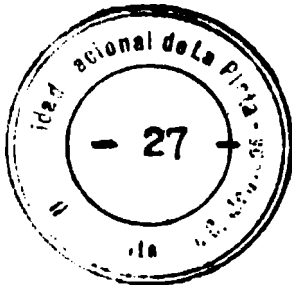


El aparato circulatorio puede exteriorizar, según el grado de anemia: a nivel del  cuello, latido de los vasos visible claramente; pulso  general mente pequeño y en algunos, casos, no siempre, taquifigmico. La tensión arterial suele ser normal, o bien, baja. La auscultación del corazón puede registrar en algunos casos, a nivel de todos los  fo cos, un soplo  aístólico que se acentúa en los focos aortico y pulmonar. Se trata de un soplo  fun cional, soplo anémico, presente en cualquier tipo de anemia cuando es de cierta magnitud.

El exámen del abdomen solo nos revela la emaciación sufrida por el paciente.

A la flacidez de las paredes abdominales, se asocia generalmente la posibilidad de palpar el hígado descendido, lo mismo que los riñones, especialmente el derecho, debido al intenso adelgazamiento de estos enfermos.

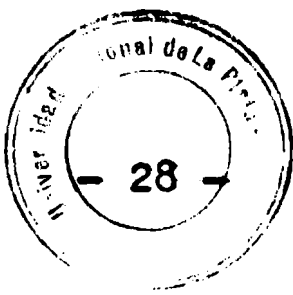
A nivel del aparato genital femenino suéle observarse menorragia o metrorragia. Biskind M. S., Biskind G. R. y Biskind L.H, Atribuyen estos trastornos a la deficiencia en la ingesta de complejo vitamínico B, cuyos factores favorecen la inactivación de estrógenos por el hígado. Las



experiencias efectuadas en animales por éstos autores, indican que la deficiencia del complejo B, altera el equilibrio estrógenos-andrógenos. La administración de complejo B reduce el estrógeno corporal restableciendo el equilibrio en un nivel fisiológico. En cuanto al examen neurológico, no se observa ningún trastorno de motilidad, reflejos ni sensibilidad (Han sido observados síntomas neurológicos en los prisioneros de guerra, pero no dependiente de esta enfermedad).

#### CUADRO HEMATICO.-

La cifra de eritrocitos varía de un paso a otro, oscilando entre 1.000.000 y 3.000.000 de glóbulos rojos. También disminuye el volumen globular, aumentando el volumen corpuscular medio (de 83 micrones cúbicos que es lo normal se va a 90 micrones cúbicos y aún a 123 micrones cúbicos en algunas observaciones), es decir que se trata de una anemia macrocítica. En los extendidos se observan eritrocitos de distinto tamaño y forma (anisocitosis y poiquilocitosis) con marcada macrocitosis y policromatofilia. La cantidad de hemoglobina también disminuye (de 15.50 grs. en 100 ml. se reduce a la mitad o aún menos), aumentando



la hemoglobina corpuscular con lo que también aumenta el índice colorimétrico, llegando el valor globular a cifras que oscilan entre 1.02 y 1.20.

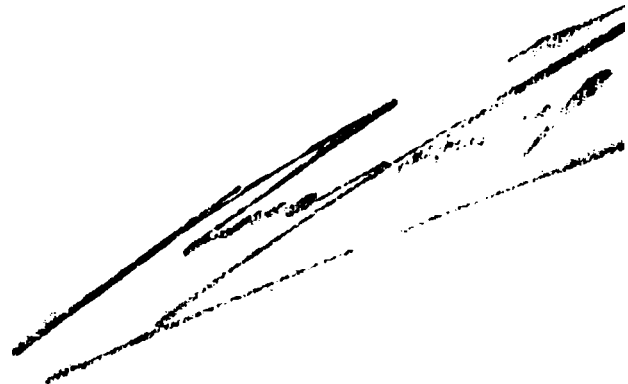
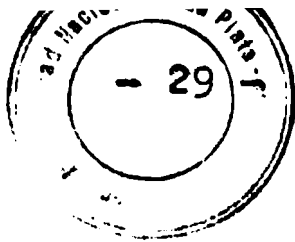
En cuanto a la serie blanca, generalmente hay leucopenia de alrededor de 4.000 a 5.500 blancos, con neutropenia de 40 a 60 %. También puede hallarse disminución de los eosinófilos y de los monocitos y aumento relativo de los linfocitos.

Las plaquetas se hallan disminuidas.

Hasta aquí el cuadro hemático no se diferencia en nada de lo observado en la anemia perniciosa. Según Wills y numerosos autores, el médulograma revela también en la anemia macrocítica nutricional la existencia de megaloblastos.

Jean Bernard y algunos otros investigadores niegan la existencia de megaloblastosis medular, admitiendo sólo una moderada normoblastosis. En nuestro caso se observaba solamente marcada actividad eritropoyética de tipo macronormoblástica.

Pero hay un hecho que es digno de ser destacado. En la anemia macrocítica nutricional no existe la subictericia, observable en la anemia perniciosa; en aquella la cifra de bilirrubina indirecta es normal (siempre que no se complique



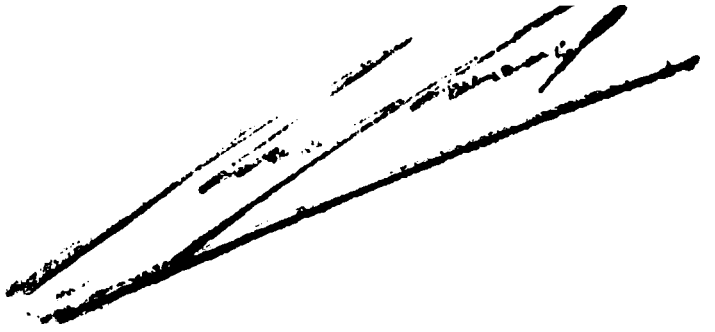
con otra afección, paludismo por ejemplo) contra-  
riamente a lo que pasa en la anemia perniciosa en  
la cual la cifra de bilirrubina indirecta esta au-  
mentada dando al suero sanguineo una coloración  
amarillenta característica. Este detalle es seña-  
lado por Wills como uno de los sellos diferencia-  
les más importantes entre la anemia macrocítica  
nutricional y la anemia pernicioso. Por otra parte  
hemos observado la frecuencia con que se asocia la  
megaloblastosis al aumento de la bilirrubina indí-  
recta, por lo que pensamos que puede haber alguna  
relación entre estos dos hechos. El Dr. J.A.Pinto,  
Jefe del Laboratorio de la Ira. Cátedra de líni-  
ca Médica, cree que esta célula patológica, el me-  
galoblasto, al ser puesto en circulación es inme-  
diatamente destruido por el sistema reticuloendo-  
telial, tal como sucede con los eritrocitos anor-  
males circulantes en la anemia perniciosa (Best-  
Taylor), dando lugar al aumento de la bilirrubina  
indirecta. Lucy Wills no explica el aumento de la  
bilirrubinemia, atribuyéndola a la presencia de  
"algún factor hemolítico" presente en la anemia  
perniciosa y ausente en la anemia macrocítica  
nutricional no complicada y en el esprue. La au-





(Soulrier).

Pero más útil, quizá, que investigar la acidez clorhídrica, sea buscar la existencia del factor intrínseco de Castle en el jugo gástrico, cuya presencia descarta la anemia perniciosa. Para hacerlo existen varios procedimientos. Uno es el que sirvió a Castle para enunciar su teoría sobre la formación del factor de maduración eritroblástica: se extrae jugo gástrico del enfermo en cuestión y se lo hace actuar sobre un trozo de músculo de vaca en la incubadora; el producto resultante se lo administra a un enfermo que padezca anemia perniciosa confirmada. Si en éste aparece crisis reticulocitaria quiere decir que el producto administrado tiene el factor de maduración eritroblástica, formado por la acción del factor intrínseco presente en el jugo gástrico del enfermo objeto de la investigación y el extrínseco presente en el músculo de vaca. Si no hay respuesta reticulocitaria, ese jugo gástrico no tiene factor intrínseco. Otro procedimiento es el ideado por Singer: previa determinación de la reticulocitosis en una o mejor en dos ratas blancas, se les inyecta intraperitoneal 5 cc. de jugo gástrico, previamente neutralizado, del enfermo (media hora antes de la extrac-



ción del jugo gástrico se inyecta al paciente medio miligramo de histamina parenteral). A los 4 ó 5 días se vuelve a contar el número de reticulocitos en las ratas, repitiéndose el recuento a los 8 ó 10 días. Si en el jugo gástrico inyectado hay factor intrínseco, el número de reticulocitos aumenta considerablemente en las ratas. Esta última prueba es objetada por algunos autores. De cualquier manera, la investigación es de suma importancia ya que descarta la anemia perniciosa si se encuentra el factor intrínseco, lo que constituye una gran ayuda en el diagnóstico, pues la mayoría de estos enfermos son rotulados como Biermerianos.

Otro examen que puede prestar alguna utilidad es el gastroscópico, cuyos resultados ya han sido descritos al considerar la anatomía patológica de la afección que estudiamos.

El metabolismo basal suele ser bajo en estos enfermos, lo cual sería un mecanismo de seguridad: la elevación del estrogeno corporal debido a la falla de inactivación hepática deprime la hipófisis con disminución consecutiva del principio tirotrópico. (Biskind).

El examen de las materias fecales muestra ba



jo contenido graso con proporción normal de grasa desdoblada y no desdoblada.

DIAGNOSTICO POSITIVO.-

En nuestro medio, no siendo esta afección endémica, su diagnóstico presenta algunas dificultades, y como manifestamos antes, a estos enfermos se les suele diagnosticar anémia perniciosa.

Para el diagnóstico tendremos en cuenta:

a) Un síndrome carencial, exteriorizado por la anamnesis de alimentación: alimentación cuantitativa y cualitativamente deficitaria, especialmente en lo que se refiere a la ingesta de proteínas animales, durante un periodo largo. Considerable adelgazamiento; trastornos tróficos de la piel; edemas en miembros inferiores; ardor o dolor en la lengua; diarrea acuosa indolora.

b) Un síndrome anémico, que se pone de manifiesto en la palidez de la piel y mucosas; los síntomas cardiovasculares y respiratorios observables en toda anemia; el cuadro hemático objetivando definitivamente una anemia macrocítica hiper crónica leucopenica y trombopenica, con médula ósea macronormoblástica, como afirman unos, e megaloblástica, como quieren otros.

Estos dos síndromes se completan con la falta de alteraciones por parte del sistema nervioso; cifra normal de bilirrubina indirecta en sangre; presencia de factor intrínseco en el jugo gástrico y rápida respuesta a los distintos tratamientos que más adelante se describirán.

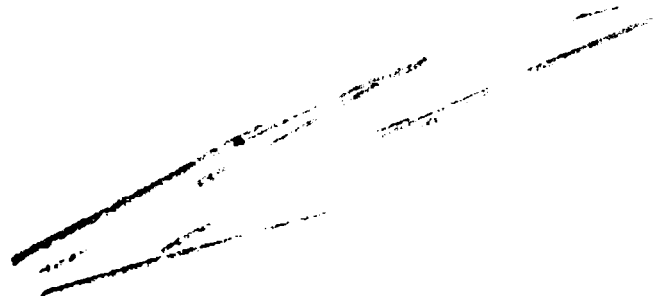
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.-

Hemos dicho reiteradamente que estos enfermos son rotulados casi siempre como biermerianos. Analizando un poco la anemia perniciosa veremos que no sólo por su etiología es diferenciable de la anemia macrocítica nutricional. La anemia perniciosa, cuyo cuadro hemático es semejante al de la anemia que estudiamos, sería patrimonio de los descendientes de Europeos, especialmente de razas nórdicas; los enfermos son pálidos pero con un tinte subicterico, como que tienen aumentada la cifra de bilirrubina indirecta; presenta lesiones neurológicas traducidas por parestesias, alteraciones de la sensibilidad profunda, de la taxia, etc, constituyendo el síndrome neuroanémico de Lichten. La ausencia de ácido clorhídrico y de factor intrínseco de Castle en el jugo gástrico es constante. En suma, el síndrome carencial, la tasa



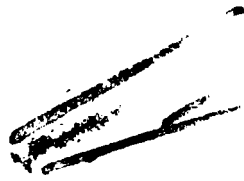
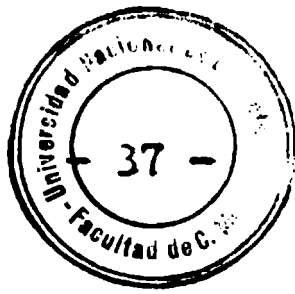
normal de bilirrubina, la presencia de factor intrínseco, la ausencia del síndrome neuroanémico en la anemia macrocítica nutricional descarta absolutamente que pueda tratarse de una anemia perniciosa. Si se tiene en cuenta que la existencia de anemia perniciosa en un paciente, exige tratamiento ininterrumpido durante el resto de su vida, se comprenderá que por el pronóstico tan distinto es fundamental el diagnóstico diferencial con esta afección.

El esprue es una enfermedad que se parece en mucho a la que es motivo de nuestro estudio. El esprue tropical, como su nombre lo indica, se observa principalmente en los trópicos. Se trata de sujetos emaciados, con acentuada distensión abdominal y a menudo peristaltismo visible; piel seca color amarillento sucio; edemas de piernas. Pero los síntomas característicos son la glosodinea y la diarrea de gran volúmen; con deposiciones de un olor intenso, blandas, color claro (por falta de transformación del estercobilinógeno), conteniendo gran cantidad de grasas (muchos ácidos grasos, jabones y grasas neutras) y observándose al exámen microscópico fibras musculares digerida



das. El cuadro hemático es semejante al de la anemia macrocítica nutricional. Según Wills, es igual. La médula osea es normoblástica, habiéndose observado alguna vez megaloblastos. Se han descrito ca sos con hipoclorhidria gástrica luego de la inyec ción de histamina y otros con anaclorhidria histamino-resistente. Existe un empobrecimiento en calcio, ya que una parte del calcio ingerido no es liberado por existir hipoclorhidria, y de lo que se libera, parte se combina con los ácidos grasos formando jabones cálcicos que se eliminan con las heces. Esto trae aparejada una osteoporosis generalizada y accidentes de tetania. Se desconoce la etiología de esta enfermedad; siendo la patogenia un trastorno en la absorción intestinal de los elementos esenciales de la nutrición, determinando el cuadro descrito.

Ha sido observado un cuadro similar al esprue tropical en personas que nunca han vivido en los tropicos, el llamado esprue no tropical o nos tras. Como se comprende de lo dicho con respecto al esprue, el diagnóstico diferencial lo hace fun damentalmente el exámen macroscópico y microscópico de las materias fecales; siendo también útiles



en él ~~la~~ prueba de absorción de grasa y curva de lípidos en sangre (es plana en estos casos) y la prueba de tolerancia a la glucosa oral (también da una curva plana).

El carcinoma gástrico se presenta muy frecuentemente con anemia, que en ocasiones se halla en primer plano; y aunque casi siempre es microcítica e hipocrómica, se han observado numerosos casos de tipo macrocítico e hiperocrómico. Un examen radiológico del tubo digestivo revelará la causa etiológica de la anemia que podrá ser ratificada con la gastroscopia o la investigación de sangre oculta en materias fecales; ya que el cuadro clínico con astenia, adelgazamiento, anorexia con repugnancia por los alimentos, especialmente la carne, etc. en un sujeto cuya edad oscila entre los 40 a 70 años puede llevar al error diagnóstico.

También en personas afectas de tuberculosis pulmonar en actividad ha sido observada una anemia macrocítica hiperocrómica. Pilorge Mora, en un prolijo estudio efectuado en el Hospital Tornú sobre diez enfermas tuberculosas con lesiones pulmonares activas que presentaban anemia macrocítica hiperocrómica, atribuye a la falta de complejo vi-



taminico B la incidencia de la anemia ya que en los tuberculosos hay un mayor consumo de vitamina B a lo cual se asociaría aporte insuficiente de la misma en la alimentación y tal vez un transtorno de la absorción o utilización de las vitaminas.

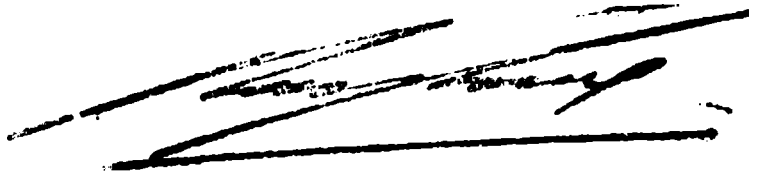
Señalamos esta incidencia de anemia macrocítica hiperocrómica en los tuberculosos pulmonares, ante la posibilidad que fuera la deficiencia del complejo B la que diera los síntomas que lleven el paciente a la consulta, y pudiéramos pensar que nos encontramos ante una anemia macrocítica nutricional. La baciloscopia ~~y~~ el estudio radiológico del aparato respiratorio, cuando la clínica no diera nada, nos hará el diagnóstico.

La anemia botriocéfálica se observa en países que se alimentan de pescados capaces de transmitir el *Diphilobothrium latum* (Rusia, Polonia, Norte de Alemania, Suiza, Norte de los Estados Unidos, Canadá, Japón, etc); presentándose con palidez acentuada, glositis, diarrea, parestesias, etc. El diagnóstico se hace por el examen microscópico de las materias fecales buscando los huevos del parásito. Como dijimos anteriormente, la anemia macrocítica nutricional puede atacar a su-



jetos de todas las edades, y hemos visto que se han dado casos en niños. De ahí la importancia, ante un caso infantil, de hacer el diagnóstico diferencial con la enfermedad celíaca de Gee-Herter-Heubner, que aparece entre 1 y 5 años de edad, con abundante diarrea incolora, rica en grasa bajo la forma de jabones y ácidos grasos, anorexia, fundición de la grasa subcutánea, particularmente en la región glútea, aumento extraordinario del abdomen al punto que se ha dicho que son niños "pegados al abdomen". Existe marcada hipocalcemia que determina osteoporosis generalizada, fracturas y manifestaciones de tetania. Existe una anemia microcítica hipocrómica (por falta de absorción del hierro), habiéndose observado casos con anemia macrocítica. El estudio radiológico del intestino revela dilatación y alargamiento de las asas intestinales, dándose como característico el signo de Dibenedetti (colon descendente en doble caño de fusil). Si se hace una prueba de hiperglucemia provocada administrando glucosa por vía oral la curva resulta aplanada por deficiente absorción de la glucosa.

De modo que un niño con anemia macrocítica



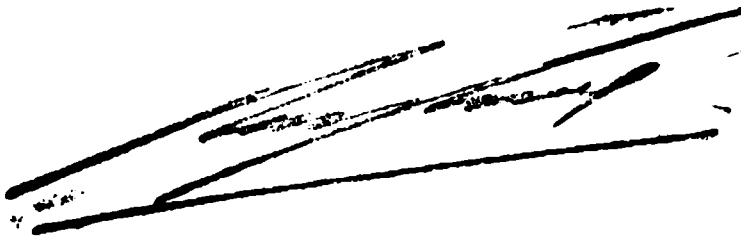
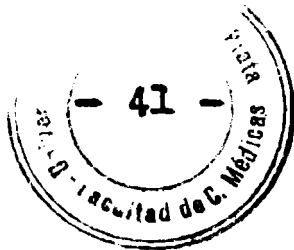
y con las características clínicas señaladas, deposiciones grasas en cantidad, curva aplanada de hiperglucemia provocada, etc, inclinarán nuestro diagnóstico hacia la enfermedad celíaca.

#### TRATAMIENTO.-

El tratamiento de estos enfermos buscará, no sólo eliminar los síntomas sino restablecer el normal estado nutritivo y asegurar al paciente las reservas para el regular funcionamiento de su organismo durante el resto de su vida.

Siendo la causa fundamental de todos los síntomas la dieta deficiente que ha estado tomando el enfermo, en la cual la mayor carencia en estos casos se inclina hacia los elementos que aseguran la normal formación del factor de maduración eritroblástica; ya que el sintoma piloto alrededor del que giran todos los demás es la anemia; el tratamiento consistirá en normalizar el régimen alimenticio del enfermo para porveer a ese organismo de los elementos que le falta para que se forme en cantidad suficiente ese factor antianémico. Es ya un hecho indiscutido que la normalización del cuadro hemático lleva a la desaparición de todos los síntomas, es decir a la curación del enfermo,



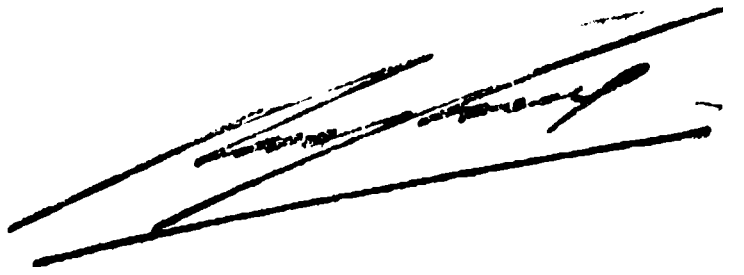


ya que se trata de una anemia reversible. Curado el enfermo y asegurada una alimentación adecuada en el futuro, la enfermedad no vuelve a presentarse.

Desde que se conoce esta afección muchas han sido las terapéuticas propuestas, ya que se ha tratado siempre de aislar el elemento que, se llame factor extrínseco de Castle o "factor Wills", está ausente en la alimentación que ha tomado el paciente.

Así se han empleado, y se emplean aún, los extractos de hígado crudo (ya que como lo señaló Wills los extractos de hígado purificado no tienen efecto alguno en esta enfermedad). El extracto de hígado crudo se administra a la dosis de 15 unidades antianémicas diarias por vía intramuscular durante una semana, continuando la administración hasta la normalización del cuadro hemático.

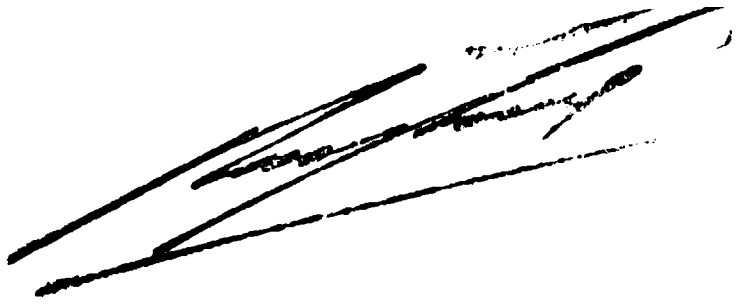
Puede emplearse también, y muchos son los casos comunicados de éxitos, la levadura de cerveza en cantidad de 40 a 60 gramos diarios, vía oral, constatándose aproximadamente a los siete días de iniciado el tratamiento, una manifiesta mejoría clínica concomitante con aumento notable



de los reticulocitos.

Con el descubrimiento del ácido pteroylglutamico (ácido folico) en el hígado, levadura, etc, y su síntesis por Angier y colaboradores (1945), comenzó a utilizarse con gran éxito este nuevo elemento terapéutico. Algunos autores manifiestan que tiene acción superior a la del extracto hepático. Davidson y Girdwood consideran que el ácido folico es el factor esencial en la hematopoyesis normoblástica. Das Gupta y Chatterjea comunicaron buenos resultados con ácido folico especialmente cuando la médula ósea era de tipo macronormoblástico. Spies y colaboradores lo han empleado en 32 casos comunicados, a la dosis de 10 miligramos diarios por vía oral, con rápida respuesta clínica y hematológica; otros autores emplean dosis de 20 miligramos diarios, aconsejándose también la dosis de 30 miligramos diarios. Pensamos que siendo el ácido folico una sustancia poco o nada tóxica, la dosis será indicada por la mayor o menor severidad del cuadro hemático y clínico.

En 1947, Jacobson aumentó mucho la actividad hematopoyética del ácido folico tratándolo con una enzima, la xantopterasa, en la incubadora;



pensando que por este procedimiento ha transformado el ácido fólico en factor extrínseco o en otro compuesto distinto de gran actividad hematopoyética.

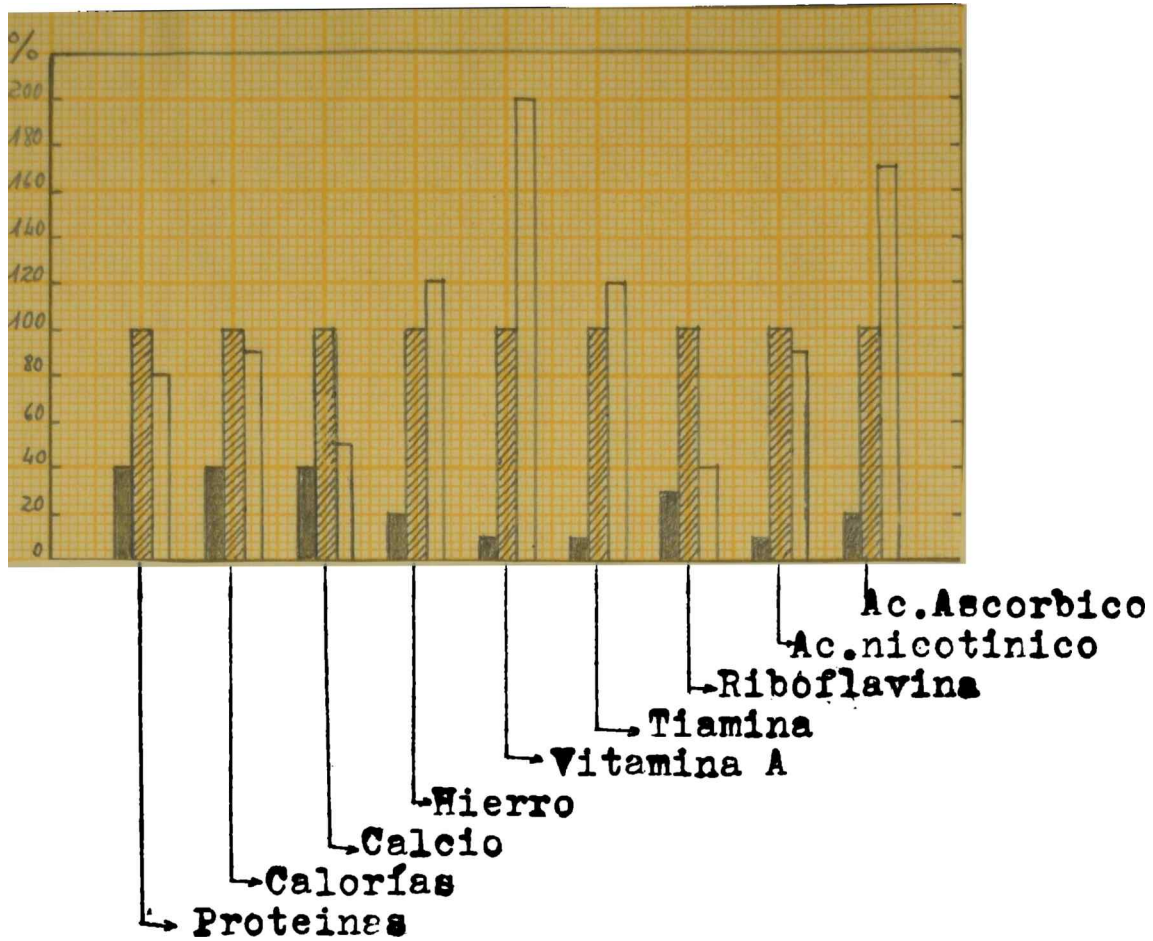
Recientemente Smith en Inglaterra y Rickes y colaboradores en E. U. de Norteamérica aislaron del hígado de vacuno una sustancia que llaman vitamina B<sub>12</sub> con potente actividad hematopoyética. Spies y colaboradores ya han comunicado dos casos de anemia macrocítica nutricional tratados con ella en una dosis no menor de 8 a 10 microgramos con excelente resultado. No habiéndose todavía encontrado la fórmula química de la vitamina B<sub>12</sub> con miras a su obtención sintética, no se han realizado otros estudios, ya que para obtener pocos miligramos es necesario tratar varias toneladas de hígado fresco.

El hígado crudo, la levadura de cerveza, el ácido fólico, la vitamina B<sub>12</sub>, etc. son sin duda eficaces, pero lo que domina el tratamiento y debe acompañar siempre a estos medicamentos, según <sup>nuestra</sup> modesta opinión, es el régimen alimenticio; es decir la administración al paciente de una dieta completa en la que van incluídos todos aquellos elem

mentos que el enfermo necesita y de los que se ha visto privado por tanto tiempo en su anterior régimen carenciado.

Es con este concepto que hemos tratado nuestra enferma, suministrándole sólo alimentación su ficiente y adecuada con el único agregado de vitaminas, habiendo obtenido la curación de la enferma.

Con tratamiento correctamente instituido, la curación, en los casos más favorable se afirma a los 20 días; y en los casos lerdos se observa a los 3 ó 4 meses. Esta variación en el período de curación de los enfermos es función de la desglo-bulización y del grado y prolongación de la carencia.



Nutrientes suministrados por dieta de pacientes con enfermedad deficitaria intensa comparadas con raciones recomendadas. Columnas con líneas: ración recomendada por el Comité de alimentación y nutrición del Consejo Nacional de Investigaciones (EE, UU); columnas negras: nutrientes en la dieta de los pacientes antes del tratamiento; columnas blancas: nutrientes en la dieta de los pacientes después del tratamiento.-

(Tomado de Spies, García López y otros. The Lancet. 14/II/48)



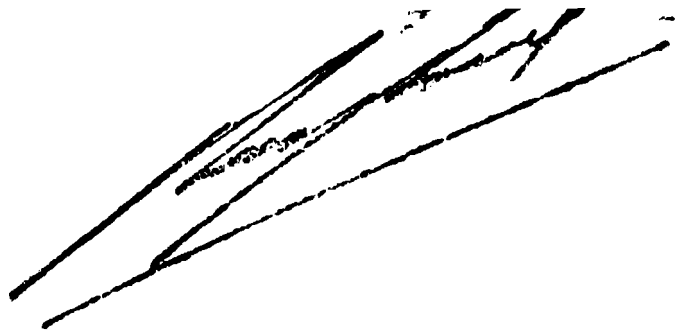
CASUÍSTICA.-

C. G de I. Argentina. 35 años. Casada, Historia clínica N° 5824.

Ingresó a la Sala I del Hospital Policlínico (Cátedra Ira. de Clínica Médica ) ocupando la cama 9, el 21/II/49.-

Antecedentes hereditarios y familiares: Padre vive, 59 años, padece afección hepática. Madre fallecida a los 31 años, quince días después de ser operada del hígado. Tiene tres hermanos. <sup>V<sup>do</sup></sup> de 28 años de edad padece trastornos gástricos. Casada a los 24 años con esposo sano. No tienen hijos por no desear tenerlos.

Antecedentes personales: Nacida a término. Locuela y deambulación en épocas normales. Sarampión y difteria en segunda infancia, sin complicaciones. Menarca a los 14 años. Menstruaciones regulares, muy dolorosas. Ciclo 5/30. Operada de hemorroides a los 26 años. Desde hace 15 años nota cabello seco y desde unos 8 años atrás comienza este a caerse, caída que se acentúa ultimamente. Desde hace 6 años, y solamente en los días muy fríos de invierno, la enferma tiene a veces dolor en la región lumbar izquierda con propagación hacia abajo



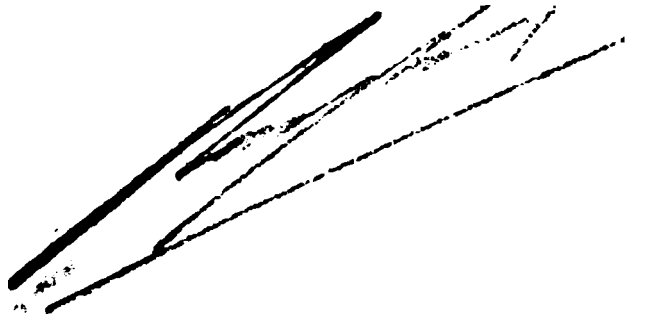
y adelante, acompañado de polaquiuria, con orinas claras y sin ardor. Hace unos 10 años comienza a padecer trastornos digestivos consecutivos a la ingesta de fritos, grasas, salsas, huevos, y leche. Estos trastornos consistían en digestiones lentas y pesadas, acidez y ardor epigástrico, náuseas, vómitos y dolor discreto a nivel del hipocondrio derecho. A esto se agrega dolor intestinal, cólicos y deposiciones diarreicas ( que se presentaban en ocasión de transgresiones alimenticias especialmente) en número de 8 a 10, apareciendo moco en las últimas, sin sangre. Las deposiciones se producían lejos de las ingestas. En los últimos 4 años aparecen eructos ácidos y el dolor se propaga también hacia hipocondrio izquierdo. Consulta a un facultativo que le diagnostica afección hepática, indicándole régimen dietético y medicamentoso, con lo que desaparecen las diarreas, persistiendo el dolor, la acidez y las náuseas, lo mismo que las digestiones lentas. La ingesta de leche, aún en poca cantidad le producía deposiciones diarreicas, por lo que consulta nuevamente médico, que le prescribe "Enterobioformo" y "Carobinase" sin haber si había parási-



tos. Ha adelgazado unos 8 kilos en 8 meses aproximadamente. En los meses de diciembre y enero ppdo, la menstruación persistió 15 días, abundante cantidad, con muchos coagulos. En esa oportunidad la enferma se sintió más debil, pálida y con mareos. Su padecimiento digestivo de unos 10 años y sus molestias se presentaron diariamente casi sin excepción. No ha tenido períodos de calma. Se **habe** constar que en sus 10 años de enfermedad no ha sido tratada con inyectables,

Anamnesis de alimentación: a raíz de sus padecimientos digestivos observa régimen alimenticio; desayuno: café o mate cocido con muy poca leche, un trocito de pan, 1 ó galletas con poco dulce; almuerzo: sopa de verduras, un pequeño bife asado, verduras (lechuga, zapallitos, chauchas, remolacha) y una fruta; merienda: igual que desayuno; comida: un plato de sopa de verduras con pan. No come fritos, grasas, picantes, salsas, guisos, huevo, chocolate, repollo, coliflor, brócolis y ultimamente tampoco leche porque le producen molestias. El mate con bombilla le producía molestias. Hábitos: Alimentación según régimen. No bebe alcohol. No fuma. Catarsis normal. Diuresis y micción

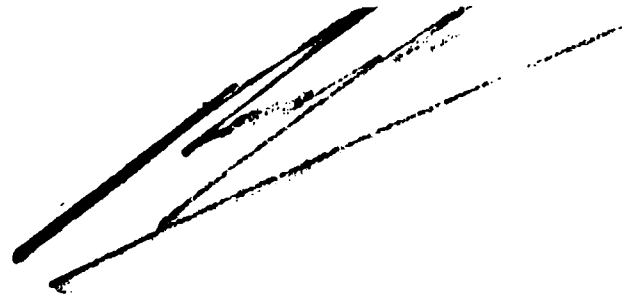




normal. Nació y vivió siempre en la provincia de Buenos Aires. Ha trabajado de modista.

Enfermedad Actual: Con motivo de la restricción <sup>dietética</sup> va la que la enferma se sometiera voluntariamente con el objeto de combatir sus dolores, desde hace diez años aproximadamente, comenzó a resentirse su estado general apareciendo astenia física y psíquica, adelgazamiento y palidez que se ha ido intensificando gradualmente hasta el ingreso. Hace 3 meses comienza a notar hinchazón de los tobillos y luego (hace 15 días) de piernas, con descamación cutánea en esa zona, con discreto dolor durante la marcha. Desde esa época nota ardor en la punta y bordes de la lengua y formación de pequeñas vesiculitas, lo que le dificulta el habla. Finalmente como todos los síntomas se acentuarán, decide consultar médico, quien previo exámen hemático, diagnostica anemia y aconseja su internación en el Servicio.

Día gástrico: Se levanta a las 8 horas, a veces bien, otras con pesadez gástrica sin dolor ni ardor. Toma el desayuno a las 9.30 hs. no modificando su estado. Almuerza a las 13 hs. notando pesadez gástrica y sensación de vientre hinchado



una hora después , más acentuado si trabajaba. Tres o cuatro horas más tarde, acidez y ardor de estómago. Merienda a las 17 hs. no modificando sus síntomas. Comida a las 20 hs. continúa molesta. A las 22 hs. se acuesta. La molestias se acentúan y aparecen eructos ácidos. Luego duerme. En ocasiones se despertaba de madrugada por las molestias, pero generalmente a esa hora las molestias son discretas.

Estado actual (23/II/49). Enferma afebril. Decúbito activo indiferente. Peso habitual 48 kilos. Peso actual 36 kilos (ha perdido peso en ocho meses) Talla 1.53.

Piel: blanca, pálida, seca, con ligera infiltración en rostro. En ambos pies y llegando hasta encima de los maleolos, ensanchamiento dérmico que traduce el edema generalizãdo a ambos miembros inferiores. Piel seca, hiperpigmentada y con descamación en colgajos (la enferma manifiesta que en esa zona previamente hubo una etapa de enrojecimiento local).

Faneras: uñas rosadas, lisas, sin alteraciones.

Celular subcutaneo: muy disminuido. Edema blanco, blando y poco doloroso en ambos tobillos y tercio inferior de piernas.



Sistema ganglionar linfático: en región submaxilar derecha y en supraclavicular izquierda, perqueño ganglio duro, indoloro, móvil. Lo mismo en ambas regiones inguinales.

Sistema muscular: hipotonía marcada. Hay mioedema. Fuerza conservada.

Sistema osteoarticular: sin particularidades.

Cabeza: Normocéfala. Alopecia difusa, a predominio en zona frontoparietal. Cabello/muy seco. Discreta pitiriasis simple.

Ojos: motilidad oculo-palpebral normal. Pupilas iguales, céntricas, simétricas.

Reflejos pupilares normales.

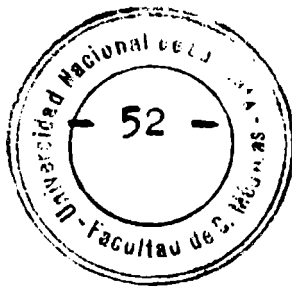
Naríz y oídos: sin particularidades

Boca: mucosa húmeda, pálida, Faltan algunas piezas dentarias. Varias caries. Lengua movil, pálida y lisa (despapilada), dolorosa.

Facuces libres

Cuello: Se observan discretos latidos carotideos

Tórax: Simétrico. Aparato respiratorio: sin particularidades. Aparato circulatorio: se palpa punta en 5° espacio intercostal izquierdo a 8 cm. de la línea media. Ruidos normales. Pulso: regular, igual, pequeño, frecuencia 64 pulsaciones por minuto.



Tensión arterial: máxima: 100 mm Hg., mínima 60 mm Hg.

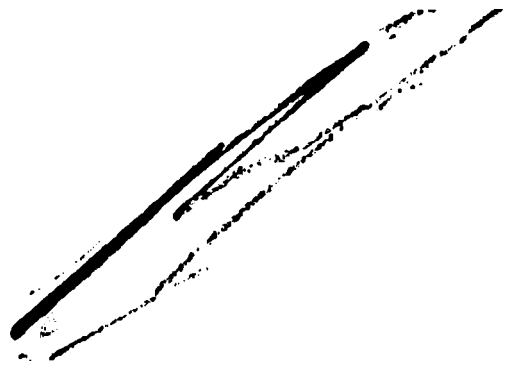
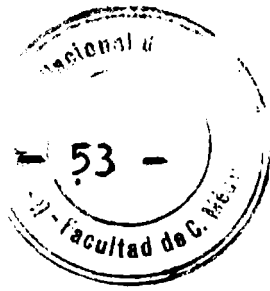
Abdomen: depresible, indoloro. No se palpa hígado ni bazo. Se palpa riñón derecho descendido, ya que puede ser llevado a su celda.

Sistema nervioso: Psiquismo normal. Reflejos cutá neo-mucosos y tendinosos normales. Sensibilidad conservada.

Exámen ginecológico: Vagina corta. Palidez de piel y mucosa vaginal. Al tacto combinado con la palpación abdominal, se aprecia utero en retroversoflexión móvil, La histerometría acusa 6.5 cm. de longitud. Cuello uterino chico. Orificio externo redondeado de nulípara. Hocico de Tenca sano. Escaso flujo blanquecino. Anexos no se palpan.

Exámenes complementarios:

Sangre: A su ingreso la enferma es portadora de varios exámenes efectuados particularmente. Uno con fecha 16/II.49: Eritrocitos 1.850.000; leucocitos 5.600 ; neutrófilos 58 %; eosinófilos 1 %; basófilos 0.5 %; linfocitos 37.5 %; monocitos 3 %. Se observa discreta aniso y poiquilocitosis. Otro con fecha 18/III/49: eritrocitos 1.830.000 hemoglobina 6 gr. %; valor globular 1.07. Trae también un aná



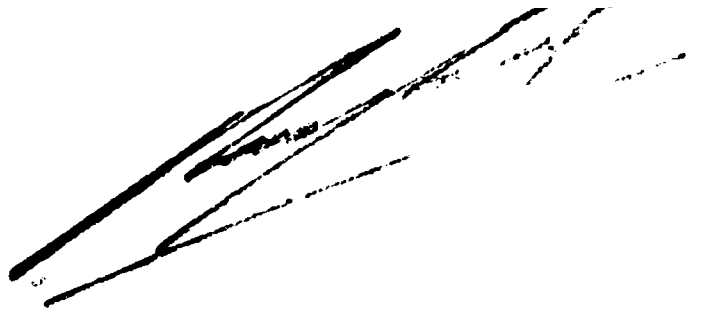
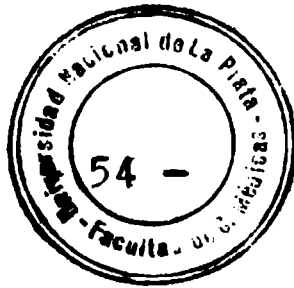
lisis de orina: densidad 1015, límpida, reacción ácida, urea 19,21, cloruros (en cloruro de sodio) 3; regular cantidad de células epiteliales. Pocos leucocitos aislados. Gran cantidad de filamentos de mucus. Pocos uratos amorfos.

En nuestro Servicio se constata: Sangre (Dr. Pinto) eritrocitos 2.300.000; hemoglobina 7,63 gr. en 100 ml; valor globular 1.17; volúmen globular 22.5 %; volúmen corpuscular 97 micrones cúbicos; Hb corpuscular 33 micromicrogramos; conc. hemoglobínica 34 %. Anisocitosis acentuada con discreta macrocitosis. Poiquilocitosis. Policromatofilia moderada. No se observan signos de regeneración patológica. Leucocitos 4.000; Formula leucocitaria: neutrófilos 2240 (56 %), eosinófilos 20 (0.50 %), basófilos 0 (0 %), linfocitos 1640 (41 %), monocitos 100 (2.50 %). Plaquetas disminuidas.

Biopsia medular: médula ósea con marcada actividad eritropoyética de tipo macronormoblástico.

Proteinemia 65 grs. o/oo; Colesterol 1.80 gr. o/oo  
Glucemia , 0.80 gr. o/oo; Urea 0.20 gr. o/oo; bilirrubinemia: directa no acusa, indirecta 0.003 gr. o/oo.

Eritrosedimentación: 1ra. hora 8 mm; 2da hora 19;



Indice de Katz: 8.75 U.W.

Reacción de Wassermann, Khan presuntiva y Standard,  
Etcheverry Marchisio; negativas.

Reacción de Hanger: Positiva (+)

Orina : color amarillo; aspecto turbio; sedimento regular; reacción neutra; densidad 1015; cloruros 9 gr. o/oo; vestigios de albúmina; glucosa no contiene; pigmentos biliares no contiene; ácidos biliares no contiene; Indican aumentando; urobilina normal; sangre no contiene. Regular cantidad de celular epiteliales y leucocitos; poco mucus; abundantes bacterias. Investigación de hematoporfirina negativa.

Metabolismo basal: - 1 %

Exámen parasitológico de heces: negativo

Prueba funcional hepática (Quick): se hallaron:

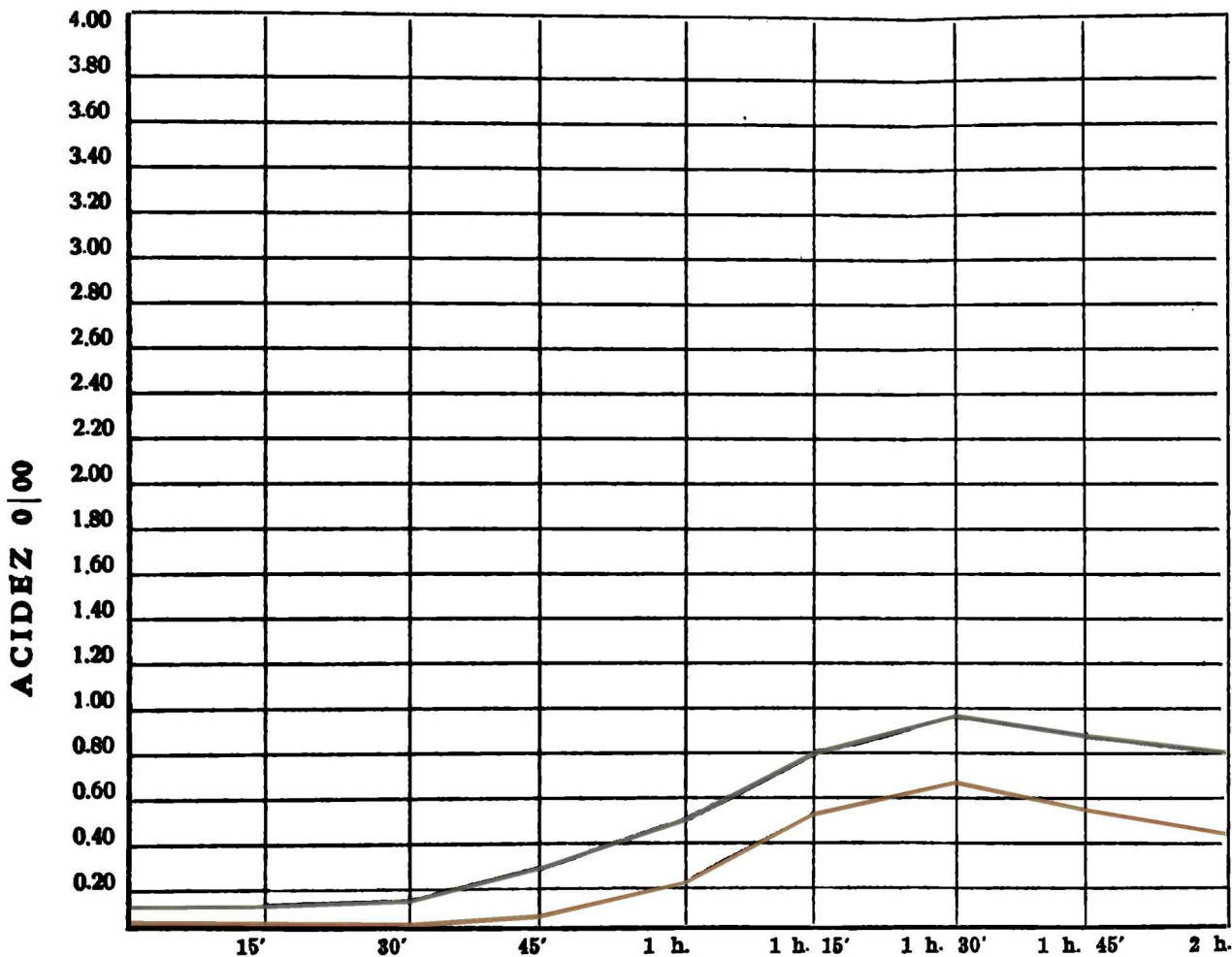
1 gr. de ácido hipúrico ó 0,68 gr. de ácido benzoico.

Prueba de Exton-Rose: En ayunas se dosó 0.80 grs. o/oo. en sangre, no constatándose glucosuria. Se da a ingerir 50 grs. de glucosa. A la primera media hora se dosó glucemia 1.01 gr. o/oo; a la segunda media hora 0.90 gr. o/oo; una hora despues 0.70 gr. o/oo; y una hora más tarde 0,86 gr. o/oo;



En todas las muestras se constató la ausencia de glucosuria. En consecuencia la prueba es normal.

Exploración funcional del estómago: Prueba de Rehfuß:



Historia Nº ...5824.....  
 Cama Nº ...9.....  
 Nombre ...C.G.de I.....

Observaciones:  
 En ayunas: 125 ml.....  
 Acusa azul de metileno hasta 1 h. 45 m.....

En ayunas:  
 H = 0 gr. %  
 A = 0.12 gr. %

Referencias:  
 H — Acidez Clorhídrica  
 A — Acidez Total  
 Fecha: 25/II/49.....

ESCALA	H	F	G	H	F	G	H	F	G	H	F	G	H	F	G
0.20	0			0.07			0.21			0.54			0.65		

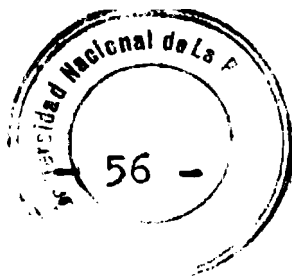
Investigación del factor intrínseco de

Castle: Prueba de Singer:

Rata nº 1 - Reticulocitos 2 %

Rata nº 2 - Reticulocitos 3 %

Inyección intraperitoneal de 5 cc. de jugo gástrico



co neutralizado, extraído 30 minutos después de haber administrado a la enferma 0.0005 gr. de histamina parenteral:

Reticulocitosis a los 4 días:

Rata n° 1 - 7.5 %

Rata n° 2 - 7.2 %

Reticulocitosis a los 8 días:

Rata n° 1 - 39 %

Rata n° 2 - 44 %

Es decir que el jugo gástrico de la enferma contiene factor intrínseco.

Exámen radiológico; de tracto gastrointestinal: A

1 hora de la ingestión: yeyuno irritable con movimientos de reptación exagerados. A las 4 horas se aprecia retardo del transito del delgado. El ciego aún no comienza a visualizarse. El estómago ha evacuado bien. No se observa lesión orgánica. Efectuamos también una colecistografía cuyo resultado no pudimos apreciar por la mala calidad de la película; no habiendo podido repetir el exámen por imposibilidad de conseguir otra película radiográfica.

Sondaje duodenal: Positivo. Por la anamnesis de alimentación se hace el cálculo de lo que la enferma ha estado ingiriendo para compararlo con los requerimientos normales:

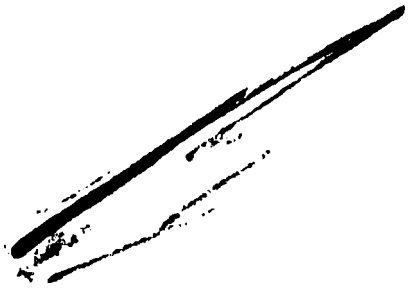


V.C.T	Celulosa	Glucidos	Protidos	Lipidos	Unidades B.S. Ac.	Ca	P	Fe.	Cu.	ClNa	Mg	K	A	B	B <sub>2</sub>	Midicine	C	D	
2500 cal	6.8 gr	50%	14.45%	36%	neutro	1 gr.		18 mgr					aprox 10.000	aprox 1 a 2	2 a 4	15 a 20 mgr.	aprox 100 a 1000 mgr.	500 a 1000 U.I	
		Cetog <sub>antictog.</sub> = 0,27 <small>Prot. animal</small>				Ca/P = 0,80 a 1 <small>0,5% animal</small>													

**Requerimientos normales para un adulto.**  
**(Se consignaran sólo las cifras más importantes)**

V.C.T.	Celulosa	Glucidos	Protidos	Lipidos	Unidades B.S. Ac.	Ca	P	Fe.	Cu.	ClNa	Mg	K	A	B	B <sub>2</sub>	Midicine	C	D	
1385 cal.	4,87 gr	69%	14%	17%	15,36	377 mgr.	799 mgr.	8,80 mgr.	1,12 mgr.	1769 mgr.	714 mgr.	1895 mgr.	2527 U.I	0,779 mgr.	1,153 mgr.	11,311 mgr.	10,796 mgr.	10 U.I	
		Cetog <sub>antictog.</sub> = 0,10 <small>Prot. animal</small>				Ca/P = 0,47 <small>0,2% animal</small>													

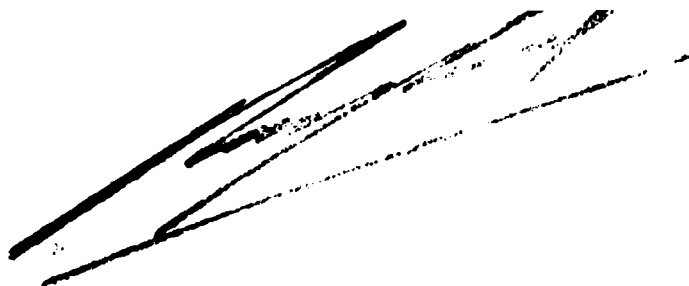
**Valores de la alimentación de nuestra enferma obtenidos mediante anamnesis.**  
**(carencia de principios inmediatos, minerales y vitaminas)**





Se administra entonces a la enferma, para su  
tratamiento, una alimentación compuesta por 300 gr.  
de glucidos, 125 gr. de protidos y 86 grs. de lí-  
pidos; en total 2500 calorías diarias. El régimen  
seguido lo forman: leche 330 gr; queso 50 grs. car-  
ne 300 gr; " secalbum" 30 gr; vegetales B (zapa-  
llo, zanahorias, etc.) 200 gr; vegetales C. (papas,  
batatas, arroz, etc.) 300 gr; frutas 300 gr; pan  
100 gr; azúcar 50 gr; dulce 50 gr; harinas 30 gr;  
Es distribuido de la siguiente manera: Desayuno y  
merienda: café o té con leche con 3 medidas de Se-  
calbum. Pan, queso y dulce. Almuerzo y comida: so-  
pa con 3 medidas de Secalbum. Un Bife grande. Puré  
de papas y zanahorias con 2 cucharadas de aceite.  
Puré de frutas o compota. Pan y queso. Además se  
administraron a la paciente; diariamente: vitamina  
A 6000 u. int; vitamina B<sub>1</sub> 2.5 mgr; vitamina B<sub>2</sub>  
2.5 mgr; Vitamina B<sub>6</sub> 0.7 mgr; vitamina C 60 mgr;  
vitamina D 650 u. int; vitamina E 4 mgr; pantote-  
nato de calcio 4 mgr; nicotilamida 20 mgr.

Evolución: 28/III/49: El estado general ha mejora-  
do bastante. La Palidez de piel y mucosas ha dis-  
minuido. Las conjuntivas estan bastante coloreadas.  
Aunque todavía persiste el edema de miembros infe-



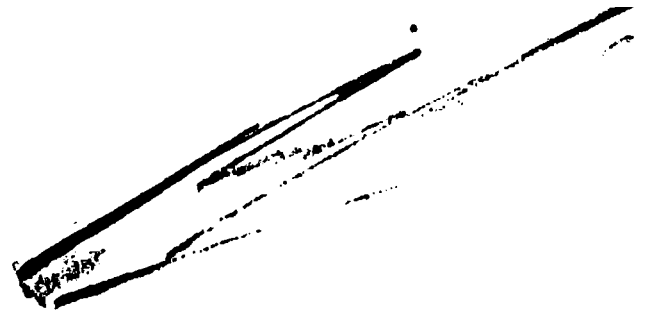
riores, este ha disminuído algo. La descamación ha cesado. Persiste la pigmentación oscura y ligera molestias y sensación de tensión en dorso de ambos pies. Sus molestias digestivas son atenuadas: despues de las ingestas nota sensación de pesadez epigástrica y distensión abdominal. Por la noche, alrededor de las 20 ó 22 horas presenta a veces pocos eructos ácidos. No tiene diarreas. Catarsis diaria. Ha desaparecido el ardor en la lengua.

Hemograma (Dr. Pinto): Eritrocitos 3.310.000; hemoglobina 10.06 gr. en 100 ml; valor globular 1.08 volúmen globular 31 %; volúmen corpuscular 93 micrones cúbicos; Hb corpuscular 30.5 micromicrogramos; conc. hemoglobínica 32.4 %. Anisocitosis marcada. Poiquilocitosis. Anisocromía. Policromatofilia ligera. Reticulocitosis 3 %; no se observan signos de regeneración patológica. Leucocitos 5.000

Fórmula leucocitaria: neutrófilos 2800 (56 %); eosinófilos 100 (2%); basófilos 30 (1 %); linfocitos 1800 (36 %); monocitos 250 (5 %). Plaquetas: normal.

9/IV/49 - Buen estado general. Franca mejoría subjetiva. Peso: 42.900 kilos (sin ropa ni zapatos)

Hemograma (Dr. Pinto): eritrocitos 3.400.000; he-



moglobina 9.71 gr. en 100 ml; valor globular 1.01; volúmen globular 31.5 %; Hb corpuscular 92.6 micrones cúbicos; conc. hemoglobínica 30.8 %. Anisocitosis marcada. Poiquilocitosis. Policromatofilia escasa. Leucocitos 6.400. Fórmulã leucocitaria: neutrófilos 3776 (59 %); eosinófilos 64 (1 %); basófilos 128 (2 %); linfocitos 1984 (31 %); monocitos 448 (7%). Plaquetas: normal.

11/IV/49: Se acentúa la mejoría subjetiva y objetiva. Mejora el estado de la piel y tiende a desaparecer el edema. Persiste la caída del cabello. Es manifiesta la repapilación de la lengua. Buen estado general.

20/IV/49: Buen estado general. Han desaparecido las molestias que tenía en dorso de ambos pies, lo mismo que el edema. Persiste aunque muy atenuada la pigmentación en ambos pies. Peso: 44.800 kilos.

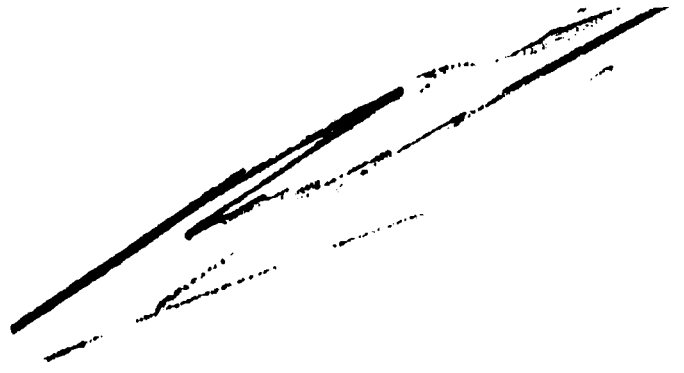
22/IV/49% Hemograma (Dr. Pinto): eritrocitos 4.300.000 hemoglobina 12.14 gr en 100 ml; valor globular 1; volúmen globular 39 %; volúmen corpuscular 90 micrones cúbicos; Hb. corpuscular 28.2 micromicrogramos; conc. hemoglobínica 31 %. Anisocitosis. Leucocitos 11.000; Formula leucocitaria: neutrófilos 8030 (73 %); eosinófilos 330 (3%); basófilos 110 (1 %); lin




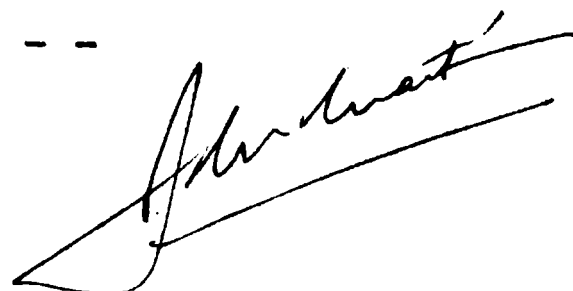
focitos 1760 (16%); monocitos 670 (7%). Plaquet-  
tas algo aumentadas.

Habiendo la enferma pedido reiteradamente el alta por encontrarse perfectamente bien, le es concedida en el día de la fecha, indicándosele concurrir al consultorio externo del Servicio periódicamente. No obstante la enferma no ha vuelto, a pesar de haber sido citada varias veces.

Como vemos, se trata de una enferma que a raíz de molestias digestivas atribuidas al hígado, se somete voluntariamente por espacio de 10 años aproximadamente a una alimentación extremadamente carenciada. Esto lo constatamos por la anamnesis de alimentación, con la que hacemos la determinación cuantitativa de los nutrimentos que la enferma ha tomado, siendo evidente la carencia de proteínas animales. Este régimen carenciado también lo evidenciamos clínicamente con el adelgazamiento acentuado; los edemas en miembros inferiores que no atribuimos a afección renal o cardíaca ya que no hay otros signos o síntomas que las hagan sospechar, adjudicándolos a disminución de la seroalbúmina (aunque el dosaje de proteínas totales señala una cifra ligeramente disminuida, puede estar invertida la propor-



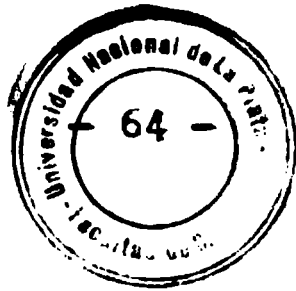
ción entre las albúminas y las globulina, hecho suficiente para explicar los edemas); los trastornos tróficos de la piel; el ardor de la lengua asociado al aspecto despapilado de la misma que pudiera hacernos pensar en anemia perniciosa, que la descarta en este caso el cuadro hemático, la cifra normal de bilirrubinemia, la presencia de factor intrínseco de Castle en el jugo gástrico y la ausencia del síndrome de Litchtheim. El examen macroscópico de las materias fecales nos descarta por otro lado el esprue y la anemia bo-triocefálica. El estudio radiológico del tracto gastrointestinal nos demuestra que no hay ninguna lesión orgánica. Si el estudio realizado fuera poco para certificar nuestro diagnóstico, la prueba terapéutica le pone la firma, Por otra parte la enferma no aqueja molestias ninguna atribuible al hígado en el momento actual.

 ----- 



BIBLIOGRAFIA

- BACHMAN. A L.- Macrocytic hyperchromic anemia in early infancy. Am. J. Dis. Child. 1936. 52: 633.-
- BERAD. H.H.; MYERS/V.C.- Studies in the nutritional anemia of the rat. J. Biol. Chem. 1931. 44:71.-
- BENHAMOU. E.- Le traitement des anémias macrocytiques non biermeriennes. La Presse Medicale. 1939. 39: 755.-
- BERNARD J.- Anemie de Lucy Wills. Mal. du sang et des org. hématopoïétiques. Ed. Flammarion. 1948.-
- BEST. H; TAYLOR. B.- Las bases fisiológicas de la práctica médica. Ed. Cultural. Habana 1941.-
- BISKIND M.S; BISKIND G.R; BISKIND L.H.- Nutritional deficiency in the etiology of menorrhagia, metrorrhagia, cystic mastitis and premenstrual tension. Surg. Gynec. and Obst. 1944.78:1:49.
- BOTTO. C; DE RUGGIERO.- Anemia pluricarencial tratada con ácido fólico. Semana Médica. 1948. 103; Rev. Med. y C. Af. 1948. 137.-
- BUSSA/D.- Folic acid and thymine (5-methyl uracil) in macrocytic anemias. Inf. Med. Gen. 1946. 1: 112-113.-



CARWRIGHT. S.E.- Dietary factors concerned in eri  
thopiasis. Blood. 1947. II: 111.

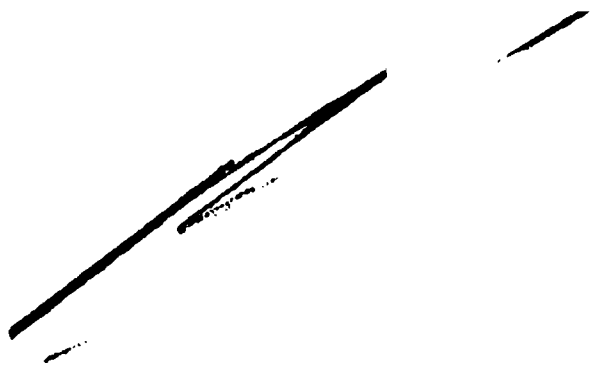
CASTLE W.B.- Observations on the etiologic rela-  
tionship of achylia gastrica to perni  
cious anemia. The effect of the admi  
nistration to patients with pernici-  
ous anemia of the contents of the nor  
mal human stomach recovered after the  
ingestion of beef muscle. Am.J.A.Sc.  
1939. 178: 748-764.-

CASTLE W. B; TOWNSEND W.C.- Observations on the  
etiologic relationship of achylia gas  
trica to pernicious anemia. The ~~effect~~  
of the administration to patients with  
pernicious anemia, of beef muscle af-  
ter incubation with normal gastric  
juice. Am.J.M.Sc. 1929. 178: 764-777.

CASTLE. W.B; TOWNSEND W. C; HEATH C.W.- Observa-  
tions on the etiologic relationship  
of achylia gastrica to pernicious ane  
mia. The nature of the reaction bet-  
ween normal human gastric juice and  
beef muscle leading to clinical im-  
provement and increased blbod forma-  
tion similar to the effect of liver  
feeding. Am. J.M.Sc. 1930. 180:305-335.

CASTLE E.B; HEATH.C.W; STRAUSS M.B.- Observations  
on the etiologic relationship of  
achylia gastrica to pernicious ane-  
mia. A biologic assay of the gas-





tric secretion of patients with pernicious anemia having free hydrochloric acid and that of patients without anemia or with hypochromic anemia having no free hydrochloric acid, and of the role of intestinal impermeability to hemato-  
pietic substances in pernicious anemia.  
Am. J.M. Sc. 1931. 182. 182: 741-764.

CASTLE W.B.- Etiologic considerations in macrocytic anemias. Ann. New York Acad. 1947  
48: 683-684.-

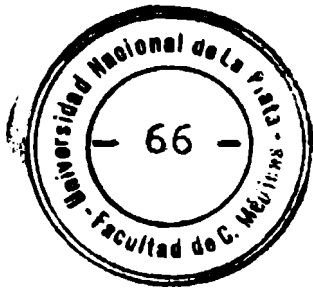
DAVIDSON.A.S.P; GIRDWOOD.R.D.- Folic acid as a therapeutic agent. Brit. M.J. 1947.  
1:578.-

FAIRLEY N.H; BROMFIELD R.J; FOY H; KONDI A; Nutritional macrocytic anemia in Macedonia  
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.and Hyg. 1938.  
32:312.-

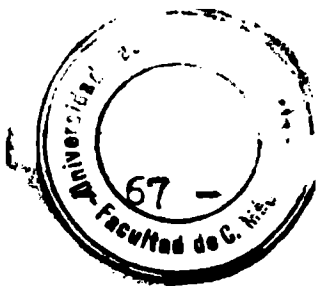
FOLLIS R.- The pathology of nutritional diseases  
1948.-

BOOTS P.J; GARBER E.- Nutritional anemia in an infant responding to purified liver extract. Am. J.Dis. Child. 1942. 64:270.

FROMMEYER W.B (Jr); SPIES. T.D.- Relative clinical and hematologic effects of concentrated liver extract, synthetic folic acid and synthetic 5- methyl uracil (thymine) in macrocytic anemias in relapse. Am. J.M.Sc. 1947 -213:135-149.-



- GIBBONS M.N.- Folic acid in macrocytic anemias  
in office practice. J.Am. M. Women's  
A. 1947 . 2:2.-
- GIGLIOLI C.- Megalocytic anemia of East Indians in  
British Guiana. London. 1934.-
- GIRARD J; LOUYOT P; VERAÏN M.- Effets des carences  
alimentaires sur certains éléments  
du sang. Acad. Med. 1942.-
- GUILLAUME A.C.- Etude physiopathologique sur le  
role hématopoiétique de l'estomac  
Arch. Mal. de l'app.digestif.-  
1937 .375.-
- GLANZMANN.S.- Nuevos avances en terapeutica antia  
nemica: vitamina B<sub>12</sub>; Sup. Semana  
Médica N° 2880. 1949 . Tomado de Med  
Clinica. 1948. 11:275.-
- GOODALL J.W.D; GOODALL.H.I; BARNEJEE D.- Folic acid  
in nutritional anemia. Lancet. 1948  
20.-
- HALL. B.E; WATKINS.C.H; HARGRAVES M.M.- Synthetic  
folic acid in anemias of macrocytic  
type. Proc. Cent.Soc.Clin. Research.  
1946. 19:55.-
- HEGSTED D.M; TSONGAS.A.G; ABBOTT.D.B; STARE.F.J.-  
Protein requirements of adults.  
J.Lab. Clin.Med. 1946. 31. 261.-
- HEINLE R.W; CASTLE W.B; ROSE F.A.- Interpretation  
of the macrocytic anemia in experimental



liver injury. Folia haematolog. 1940.

64: 174.-

† HEINLE R.W.- Folic acid in macrocytic anemias. Am. Prct. 1946. 1: 179.-

ISRAELS M.C.G.- The pathological significance of the megaloblast. J.Path. & Bact. 1939. 49:231.-

JIMENEZ DIAZ C.- Lecciones de Patología Médica. Ed. Científico Médica. Barcelona. 1940.-

† KEMP T.A.- Liver and folic acid in the treatment of nutritional macrocytic anemia. Lancet. 1947 -350.-

MACKIE T.T.- Vitamins deficiencies and the small intestine. J.A.M.A. 1941.117:910.-

MAGNUS.H.A; UNGLEY C.C.- Gastric lesion in pernicious anemia. Lancet. 1938 1:420.-

MAMOU H; ATTAL. Cl.- Anémie nutritionnelle parabiermérienne. Bull. Mém.Soc.Méd. Hop. Paris. 1948. 64:846.-

MARCHAL G; ROUAULT. M; DEPREZ V.- Les anémies par carences alimentaires. Le sang. 1942-43. 15 7:410.-

Mc LESTER J.S.- Disorders of nutritive deficiency and their treatment. New Eng. J. 1941. 224: 16.-

MILANES .F.- Importancia y alcance de las enfermedades por deficiencias nutricionales en Cuba. Vida Nueva. 1944. 91:140.-



- MINOT G.R.; MURPHY W.P.- Treatment of pernicious anemia by especial diet. J.A.M.A. 1926. 87: 470.-
- MINOT G.R.- The anemias of nutritional deficiency. J.A.M.A. 1935. 105. 15:1176.-
- MINOT G.R.- Macrocytic anemias. Tr.C.Stud. Coll, Physicians. 1947. 15:1.-
- +MOORE C.V. VILTER.R; MINNICH.V.; SPIES T.D.- Nutritional macrocytic hiperchromatic anemia. J.A.M.A. 1942. 118:1161.-
- NAEGELI O.- Tratado de hematología clínica. Ed. Labor. Bs.As. 1934.-
- NICAUD; ROUAULT. M; FUCHS.H.- Oedemes por carence ou deséquilibre alimentaire. Bull. Mém/Soc.Méd.Hop.Paris. 1942.23:307.-
- PANGARO J.A.- Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos. En Terapeutica Clínica. Tomo 2° II parte. Ed. El Ateneo. 1942.-
- PATEL J.C.- Crude and refined liver extract in nutritional macrocytic anemia. Ind.M. Gaz. 1946. 81:452.
- PITTALUGA.G.- La patología de la sangre y el sistema reticuloendotelial. Ed. Cultural. Habana. 1943.-
- PITTALUGA G.- Vitaminas y sangre. Ed.Cultural. Habana. 1948.-
- PILORGE MORA. E.A.- La anemia macrocítica hiper-crómica en la tuberculosis pul-



monat. Jornada Médica. 1949. III  
241246.-

+ POSSE A/R.de; FRANCO.H.L.de; Anemias carenciales.  
Revista Med.Quir.Pat. Fem. 1944.  
5:339.-

+ POUMAILLOUX.M.- Sur la fréquence de L'anemie de  
carence alimentaire chez les fem-  
mes. Le sang. 1942-43. 15. 7:415.

RICKES. E.L; BRIK N.G; KONIUSZY.F.R; WOOD. T.R;  
FOLKERS .K.- Crystalline vitamin B<sub>12</sub> Science.  
1948 107:396.-

ROF CARBALLO J.- Formas menos conocidas de anemia  
En nuevos aspectos de la hemato-  
logía. Ed. Científico Médica.  
Barcelona. 1942.-

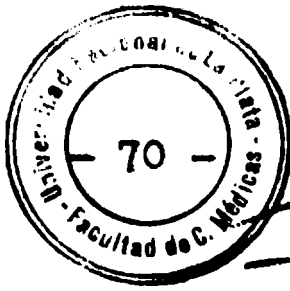
RODRIGUEZ MOLINA R.- Tropical macrocytic anemia in  
Puerto Rico.P.Rico J. Publ. Health  
a. Trop. Med. 1939. 15:117.-

SANCHEZ RODRIGUEZ J.- Anemias y alimentación (Tesis  
de doctorado). Madrid. 1935.-

SMITH E.L.- Purification of anti-pernicious anemia  
factor from liver. Nature. 1948 - 161:  
638.-

SOULIER J.P.- Anémies pernicieuses et anémies ma-  
crocytaires voisines. L'acide foli-  
que. Le sang. 1946. 17. 5:330.-

EPIES. T.D; VILTER.C.F; KOCH. M.B; CALDWELL. M.H.-  
Observations of the antianemic properties  
of synthetic folic acid. South.Med.J.



1945. 38: 707-709.-

SPIES. T.D; GARCIA LOPEZ G; MILANES F; ARAMBURU T.-  
Synthetic folic acid. J.A.M.A. 1947.  
134: 18.-

SPIES. T; STONE R; GARCIA LOPEZ G; MILANES F; LO-  
PEZ TOCA. R; ARAMBURU T.- Thymine, folic acid, and  
vitamin B<sub>12</sub> in nutritional macrocytic  
anemia, tropical sprue and pernicious  
anemia. Lancet. 1948. 255:519.-

SPIES T.D; GARCIA LOPEZ G; STONE R.E; MILANES F;  
LOPEZ TOCA R; ARAMBURU T.- Treatment of nutritio-  
nal macrocytic anemia with synthetic  
folic acid. Lancet. 1948. 239.-

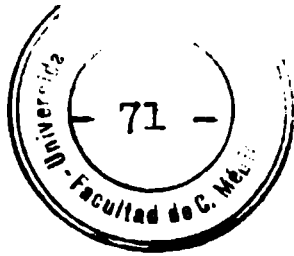
SPIES. T.D; STONE R.E; ARAMBURU J.- Observations  
on the antianemic properties of vita-  
min B<sub>12</sub>. South. Med. J. 1948. 41:522.

SPIES T.D; SUAREZ R.M; GARCIA LOPEZ G; MILANES F;  
STONE R.E. LOPEZ TOCA R.; ARAMBURU T; KARTUS S.-  
Tentative appraisal of vitamin B<sub>12</sub>  
as a therapeutic agent J.A.M.A. 1949.  
139 8: 521.-

STEPP /W; KUHNANU J; SCHROEDER.H.- Las vitaminas.  
Ed. El Ateneo. 1941.-

STRYKER G.V; HALBEISEN.W.A.- Determination of ma-  
crocytic anemia as an aid in diagnosis  
of certain deficiency dermatoses. Arch.  
Derm. Siph. 1945 . 51. 2:116.-

TROWELL M.C.- Tropical macrocytic anemia and nutri-  
tional macrocytic anemia. South Afri-



can J.M.Sc. 1947. 12:21.-

VARELA M.E.- Hematología Clínica. Ed. El Ateneo.  
Bs. As. 1941.-

VILTER R. W.- The etiology, diagnosis and treatment  
of pernicious anemia and nutritional ma-  
crocytic anemia J.A.M.A. 1943. 467. Med.  
Clin. N.A. 1943 -460. El Día Médico.  
1944. 114.-

VILTER C.F; SPIES/ T.D; KOCH M.B.- Further studies  
on folic acid in the treatment of  
macrocytic anemias. South. Med. J.  
1945. 38: 781.-

VIVANCO F.- Vitaminas y sangre. En Nuevos aspectos  
de la hematología. Ed. Cientificon Mé-  
dica. Barcelona. 1942.-

WATSON J; CASTLE W.B.- Nutritional macrocytic ane-  
mia, especilly in pregnancy. Am. J.  
M. Sc. 1946. 221. 5:513.-

WHIPPLE G. H.- Hemo\_lobin regeneration as influen-  
ced by diet and other factors. J.A.  
M.A. 1935. 791.-

WILKINSON J.F.- Megalocytic anemias. Lancet. 1949.  
6546: 249; 6547:291; 6548:336.

WILLS L.- Pernicious anemia, nutritional macrocy-  
tic anemia and tropical sprue. Blood.  
1948. III. 1: 36.-

-----

*Don (7) [unclear] -*  
*Cauc*



PRO-SECRETARIO

*[Handwritten signature]*  
RAFAEL G. ROSA  
PROSECRETARIO

*[Handwritten signature]*  
28-7-49.