

ANALES

DE LA

FACULTAD DE MEDICINA

TOMO XXIX N^o 2

LIMA, SEGUNDO TRIMESTRE DE 1946

LA INFLUENCIA DE LA ANOXEMIA SOBRE LA ACTIVIDAD HEMATOPOYETICA

Drs. Alberto Hurtado, César Merino y Ernesto Delgado Febres

Del Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, e Instituto
Nacional de Biología Andina^o
Lima — Perú

La naturaleza del mecanismo responsable del mantenimiento de un equilibrio entre la producción y la destrucción sanguínea no se conoce con precisión, pero es un hecho, casi establecido, que la tensión del oxígeno en la sangre circulante es un factor importante en la regulación del grado de actividad hematopoyética. Desde las observaciones de Bert (1) y Viault (2), en la mitad de la última centuria, ha sido costumbre referirse a la policitemia hallada en los hombres y animales expuestos a ambientes de baja presión barométrica, como el clásico ejemplo del efecto estimulante de la deficiencia de oxígeno sobre la formación de hematies y hemoglobina. La demostración por Barcroft y sus colaboradores (3), en 1923, de que los recién llegados y los residentes en la altura muestran una baja saturación arterial, como consecuencia de la tensión disminuída de oxígeno en el aire inspirado, abrió un fértil campo para el estudio preciso de la relación entre el grado de anoxia y la respuesta hematólógica. Sin embargo, la oportunidad no ha sido adecuadamente apreciada y la mayoría de los estudios sobre altura han sido llevados a cabo en hombres o animales expuestos por tan solo pocas horas

^o El sostenimiento de las investigaciones presentadas en este trabajo ha sido cubierto, en parte, mediante un donativo de la Fundación Rockefeller.

Expresamos nuestro agradecimiento a la Sociedad Minera Puquio Cocha por las grandes facilidades otorgadas en sus establecimientos de Morococha para la realización de estos estudios.

o días a la influencia de ese ambiente anormal. No es necesario insistir en que los resultados obtenidos en esas observaciones, así como en las efectuadas por corto tiempo en las cámaras de baja presión barométrica donde la presión o el porcentaje de oxígeno son disminuidos artificialmente, no revelan la verdadera naturaleza de los procesos relacionados con la adaptación hematológica a la deficiencia constante o intermitente en el suministro de oxígeno a los tejidos. El grado, como también la duración y constancia del estímulo anóxico, deben tener un rol importante sobre la actividad hematopoyética. Un más amplio conocimiento de estos factores modificadores puede ser de valor, no solamente desde el punto de vista de la exposición a una baja presión barométrica, sino también en la aclaración de algunos problemas clínicos afines. La anoxia, en una u otra forma, es una alteración común a muchas enfermedades pulmonares, circulatorias, hemáticas, y otras, en las que los hallazgos sanguíneos han sido parcial o totalmente relacionados con trastornos en la función respiratoria. En otros procesos, como en Policitemia Vera, se sospecha que la anoxia tenga un rol etiológico importante, aunque pruebas concluyentes no han sido ofrecidas aún.

Las investigaciones que se presentan en esta comunicación han sido llevadas a cabo durante un periodo de varios años, y corresponden a la morfología y otras características de la sangre circulante, bajo la influencia temporal, intermitente y crónica de la anoxia anóxica (anoxemia). La mayoría de las observaciones han sido efectuadas en la altura (Figura 1), y los resultados obtenidos han sido comparados con aquellos referentes a individuos sanos residentes al nivel del mar. No se ha intentado mencionar toda la vasta literatura acumulada a este respecto, la cual ha sido recientemente sumariada por Van Liere (4).

MÉTODOS

Todas las determinaciones fueron hechas en sangre tomada en la mañana, en ayunas o después de un ligero desayuno. Quince a veinte cc. de sangre eran obtenidos por punción venosa, teniendo cuidado de aflojar la ligadura inmediatamente después de la introducción de la aguja, depositándose cinco cc. en una pequeña botella conteniendo 10 mgrs. de oxalato de potasio en polvo. El resto de la sangre era utilizado en la determinación de la *bilirrubina* total (5) o fraccionada, empleando para esta segunda investigación la técnica foto-eléctrica de Malloy y Evelyn (6), y las *sero proteínas* por medio del índice refracto-

métrico y el método de la caída de gota de Kagan (7). En los cinco cc. de sangre oxalata se hacían las siguientes determinaciones: número de *hematíes* y *leucocitos* por milímetro cúbico, usando una cámara doble de Neubauer y tomando el promedio de las dos numeraciones co-

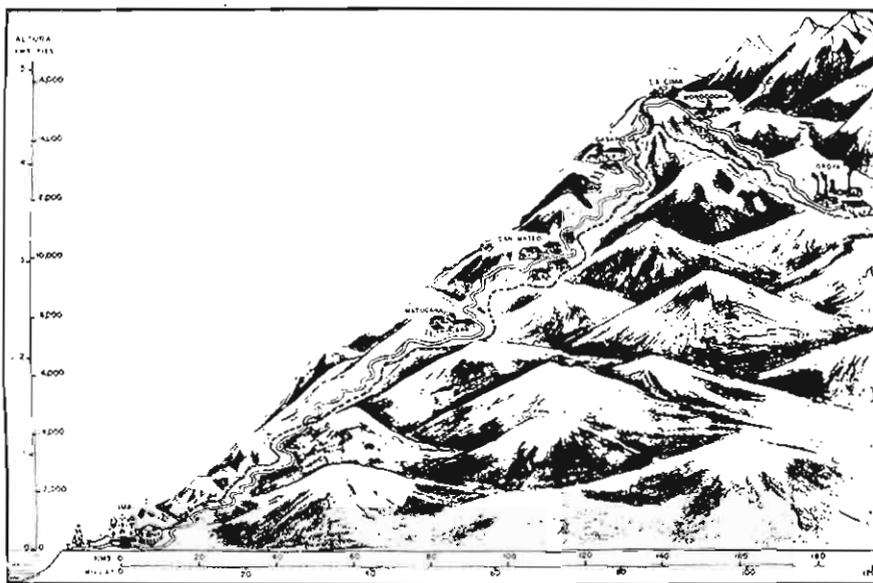


Fig. 1.

Localidades, a diferentes alturas, donde se han llevado a cabo las observaciones hematológicas contenidas en el presente trabajo.

Zona situada en la región central de los Andes Peruanos.

mo resultado final; número de *reticulocitos* (por cada 100 hematíes y por milímetro cúbico) usando azul de cresil brillante como colorante; *hematocrito*, empleando un tubo de Wintrobe y centrifugándolo por 45 a 60 minutos a 3,500 revoluciones por minuto en una centrifuga International, tamaño I, tipo SB. La lectura del hematocrito era multiplicada por 1.09 para corregir la disminución en el tamaño de los hematíes debido al anticoagulante usado; y *hemoglobina* (gramos por 100 cc. de sangre), midiendo la capacidad de combinación de la sangre por el oxígeno, en el aparato manométrico de Van Slyke (8) o empleando el colorímetro fotoeléctrico de Evelyn, previamente calibrado con el primer método. Se obtuvo sangre capilar, inmediatamente después de la punción venosa, del dedo o del lóbulo de la oreja; se hacía extensiones

de esta muestra las que se coloreaban con colorante Wright, para la determinación de la *fórmula leucocitaria*, hecha de acuerdo con la terminología de Schilling (9) y para la medición del *diámetro* (micras) de los hematíes, empleando un micrómetro ocular calibrado. En cada sujeto se midieron 300 hematíes, con excepción de algunos estudiados en la altura y en quienes se midieron solamente 100 o 200 glóbulos rojos, debido a dificultades en obtener extensiones adecuadas de sangre. En unos pocos casos estas últimas investigaciones fueron hechas en sangre venosa.

El *volumen medio globular* (micras cúbicas), la *hemoglobina media globular* (micromicrogramos) y la *concentración media de hemoglobina globular* (por ciento) fueron calculadas de acuerdo con las fórmulas de Wintrobe (10). El *grosor medio globular* (micras) fué calculado, indirectamente, por medio de la fórmula:

$$\frac{\text{Volumen medio globular}}{3.1416 \times \frac{D^2}{2}}$$

en la cual D es el diámetro medio globular. El *área de superficie media globular* (micras cuadradas) fué calculada mediante la fórmula:

$$\left(\frac{V}{G} \times 2 \right) + 3.1416 \times G \times D$$

en la cual V representa el volumen medio globular; G el grosor medio globular y D el diámetro globular. El *índice esferocítico* fué derivado de la fórmula de Heilmeyer (11):

$$\frac{\text{Grosor globular medio}}{\text{Diámetro globular medio}}$$

La *fragilidad* de los glóbulos rojos a soluciones hipotónicas de cloruro de sodio fué estudiada en algunos sujetos por el método de Giffin y Sanford (12). La *viscosidad* de la sangre fué determinada en la altura, empleando el viscosímetro de Hess y agua destilada como líquido comparador; en unos pocos casos la *secreción gástrica* fué investigada usando 50 cc. de una solución alcohólica al 7%, administrada oralmente, y la inyección subcutánea de 0.5 cc. de Fosfato de Histamina (Parke Davis) como estimulantes de la mucosa gástrica.

El *volumen total de sangre* circulante fué determinado por el mé-

todo de Keith, Rowntree y Gerarthy (13), con las modificaciones de Hooper, Smith, Belt y Whipple (14); una solución de rojo vital brillante al 1.5% fué empleada. En un grupo de individuos, al nivel del mar y en la altura, fué usado el azul de Evans en esta determinación, siguiendo la técnica de Gibson y Evans (15); cinco muestras de sangre venosa eran obtenidas a intervalos conocidos después de la inyección del colorante, y su concentración era determinada en cada muestra, utilizando el colorímetro fotoeléctrico de Evelyn y la microcélula de absorción descrita por Evelyn y Gibson (16). El *contenido de anhídrido carbónico* y la *saturación al oxígeno* de la sangre arterial fueron determinadas en muestras obtenidas, con las precauciones rutinarias para evitar su exposición al aire, de la arteria radial; la sangre era guardada bajo mercurio y a una baja temperatura cuando transcurrían varias horas antes del análisis. Estas determinaciones fueron llevadas a cabo de acuerdo con el método de Van Slyke y Neil (8) en su aparato manométrico.

Los resultados obtenidos en las diversas investigaciones han sido sometidos a un estudio estadístico (17).

VALORES HEMATOLOGICOS NORMALES AL NIVEL DEL MAR

Un número considerable de observaciones hechas en hombres adultos sanos en diferentes partes del mundo (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25), (26), (27), las que han sido sumarizadas en el Cuadro 1, demuestran que no hay diferencias definidas de orden geográfico o racial, al nivel del mar, en lo que respecta al número de hematíes y la cantidad de hemoglobina en la sangre circulante, un hecho ya señalado por Wintrobe (18) hace algunos años. Nosotros hemos estudiado 200 hombres adultos sanos residentes en Lima, al nivel del mar^o; los resultados obtenidos en la mitad de estos sujetos han sido ya publicados (25). La mayoría de los sujetos eran estudiantes de medicina y unos pocos pertenecían al ejército; su edad variaba entre 19 y 45 años, con la gran mayoría entre los 20 y 30 años. Noventa de ellos habían nacido y desarrollado al nivel del mar y 110 eran nativos de lugares situados en alturas sobre los 2,000 metros (7,560 pies), con un tiempo de residencia en Lima que fluctuaba entre 6 meses y muchos años. En el análisis de los datos obtenidos no se encontraron diferencias apre-

^o Lima está situada a una altura de 150 metros (490 pies); desde el punto de vista de las investigaciones presentadas en este trabajo esto puede considerarse como correspondiente al nivel del mar.

ciabiles entre los valores correspondientes a los hombres nacidos al nivel del mar y a los nacidos en las localidades elevadas, cuando éstos últimos habían residido en Lima por un tiempo prolongado. En consecuencia, los resultados hallados en ambos grupos de sujetos se presentan conjuntamente en el Cuadro 2. En cambio, los hombres nacidos en regiones de altura y que habían residido en Lima por un período de solo pocos meses, antes de nuestro estudio, mostraron, frecuentemente, una reducción moderada en el número de hematíes y la cantidad de hemoglobina; por esta razón, los resultados obtenidos en 25 nativos de la altura, con un tiempo de residencia al nivel del mar de menos de un año, han sido considerados separadamente (Cuadro 3).

Los valores medios del número de hematíes por milímetro cúbico, gramos de hemoglobina por 100 cc. y el hematocrito (hematíes por ciento), observados en la serie de 175 hombres sanos son muy semejantes a los obtenidos en diferentes partes del mundo y las variaciones no son mayores a las que rutinariamente se hallan en estas determinaciones. Los valores correspondientes a algunas de las características morfológicas de los hematíes circulantes (volumen medio globular, hemoglobina media globular y concentración media de hemoglobina globular) también concuerdan estrechamente con los observados por Wintrobe (28) y otros investigadores (20). Existe cierta discrepancia en los resultados encontrados por diferentes investigadores en lo que se refiere al diámetro normal de los hematíes. La literatura pertinente ha sido resumida por Price-Jones (29) y, recientemente, por Isaacs (20). Los valores medios observados varían entre 7.20 y 7.90 micras (mediciones hechas en extensiones secas y coloreadas). Nuestro valor medio de 7.48 ± 0.01 micras cae entre los límites aceptados de variación normal y el coeficiente de variación observado de 2.0% indica la existencia de fluctuaciones muy pequeñas del diámetro medio globular en hombres adultos sanos. Hay muy pocas observaciones en la literatura concernientes al grosor, área de superficie e índice esferocítico de los hematíes normales. Price-Jones, Vaughan y Goddard (30), empleando técnicas similares a las usadas por nosotros, hallaron un grosor medio globular de 2.14 micras en 100 hombres sanos, y Dameshek y Singer (31) señalan una variación normal de 1.9 a 2.4 micras. El valor medio de 2.09 ± 0.01 micras, obtenido en nuestros sujetos, concuerda estrechamente con tales valores, pero es más alto que los hallados por Emmons (32) y Gram (33), quienes usaron métodos diferentes en sus investigaciones. Guest y Wing (34) y Bernstein y Chesluk (35) encontraron, recientemente, valores medios de 139.7 y 135.5 micras cuadradas, respectivamente,

CUADRO 1.

VALORES PROMEDIOS DEL NUMERO DE HEMATIES Y CANTIDAD DE HEMOGLOBINA EN LA SANGRE CIRCULANTE CORRESPONDIENTES A INVESTIGACIONES HECHAS EN DIFERENTES PARTES DEL MUNDO

<i>Investigadores</i>	<i>Lugar</i>	<i>Nº de sujetos</i>	<i>Hematias (mill. por mm³.)</i>	<i>Hemoglobina (grs. por 100 cc.)</i>
Geldhamer, Fritzell	EE. UU.	100	4.72	14.0
Walters	"	100	4.84	15.1
Emerson	"	171	5.44	15.1
Wintrobe, Miller	"	100	5.85	17.0
Wintrobe	"	86	5.48	16.0
Haden	"	70	4.95	15.3
Osgood	"	259	5.42	15.8
Osgood y otros	"	137	5.39	15.8
Foster, Johnson	"	115	5.26	15.6
Isaacs, Fritzell	"	57	5.08	15.2
Sachs, Levine, Fabián	"	100	4.88	15.0
Nelson, Stoker	"	350	5.11	15.0
Broun, Briggs	"	23	5.29	16.6
Epstein	"	42	4.93	—
Williamson	"	140	—	17.0
Williamson	"	81	—	15.8
Dill	"	40	—	15.5
Price Jones	"	20	—	15.4
Haden	"	20	—	15.2
Haden	"	29	—	15.8
Myers, Eddy	"	111	—	15.7
Rowntree, Brown	"	49	—	16.4
Kaltreider, Hurtado, Brooks	"	25	—	16.2
Fiddes, Whitney	Canadá	20	5.52	15.6
Parodi	Argentina	50	5.50	15.4
Tenconi	"	50	5.30	14.8
Oriás	"	82	—	15.3
Oriás	"	321	—	14.3
Oriás	"	307	—	14.6
Gargiulo	"	51	—	15.6
Gargiulo	"	944	—	15.2
Gargiulo	"	128	—	17.0
Meccheri	"	227	—	15.4
Moglia, Fonio	"	212	5.29	16.1
Hurtado, Pons, Merino	Perú	100	5.26	15.7
Guzmán Barrón y otros	"	102	5.25	15.7
Price Jones, Vaughan, Godlard	Inglaterra	100	5.50	14.5
Price Jones y otros	"	100	5.43	14.5
Mc George	"	50	5.48	15.2
Jenkins, Don	"	116	—	15.8
Bing	Dinamarca	22	6.10	—
Bierring, Sorensen	"	60	—	14.9
Jervell, Waaler	Noruega	50	5.52	16.2
Linnbergh y otros	"	51	5.27	—
Burgi	Suiza	224	5.00	15.0
Millet, Galle-Helaers	Bélgica	50	3.90	13.3
Jiménez Díaz	España	18	4.88	—
Alés	"	40	—	14.9
Komochi	Polonia	33	5.84	—
Heilmeyer, Hansold	Alemania	40	5.06	15.9
Horneffer	"	40	4.96	15.0
Napier, Das Gupta	India	50	5.36	14.8
Sokhei y otros	"	121	5.11	15.4
Sankaran, Rajagopal	"	125	—	16.7
Napier, Nanjundar	"	25	—	12.6
Chia Tu Tien	China	320	5.12	—
Hamre, Man Hing Au	Hawai	137	5.08	15.1
Chamberlain	Filipinas	637	5.20	—
Navarro	"	104	—	14.1
Wardlaw y otros	Australia	25	—	15.1
Wardlaw	"	26	—	15.8

Media general \pm E. P.

5.21 \pm 0.04 15.5 \pm 0.03

CUADRO 2.

VALORES HEMATOLOGICOS EN HOMBRES ADULTOS SANOS RESIDENTES EN LIMA (AL NIVEL DEL MAR)

Determinaciones	Número de sujetos	Media ± E. P.		Desc. Standard ± E. P.		Coefficiente de variación (%)	Variaciones extremas
Hemáticos (mill. por mm ³)	175	5.14	0.02	0.34	0.01	6.6	4.32 — 5.90
Hematocrito (hemáticos por ciento)	175	46.8	0.11	2.3	0.08	4.9	41.0 — 52.7
Hemoglobina (gramos por 100 cc.)	175	16.00	0.04	0.80	0.03	5.0	13.96 — 13.30
Volumen medio globular (micras ³)	175	91.3	0.23	1.5	0.16	4.9	77.8 — 103.1
Diámetro medio globular (micras)	130	7.48	0.01	0.15	0.01	2.0	7.10 — 7.88
Grosor medio globular (micras)	130	2.09	0.01	0.12	0.01	5.7	1.75 — 2.43
Area de superficie media globular (micras ²)	130	136.7	0.22	3.8	0.14	2.8	126.3 — 145.3
Índice esferocítico	130	0.28	0.01	0.01	0.004	3.6	0.23 — 0.33
Hemoglobina media globular (micromicrogramos)	175	31.2	0.09	1.9	0.05	6.1	27.0 — 35.5
Concentración media de hemoglobina globular (%)	175	34.1	0.07	1.4	0.05	4.1	30.9 — 37.4
Reticulocitos (por ciento)	93	0.5	0.02	0.3	0.01	60.0	0 — 1.2
Reticulocitos (miles por mm ³)	93	13.4	0.94	13.4	0.66	72.8	0 — 61.1
Fragilidad globular:							
Hemolisis inicial (por ciento)	38	0.46	0.001	0.01	0.001	2.2	0.48 — 0.40
Hemolisis total (por ciento)	38	0.39	0.002	0.02	0.001	5.2	0.40 — 0.34
Bilirrubina total ¹⁰ (mgrs. por 100 cc.)	93	0.76	0.03	0.33	0.02	43.4	0.41 — 1.61
Bilirrubina total ¹⁰⁰ (mgrs. por 100 cc.)	92	0.72	0.02	0.27	0.01	37.5	0.26 — 1.43
Bilirrubina directa ⁶⁰ (mgrs. por 100 cc.)	92	0.37	0.01	0.15	0.01	40.5	0.13 — 0.94
Bilirrubina indirecta ⁶⁰ (mgrs. por 100 cc.)	92	0.35	0.01	0.16	0.01	45.7	0.04 — 0.96
Leucocitos (miles por mm ³ .)	167	6,800	77	1,480	54	21.8	3,480 — 14,840
Fórmula leucocitaria:	70						
Neutrófilos abastoados (por ciento)		2.6	0.10	1.3	0.07	50.0	0 — 6
Neutrófilos segmentados (por ciento)		55.1	0.58	7.3	0.11	13.2	38 — 70
Neutrófilos totales (por ciento) ¹		57.8	0.63	7.9	0.45	13.7	38 — 72
Eosinófilos (por ciento)		4.2	0.23	2.9	0.17	69.0	0 — 15
Basófilos (por ciento)		0.6	0.04	0.6	0.03	100.0	0 — 2
Monocitos (por ciento)		7.2	0.20	2.5	0.14	34.7	2 — 14.5
Linfocitos (por ciento)		29.8	0.47	5.9	0.34	19.8	18 — 49

¹ Determinación colorimétrica usando una solución de cobalto como patrón (5)

⁶⁰ Determinación con el colorímetro fotoeléctrico; técnica de Malloy-Evelyn (6)

CUADRO 3.

VALORES HEMATOLOGICOS EN HOMBRES ADULTOS SANOS NACIDOS EN LA ALTURA Y ESTUDIADOS EN LIMA (AL NIVEL DEL MAR) DESPUES DE UNA RESIDENCIA DE SEIS MESES A UN AÑO

<i>Determinaciones</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Media ± E. P.</i>	<i>Desv. Standard ± E. P.</i>	<i>Coefficiente Variación de (%)</i>	<i>Variaciones extremas</i>
Hematíes (millones por mm ³ .)	25	5.00 0.04	0.32 0.03	6.4	4.46 — 5.85
Hematocrito (hematíes por ciento)	25	44.0 0.32	2.4 0.23	5.4	37.5 — 49.1
Hemoglobina (gramos por 100 cc.)	25	14.70 0.13	1.00 0.09	6.8	12.26 — 17.00
Volumen medio globular (micras ³)	25	88.8 0.62	4.6 0.44	5.2	75.9 — 96.3
Diámetro medio globular (micras)	20	7.46 0.03	0.20 0.02	2.7	7.11 — 7.81
Grosor medio globular (micras)	20	2.02 0.02	0.11 0.01	5.4	1.83 — 2.28
Area de superficie media globular (micras ²)	20	133.6 0.75	5.0 0.53	3.7	124.7 — 143.5
Indice esferocítico	20	0.28 0.003	0.02 0.002	7.1	0.24 — 0.32
Hemoglobina media globular (micromicrogramos)	25	29.6 0.29	2.2 0.21	7.4	25.7 — 33.5
Concentración media de hemoglobina globular (%)	25	33.4 0.16	1.2 0.11	3.6	31.7 — 36.3

para el área de superficie media globular, cifras que se aproximan a nuestro valor medio de 136.7 ± 0.22 . Es interesante señalar que esta medición, que es derivada indirectamente de otras, tiene en nuestra serie de sujetos un coeficiente de variación bajo (2.8%). Dameshek y Singer (31) dan los valores de 0.25 y 0.33 como los límites de variación normal en el índice esferocítico; nuestro valor medio de 0.28 ± 0.01 está de acuerdo con este criterio. Hemos observado, en la serie de hombres sanos estudiados al nivel del mar, que las variaciones en algunas de las características morfológicas de los hematíes circulantes tienen relación con su número por milímetro cúbico; mientras más elevado es el número de glóbulos rojos menor es su tamaño y contenido de hemoglobina, conservándose inalterable la concentración media de hemoglobina globular (Cuadro 4). Aunque estas variaciones caen dentro de los límites normales, la relación observada es sin embargo interesante en conexión con lo hallado en la altura, aspecto éste que será discutido en otro capítulo.

Existe alguna variación en los resultados obtenidos por varios investigadores en lo que se refiere a la concentración normal de reticulocitos en la sangre periférica, pero con excepción de Osgood, Baker y Wilhelm (36) que encontraron una cifra promedio de 1.5%, todos los valores medios observados están por debajo de 1%, considerándose a éste, por la mayoría de los autores, como el límite superior normal de variación. Nuestros valores medios de 0.5 ± 0.02 por ciento y 18.4 ± 0.94 miles por milímetro cúbico, obtenidos en 93 sujetos, concuerdan con tales previos hallazgos.

La bilirrubina del suero fué determinada en 93 individuos en su forma total, por medio de un procedimiento colorimétrico, empleando una solución de cobalto como patrón para la comparación (5), y en su forma fraccionada, directa e indirecta, siguiendo el método recientemente introducido por Malloy y Evelyn (6), en otro grupo de 92 sujetos. Hay una estrecha concordancia entre los valores medios de 0.76 ± 0.03 y 0.72 ± 0.02 miligramos por 100 cc. obtenidos por estos métodos, respectivamente, para la cifra total de bilirrubina en el suero. Es difícil evaluar estos valores desde un punto de vista de previas investigaciones, por la falta de uniformidad en las cifras observadas para la concentración normal de bilirrubina, la que se ha indicado que varía entre 0.10 y 3.50 miligramos por 100 cc. (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43). Delgado (44) y Urteaga (45), en observaciones hechas en Lima, en un elevado número de hombres adultos sanos, han encontrado los valores medios de 0.69 y 0.70, respectivamente, cifras

CUADRO 4.

RELACION ENTRE EL NUMERO DE HEMATIES Y SUS CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS
(OBSERVACIONES EN 175 HOMBRES ADULTOS SANOS RESIDENTES AL NIVEL DEL MAR)

Hematies (millones por mm ³)	Número de sujetos	Volumen medio globular \pm E. P.	Hb. media globular \pm E. P. (micromicro- gramos)	Concentración media de Hb. globular \pm E. P. (por ciento)
4.00 — 4.49	7	98.2 0.88	34.1 0.21	34.7 0.16
4.50 — 4.99	48	94.8 0.17	32.8 0.15	34.6 0.10
5.00 — 5.49	92	90.2 0.22	30.7 0.10	34.0 0.10
5.50 — 5.99	28	87.1 0.46	29.4 0.15	33.6 0.17

bastante aproximadas a la hallada en nuestros sujetos. Existe discrepancia en la literatura en lo que se refiere a la fijación del límite de concentración máxima normal de bilirrubina total en el suero; la mayoría de los investigadores tiene la tendencia a considerar 1.00 miligramos por 100 cc. como dicho límite y Delgado (44) se inclina a fijarlo en 0.90 miligramos. Es importante señalar que estos valores son frecuentemente excedidos en individuos aparentemente sanos; en nuestra serie total de 185 hombres investigados, 24, o sea el 13%, presentaron una concentración de bilirrubina por encima de 1.00 miligramos, y Delgado (44), en 159 observaciones, halló que 41, o sea el 25% aproximadamente, tenían cifras superiores a 0.90 miligramos. La naturaleza de esta ictericia hallada en sujetos asintomáticos, la que ha sido denominada 'ictericia familiar no hemolítica' por Dameshek y Singer (31) e 'Hiperbilirrubinemia no hemolítica' por Delgado (44), ha sido cuidadosamente estudiada por varios investigadores (46), (47), (48), (49), (50), inclinándose, la mayoría, a considerarla como un estado no patológico y en la que no intervienen procesos de hemólisis exagerada.

Los valores medios obtenidos por nosotros para la concentración de bilirrubina directa e indirecta, 0.37 ± 0.01 y 0.35 ± 0.01 miligramos por 100 cc., respectivamente, son casi idénticos a los hallados por Delgado (44) y Urteaga (45), pero son considerablemente más altos que los que mencionan Cantarow y otros (51), quienes observaron que la bilirrubina directa constituye alrededor del 35 al 70% de la cantidad total, con valores absolutos entre 0.15 y 0.35 miligramos.

En el estudio de la fragilidad de los hematies en soluciones hipotónicas de cloruro de sodio obtuvimos un valor medio de 0.46 ± 0.001 y 0.38 ± 0.002 por ciento para las hemólisis inicial y total, respectivamente, en determinaciones hechas en 38 de nuestros sujetos. Daland y Worthley (52), en una investigación hecha en 20 adultos normales, observaron las primeras trazas de hemólisis a concentraciones de 0.44 a 0.47 por ciento y la hemólisis total a 0.27 por ciento; este último valor, que es bajo, se debe probablemente a la técnica microscópica empleada.

Las variaciones marcadas que con frecuencia se observan en sujetos aparentemente sanos, en lo que respecta al número de leucocitos en la sangre periférica, han sido extensamente discutidos por Garry y Brown (53). Nosotros no hemos observado las fluctuaciones extremas halladas por algunos investigadores (54), (55), (56). Nuestro valor medio de $6,800 \pm 77$ leucocitos por milímetro cúbico con la desviación standard de 1,480, son casi idénticos a los observados por Price-Jones,

Vaughan y Goddard (30) en 100 hombres adultos en Inglaterra y por Osgood y otros (57) en 198 hombres en los Estados Unidos. La fórmula leucocitaria, determinada en 70 de nuestros sujetos, da valores en concordancia con los indicados por Schilling (9), pero presenta ligeras diferencias, en el porcentaje de los neutrófilos abastoados, eosinófilos, monocitos y linfocitos, con lo hallado por Osgood y sus colaboradores (57).

El Cuadro 5 resume los valores obtenidos por varios investigadores (56), (58), (59), (60), (61), (62), (63), (64), (65), (66), (67), (68), (69), en la determinación del volumen total de sangre circulante en hombres adultos sanos, empleando métodos de inyección de colorantes. Nuestros resultados, correspondientes a 36 sujetos, en 26 de los cuales se usó el rojo vital brillante (13), (14), y en 10 el método, recientemente introducido, que utiliza el azul de Evans (15), (16), se dan en el Cuadro 6. El estudio de este cuadro revela una estrecha similitud entre los valores medios correspondientes a ambos métodos y sugiere que, por lo menos en individuos sanos, los resultados obtenidos con los antiguos y nuevos métodos son fundamentalmente semejantes⁹. Debe señalarse, sin embargo, que los estudios de Smith, Arnold y Whipple (70) y los de Stead y Ebert (71) indican que la relación células-plasma en la muestra de sangre venosa, que se obtiene para la determinación, no representa, necesariamente, la existente en toda la sangre circulante, hecho que constituye una objeción común a todos los métodos colorimétricos que emplean la cifra de hematocrito en el cálculo del volumen total de sangre circulante.

La comparación de los resultados obtenidos en el estudio de 175 sujetos normales, con aquellos correspondientes al grupo de 25 hombres, nacidos en localidades de altura y estudiados en Lima (al nivel del mar) después de una residencia de un año o menos (Cuadro 3), muestra una moderada, pero definida, disminución en el número de hematias y en la cantidad de hemoglobina en este último grupo, hecho que no se acompaña con alteraciones en las características morfológicas del hematia circulante.

⁹ Un estudio estadístico de las varias series de observaciones encontradas en la literatura, concernientes al volumen de plasma en hombres adultos, sanos, señala el mismo grado de variación en los resultados obtenidos con los antiguos y nuevos métodos que utilizan colorantes para la determinación (rojo vital brillante y azul de Evans).

CUADRO 5.
 VOLUMEN TOTAL DE SANGRE Y PLASMA EN HOMBRES ADULTOS SANOS
 OBSERVACIONES HECHAS AL NIVEL DEL MAR Y EN DIFERENTES PARTES DEL MUNDO
 (SUMARIO DE LA LITERATURA)

<i>Investigadores</i>	<i>Lugar</i>	<i>Colorante usado</i>	<i>Número de sujetos</i>	<i>Vol. total de sangre (cc. por kilo)</i>	<i>Vol. de plasma (cc. por kilo)</i>
				<i>Valores medios</i>	
Rowntree, Brown	E.E. UU.	Congo vital brillante	49	88.6	51.0
Gibson, Evans	"	Azul de Evans	49	77.7	44.7
Looney, Freeman	"	Rojo congo	29	81.4	44.1
Kaltreider, Hurtado, Brooks	"	Rojo vital brillante	25	79.1	42.8
Sparks, Haden	"	Rojo congo	10	64.9	34.4
Goldbloom, Libin	"	Rojo trypan	10	78.4	40.5
Hallock	"	Azul de Evans	10	89.5	46.4
Levin	Argentina	Rojo vital	56	78.0	42.0
Hurtado, Pons, Merino	Perú	Rojo vital brillante	15	87.8	47.8
Davis	Inglaterra	Azul de Evans	11	76.7	40.5
Mendelshausen	Alemania	Rojo congo	16	71.7	39.0
Ruznyak	"	Rojo trypan	8	83.3	44.7
Uhlenbruck	"	Rojo congo	7	79.6	41.4
Seyderhelm, Lampe	"	Rojo trypan	6	84.7	44.1
Media General \pm E. P.				80.1 ± 1.20	43.1 ± 0.72

CUADRO 6.

DETERMINACIONES DEL VOLUMEN TOTAL DE SANGRE CIRCULANTE EN HOMBRES ADULTOS SANOS
(OBSERVACIONES HECHAS EN LIMA. AL NIVEL DEL MAR)

	Media	E. P.	Desv. St.	E. P.	Coefficiente de variación (%)	Variaciones extremas
<i>Con rojo vital brillante (26 sujetos)</i>						
Volumen de sangre (litros)	5.21 ±	0.10	0.79 ±	0.07	15.2	3.96 — 6.60
" " (cc. por kg.)	86.5	1.10	8.3	0.77	9.6	72.2 — 106.4
Volumen de plasma (litros)	2.82	0.06	0.43	0.04	15.2	2.19 — 3.77
" " (cc. por kg.)	47.1	0.59	4.5	0.42	9.6	36.3 — 56.4
Volumen de hematíes (litros)	2.34	0.03	0.36	0.03	15.4	1.75 — 3.11
" " (cc. por kg.)	38.8	0.59	4.5	0.42	11.6	30.8 — 47.0
Hemoglobina total (gramos)	788	14.80	112	10.4	14.2	604 — 1059
" " (gms por kg.)	13.2	0.18	1.4	0.12	10.6	10.1 — 15.3
<i>Con azul de Evans (10 sujetos)</i>						
Volumen de sangre (litros)	5.02 ±	0.19	0.85 ±	0.13	16.9	4.12 — 6.53
" " (cc. por kg.)	85.4	1.28	5.7	0.90	6.7	76.7 — 96.6
Volumen de plasma (litros)	2.70	0.08	0.37	0.05	13.7	2.21 — 3.47
" " (cc. por kg.)	46.2	1.03	4.6	0.73	9.9	38.6 — 55.1
Volumen de hematíes (litros)	2.29	0.10	0.43	0.07	18.8	1.73 — 3.21
" " (cc. por kg.)	39.0	0.49	2.2	0.35	5.6	35.7 — 43.8
Hemoglobina total (gramos)	779	28.6	127	20.2	16.3	653 — 1057
" " (gms por kg.)	13.3	0.18	0.8	0.12	6.0	12.0 — 14.5

LA INFLUENCIA DE LA ANOXEMIA TEMPORAL

Ha sido repetidamente observado que un estado de anoxemia temporal, originada por una baja tensión de oxígeno en el aire inspirado, o por alteraciones en los mecanismos responsables de la adquisición de este gas a nivel pulmonar, es seguido, en la mayoría de los casos, por un aumento en el número de hematíes y la cantidad de hemoglobina en la sangre circulante. El estudio de la literatura revela, sin embargo, marcadas variaciones individuales en la respuesta policitémica, las que pueden estar relacionadas con el grado y duración del estímulo anóxico y con factores constitucionales no bien aclarados aún.

Nosotros llevamos cuatro diferentes grupos de hombres sanos (67 en total) a altitudes de 2,390 metros (7,920 pies); 3,140 metros (10,300 pies); 4,165 metros (13,660 pies) y 4,540 metros (15,860 pies). La mayoría de los sujetos fueron estudiantes de medicina, cuya edad variaba entre 20 y 32 años; 36 eran nativos de localidades situadas al nivel del mar y 31 nacidos en lugares ubicados en alturas por encima de los 2.000 metros (7,660 pies), pero con un tiempo de residencia de uno o más años al nivel del mar con anterioridad a la presente investigación. Muestras de sangre venosa fueron obtenidas en Lima, inmediatamente antes del ascenso y, nuevamente, dentro de las primeras dos horas después de llegar a la altura determinada. En 12 sujetos, 3 en cada una de las diferentes alturas, la sangre fué tomada después de una actividad física moderada (caminar). Además, un quinto grupo, de 10 hombres sanos, también estudiantes de medicina, fueron llevados del nivel del mar a Morococha, situada a 4,540 metros (14,900 pies) de altura, donde seis de ellos fueron estudiados inmediatamente después de su llegada, con el objeto de investigar posibles cambios en el volumen total de sangre circulante, y los cuatro restantes fueron observados diariamente, durante un período de seis días de residencia en la altura.

A fin de conocer el grado de anoxemia existente en los sujetos investigados, y poder así relacionar las alteraciones hematológicas con dicho factor, se obtuvo, dentro de las dos primeras horas después de la llegada a cada una de las alturas mencionadas, una muestra de sangre arterial en varios de los individuos. En dicha muestra se determinó el porcentaje de saturación al oxígeno y los resultados obtenidos están dados en el Cuadro 7. A una altura de 2.390 metros el promedio de saturación fué de 91.0 %; a 3,140 metros descendió a 89.6 %; a 4,165 metros la cifra observada fué 80.2%; a 4,540 metros la sangre arterial

CUADRO 7.
GRADO DE ANOXEMIA EN LOS SUJETOS INVESTIGADOS INMEDIATAMENTE DESPUES DE SU LLEGADA A DIVERSAS ALTURAS

Lugar	Altura		Presion Barométrica Promedio (mm. Hg.)	Número de sujetos	Saturación arterial al oxígeno (%) ^o		
	Metros	Pies			Media	E. P.	Variaciones extremas
Matucana	2,390	7,920	581.4	5	91.0 ±	0.57	88.2 — 93.6
San Mateo	3,140	10,300	530.5	5	89.6	0.74	86.2 — 92.5
Casapalca	4,165	13,660	470.8	5	80.2	0.77	77.0 — 83.2
Morococho	4,540	14,900	453.0	15	78.9	0.68	70.7 — 83.8
La Cima	4,835	15,860	443.0	7	75.3	0.93	70.4 — 79.8

^o Determinaciones hechas dentro de las 2 primeras horas después del arribo.

solo estaba saturada en un 78.9% y, finalmente, en la localidad más alta, a 4,835 metros, el promedio observado fué 75.3%. Estas observaciones indican que los sujetos investigados estaban, en el momento de efectuarse el estudio hematológico, bajo la influencia de un estado de anoxemia, tanto más severo cuanto más elevado era el lugar de observación.

Los resultados obtenidos en las diferentes investigaciones hematológicas están dados en el Cuadro 8. En la mayoría de los sujetos se observó un aumento en los hematíes y hemoglobina; el alza promedio de hemoglobina en los cuatro lugares de altura, del más bajo al más alto (2,390; 3,140; 4,165 y 4,835 metros), fué de 0.29, 0.13, 0.57 y 0.47 gramos por 100 cc. de sangre, lo cual representó aumentos de 1.8, 0.8, 3.6 y 2.9 por ciento, respectivamente, sobre el previo valor al nivel del mar. Ocurrieron variaciones individuales marcadas (Figura 2); en 11 de los individuos no se registró variación en la cifra de hemoglobina, siendo este hecho más frecuente en los lugares menos altos; en 15 sujetos, 5 en los dos lugares más bajos y 10 en los dos más altos, se produjo una disminución, la que llegó a un valor máximo de 0.75 gramos en uno de los casos estudiados a 3,140 metros. Es interesante anotar que en este grupo de individuos que mostraron una reducción en la hemoglobina circulante, estaban incluidos 8 de los 12 sujetos que desarrollaron cierta actividad física después de su llegada a la altura. En los otros 41 sujetos, o sea en el 61 por ciento del total, la concentración de hemoglobina se elevó bajo la influencia de la anoxemia aguda; el mayor fué de 1.70 gramos por 100 cc. hallado en dos sujetos en las alturas de 4,165 y 4,835 metros. No se observó relación alguna entre el grado de aumento de la hemoglobina y el lugar de nacimiento de los hombres estudiados; en los dos lugares más elevados obtuvimos un aumento promedio de 0.46 y 0.49 gramos por 100 cc. de sangre en los sujetos que habían nacido al nivel del mar y en los nacidos en localidades elevadas, respectivamente.

De los 36 sujetos estudiados después de su ascensión a las alturas de 4,165 y 4,835 metros, 13 mostraron, en el momento de tomarse la sangre, signos y síntomas de Soroche (Mal de Montañas). La ocurrencia de este síndrome no tuvo una relación definida con la cifra de he-

² De acuerdo con estudios realizados recientemente (Roughton F. J. W.; Darling R. C. y Root W. S. — The Am. J. of Physiol. 142: 703, 1944), que señalan posibles fuentes de error en los métodos que se emplean para determinar la saturación arterial con oxígeno, las cifras halladas por nosotros pueden ser 2% más bajas que lo que corresponde a la verdadera saturación.

solo estaba saturada en un 78.9% y, finalmente, en la localidad más alta, a 4,835 metros, el promedio observado fué 75.3%. ⁹Estas observaciones indican que los sujetos investigados estaban, en el momento de efectuarse el estudio hematológico, bajo la influencia de un estado de anoxemia, tanto más severo cuanto más elevado era el lugar de observación.

Los resultados obtenidos en las diferentes investigaciones hematológicas están dados en el Cuadro 3. En la mayoría de los sujetos se observó un aumento en los hematíes y hemoglobina; el alza promedio de hemoglobina en los cuatro lugares de altura, del más bajo al más alto (2,390; 3,140; 4,165 y 4,835 metros), fué de 0.29, 0.13, 0.57 y 0.47 gramos por 100 cc. de sangre, lo cual representó aumentos de 1.8, 0.8, 3.6 y 2.9 por ciento, respectivamente, sobre el previo valor al nivel del mar. Ocurrieron variaciones individuales marcadas (Figura 2); en 11 de los individuos no se registró variación en la cifra de hemoglobina, siendo este hecho más frecuente en los lugares menos altos; en 15 sujetos, 5 en los dos lugares más bajos y 10 en los dos más altos, se produjo una disminución, la que llegó a un valor máximo de 0.75 gramos en uno de los casos estudiados a 3,140 metros. Es interesante anotar que en este grupo de individuos que mostraron una reducción en la hemoglobina circulante, estaban incluidos 8 de los 12 sujetos que desarrollaron cierta actividad física después de su llegada a la altura. En los otros 41 sujetos, o sea en el 61 por ciento del total, la concentración de hemoglobina se elevó bajo la influencia de la anoxemia aguda; el mayor fué de 1.70 gramos por 100 cc. hallado en dos sujetos en las alturas de 4,165 y 4,835 metros. No se observó relación alguna entre el grado de aumento de la hemoglobina y el lugar de nacimiento de los hombres estudiados; en los dos lugares más elevados obtuvimos un aumento promedio de 0.46 y 0.49 gramos por 100 cc. de sangre en los sujetos que habían nacido al nivel del mar y en los nacidos en localidades elevadas, respectivamente.

De los 36 sujetos estudiados después de su ascensión a las alturas de 4,165 y 4,835 metros, 13 mostraron, en el momento de tomarse la sangre, signos y síntomas de Soroche (Mal de Montañas). La ocurrencia de este síndrome no tuvo una relación definida con la cifra de he-

⁹ De acuerdo con estudios realizados recientemente (Roughton F. J. W.; Darling R. C. y Root W. S. — The Am. J. of Physiol. 142: 703, 1944), que señalan posibles fuentes de error en los métodos que se emplean para determinar la saturación arterial con oxígeno, las cifras halladas por nosotros pueden ser 2% más bajas que lo que corresponde a la verdadera saturación.

moglobina basal (antes de la exposición a la altura); en los individuos con soroche la hemoglobina al nivel del mar tuvo un valor medio de 15.86 gramos por 100 cc., mientras que en el grupo no afectado el promedio fué de 16.00 gramos. Sin embargo, de los seis suje-

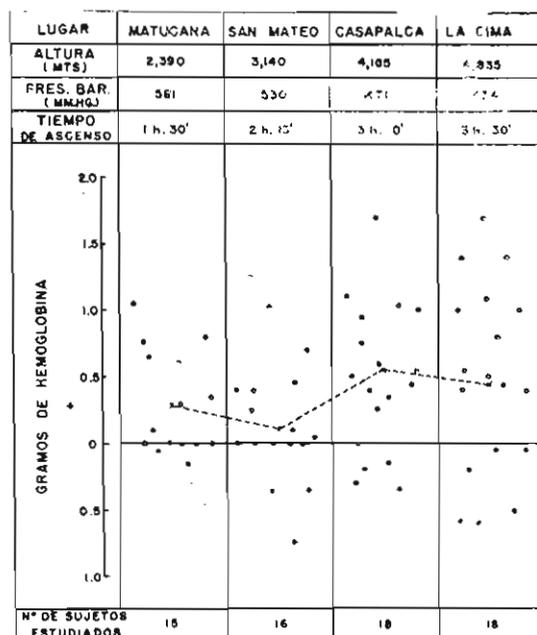


Fig. 2.

Variaciones en la hemoglobina de la sangre (expresada en gramos por 100 cc.) en 67 hombres adultos, estudiados dentro de las tres primeras horas después de llegar a lugares elevados. Una previa determinación fué hecha en Lima, antes del ascenso.

Los puntos negros corresponden a individuos que desarrollaron cierta actividad física (caminar) antes de ser estudiados; los círculos corresponden a sujetos en reposo.

tos, que antes de la ascensión mostraron una concentración de hemoglobina por debajo de 15.00 gramos por 100 cc., cuatro desarrollaron síntomas a su llegada a la altura. El promedio de aumento de la hemoglobina en los sujetos enfermos fué de 0.40 gramos por 100 cc.

CUADRO 8.

OBSERVACIONES HEMATOLÓGICAS HECHAS EN LIMA E INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE LA LLEGADA A VARIAS LOCALIDADES DE ALTURA^o
(CUATRO GRUPOS DIFERENTES DE HOMBRES ADULTOS ESTUDIADOS)

Lugar Altura (metros)	Lima Nivel del mar	Matucana 2,390	Lima Nivel del mar	San Mateo 3,140	Lima Nivel del mar	Casapalca 4,165	Lima Nivel del mar	Lima Cima 4,835
Número de sujetos	15	16	13	13	13	13	13	13
Hemáties (millones por mm ³)	4.96 ± 0.06	4.97 ± 0.04	5.11 ± 0.06	5.14 ± 0.05	4.88 ± 0.05	5.05 ± 0.04	5.04 ± 0.04	5.17 ± 0.05
Hematocrito (hemáties por ciento)	45.7 0.43	46.5 0.50	46.3 0.31	46.8 0.31	45.7 0.36	46.9 0.43	45.8 0.24	47.7 0.35
Hemoglobina (granos por 100 cc.)	15.93 0.13	16.22 0.16	16.18 0.14	16.31 0.15	15.63 0.18	16.15 0.15	16.05 0.11	16.53 0.18
Volumen medio globular (micras ³)	92.0 0.79	93.1 0.50	90.8 0.89	91.2 0.57	93.7 0.77	93.0 1.28	91.3 0.71	92.0 0.51
Hemoglobina media globular (micromicrogramos)	32.2 0.32	32.7 0.29	31.7 0.26	31.8 0.17	32.2 0.30	32.3 0.46	32.0 0.30	31.8 0.27
Concentración media de Hb globular (%)	34.8 0.18	34.9 0.16	35.0 0.21	34.8 0.19	34.5 0.28	34.7 0.19	35.0 0.16	34.6 0.16
Reticulocitos (por ciento)	0.3 0.03	0.5 0.05	0.3 0.05	0.5 0.08	0.3 0.03	0.4 0.05	0.3 0.03	0.44 0.04
Reticulocitos (miles por mm ³)	14.6 2.19	24.6 2.99	15.6 2.84	24.9 4.22	16.3 1.27	19.8 2.22	15.0 2.18	21.8 2.50
Sero proteínas (granos por 100 cc.)	7.41 0.06	7.60 0.07	7.21 0.05	7.53 0.06	7.52 0.06	8.00 0.05	7.25 0.06	7.89 0.06
Bilirrubina directa (miligramos por 100 cc.)	0.49 0.04	0.45 0.03	0.36 0.02	0.36 0.02	0.33 0.01	0.36 0.02	0.32 0.02	0.39 0.03
Bilirrubina indirecta (miligramos por 100 cc.)	0.31 0.02	0.31 0.02	0.28 0.03	0.31 0.03	0.38 0.02	0.38 0.03	0.38 0.03	0.40 0.04
Bilirrubina total (miligramos por 100 cc.)	0.80 0.04	0.76 0.04	0.64 0.05	0.67 0.04	0.71 0.03	0.74 0.04	0.70 0.06	0.79 0.07
Leucocitos (miles por mm ³)	6.98 0.17	6.84 0.17	7.05 0.23	7.73 0.26	6.94 0.21	8.24 0.41	6.28 0.17	8.40 0.29
Fórmula leucocitaria:								
Neutrófilos abastoados (%)	2.5 0.20	1.8 0.24	1.6 0.21	2.1 0.26	2.4 0.19	1.8 0.16	2.9 0.29	2.8 0.29
Neutrófilos segmentados (%)	55.8 1.35	57.3 1.87	54.3 1.55	61.9 1.72	53.9 1.21	57.1 1.81	54.1 0.99	62.0 1.91
Neutrófilos totales (%)	58.3 1.51	59.1 1.94	55.9 1.53	64.0 1.77	56.3 1.19	58.7 1.65	57.0 1.03	64.8 2.00
Eosinófilos (%)	4.9 0.73	4.8 0.86	5.5 0.60	2.4 0.31	4.2 0.49	4.6 0.33	3.6 0.47	3.3 0.49
Basófilos (%)	0.6 0.09	0.4 0.09	0.6 0.09	0.8 0.11	0.5 0.09	0.3 0.09	0.80 0.10	0.6 0.15
Monocitos (%)	6.9 0.48	5.4 0.26	6.9 0.44	4.8 0.35	7.1 0.41	6.8 0.47	7.2 0.50	8.1 0.47
Linfocitos (%)	29.3 0.95	30.3 1.61	33.1 1.21	28.0 1.42	32.2 0.99	30.0 1.48	31.3 0.56	28.3 1.44

^o El tiempo de ascenso del nivel del mar a las diferentes alturas fue: como sigue:

Lima - Matucana : 1 h. 30'
Lima - San Mateo : 2 .. 15'
Lima - Casapalca : 3 .. 0'
Lima - La Cima : 3 .. 30'

y 5, o sea el 38.5% mostraron una disminución en la altura; en los sujetos sin síntomas el aumento promedio observado fué de 0.53 gramos por 100 cc., y solamente 4, o sea el 17.4%, acusaron una disminución en la concentración de hemoglobina.

Las sero proteínas (gramos por 100 cc. de suero), determinadas en 50 de los sujetos, al nivel del mar y después de su llegada a las diferentes alturas, mostraron una elevación definida, que guardó relación directa con el nivel de altura. El aumento promedio observado fué de 0.19, 0.32, 0.48 y 0.64 gramos en las alturas de 2,390, 3,140, 4,165 y 4,835 metros, respectivamente, lo cual representó, en porcentaje, aumentos de 2.9, 4.0, 5.3 y 7.9% sobre el previo valor al nivel del mar. También se observó cierta relación entre el grado de aumento en las sero proteínas y el hematocrito (cc. de hematíes en 100 cc. de sangre), pero los promedios de elevación en este último: 1.6, 1.5, 2.3 y 3.5%, sobre los valores al nivel del mar, en las diferentes alturas, fueron proporcionalmente menos elevados que los obtenidos en las sero proteínas (Figuras 3 y 4).

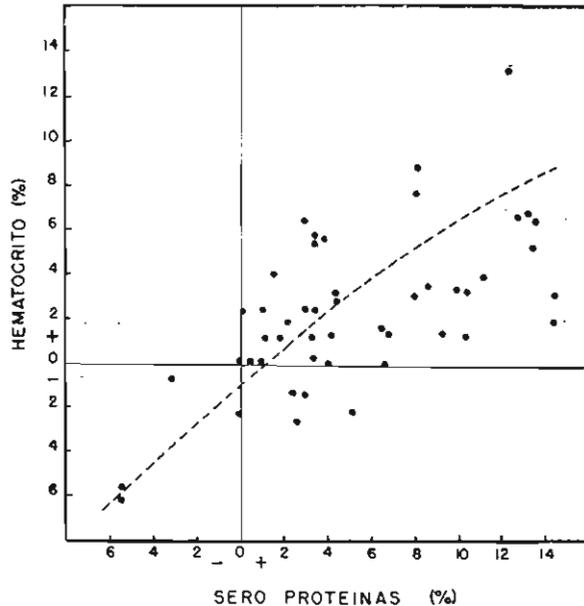


Fig. 3.

Relación entre el aumento (en por ciento) de las sero proteínas y el hematocrito en 48 hombres adultos, estudiados dentro de las tres primeras horas después de su llegada a lugares elevados (de 2,390 a 4,835 metros).

A pesar de que en algunos sujetos ocurrieron algunas variaciones en las características morfológicas del hematíe circulante (volumen medio globular, hemoglobina media globular y concentración media de Hb globular), a su llegada a la altura, aquellas no tuvieron un carácter definido o constante, y los valores medios obtenidos fueron casi idénticos a los observados previamente al nivel del mar.

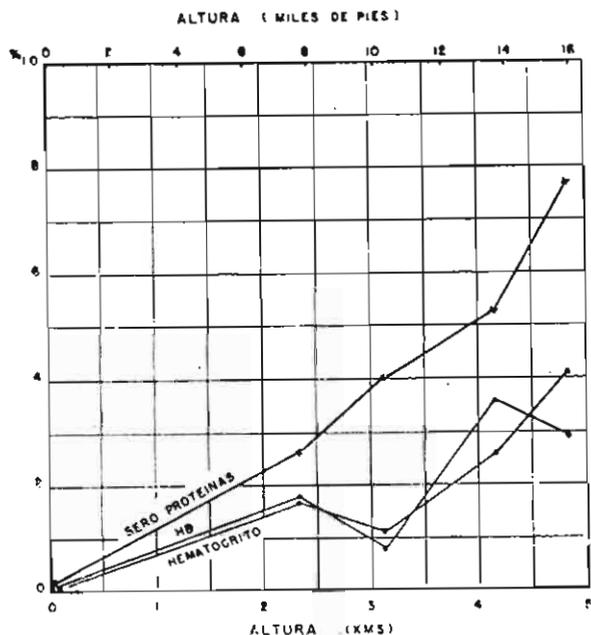


Fig. 4.

Aumentos promedio en las sero proteínas, hematocrito y hemoglobina observados dentro de las tres primeras horas después de la llegada a las alturas de 2,390, 3,140, 4,165 y 4,835 metros.

Observaciones hechas en hombres adultos.

Los reticulocitos, expresados en miles por milímetro cúbico de sangre, mostraron una pequeña elevación en las diferentes alturas, variación relacionada con el aumento de hematíes; los valores porcentuales no variaron. La concentración de bilirrubina no presentó alteraciones definidas durante el corto período de exposición a una baja presión barométrica, con excepción de un discreto aumento en el valor medio de la bilirrubina. Tomando como valor comparativo el número de leucocitos por milímetro cúbico obtenido al nivel del mar, y consi-

derando, arbitrariamente, una variación de 2,000 o más como significativa, observamos un aumento de esta naturaleza en 5, 7 y 3 sujetos al llegar a las alturas de 3,140, 4,165 y 4,835 metros, respectivamente (lo que correspondió al 31.2, 38.9 y 44.4% de los individuos estudiados en dichas alturas); en 6 de ellos el aumento en los leucocitos excedió a 10,000 por milímetro cúbico, alcanzado, en uno de los sujetos estudiados a 4,165 metros, la cifra de 16,040 (Figura 5). En 2

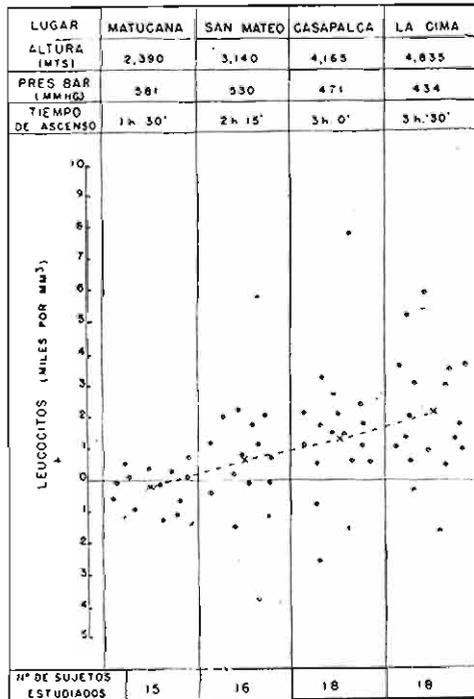


Fig. 5.

Variaciones en el número de leucocitos en la sangre (expresados en miles por milímetro cúbico) observadas en 67 hombres adultos dentro de las tres primeras horas después de su llegada a localidades de altura.

Los puntos negros corresponden a individuos que desarrollaron cierta actividad física (caminar) antes de ser estudiados; los círculos corresponden a sujetos en reposo.

sujetos se observó una disminución mayor a 2,000 leucocitos por milímetro cúbico. En el lugar menos elevado (2,390 metros) no se observaron variaciones significativas. La actividad física y la ocurrencia de

Soroche se asociaron frecuentemente a un aumento en el número de leucocitos; este cambio se observó en 4 de los 6 sujetos que desarrollaron actividad física en los lugares más elevados y en 8 de los 13 casos de Soroche.

El frecuente aumento en el número de leucocitos, observado a la llegada a la altura, se debió casi por entero a una elevación en el número de neutrófilos segmentados; los linfocitos y monocitos disminuyeron en forma proporcional. No se apreciaron cambios constantes en el número de neutrófilos abastionados, eosinófilos y basófilos. La ocurrencia de una leucocitosis temporal, bajo la influencia de un ambiente de baja presión barométrica, ha sido previamente señalada. Meyers, Seevers y Beatty (72), trabajando con ratas, y Sokolov (73), empleando animales de sangre fría, observaron una respuesta hemática similar, en experimentos efectuados en cámaras.

Con el fin de estudiar más detenidamente los mecanismos relacionados con la respuesta policitémica a la anoxemia aguda y temporal, determinamos el volumen total de sangre circulante en 6 sujetos (estudiantes de medicina) dentro de las dos primeras horas después de su llegada a Morococha, localidad situada a 4,540 metros (14,900 pies) de altura. Previas determinaciones fueron hechas al nivel del mar unos pocos días antes del ascenso. Los resultados obtenidos están dados en el Cuadro 9 y presentados gráficamente en la Figura 6. El volumen de plasma no varió en 2 sujetos y disminuyó en los otros 4; el promedio de reducción en el volumen fué 0.26 litros, equivalente a un 10.5 por ciento del valor previo al nivel del mar. El volumen de los hematíes aumentó en 5 sujetos, siendo la elevación promedio de 0.32 litros, o sea 13.8 por ciento. En 3 de los individuos las sero proteínas totales aumentaron a su llegada a la altura, alcanzando el promedio de aumento la cifra de 10 gramos, o sea 8.2 por ciento; en un individuo se constató una disminución de 13 gramos (7.9%), y en los otros 2 no se apreciaron cambios significativos.

Los cambios subsecuentes que ocurren en la sangre circulante, cuando el estímulo anoxémico es prolongado por unos días, fueron estudiados en un grupo de 4 hombres adultos, a una altura de 4,540 metros (14,900 pies), donde permanecieron durante un periodo de seis días. Las diferentes investigaciones hematológicas, que incluyeron determinaciones de volumen total de sangre circulante, hechas previamente al nivel del mar, fueron repetidas a su llegada y luego diariamente durante el tiempo de residencia en la altura. Los Cuadros 10 y 11 contienen los resultados obtenidos. El aumento moderado en los

CUADRO 9.

DETERMINACIONES DEL VOLUMEN TOTAL DE SANGRE CIRCULANTE HECHAS AL NIVEL DEL MAR Y DENTRO DE LAS DOS PRIMERAS HORAS DESPUES DE LA LLEGADA A MOROCOCHA (A 4,540 METROS DE ALTURA)^o
OBSERVACIONES HECHAS EN 6 HOMBRES ADULTOS SANOS

Sujetos	Volumen de sangre (litros)			Volumen de plasma (litros)			Volumen de hematites (litros)			Hemoglobina total (gramos)			Sero Proteinas Totales (gramos)		
	Al N. M. ^{oo}	Morococha	Variación (%)	Al N. M.	Morococha	Variación (%)	Al N. M.	Morococha	Variación (%)	Al N. M.	Morococha	Variación (%)	Al N. M.	Morococha	Variación (%)
1	4.28	3.92	8.4	2.35	1.95	17.0	1.91	1.95	2.1	685	668	2.5	165	152	7.9
2	4.24	4.53	6.8	2.36	2.15	8.9	1.86	2.35	20.8	670	713	10.9	169	171	1.2
3	4.49	4.76	6.0	2.49	2.52	1.2	1.98	2.22	10.8	678	752	10.9	178	193	8.4
4	4.71	5.16	9.6	2.30	2.35	2.2	2.39	2.79	16.7	782	893	14.2	162	180	11.1
5	5.19	5.24	1.0	2.85	2.65	7.0	2.31	2.56	12.8	781	859	10.0	185	186	0.4
6	4.81	4.78	0.6	2.70	2.46	8.9	2.09	2.30	10.0	721	784	8.7	181	190	5.0

^o Promedio de tiempo de ascenso: 3 horas.

^{oo} Al N. M. = al nivel del mar.

CUADRO 10.

OBSERVACIONES HEMATOLOGICAS EN 4 HOMBRES ADULTOS DURANTE SEIS DIAS DE RESIDENCIA EN MOROCOCCHA (4,510 METROS; 14,800 PIES)

Observaciones	Sujeto 1						Sujeto 2					
	Días en la altura						Días en la altura					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Hematías (millones por mm ³)	4.99	5.71	5.57	5.63	5.28	5.45	4.62	5.11	5.03	4.88	4.95	4.96
Hemoglobina (gramos por 100 cc.)	13.4	17.3	17.1	17.1	18.6	15.3	13.8	16.6	16.8	16.8	16.6	17.3
Hematocrito (hemáticos por ciento)	46.4	49.6	49.0	49.0	54.5	44.2	45.7	48.8	50.0	50.0	49.1	49.1
Reticulocitos (por ciento)	0.4	1.0	0.8	1.4	2.4	2.2	0	1.2	1.4	0.6	1.8	2.2
" (miles por mm ³)	20.0	57.1	44.6	18.8	126.7	120.0	0	61.3	70.4	29.3	89.1	109.1
Bilirrubina total (mgrs. por 100 cc.)	0.66	0.68	0.77	0.77	0.72	0.72	0.72	0.63	0.70	0.70	0.63	0.57
" directa (mgrs. por 100 cc.)	0.40	0.45	0.47	0.47	0.33	0.33	0.45	0.49	0.52	0.52	0.49	0.35
" indirecta (" " ")	0.26	0.22	0.30	0.30	0.39	0.39	0.27	0.14	0.18	0.18	0.14	0.22
Leucocitos (miles por mm ³)	6.08	7.22	6.40	6.00	7.16	5.28	6.16	11.8	6.44	5.60	7.08	6.44
Seroproteínas (g's. por 100 cc.)	7.14	7.76	7.47	7.47	7.72	6.83	7.88	7.74	7.72	7.72	7.74	7.68
Sujeto 4												
Hematías (millones por mm ³)	5.25	5.80	6.11	6.32	5.80	6.49	5.35	5.78	6.25	5.72	5.89	6.25
Hemoglobina (gramos por 100 cc.)	17.2	19.6	13.5	13.5	19.0	15.9	17.1	18.1	13.4	13.4	18.1	18.5
Hematocrito (hemáticos por ciento)	49.2	53.4	53.9	53.9	52.8	43.9	45.7	50.7	49.2	49.2	50.7	52.0
Reticulocitos (por ciento)	0	1.8	2.5	3.6	4.0	0.2	0.2	0.6	2.2	2.6	2.4	2.6
" (miles por mm ³)	0	104.4	158.9	227.5	150.8	9.8	10.7	34.7	137.5	146.7	141.4	163.5
Bilirrubina total (mgrs. por 100 cc.)	1.03	0.97	0.93	0.93	0.72	1.34	1.52	2.36	1.90	1.90	2.36	1.90
" directa (mgrs. por 100 cc.)	0.45	0.37	0.54	0.54	0.33	0.47	0.68	1.14	0.25	0.25	1.14	0.85
" indirecta (" " ")	0.58	0.60	0.38	0.38	0.39	0.87	0.84	1.42	1.05	1.05	1.42	1.05
Leucocitos (miles por mm ³)	5.60	5.88	5.12	5.08	5.16	6.24	8.16	7.68	6.96	6.96	7.08	6.16
Seroproteínas (g's. por 100 cc.)	7.19	3.12	8.12	8.12	7.66	6.85	7.62	7.72	7.62	7.62	7.72	7.68

^o Al nivel del mar
¹ Al arribo a la altura.

CUADRO II.

DETERMINACIONES DEL VOLUMEN TOTAL DE SANGRE CIRCULANTE HECHAS AL NIVEL DEL MAR Y DESPUES DE ALGUNOS DIAS DE RESIDENCIA EN MOROCOCHA
(A 3.500 METROS DE ALTURA)

Sujetos	Volumen de sangre (litros)		Volumen de plasma (litros)		Volumen de hematíes (litros)		Hemoglobina total (gramos)		Seroproteínas totales (gramos)			
	Niv. del mar	Morococha	Niv. del mar	Morococha	Niv. del mar	Morococha	Niv. del mar	Morococha	Niv. del mar	Morococha		
			Variación (%)		Variación (%)		Variación (%)		Variación (%)			
1	4.80	4.97	3.5	2.60	2.51	2.17	2.43	737	870	185	193	4.3
2	4.42	4.81	8.3	2.35	2.43	2.05	2.36	678	820	168	182	8.3
3	3.96	5.03	27.0	2.19	2.49	1.75	2.51	604	847	150	192	28.0
4	4.67	5.16	10.5	2.35	2.41	2.30	2.72	803	980	169	185	9.5
5	4.96	5.18	4.4	2.76	2.46	2.18	2.69	786	958	178	189	6.2

hemáties y hemoglobina, observado a la llegada a Morococha, fué seguido por una alza gradual, mientras que las sero proteínas, decididamente elevadas en la primera determinación hecha en la altura, permanecieron casi sin cambios, aunque con una ligera tendencia a

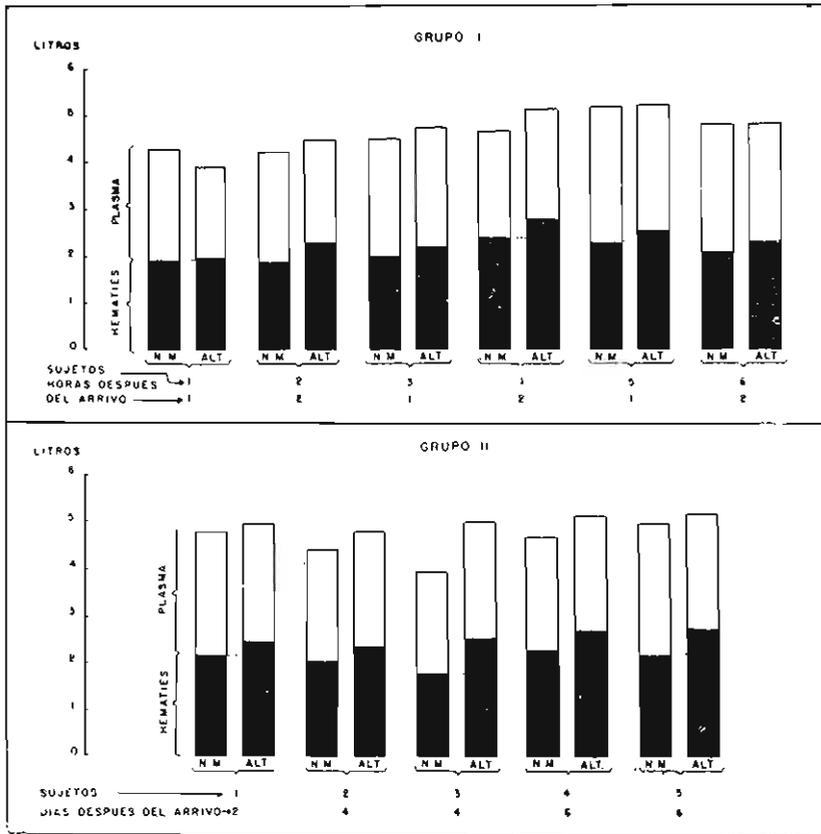


Fig. 6.

Determinaciones del volumen total de sangre circulante hechas en 11 hombres adultos, al nivel del mar y en Morococha (a 4.540 metros de altura). Grupo I—: Determinaciones en la altura hechas 1 a 2 horas después de la llegada. Grupo II—: Determinaciones en la altura hechas después de algunos días de residencia.

La zona negra representa volumen de hemáties; la zona en blanco corresponde al volumen de plasma.

disminuir (Figura 7). A las 24 horas después de la llegada los reticulocitos principiaron a aumentar, alcanzando, en el sexto y último día de estudio, los valores de 2.2 a 4.0 por ciento. Este hallazgo

correspondió a una respuesta definida de la médula osea al estímulo anoxémico.

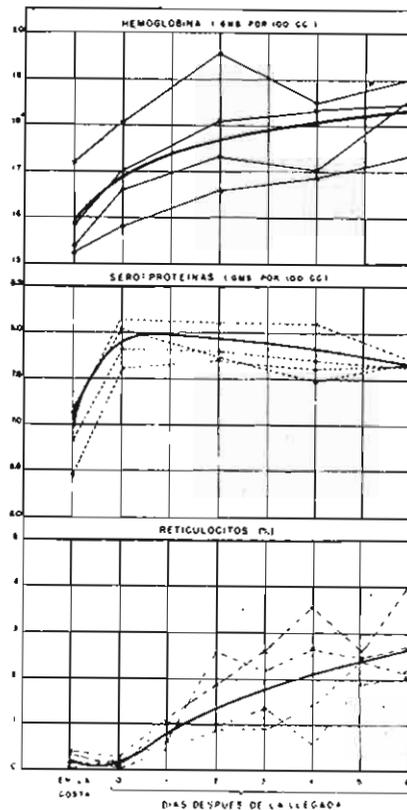


Fig. 7.

Determinaciones de hemoglobina, sero-proteínas y reticulocitos en 4 hombres adultos estudiados al nivel del mar y durante un periodo de seis días de residencia en Morococha (a 4,540 metros de altura).

Las líneas gruesas representan los valores promedios.

En 3 sujetos se observó una disminución moderada en el volumen medio globular, mientras que la concentración media de hemoglobina globular permaneció prácticamente inalterada. La bilirrubina plasmática, directa, indirecta y total, no mostraron variaciones significativas, con excepción de uno de los sujetos, quién al nivel del mar, antes del ascenso, mostró una concentración anormalmente alta de pigmen-

ta; en este individuo, tres días después de su llegada a la altura, se constató una marcada elevación en la bilirrubina directa e indirecta, las que posteriormente disminuyeron pero sin alcanzar los valores iniciales.

Es interesante anotar, que en todos los sujetos se observó, 24 horas después de su llegada a Morococha, un aumento temporal y moderado en los leucocitos (Figura 8), que coincidió con el inicio de la

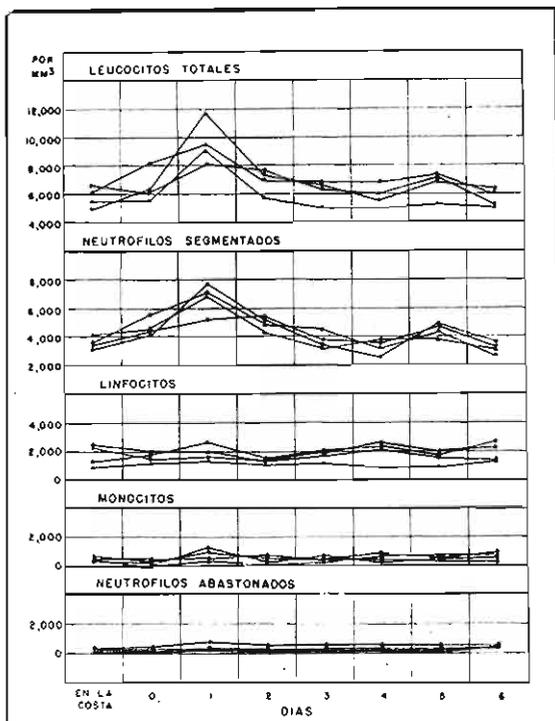


Fig. 8.

Número de leucocitos por milímetro cúbico en 4 hombres adultos, estudiados al nivel del mar, inmediatamente después de su llegada a Morococha y diariamente, durante un período de seis días de residencia en este lugar, situado a 4,540 metros de altura.

(El aumento observado a las 24 horas después de la llegada a la altura coincidió con el inicio de un proceso de reticulocitosis. Ver Fig. 7).

hiperactividad medular, a juzgar por el aumento simultáneo en los reticulocitos. El alza de los leucocitos fué casi enteramente debido a

un mayor número de neutrófilos segmentados; no se registraron cambios en los neutrófilos abastionados.

Las determinaciones de volumen total de sangre circulante, que se efectuaron después de dos, cuatro y seis días de residencia en la altura, mostraron, comparando los resultados con los obtenidos previamente al nivel del mar, una ausencia de variación en el volumen de plasma en 3 sujetos, aumento en uno (13.7%) y disminución en otro (10.9%); el volumen total de hematíes se elevó en todos los sujetos (12.0 a 43.4%) como también las sero proteínas totales (4.3 a 28.0%), y, por último, aumentos que oscilaron entre 133 y 243 gramos, se constataron en la cantidad total de hemoglobina circulante. En general, las variaciones que acabamos de mencionar mostraron una relación proporcional con el tiempo de residencia en la altura, siendo más evidentes en los días cuarto y sexto de observación.

Nuestras observaciones, concernientes a los cambios que tienen lugar en el volumen total de sangre circulante, durante un corto período de residencia en lugares elevados, no son estrictamente comparables con las efectuadas por Smith, Belt, Arnold y Carrier (74) a una altura de 3,350 metros. Estos investigadores no hallaron cambios notables en los primeros dos días de permanencia a esa altura; después de dos a tres semanas comprobaron un aumento promedio de 19% en el volumen de hematíes, mientras que el volumen de plasma no presentó variaciones significativas. En 1913, Douglas, Haldane, Henderson y Schneider (75), trabajando en Pike's Peak, Colorado, a una elevación de 4,300 metros y empleando el método de CO, observaron, en 3 de los 4 sujetos estudiados, una evidente elevación en el volumen de sangre después de 9 a 10 días de residencia. Laquer (76) encontró un aumento de 5% en el volumen total de sangre circulante después de cuatro semanas de residencia a una altura de 1,560 metros.

LA INFLUENCIA DE LA ANOXEMIA INTERMITENTE

El estudio de los efectos producidos en el organismo por períodos intermitentes de anoxemia, tales como los experimentados por los pilotos y personal de vuelo, ha adquirido un interés considerable en los últimos años. A este respecto, se ha prestado una mayor atención a los aspectos mental y neurológico, así como a los mecanismos de adaptación circulatoria y respiratoria, y, en cambio, se han efectuado pocas observaciones en relación a la respuesta hematológica.

Meyer y Syderhelm (77), en 1916, estudiaron la sangre de 28 aviadores, quienes habían ejercido esta actividad durante un período previo de un año o más, y hallaron, en todos los sujetos, un aumento en los hematíes y hemoglobina. McFarland, Graybiel, Lijencrantz y Tuttle (78), en un análisis de los datos relacionados con el examen integral de 200 pilotos de líneas aéreas comerciales, los que en su gran mayoría tenían antecedentes de vuelo a alturas que no sobrepasaban los 3,050 metros (10,000 pies), hallaron una concentración de hematíes por encima de los 6.00 millones por mm³, en el 50% de los sujetos, pero, en cambio, la hemoglobina no mostró un aumento paralelo. Armstrong y Heim (79) observaron que la exposición por períodos de 4 horas, por 3 días consecutivos, a una altura simulada de 3,660 metros (12,000 pies), causaba una disminución en la hemoglobina y hematíes. Inhalaciones frecuentes de monóxido de carbono, gas que causa una condición de anoxemia por desplazamiento del oxígeno de la hemoglobina circulante, disminuyendo, al mismo tiempo, la afinidad de esta sustancia por el oxígeno (80), producen una respuesta policitémica (81). En investigaciones recientes, Stickney y Van Liere (82) observaron una elevación en el número de hematíes y en la cantidad de hemoglobina circulante en perros expuestos por seis a nueve horas diarias, durante un período de seis meses, en cámaras de baja presión barométrica, a alturas simuladas entre 3,660 metros (12,000 pies) y 4,880 metros (16,000 pies); estos investigadores concluyeron que la exposición a la anoxia intermitente o discontinua es capaz de producir una notable aclimatación, el grado de la cual, expresada en términos de aumento de hematíes y hemoglobina, es proporcional a la severidad y duración de los períodos anóxicos.

Nuestros estudios incluyen observaciones hechas en dos grupos de hombres adultos y sanos, expuestos ambos a la influencia de períodos intermitentes de anoxemia, pero difiriendo el uno del otro en lo que se refiere a la duración y frecuencia del tiempo de exposición a la altura.

Observaciones en personal de vuelo.— Se realizaron estudios hematológicos en 60 hombres, miembros del personal de vuelo de una línea aérea comercial que opera en Sud América; 47 de ellos eran pilotos o co-pilotos, 10 radio-operadores y 3 contadores de avión. Cincuenta y siete habían nacido en los Estados Unidos y 3 en el Perú; su edad variaba entre 21 y 49 años, con un promedio de 29 años. El tiempo total de vuelo de cada sujeto fluctuaba entre 200 y varios mi-

les de horas, con un promedio mensual de 60 a 90 horas. Algunas de las rutas utilizadas por esta línea aérea requieren el vuelo, por varias horas, a alturas por encima de los 3,660 metros (12,000 pies); la mayoría de los sujetos manifestaron que usaban oxígeno mientras volaban sobre ese nivel, pero es importante señalar que en algunas zonas los vuelos incluían aterrizajes, y cortos períodos de estadía, en lugares situados a alturas de 3,000 metros o más. Las investigaciones fueron efectuadas de uno a catorce días después del previo viaje aéreo. Los resultados obtenidos están dados en el Cuadro 12.

Los valores medios de hemoglobina (gramos por 100 cc.) y hematocrito (hematíes por ciento) fueron ligeramente más altos que los obtenidos en el grupo de sujetos normales no sometidos a la influencia de una baja presión barométrica. El estudio de los datos individuales (Figura 9) revela que 14 (23.3%) de los 60 sujetos mostraron una concentración de hemoglobina de 17.50 gramos o más; el valor más alto observado fué de 19.10 gramos. En 12 hombres (20.0%) el hematocrito fué de 50.0 por ciento o más, siendo 53.0 por ciento la cifra más alta. En 2 sujetos (3.3% del total) la hemoglobina hallada fué 14.10 y 14.50 gramos por 100 cc., con hematocritos de 38.1 y 40.4 por ciento, respectivamente; estos valores fueron los más bajos observados en esta serie de investigaciones. No se apreció relación alguna entre los hallazgos hematológicos y el tiempo transcurrido al nivel del mar después del previo viaje aéreo; este tiempo tuvo un valor promedio de 6 días, tanto en los hombres que mostraron una hemoglobina por encima de 17.00 gramos por 100 cc., como en aquellos en quienes la concentración de esa substancia en la sangre era inferior a dicha cifra.

El volumen medio globular de 94.3 ± 0.56 micras cúbicas, observado en el personal de vuelo, fué ligeramente más alto que el valor correspondiente (91.3 ± 0.23) hallado en el grupo de control estudiado al nivel del mar; en 12 sujetos (20.0%) el volumen sobrepasó las 100 micras. No se halló variación anormal en la cifra correspondiente a la concentración media de hemoglobina globular. Los reticulocitos, expresados en por ciento y en número total por milímetro cúbico, tuvieron un valor promedio más elevado que el normal en el grupo de aviadores; en 15 (25.0%) de los 60 estudiados, se halló uno o más reticulocitos por cada 100 hematíes.

La bilirrubina del plasma, determinada en 45 individuos del personal de vuelo, mostró variaciones significativas. Los valores medios

CUADRO 12.

OBSERVACIONES HEMATOLOGICAS EN PERSONAL DE VUELO

Determinaciones	Número de sujetos	Media \pm E. P.	Desv. St. \pm E. P.	Coefficiente de variación (%)	Variaciones extremas
Hemáties (millones por mm ³)	60	5.02 \pm 0.04	0.51 \pm 0.03	10.1	3.78 — 6.25
Hematocrito (hemáties por ciento)	60	47.4 0.25	2.9 0.18	6.1	38.1 — 53.0
Hemoglobina (gramos por 100 cc.)	60	16.53 0.09	1.11 0.07	6.7	14.10 — 19.10
Volumen medio globular (micras cúbicas)	60	94.3 0.56	6.4 0.39	6.8	77.5 — 107.4
Hemoglobina media globular (micromicrogramos)	60	33.0 0.18	2.1 0.13	6.4	27.2 — 37.3
Concentración media de Hb globular (%)	60	35.1 0.18	2.1 0.13	6.0	31.9 — 37.9
Reticulocitos (por ciento)	60	0.7 0.05	0.6 0.03	85.7	0 — 3.0
Reticulocitos(miles por mm ³)	60	35.7 2.63	30.2 1.86	84.7	0 — 161.4
Bilirrubina total (mgrs. por 100 cc.)	45	1.00 0.06	0.63 0.04	63.0	0.35 — 3.49
Bilirrubina directa (mgrs. por 100 cc.)	45	0.43 0.02	0.18 0.01	41.9	0.12 — 1.05
Bilirrubina indirecta (mgrs. por 100 cc.)	45	0.56 0.05	0.55 0.04	98.2	0.10 — 2.67
Leucocitos (miles por mm ³)	60	6,450 137	1,580 97	24.5	3,400 — 11,100
Fórmula leucocitaria:	45				
Neutrófilos abastionados (por ciento)		4.0 0.21	2.1 0.15	52.5	0 — 9
" segmentados (" ")		56.8 0.79	7.9 0.56	13.9	36 — 73
" totales (" ")		60.6 0.82	8.2 0.58	13.5	41 — 80
Eosinófilos (" ")		3.6 0.23	2.3 0.16	63.9	0 — 9.5
Basófilos (" ")		0.4 0.06	0.6 0.04	150.0	0 — 3
Monocitos (" ")		6.0 0.33	3.3 0.23	55.0	0 — 14.5
Linfocitos (" ")		29.6 0.78	7.8 0.55	26.3	14 — 50

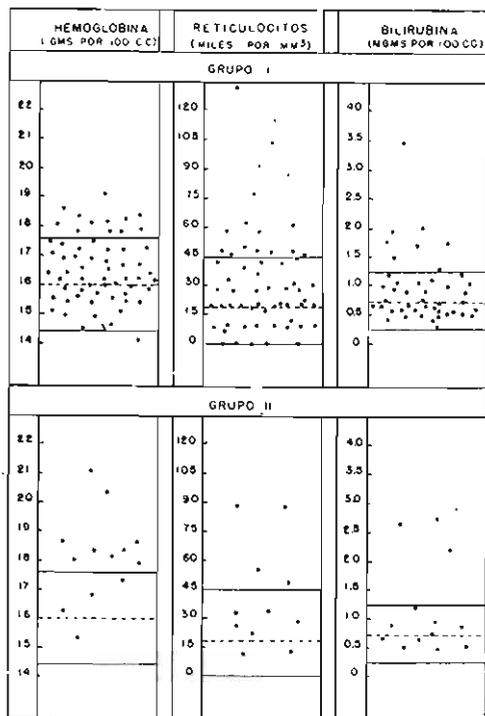


Fig. 9.

Valores correspondientes a hemoglobina, reticulocitos y bilirrubina en la sangre circulante de sujetos expuestos a periodos intermitentes de anoxemia: Grupo I—: Personal de vuelo; Grupo II—: Personal de ferrocarril (ver texto).

Las zonas comprendidas entre las líneas horizontales corresponden a los límites de variación observados en hombres sanos, residentes al nivel del mar.

de 0.43 ± 0.02 , 0.56 ± 0.05 y 1.00 ± 0.06 miligramos por 100 cc., para la bilirrubina directa, indirecta y total, respectivamente, fueron más elevados que los correspondientes hallados en el grupo de residentes al nivel del mar. El aumento fué más marcado en la bilirrubina indirecta (51.3%) que en la directa (22.8%), disminuyendo así la relación bilirrubina directa/bilirrubina total, que en el personal de vuelo tuvo un valor promedio de 43.0 por ciento, comparado con 51.4 por ciento en el grupo de control. En 17 de los 45 individuos estudiados, o sea en el 37.8%, la bilirrubina total tuvo un valor superior a

1.00 miligramos por 100 cc., mientras que en el grupo de comparación estudiado al nivel del mar esta concentración fué hallada solo en un 13.0% de los sujetos. En 11 de los 17 casos la elevación correspondió a una cifra alta de bilirrubina indirecta, mientras que en los otros 6 la forma directa fué responsable del aumento, aunque en un menor grado.

El número de leucocitos por milímetro cúbico y la fórmula leucocitaria en el personal de vuelo no mostraron variaciones significativas, comparando los resultados observados con aquellos obtenidos en los individuos que viven constantemente al nivel del mar.

Observaciones en individuos expuestos diariamente a una baja presión barométrica.— Hemos tenido la oportunidad de estudiar un grupo de hombres adultos que tienen, tal vez, una posición única, en lo que respecta a exposición intermitente a bajas presiones barométricas. Estos hombres eran miembros del personal de un ferrocarril que conecta Lima, al nivel del mar, con poblaciones elevadas, situadas en una región andina (ver Figura 1); durante un tiempo prolongado, los sujetos estudiados habían dormido, alternativamente, al nivel del mar y en una localidad situada a 3,730 metros (12,340 pies) de altura, viajando diariamente por varias horas, un día en el ascenso y el próximo en el descenso, sin tomar oxígeno, a lo largo de una ruta cuyo punto más alto está a 4,740 metros (15,510 pies) de altura. Hemos efectuado observaciones en 13 de estos hombres, durante uno de los breves períodos de estadía en Lima; su edad variaba entre 23 y 54 años y 10 habían nacido en localidades de altura y 3 al nivel del mar. El tiempo durante el cual habían estado expuestos, intermitentemente, a la influencia de la baja presión barométrica, con excepción de un mes anual de vacaciones, fluctuaba entre 1 y 28 años. Los resultados hallados en las diferentes investigaciones, que incluyeron determinaciones del volumen total de sangre circulante en 11 sujetos, están dados en los Cuadros 13 y 14.

En la mayoría de los sujetos se observó un aumento en la hemoglobina y el hematocrito; los valores medios hallados fueron 18.07 ± 0.28 gramos por 100 cc. y 51.8 ± 0.76 por ciento, respectivamente, cifras bastante más altas que las obtenidas en el grupo de hombres residentes al nivel del mar; en 9 individuos (69.2%) la concentración de hemoglobina fué superior a 17.50 gramos y en 2 de ellos alcanzó los valores de 20.35 y 21.10 gramos (Figura 9). El hematocrito fué mayor a 50.0 por ciento en 10 de los casos (76.9%); el valor más alto

CUADRO 14.

OBSERVACIONES HEMATOLOGICAS EN HOMBRRES ADULTOS EXPUESTOS DIARIAMENTE A UNA BAJA PRESION BAROMETRICA
(PERSONAL DEL FERROCARRIL LIMA-OROYA)

Sujetos	Edad (Años)	Años de exposición	Leucocitos (por c.c.)	Fórmula leucocitaria						Volumen de sangre				
				Neutr. Abastoados segmentados (%)	Neutr. segmentados (%)	Neutr. totales (%)	Eosinófilos (%)	Basófilos (%)	Monocitos (%)	Linfocitos (%)	Sangre (cc. por kilo)	Plasma (cc. por kilo)	Hematías (cc. por kilo)	Hb. (grms. por kilo)
1	44	28	6,800	5	56	61	5	0	4	30	82.3	39.6	42.3	15.3
2	54	25	11,900	3	71	74	0	1	3	22	93.8	40.3	53.0	19.1
3	42	20	6,880	9	57	66	1	0	8	25	78.0	30.4	47.3	16.5
4	48	20	4,600	3	78	81	0	4	4	11	102.2	48.9	52.7	18.4
5	49	13	5,000	—	—	—	—	—	—	—	76.6	39.0	37.2	13.2
6	41	12	7,600	1	60	61	4	1	1	34	—	—	—	—
7	36	9	6,720	8	65.5	73.5	2.5	0	5.5	17.5	89.9	43.9	45.7	16.5
8	36	7	5,120	6	65	71	3.5	0	7.5	18	99.6	48.6	50.3	16.7
9	40	4	7,800	4	56	60	2	0	2	36	—	—	—	—
10	33	3	6,060	4	46	50	2.5	0	7.5	40	98.2	46.3	51.3	17.6
11	23	3	9,700	4	52	56	2	0	5	37	86.8	40.6	45.9	15.6
12	39	1	6,600	2	60	62	3	0	2	33	87.3	48.1	38.6	13.4
13	22	1	5,920	5	65	70	2.5	1	6	20.5	87.5	39.5	47.0	15.9
Media ±	F. P.		6,900 ± 356	4.5 ± 0.44	60.9 ± 1.67	65.4 ± 1.69	2.3 ± 0.28	0.6 ± 0.22	4.6 ± 0.44	27.0 ± 1.79	89.2 ± 1.81	42.3 ± 1.18	46.5 ± 1.14	16.2 ± 0.38
Desv. St. ±	F. P.		1,830 ± 252	2.2 ± 0.31	8.2 ± 1.18	8.3 ± 1.19	1.4 ± 0.20	1.1 ± 0.15	2.2 ± 0.32	8.8 ± 1.26	8.1 ± 1.22	5.3 ± 0.79	5.1 ± 0.76	1.7 ± 0.25
Coef. de Var. (%)			26.5	48.8	13.5	12.7	60.9	183.3	47.8	32.6	9.1	12.5	11.0	10.5

CUADRO 13.

(OBSERVACIONES HEMATOLOGICAS EN HOMBRES ADULTOS EXPUESTOS DIARIAMENTE A UNA BAJA PRESION BAROMETRICA

(PERSONAL DEL FERROCARRIL LIMA - OROYA)

Sujetos	Edad (años)	Años de exposición	Hemáticas (millones por mm ³)	Hematocrito (hematocitos por %)	Hb. gms. por 100 cc.	Volumen medio glob. (micras cúbicas)	Hb. media globular	Conc. media de Hb. glob. (%)	Retículoцитос		Bilirrubina (mgrs. por 100 cc.)		
									(%)	miles por mm ³	Total	Directa	Indirecta
1	44	28	5.61	51.4	18.60	91.6	33.1	36.1	1.6	89.8	0.86	0.45	0.41
2	51	25	6.25	56.5	20.35	90.5	32.5	36.0	1.4	87.5	0.88	0.33	0.55
3	42	20	6.49	60.6	21.10	93.4	32.5	34.8	0.4	26.0	2.74	0.86	1.88
4	48	20	5.15	51.6	18.00	100.2	34.9	34.8	1.0	51.5	0.68	0.33	0.35
5	49	13	5.40	48.6	17.30	90.6	32.0	35.5	0.4	21.6	0.52	0.23	0.29
6	41	12	4.81	47.0	16.25	97.7	33.3	31.6	0.6	28.9	0.50	0.36	0.24
7	36	9	5.33	50.7	18.50	95.1	34.8	36.6	0.6	32.0	1.20	0.36	0.41
8	36	7	5.65	50.5	16.75	108.1	35.8	33.1	1.2	55.2	0.75	0.33	0.42
9	40	4	5.14	53.2	18.10	103.5	35.2	34.0	2.0	102.8	0.50	0.28	0.22
10	38	3	5.53	52.3	17.90	91.6	32.4	34.2	0.2	11.1	2.19	0.30	1.69
11	23	3	5.74	52.8	18.35	92.0	32.0	34.8	0.2	11.5	0.66	0.32	0.34
12	39	1	4.68	44.1	15.30	94.2	32.7	34.7	0.0	0.0	0.93	0.47	0.46
13	22	1	5.63	54.1	18.30	96.1	32.5	33.8	0.6	33.8	2.66	0.43	2.23
Media ± E. P.			5.42 ± 0.10	51.8 ± 0.76	18.07 ± 0.28	95.9 ± 0.99	33.4 ± 0.25	34.8 ± 0.25	0.8 ± 0.11	42.5 ± 6.16	1.16 ± 0.15	0.40 ± 0.03	0.76 ± 0.13
Desv. St. ± E. P.			0.53 ± 0.07	3.9 ± 0.54	1.47 ± 0.20	5.1 ± 0.62	1.3 ± 0.17	0.9 ± 0.12	0.6 ± 0.05	31.5 ± 4.36	0.78 ± 0.10	0.15 ± 0.02	0.67 ± 0.09
Coef. de variación (%)			9.8	7.5	8.1	5.3	3.9	2.6	75.0	74.4	67.2	37.5	88.1

observado fué de 60.6 por ciento. No se halló una relación constante entre el tiempo de exposición a la altura y el grado de policitemia; sin embargo, los tres valores más altos de hemoglobina: 18.60, 20.35 y 21.10 gramos por 100 cc., fueron encontrados en los sujetos que tenían el tiempo de servicio más prolongado en el ferrocarril: 28, 25 y 20 años, respectivamente.

El volumen medio globular de 95.9 ± 0.99 micras cúbicas, observado en estos sujetos, fué ligeramente más elevado que el obtenido en el grupo comparativo del nivel del mar. La concentración media de hemoglobina globular varió dentro de límites normales. Los reticulocitos, expresados en porcentaje y en número total por milímetro cúbico, también mostraron valores medios más elevados que en los hombres no expuestos a la influencia de la altura; en 5 casos (38.5 %) el porcentaje de reticulocitos fluctuó entre 1.0 y 2.0 por ciento. La bilirrubina del plasma sobrepasó la cifra de 1.00 miligramos por 100 cc. en 5 individuos (38.5 %); este aumento fué exclusivamente debido a un valor más elevado en la bilirrubina indirecta, la que mostró un aumento medio de 117.1 % sobre el correspondiente valor hallado en los sujetos residentes en Lima. La relación bilirrubina directa/bilirrubina total tuvo un valor medio de 34.5 %.

La cifra media de leucocitos por milímetro cúbico no mostró variación significativa; solamente en un caso se comprobó una elevación moderada (11,900 por mm³). La fórmula leucocitaria, determinada en 12 de los sujetos, reveló un frecuente y moderado aumento en los neutrófilos segmentados, con una correspondiente disminución en los monocitos y linfocitos, alteración casi idéntica a la observada en los hombres expuestos a la influencia de una anoxemia temporal (Cuadro 8).

El volumen total de sangre circulante, determinado en 11 individuos, mostró alteraciones bastante definidas (Figura 10). El volumen de hematíes, expresado en centímetros cúbicos por kilo de peso, estuvo elevado en 7 sujetos (63.6 %); su valor medio de 46.5 ± 1.14 cc. representó un aumento de casi 20 por ciento sobre la cifra correspondiente al nivel del mar. El volumen de plasma, expresado en forma similar, estaba disminuído en 4 hombres y no presentó alteraciones en los 7 restantes; su valor medio fué 10.2 por ciento más bajo que el observado en los hombres no expuestos a la influencia de una baja presión barométrica. La hemoglobina circulante, expresada en gramos por kilo de peso, mostró un aumento promedio de 22.7 por

ciento, comprobándose una elevación anormal en 9 de los 11 hombres estudiados (81.8 %).

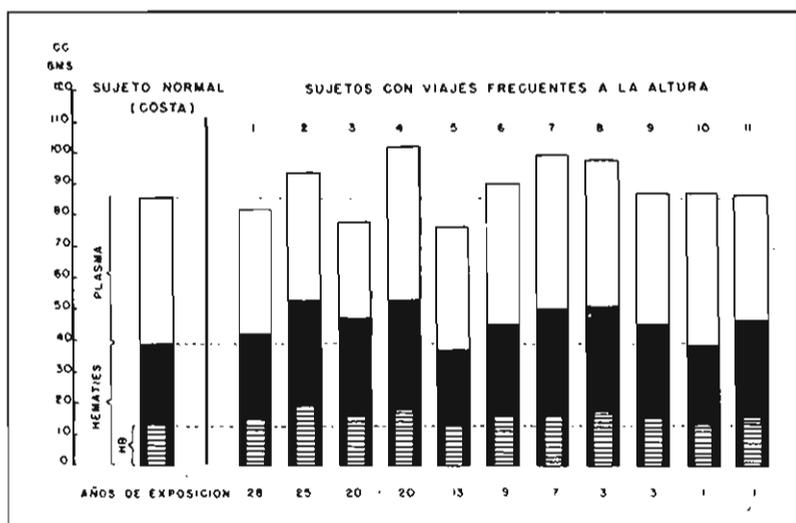


Fig. 10.

Volumen total de sangre y hemoglobina (expresado en centímetros cúbicos y gramos por kilo de peso corporal) en 11 hombres expuestos diariamente a una baja presión barométrica.

Las zonas negra, rayada y blanca corresponden, respectivamente, al volumen de hematíes, cantidad de hemoglobina y volumen de plasma.

En cinco individuos se obtuvieron antecedentes de cefalalgias ocasionales, de mediana intensidad, y sensación de mareo mientras viajaban en la altura. Comparados con el resto de los sujetos no se encontraron variaciones particulares en el volumen de sangre circulante y en las otras características hematológicas, con excepción de uno de los hombres afectados, en quien se halló el valor más alto de hemoglobina y hematocrito: 21.10 gramos y 60.6 por ciento, respectivamente.

LA INFLUENCIA DE LA ANOXEMIA CRÓNICA

Desde las observaciones de Bert (1), Viault (2) y Müntz (83), en la segunda mitad de la última centuria, numerosas investigaciones han confirmado la existencia de policitemia en hombres y animales que viven en lugares elevados. Una revisión de la literatura (3), (84),

(85), (86), (87), (88), (89), (90), (91), (92), (93), (94), (95), (96), (97), indica, sin embargo una marcada variabilidad en el grado y otras características de la policitemia observada; es probable que esto dependa, en gran parte, de la falta de uniformidad en los factores: nivel de altura y tiempo de residencia (cuadro 15). Hemos realizado observaciones entre grupos de hombres que viven permanentemente en la altura, y sujetos, en consecuencia, a la influencia constante de un proceso anoxémico: (a)— Nativos, de raza india, aparentemente sanos; (b)— Nativos, de raza india, con Neumoconiosis (Silicosis), enfermedad adquirida mientras trabajaban en las minas, y en quienes el grado de anoxemia fué encontrado, con frecuencia, anormalmente acentuado debido a las alteraciones fibrosas pulmonares; y (c)— Hombres, también de raza india, que presentaban evidencia de pérdida de adaptación al ambiente de baja presión barométrica (Soroche Crónico).

Observaciones en nativos sanos, de raza india.— Estas observaciones fueron hechas en un total de 72 hombres, 40 de los cuales vivían en Oroya, donde fueron estudiados, a una altura de 3,730 metros (12,240 pies), con una presión barométrica promedio de 482 mmHg., y 32 eran residentes de Morococha, donde se les practicó las investigaciones, a una elevación de 4,540 metros (14,900 pies), con una presión barométrica media de 446 mmHg. La edad de estos sujetos variaba entre los 19 y 48 años, pero solamente uno de ellos estaba en la quinta década; sus características físicas (estatura, peso y área de superficie promedio: 1.57 metros, 56.6 kilos y 1.57 metros cuadrados, respectivamente) correspondían a sus características raciales. Ningún individuo tenía antecedentes de haber trabajado en las minas por un tiempo prolongado, aspecto muy importante de tomar en cuenta en estas zonas, por la frecuencia de Neumoconiosis. Todos los hombres observados habían nacido en los lugares, o regiones vecinas, donde fueron investigados, o a alturas por encima de los 3,050 metros (10,000 pies); en este último caso con una residencia prolongada en Oroya o Morococha. En 15 residentes de Oroya y en 18 de Morococha se obtuvo una muestra de sangre arterial, en la que se se determinó el porcentaje de saturación con oxígeno, a fin de conocer el grado de anoxemia al cual correspondían las características hematológicas. Los Cuadros 16, 17, 18 y 19 contienen los resultados obtenidos en los estudios hechos en estas dos series de sujetos.

CUADRO 15.
PREVIAS OBSERVACIONES HEMATOLOGICAS HECHAS EN RESIDENTES (HOMBRES) DE LA ALTURA
SUMARIO DE LA LITERATURA

Investigadores	Lugar	Altura (metros)	Número de Sujetos	Hematias millones por mm ³	Hemoglobina (gramos por 100 cc.)
Andresen, Mugrage	Colorado, E. U.	1,520	40	5.42	16.54
Fitzgerald	" "	1,550	5	—	15.84
Kuehly, Loewy y otros	Davos, Suiza	1,580	—	6.55	—
Liknaitzky	Johannesburg, S. A.	1,750	60	5.99	(105.4 %)
Stammets	" "	1,750	10	—	14.67
Larje	" "	1,750	30	5.59	17.76
Fitzgerald	Colorado, E. U.	1,830	6	—	15.02
Mcdozoa, Carrasco, Formiguera	Puebla, Méjico	2,165	73	—	19.23
Eggers	Méjico "	2,250	22	7.25	(111.0 %)
Fitzgerald	Colorado, E. U.	2,370	10	—	16.40
Fitzgerald	" "	2,900	7	—	16.92
Fitzgerald	" "	3,080	9	—	17.16
Fitzgerald	" "	3,140	10	—	16.67
Hurtado, Guzmán Barrón	Huancayo, Perú	3,190	10	5.82	—
Guzmán Barrón y otros	Layca, Perú	3,190	50	5.59	16.98
Fitzgerald	Colorado, E. U.	3,450	22	—	17.46
Morales	La Paz, Bolivia	3,660	200	7.50	—
Monge y otros	Oroya, Perú	3,730	20	6.88	—
Capichourat y otros	Catavi, Bolivia	3,750	11	6.31	—
Guzmán Barrón y otros	Layca, Perú	4,000	43	5.60	17.53
Fitzgerald	Colorado, E. U.	4,300	16	—	18.05
Barcroft y otros	C. Pasco, Perú	4,330	15	7.05	—
Barcroft y otros	" "	4,330	10	—	18.85
Hurtado	Maracocha, Perú	4,540	100	6.66	15.93
Talbott y Dill	Quilchua, Chile	5,310	6	7.37	22.86

CUADRO 16.

GRADO DE ANOXEMIA EN RESIDENTES DE OROYA Y MOROCOCHA
OBSERVACIONES HECHAS EN HOMBRES ADULTOS SANOS

Lugar	Altura	Presión barométrica promedio (mm Hg)	Número de Sujetos	Saturación arterial con oxígeno (por ciento)
	Metros			Media \pm E. P.
	Pies			Variaciones extremas
Oroya	3,730	482	15	87.6 \pm 0.27 84.4 — 90.2
Morococha	4,540	446	18	81.4 \pm 0.45 75.2 — 86.2

En Oroya, la localidad más baja, donde se halló un valor promedio de 87.6 ± 0.27 por ciento para la saturación arterial con oxígeno, con variaciones entre 84.4 y 90.2 por ciento, se observó una hemoglobina media de 18.82 ± 0.15 gramos por 100 cc.; en 36 hombres (90.0 %) la concentración excedió 17.50 gramos, con un valor máximo de 22.05 gramos, y solamente en 4 sujetos (10.0 %) se encontró la hemoglobina dentro de los límites de variación correspondientes al nivel del mar (Figura 11). El hematocrito mostró un aumento proporcional; en 35 hombres (87.5 %) fué mayor a 50.0 hematíes por ciento, con un valor máximo de 65.4 por ciento.

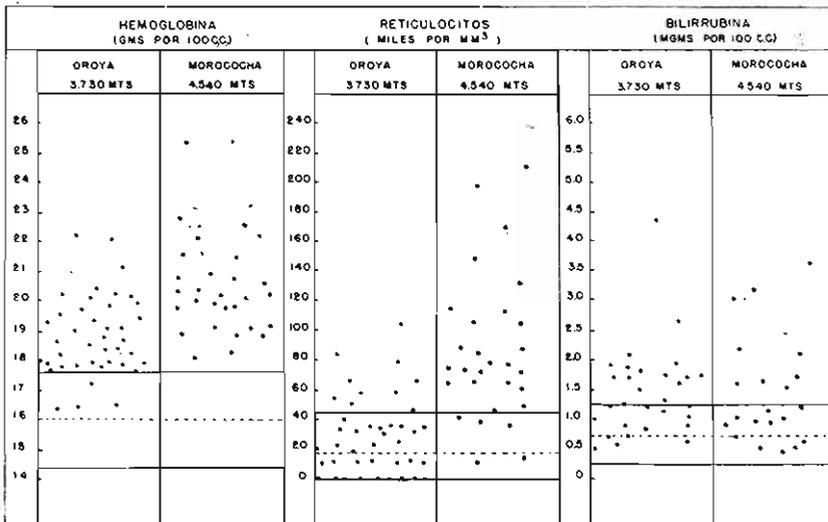


Fig. 11.

Valores correspondientes a la hemoglobina, reticulocitos y bilirrubina en la sangre circulante de nativos de raza india, sanos, residentes en Oroya (a 3,730 metros) y en Morococha (a 4,540 metros de altura).

Las zonas comprendidas entre las líneas horizontales corresponden a los límites de variación observados en hombres adultos, sanos, residentes al nivel del mar.

En Morococha, el lugar más elevado, con un promedio de saturación arterial al oxígeno de 81.4 ± 0.45 por ciento, y con variaciones entre 75.2 y 86.2 por ciento, el aumento en la hemoglobina y hematocrito fueron más marcados, como lo demuestran los valores medios observados de 20.76 ± 0.20 gramos y 59.9 ± 0.66 por ciento,

OBSERVACIONES HEMATOLOGICAS EN HOMBRES ADULTOS SANOS, RESIDENTES EN OROYA
(A UNA ALTURA DE 3,730 METROS; 12,240 PIES)

	Nº de sujetos	Media \pm E. P.	Desv. St. \pm E. P.	Cof. de variación (%)	Variaciones extremas
Hematías (millones por mm ³)	40	5.67 \pm 0.04	0.39 \pm 0.03	6.9	4.70 — 6.28
Hematocrito (hematíes por ciento)	40	5.41 0.41	3.9 0.21	7.2	47.8 — 65.4
Hemoglobina (gramos por 100 cc.)	40	18.82 0.15	1.46 0.15	7.7	16.40 — 22.05
Volumen medio globular (micras cúbicas)	40	95.2 0.58	5.5 0.41	5.8	84.2 — 113.1
Diámetro medio globular (micras)	40	7.83 0.03	0.24 0.02	3.0	7.42 — 3.52
Grosor medio globular (micras)	40	1.97 0.02	0.17 0.01	8.6	1.48 — 2.22
Area de superficie media globular (micr. cuadradas)	40	145.8 0.47	5.1 0.33	3.5	133.6 — 158.0
Indice esferocítico	40	0.25 0.002	0.03 0.001	12.0	0.17 — 0.30
Hb. media globular (micromicrogramos)	40	33.0 0.25	2.4 0.18	8.0	28.7 — 33.4
Concentración media de Hb. globular (%)	40	34.8 0.10	0.9 0.06	3.0	32.1 — 36.5
Reticulocitos (por ciento)	40	0.8 0.06	0.5 0.04	62.5	0 — 2.2
Reticulocitos (miles por mm ³)	40	38.0 2.30	24.3 2.05	63.9	0 — 103.8
Fragilidad globular:	30				
Hemolisis inicial (por ciento)		0.46 0.001	0.01 0.001	2.2	0.44 — 0.50
Hemolisis total (por ciento)		0.38 0.002	0.02 0.001	5.2	0.34 — 0.42
Viscosidad sanguínea	30	8.4 0.21	1.7 0.15	20.2	5.8 — 15.2
Bilirrubina total (mgms por 100 cc.)	30	1.47 0.09	0.71 0.06	48.3	0.56 — 4.33
Leucocitos (por mm ³)	40	6,500 155	1,258 109	19.2	3,400 — 9,500
Fórmula leucocitaria:	40				
Neutrófilos abastionados (por ciento)		5.0 0.30	2.8 0.21	56.0	0 — 2
" segmentados (" ")		52.8 1.13	10.6 0.79	20.1	32 — 79
" totales (" ")		57.9 1.13	10.6 0.79	18.3	37 — 86
Eosinófilos (" ")		2.5 0.22	2.1 0.15	84.0	0 — 10
Basófilos (" ")		0.1 0.007	0.7 0.005	700.0	0 — 3
Monocitos (" ")		4.9 0.24	2.3 0.16	46.9	0 — 9
Linfocitos (" ")		34.8 1.02	9.6 0.72	27.6	11 — 54

CUADRO 18.

OBSERVACIONES HEMATOLOGICAS EN HOMBRES ADULTOS SANOS RESIDENTES EN MOROCOCHA
(A UNA ALTURA DE 4,540 METROS; 14,900 PIES)

	Nº de sujetos	Media ± E. P.	Desv. St. ± E. P.	Coef. de variación (%)	Variaciones extremas
Hematíes (millones por mm ³)	32	6.15 ± 0.07	0.57 ± 0.05	9.3	4.97 — 7.59
Hematocrito (hematíes por ciento)	32	59.9	5.6	9.3	52.2 — 76.2
Hemoglobina (gramos por 100 cc.)	32	20.76	1.71	8.2	18.10 — 25.40
Volumen medio globular (micras cúbicas)	32	97.5	6.3	6.5	85.5 — 106.8
Diámetro medio globular (micras)	32	7.74	0.11	1.4	7.31 — 8.01
Grosor medio globular (micras)	32	2.08	0.16	7.7	1.70 — 2.41
Area de superficie media globular (micr. cuadradas)	32	145.0	9.9	6.8	133.6 — 158.6
Índice esferocítico	32	0.27	0.2	7.4	0.21 — 0.32
Hb. media globular (micromicrogramos)	32	33.9	2.5	7.3	28.4 — 37.4
Concentración media de Hb globular (%)	32	34.7	1.0	2.9	33.2 — 37.4
Reticulocitos (por ciento)	32	1.5	0.6	40.0	0.2 — 3.3
Reticulocitos (miles por mm ³)	32	83.4	44.9	53.8	10.8 — 210.5
Bilirrubina total (mgms por 100 cc.)	20	1.56	1.22	78.2	0.45 — 4.91
Bilirrubina directa (mgms por 100 cc.)	20	0.46	0.17	36.9	0.16 — 0.86
Bilirrubina indirecta (mgms por 100 cc.)	20	1.10	1.10	100.0	0.23 — 4.32
Leucocitos (por mm ³)	32	6,900	1,212	17.6	4,700 — 10,900
Fórmula leucocitaria:	32				
Neutrófilos abastionados (por ciento)		3.0	1.8	60.0	0 — 6
segmentados (" ")		49.9	10.2	21.0	25 — 71
totales (" ")		52.7	10.8	20.5	27 — 71
Eosinófilos (" ")		2.2	1.2	54.5	0 — 5
Basófilos (" ")		0.2	0.02	250.0	0 — 2
Monocitos (" ")		5.5	2.8	50.9	1 — 13
Linfocitos (" ")		39.4	10.5	26.6	21 — 62

CUADRO 19.

DETERMINACIONES DEL VOLUMEN TOTAL DE SANGRE CIRCULANTE EN HOMBRES ADULTOS,
RESIDENTES EN LA ALTURA

1— En Oroya (a 3,730 metros; 12,240 pies)

A— Con rojo vital brillante (30 sujetos)

Determinaciones	Media \pm E. P.	Desv. St. \pm E. P.	Coej. de var. (%)	Variaciones extremas
Volumen de sangre (litros)	6.15 \pm 0.12	1.03 \pm 0.09	16.7	4.26 — 0.05
" " " (c.c. por kgr.)	108.7 1.69	13.7 1.19	12.6	79.6 — 149.6
Volumen de plasma (litros)	2.76 0.05	0.44 0.03	15.9	1.94 — 3.72
" " " (c.c. por kgr.)	48.9 0.87	7.1 0.61	14.5	35.9 — 65.9
Volumen de hematíes (litros)	3.36 0.12	0.98 0.08	29.1	2.22 — 5.67
" " " (c.c. por kgr.)	59.7 1.07	8.7 0.76	14.6	41.5 — 93.2
Hemoglobina total (gramos)	1150 28	226 19	19.6	758 — 1819
" " (grs. por kgr.)	20.7 0.40	3.3 0.28	15.9	14.2 — 30.1

2— En Morocochu (a 4,540 metros; 14,900 pies)

A— Con rojo vital brillante (6 sujetos)

Volumen de sangre (litros)	6.98 \pm 0.50	1.50 \pm 0.36	21.5	5.69 — 10.14
" " " (c.c. por kgr.)	120.8 4.08	13.5 1.94	11.2	113.5 — 145.9
Volumen de plasma (litros)	2.65 0.30	0.44 0.10	16.6	2.00 — 3.50
" " " (c.c. por kgr.)	46.1 1.27	4.2 0.90	9.1	40.8 — 52.1
Volumen de hematíes (litros)	4.29 0.38	1.14 0.27	26.6	3.03 — 6.59
" " " (c.c. por kgr.)	74.1 3.86	12.8 2.73	17.2	51.1 — 94.8
Hemoglobina total (gramos)	1464 123	361 37	24.9	1031 — 2185
" " (grs. por kgr.)	25.2 1.17	3.9 0.81	25.4	19.3 — 31.4

B— Con azul de Evans (11 sujetos)

Volumen de sangre (litros)	5.89 \pm 0.16	0.78 \pm 0.11	13.2	5.31 — 7.58
" " " (c.c. por kgr.)	100.3 2.30	10.3 1.52	10.8	86.4 — 126.4
Volumen de plasma (litros)	2.14 0.06	0.27 0.01	12.6	1.56 — 2.59
" " " (c.c. por kgr.)	36.2 0.55	2.6 0.39	7.2	32.8 — 40.8
Volumen de hematíes (litros)	3.73 0.15	0.71 0.11	19.0	2.88 — 5.56
" " " (c.c. por kgr.)	64.1 2.39	11.2 1.59	17.5	49.7 — 92.7
Hemoglobina total (gramos)	1293 54.1	254 38.2	19.6	997 — 1926
" " (grs. por kgr.)	22.0 0.87	4.1 0.61	18.6	17.2 — 32.1

respectivamente⁹. En este lugar, todos los individuos mostraron cifras de hemoglobina y hematocrito por encima de 17.50 gramos y 50.0 por ciento, respectivamente; en 2 casos se obtuvieron los valores altos de 25.40 gramos y 76.2 hematíes por ciento.

La representación gráfica de las curvas correspondientes a los valores promedios de saturación arterial con oxígeno y concentración de hemoglobina en la sangre circulante (Figura 12), en los residentes al

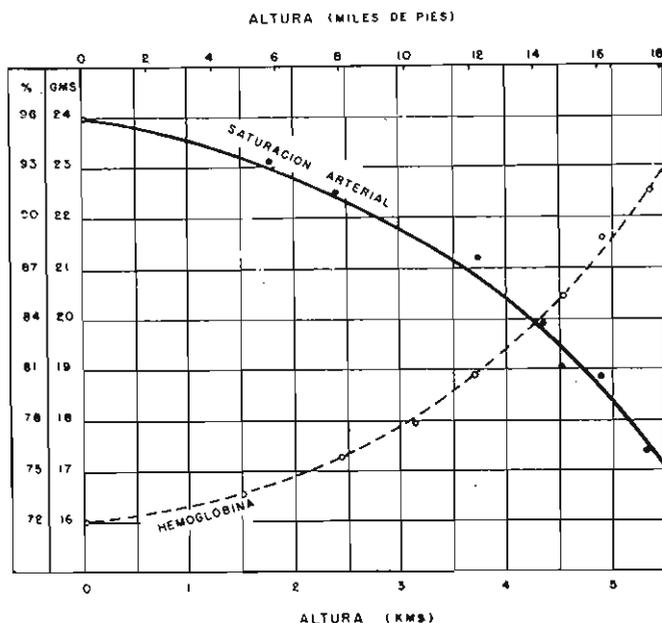


Fig. 12.

Relación entre los valores promedios de saturación arterial con oxígeno (%) y la cantidad de hemoglobina en la sangre circulante (gramos por 100 cc.) en hombres adultos, sanos, residentes al nivel del mar y a diversas alturas.

Los puntos que aparecen en el diagrama, y que han sido utilizados en la construcción de las curvas, corresponden a nuestras observaciones y a las hechas por Barcroft y otros (3), Stammers (89), Talbot y Dill (91), Andresen y Mugrage (92) y Hurtado y Aste (98).

⁹ El valor medio de 20.76 ± 0.20 gramos de hemoglobina por 100 cc. es considerablemente más elevado que el de 15.93 ± 0.20 , promedio obtenido por uno de nosotros (A. H.), (88), en 1932, en observaciones hechas en sujetos adultos, residentes en esta misma localidad.

La razón de esta discrepancia fué hallada en una investigación posterior, en la que se comprobó que el agua usada para diluir la muestra de sangre en el hemoglobinómetro de Sahli, técnica usada en 1932, originaba, debido a su reacción anormal, una rápida decoloración de la solución de hematina, dando, en consecuencia, valores bajos falsos.

nivel del mar y a diversas alturas, revela una evidente y significativa relación inversa, proporcional, entre ambas características; mientras menor es la saturación con oxígeno de la hemoglobina, mayor es la cantidad de esta substancia en la sangre.

La representación gráfica de las curvas correspondientes a los valores promedios de saturación arterial con oxígeno y concentración de hemoglobina en la sangre circulante (Figura 12), en los residentes al nivel del mar y a diversas alturas, revela una evidente y significativa relación inversa, proporcional, entre ambas características; mientras menor es la saturación con oxígeno de la hemoglobina, mayor es la cantidad de esta substancia en la sangre.

Las características morfológicas de los hematíes variaron, en algunos aspectos, de las observadas en los residentes sanos al nivel del mar (Cuadro 20). En las grandes alturas el hematíe circulante tiene un mayor tamaño, como lo demuestra el aumento del volumen, diámetro y área de superficie globular; la comparación de las curvas de Price-Jones correspondientes a la medición del diámetro de varios miles de hematíes al nivel del mar y en la altura (Figura 13) reveló un desplazamiento hacia la derecha en este último ambiente, donde 40.8 % de los eritrocitos tuvieron un diámetro por encima de las 8.00 micras, mientras que al nivel del mar solo un 16.3 % mostraron tales dimensiones; por otra parte, un diámetro menor a 7.00 micras fué observado en 24.9 % de los glóbulos rojos al nivel del mar en contraste con 9.6 % en la altura. La tendencia a una ligera macrocitosiis en la altura ha sido observada en previas investigaciones; en los nativos residentes en Morococha (a 4,540 metros) y Quilchua (a 5,340 metros) se hallaron los valores de 96.2 y 94.1 micras cúbicas, respectivamente, para el volumen medio globular (88), (91). Talbott (99) comprobó un aumento en el tamaño de los hematíes en los miembros de la Expedición a los Andes Chilenos, después de una residencia prolongada en lugares elevados. Guzmán Barrón y sus colaboradores (96) han obtenido las cifras de 88.2, 92.6 y 93.0 micras cúbicas para el volumen medio globular de residentes al nivel del mar y en las alturas de 3,190 y 4,000 metros, respectivamente, observaciones que también señalan la tendencia a un mayor tamaño de los glóbulos rojos circulantes en los sujetos que viven en ambientes de baja presión barométrica. El mayor número de hematíes asociado con el moderado aumento en su volumen medio en la altura hace más significativa esta última característica morfológica, porque al nivel del mar un aumento en el número de glóbulos rojos por milímetro cúbico se

CUADRO 20.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LOS HEMATÍES CIRCULANTES
OBSERVACIONES HECHAS EN HOMBRES ADULTOS, SANOS, RESIDENTES AL NIVEL DEL MAR Y A
DIVERSAS ALTURAS

<i>Localidad</i>	<i>Lima</i>	<i>Oroya</i>	<i>Morococha</i>
<i>Altura</i>	<i>Al nivel del mar</i>	<i>3,730 metros</i>	<i>4,540 metros</i>
<i>Número de sujetos</i>	<i>175</i>	<i>40</i>	<i>32</i>
	<i>Media ± E. P.</i>		
<i>Volumen medio globular (micras³)</i>	91.3	95.2	97.5
<i>Diámetro medio globular (micras)</i>	7.48	7.88	7.74
<i>Grosor medio globular (micras)</i>	2.09	1.97	2.08
<i>Area de superficie media globular (micras²)</i>	137	146	145
<i>Índice esferocítico</i>	0.28	0.25	0.25
<i>Hemoglobina media globular (micromicrogramos)</i>	31.2	33.0	33.9
<i>Concentración media de Hb globular (%)</i>	34.1	34.8	34.7
		0.10	0.12

acompaña de una disminución en el tamaño de estas células (Cuadro 4). El contenido en hemoglobina de los hematíes se encontró más elevado en los residentes de la altura que en los individuos que habitan

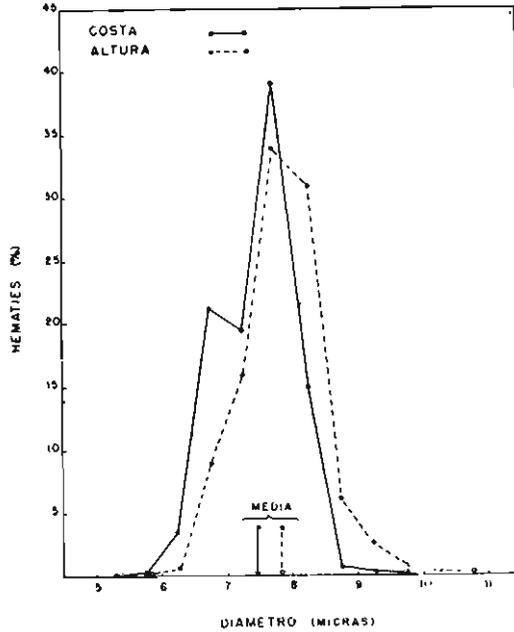


Fig. 13.

Diámetro de los hematíes al nivel del mar y en la altura.

La línea sólida representa un total de 39,400 hematíes medidos en 130 hombres adultos, sanos, residentes al nivel del mar; la línea interrumpida corresponde a un total de 17,100 hematíes medidos en 72 sujetos, de iguales características, residentes en Oroya (a 3,730 metros) y en Morococha (a 4,540 metros de altura).

al nivel del mar, pero la elevación correspondió a su mayor tamaño como lo demuestra la concentración media de hemoglobina globular (por ciento) que fué hallada prácticamente idéntica en ambas series de sujetos.

Ha sido postulado por algunos investigadores (100), (101), (102), que la hemoglobina se encuentra distribuida solamente en la superficie de los hematíes; un estudio estadístico de nuestras observaciones, hechas en hombres adultos, sanos, que viven al nivel del mar y en la altura (que incluyen un total

go, esta opinión. Los coeficientes de correlación obtenidos entre el volumen medio globular y la hemoglobina media globular fueron $+0.7791 \pm 0.0232$ y $+0.8636 \pm 0.0202$ al nivel del mar y en la altura, respectivamente, mientras que los correspondientes coeficientes entre el área de superficie media globular y la hemoglobina media globular fueron $+0.5272 \pm 0.0427$ y $+0.4503 \pm 0.0633$.

Los valores medios de reticulocitos, en por ciento y por milímetro cúbico, fueron más altos que los correspondientes al nivel del mar, y los aumentos fueron especialmente marcados en Morococha (a 4,540 metros), donde la gran mayoría de los residentes mostraron valores muy por encima del límite superior de variación normal (Figura 11); el valor más alto observado fué 3.3 por ciento. Barcroft y sus colaboradores (13) encontraron en 5 nativos habitantes de Cerro de Pasco (a 4,330 metros de altura) cifras de reticulocitos entre 1.2 y 2.0 por ciento, con un promedio de 1.5 por ciento, y entre 1.3 y 1.5 por ciento en 4 residentes norteamericanos. A una altura de 5,340 metros (17,500 pies) Talbot y Dill (91) observaron reticulocitosis de 0.4, 0.5 y 3.4 por ciento en 3 residentes. No se han hallado, en previas investigaciones y en las hechas por nosotros, hematíes nucleados en la sangre periférica de los residentes en lugares elevados.

Se observó una definida elevación en la bilirrubina del plasma, confirmando observaciones anteriores menos completas (86), (88). Los valores medios de 1.47 ± 0.09 y 1.56 ± 0.19 miligramos por 100 cc., obtenidos en Oroya y Morococha, respectivamente, indicaron un aumento aproximado de 100 % sobre la cifra promedio al nivel del mar, y en la mayoría de los sujetos estudiados la concentración de pigmento excedía a 1.00 miligramos por 100 cc. (Figura 11). En el lugar más elevado (a 4,540 metros), determinamos en 20 nativos la bilirrubina en sus formas total y fraccionadas, hallándose que el aumento afectaba casi exclusivamente a la bilirrubina indirecta, la que tuvo un valor promedio de 1.10 miligramos en contraste con 0.46 miligramos en la fracción directa. La relación bilirrubina directa bilirrubina total arrojó un valor promedio de 29.5%, en comparación con 51.4% observado al nivel del mar. Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos por Deigado (44) en el estudio de 58 nativos adultos, sanos, residentes en la misma localidad de Morococha; este investigador halló los valores medios de 1.45, 0.99 y 0.46 miligramos por 100 cc. para la bilirrubina total, indirecta y directa, respectivamente, encontrando que la cantidad total de pigmento excedía a 0.90 miligramos

en el 67.2 % de los sujetos, y a 2.00 miligramos en el 19.0 %, siendo, en la gran mayoría de los casos, la fracción indirecta la responsable del aumento.

Se investigó la función excretora de bilirrubina del hígado, inyectando 50 miligramos de bilirrubina y determinando su concentración en la sangre tres horas después (método de Von Bergman descrito por Dameshek y Singer (31), en 4 nativos residentes en Morococha (a 4,540 metros), quienes fueron bajados al nivel del mar 10 días después, donde la prueba se repitió 20 a 36 horas después de su llegada. Con propósito comparativo, la misma prueba se realizó en 4 residentes al nivel del mar, repitiéndose inmediatamente después de su ascenso y llegada a Morococha. Los resultados obtenidos en las 16 pruebas están representados gráficamente en la Figura 14. Los 4 nativos estudiados en Morococha, todos con una concentración inicial de bilirrubina por encima de 1.00 miligramos por 100 cc., exhibieron un mayor grado de retención de la bilirrubina inyectada que los hombres estudiados al nivel del mar; en 2 de ellos la retención fué muy marcada (62.9 y 86.7 %); después de su traslado al nivel del mar los 4 sujetos mostraron un aumento en la bilirrubina basal, pero, por otra parte, la excreción del pigmento inyectado fué efectuada en forma más completa en tres, mientras que en el cuarto no se registró prácticamente cambio alguno. No se observaron alteraciones significativas en el grupo de 4 hombres estudiados primero al nivel del mar y posteriormente a su llegada a la altura, tanto en lo que se relacionaba con la concentración de pigmento basal como con el grado de retención de la bilirrubina inyectada.

La viscosidad de la sangre, determinada en 30 nativos residentes en Oroya (3,730 metros; 12,240 pies) tuvo un valor medio de 8.4 ± 0.21 , con una desviación standard de 1.7, valores que son más elevados que los correspondientes de 4.64 ± 0.03 y 0.86 obtenidos por Nygaard, Wilder y Berkson (103) en 503 sujetos estudiados al nivel del mar. Holbroek y Watson (104) encontraron, también al nivel del mar, un valor medio de 5.08, con variaciones entre 4.0 y 6.0 en 97 hombres normales.

La fragilidad de los hematíes en soluciones hipotónicas de cloruro de sodio fué hallada esencialmente normal en los individuos estudiados en Oroya. Los valores medios de 0.46 ± 0.001 y 0.38 ± 0.002 por ciento para la hemólisis inicial y total, respectivamente, fueron idénticos a los obtenidos al nivel del mar. Solamente en dos individuos los valores correspondientes a la hemólisis inicial fueron lige-

ramente mayores al limite normal superior, observado ai nivel del mar, proporcionando así cierta evidencia de un aumento de fragilidad globular.

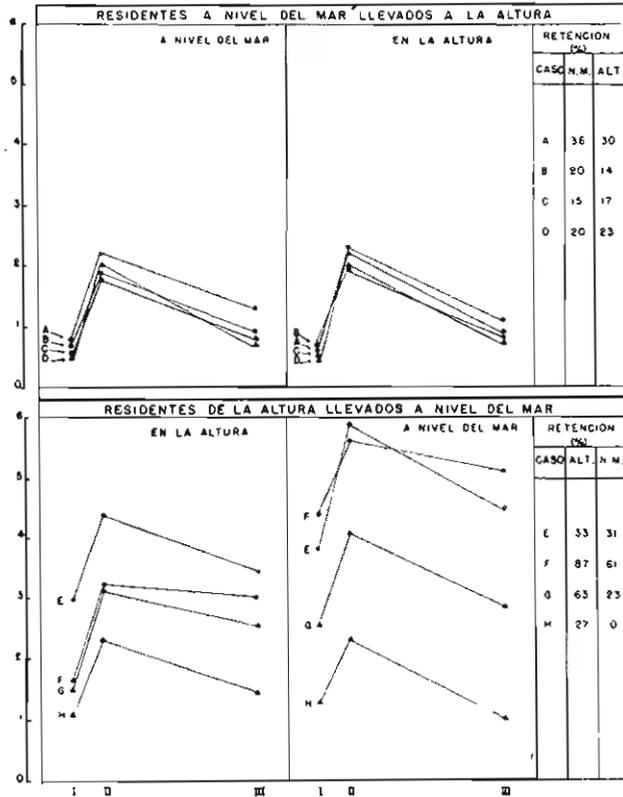


Fig. 14.

Resultados obtenidos, al nivel del mar y en la altura (a 4,540 metros) en la prueba de excreción de bilirrubina realizada en hombres adultos, sanos. I— Bilirrubina basal; II— Bilirrubina cinco minutos después de inyección endovenosa de 50 miligramos; III— Bilirrubina tres horas después de la inyección.

Notar el aumento de bilirrubina basal que ocurre en los sujetos que viven en la altura, cuando son trasladados al nivel del mar (20-36 horas después de la llegada).

El número de leucocitos por milímetro cúbico de sangre no presentó variación significativa en los nativos residentes de la altura. Los valores medios observados en Oroya y Morococha fueron casi

idénticos al hallado al nivel del mar; en solo un sujeto, en el lugar más elevado, se comprobó una ligera leucocitosis (10,900 por mm^3). El estudio comparativo de la fórmula leucocitaria, determinada en hombres sanos, residentes en lugares bajos y elevados, indicó, en estos últimos, un aumento porcentual promedio en los linfocitos, más marcado en el lugar más alto, con una correspondiente disminución en los neutrófilos segmentados, eosinófilos, y en menor grado, en los monocitos; el valor medio de los neutrófilos abastionados y basófilos no mostró cambio apreciable. Esta linfocitosis relativa ha sido observada en anteriores investigaciones llevadas a cabo en la altura, las que han sido sumarizadas por Loewy y Wittkower (93). A este respecto es interesante mencionar que la variación en la fórmula leucocitaria ha sido también observada en residentes a elevaciones menores a los 2,000 metros (6,560 pies) (84), (105), (106), (107).

El volumen total de sangre circulante fué investigado en 47 nativos sanos, de raza india, 30 de los cuales eran residentes de Oroya (a 3,730 metros; 12,240 pies) y 17 de Morococha (a 4,540 metros; 14,900 pies). En este último lugar once de las determinaciones fueron hechas utilizando el azul de Evans (método de Gibson y Evans [15]); todas las otras fueron realizadas con el rojo vital brillante (13), (14). Los resultados obtenidos en ambos lugares concuerdan en mostrar un aumento en el volumen total de hematíes en todos los sujetos investigados, pero el grado de aumento no fué similar en los dos métodos empleados, (Cuadro 19). En Oroya, el lugar más bajo, el volumen de hematíes, expresado en centímetros cúbicos por kilo de peso corporal, tuvo un aumento promedio de 59.7 %, sobre el valor correspondiente hallado al nivel del mar; en Morococha, el lugar más alto, el aumento promedio fué de 90.9 % con el rojo vital brillante y 62.5 % con el azul de Evans. El volumen de plasma, dado en centímetros cúbicos por kilo de peso, fué, en ambas alturas, prácticamente idéntico al observado al nivel del mar, de acuerdo con los resultados obtenidos con el rojo vital brillante, pero presentó una disminución promedio de 23.1 % en las determinaciones hechas con el azul de Evans. El volumen total de sangre circulante presentó un aumento definido en los residentes de la altura; las investigaciones con el rojo vital brillante indicaron que el sujeto que vive a 3,730 metros de altura tiene, aproximadamente, como valor promedio, 23 centímetros cúbicos más de sangre circulante, por kilo de peso, que el individuo que habita al nivel del mar, y esta diferencia aumenta a 35 centímetros cúbicos en el nativo residente a 4,540 metros. Las determinaciones hechas con el

colorante azul de Evans, en esta última altura, indican un aumento más moderado, de solo 14 centímetros cúbicos, pero confirmando también la existencia de un proceso de policitemia hipervolémica en el hombre adulto, sano, sujeto a la influencia constante de una baja presión barométrica.

La discrepancia observada entre los resultados correspondientes a cada uno de los métodos empleados en la determinación del volumen total de sangre circulante (métodos del rojo vital brillante y del azul de Evans), no pueden atribuirse, estrictamente, a sus diferentes características técnicas: el corto número de sujetos estudiados en cada serie puede ser un factor importante para explicar el volumen de hematíes más elevado encontrado con el rojo vital brillante. En un reciente estudio, no incluido en el presente trabajo, una determinación del volumen total de sangre realizada en un nativo sano, residente de Morococha, por medio del azul de Evans, dio los valores elevados de 165.2, 32.0 y 132.3 centímetros cúbicos de sangre, plasma y hematíes, respectivamente, por kilo de peso. Otra indicación de la aparente validez de los resultados obtenidos con el rojo vital brillante consiste en el alto coeficiente de correlación: $+0.8008 \pm 0.0269$, obtenido entre el nivel de hematocrito y el volumen total de hematíes en 79 individuos estudiados en la altura con dicho método (incluyendo nativos sanos y enfermos, estos últimos discutidos más adelante). Una correlación análoga ha sido encontrada en casos de Policitemia Vera (108), en el estudio de los cuales se empleó el método del azul de Evans, y en perros investigados por medio de hierro radioactivo (109).

Tomando en consideración las objeciones que se han hecho en lo que se refiere al uso del hematocrito en la determinación del volumen total de sangre (70), (71), y las críticas recientes (69), (110), concernientes a la precisión de la extrapolación lineal para el cálculo del volumen plasmático con el azul de Evans, parece apropiado, en el tiempo presente, dar un mayor significado a determinaciones comparativas hechas con un mismo método, en vez de adoptar un criterio rígido con respecto al significado de valores absolutos obtenidos con métodos diferentes. En una revisión general, sobre la importancia de la determinación del volumen total de sangre circulante en la clínica, Keith (111), recientemente, ha insistido en que "el método ideal para estimar el volumen plasmático y de sangre, aun no ha sido descubierto".

La existencia de una policitemia hipervolémica en los residentes de la altura ha sido demostrada en previas investigaciones, Lippmann

(112), en 1926, obtuvo los valores promedios de 87.3, 40.2 y 47.1 centímetros cúbicos de sangre, plasma y hematíes, respectivamente, por kilo de peso corporal, en cuatro hombres residentes de Davos a una altura de 1,590 metros (5,000 pies); Lozoya Solís (113), en 1936, determinó el volumen de sangre en 53 hombres adultos, sanos, residentes en la ciudad de México, situada a una altura de 2,260 metros (7,140 pies) y encontró los valores medios de 92.4 y 50.7 centímetros cúbicos de sangre y hematíes por kilo de peso, los que representaban, en su opinión, aumentos de 8.7 y 12.7 %, respectivamente, sobre los valores observados al nivel del mar. El volumen de plasma no presentó variación significativa.

La correlación de nuestros resultados con los obtenidos en las investigaciones citadas parece indicar la existencia de una relación inversa, bastante bien definida, entre el volumen total de hematíes circulantes, expresado en centímetros cúbicos por kilo de peso, y la saturación arterial con oxígeno. Mientras más elevada es la altura y mayor el grado de anoxemia, es más marcado el aumento del volumen de hematíes, mientras que el volumen de plasma permanece inalterable, o disminuye.

La policitemia asociada a la influencia permanente de una baja presión barométrica ha sido también comprobada, desde hace largo tiempo, en animales que viven en la altura (114), (115), (116), (117). Izquierdo (114) ha llamado la atención sobre las investigaciones de Vergara López, quien en estudios hechos en la ciudad de México, en 1899, encontró un aumento de los hematíes en el cobayo. Hall, Dill y Guzmán Barrón (116) hallaron un aumento en la hemoglobina de la sangre de carneros y conejos que habitan en alturas sobre los 3,050 metros (10,000 pies); estos investigadores efectuaron la interesante observación de que en la llama, un animal nativo de las elevadas mesetas andinas, la hemoglobina tiene valores tanto más bajos cuanto más elevada es la altura en que habita. Rotta (117), en observaciones verificadas en perros que vivían en Morococha (a 4,540 metros; 14,900 pies), comprobó alteraciones en el volumen total de sangre circulante muy similares a aquellas halladas por nosotros en los nativos indios, residentes del mismo lugar; en determinaciones hechas en 9 perros halló un aumento promedio de 44.5 % en el volumen de los hematíes, mientras que el volumen de plasma fué casi idéntico al observado en estudios comparativos hechos al nivel del mar (Cuadro 21).

CUADRO 21.
DETERMINACIONES DEL VOLUMEN TOTAL DE SANGRE CIRCULANTE²
EN PERROS HABITANTES AL NIVEL DEL MAR Y EN MOROCHA

(A 4,540 metros; 14,900 pies)

(Datos tomados de Rotta (117))

	<i>Nivel del mar</i>	<i>Morococha</i>
Nº. de perros	8	9
Peso promedio (kgrs.)	9.0	7.6
	<i>Media ± E. P.</i>	
Volumen total (c. c. por kgr.)	80.7 ± 1.04	96.0 ± 2.62
Volumen de plasma (" " ")	45.9 0.94	45.7 1.50
Volumen de hematíes (" " ")	34.6 1.14	50.0 2.22
Hemoglobina (grs. por kgr.)	11.0 0.27	15.4 0.31

² Determinaciones hechas con el colorante rojo vital brillante.

Observaciones en casos de Neumoconiosis (Silicosis).— Estos estudios fueron realizados en Oroya, a una altura de 3,730 metros (12,240 pies) en 82 nativos adultos, de raza india, que adolescían de Silicosis, enfermedad adquirida por trabajar en ambientes contaminados con polvo de sílice, en minas situadas en las regiones andinas adyacentes. Debido a las alteraciones fibrosas en los pulmones, correspondientes a dicha enfermedad, estos casos mostraron, frecuentemente, una acentuación anormal en la insaturación al oxígeno de la sangre arterial originando, en consecuencia, un grado de anoxemia más pronunciado que el que correspondía al nivel de altura donde habitaban. Las investigaciones llevadas a cabo en este grupo de sujetos permitieron observar las características hemáticas correspondientes a una intensificación del factor anoxémico, presente desde el tiempo de nacimiento.

Todos los silicosos fueron nativos indios, nacidos y criados en zonas elevadas, y de edad que variaba entre 25 y 56 años. Sus características físicas correspondieron a las de su raza y, con muy pocas excepciones, no se comprobó un estado de hiponutrición al examen clínico. El diagnóstico de Silicosis fué hecho tomando en cuenta los antecedentes ocupacionales (inhalación de polvo de sílice desprendido de las labores mineras) y los hallazgos radiográficos pulmonares. Las lesiones fluctuaron de discretas nodulaciones a grandes áreas confluentes de fibrosis en ambos pulmones. No fueron estudiados casos con Bacilo de Koch positivo en el esputo o con un proceso manifiesto de tuberculosis asociada. En cada caso, inmediatamente después de extraer la muestra de sangre venosa, en la que se hicieron las diferentes investigaciones hematológicas, se obtuvo, por punción de la arteria radial, sangre arterial en condiciones anaeróbicas, la que fué analizada en su contenido de CO₂ y saturación al oxígeno. Esta última varió, en los 82 sujetos estudiados, entre 43.3 y 90.8 %; 40 silicosos mostraron una saturación de 84.0 % o más, correspondiente a los valores hallados en los residentes sanos a esa altura, es decir que estos casos no presentaron una acentuación anormal en el grado de anoxemia; en 33 individuos la saturación varió entre 72.0 y 83.9 %; en 5 fluctuó entre 60.0 y 71.9 %, y, finalmente, en el grupo restante de 4 sujetos la saturación fué menor a 60.0 %, siendo 43.3 % el valor más bajo. Estos dos últimos grupos incluyeron cuatro silicosos con signos clínicos evidentes de una insuficiencia circulatoria asociada. Los resultados obtenidos en las diferentes investigaciones hematológicas es-

CUADRO 22.

OBSERVACIONES HEMATOLOGICAS HECHAS EN CASOS DE SILICOSIS AGRUPADOS EN RELACION AL GRADO DE SATURACION ARTERIAL CON OXIGENO (ESTUDIOS REALIZADOS EN OROYA, A UNA ALTURA DE 3.730 METROS)

	Saturación arterial con O ₂ de 84 % o más	Saturación arterial con O ₂ de 72.0 — 83.9 %	Saturación arterial con O ₂ de 60.0 — 71.9 %	Saturación arterial con O ₂ menor a 60.0 %
Número de casos	40	33	5 ^o	4 ^{oo}
Hemáties (millones por mm³)				
Media ± E. P.	6.65 ± 0.10	7.72 ± 0.09	7.99 ± 0.49	7.98 ± 0.53
Desv. St. ± E. P.	0.90 0.07	0.80 0.06	1.47 0.35	1.35 0.37
Coef. de var. (%)	13.5	10.3	12.4	16.9
Variaciones extremas	4.58 — 8.36	5.64 — 9.22	6.46 — 10.53	5.83 — 9.66
Hematocrito (hemáties por ciento)				
Media ± E. P.	63.7 ± 0.65	71.6 ± 0.82	74.7 ± 2.12	67.9 ± 2.34
Desv. St. ± E. P.	6.1 0.46	7.0 0.58	6.3 1.50	6.0 1.65
Coef. de var. (%)	9.5	9.8	8.4	8.8
Variaciones extremas	51.8 — 80.1	58.7 — 81.2	66.2 — 82.3	58.5 — 74.1
Hemoglobina (grs. por 100 cc.)				
Media ± E. P.	21.52 ± 0.19	23.77 ± 0.24	24.26 — 0.85	20.58 ± 0.72
Desv. St. ± E. P.	1.87 0.14	2.04 0.17	2.53 0.60	1.86 0.51
Coef. de var. (%)	8.6	8.5	10.4	9.0
Variaciones extremas	18.03 — 26.64	19.23 — 27.47	21.77 — 28.68	17.66 — 22.72
Volumen medio globular (micras³)				
Media ± E. P.	96.7 ± 1.19	92.8 ± 1.00	95.4 ± 4.15	88.2 ± 8.03
Desv. St. ± E. P.	11.2 0.84	8.2 0.68	12.3 2.93	20.6 — 5.60
Coef. de var. (%)	11.5	8.8	12.9	23.3
Variaciones extremas	80.0 — 120.9	77.1 — 106.2	76.1 — 109.9	72.4 — 123.7
Hemoglobina media globular (micromicrogramos)				
Media ± E. P.	32.7 ± 0.33	31.1 ± 0.34	31.1 ± 1.59	26.9 ± 2.72
Desv. St. ± E. P.	3.1 0.23	2.9 0.24	5.0 1.19	7.0 1.92
Coef. de var. (%)	9.4	9.3	16.0	26.0
Variaciones extremas	27.5 — 41.3	26.1 — 38.6	23.5 — 35.7	21.6 — 38.9
Concentración media de Hb. globular (%)				
Media ± E. P.	33.9 ± 0.09	33.3 ± 0.13	32.4 0.50	20.3 ± 0.54
Desv. St. ± E. P.	0.9 0.07	1.1 0.09	1.5 0.36	1.4 0.38
Coef. de var. (%)	2.6	3.3	4.6	4.6
Variaciones extremas	31.4 — 35.4	31.2 — 36.7	30.0 34.9	28.2 — 31.5
Retículoцитos (por ciento)				
Media ± E. P.	0.6 ± 0.07	0.7 ± 0.06	0.6 ± 0.20	1.9 ± 0.27
Desv. St. ± E. P.	0.5 0.05	0.5 0.04	0.6 0.14	0.7 0.19
Coef. de var. (%)	83.3	71.4	100.0	36.8
Variaciones extremas	0 — 1.4	0 — 2.2	0.2 — 2.0	0.6 2.4
Leucocitos (por mm³)				
Media ± E. P.	6.600 ± 220	6.770 ± 173	6.350 ± 779	7.330 ± 604
Desv. St. ± E. P.	2,060 155	1,480 122	2,310 552	1,550 426
Coef. de var. (%)	31.2	21.7	36.3	21.1
Variaciones extremas	4,640 — 18,280	4,360 — 11,200	3,680 — 10,600	5,360 — 8,960

OBSERVACIONES HEMATOLOGICAS EN CASOS DE SILICOSIS AGRUPADOS EN RELACION AL GRADO
DE SATURACION ARTERIAL CON OXIGENO
(ESTUDIOS REALIZADOS EN OROYA, A UNA ALTURA DE 3.730 METROS)

	Saturación arterial con O ₂ de 84.0 % o más	Saturación arterial con O ₂ de 72.0 — 83.9 %	Saturación arterial con O ₂ de 60.0 — 71.9 %	Saturación arterial con O ₂ menor a 60.0 %
Número de casos	19	17	4	300
Volumen total de sangre (cc. por kgr.)				
Media ± E. P.	114.6 ± 2.72	133.5 ± 4.27	191.3 ± 21.6	156.6 ± 5.06
Desv. St. ± E. P.	17.6 ± 1.92	26.1 ± 3.01	53.5 ± 14.8	10.6 ± 3.57
Coef. de var. (%)	15.3	19.5	29.1	6.7
Variaciones extremas	70.3 — 153.5	92.9 — 197.9	131.9 — 280.4	143.1 — 169.0
Volumen de plasma (cc. por kgr.)				
Media ± E. P.	39.3 ± 1.05	37.3 ± 0.70	45.0 ± 4.29	52.3 ± 6.50
Desv. St. ± E. P.	5.8 ± 0.74	4.3 ± 0.49	11.0 ± 3.03	13.6 ± 4.59
Coef. de var. (%)	17.3	11.5	21.4	26.0
Variaciones extremas	27.3 — 52.3	19.1 — 49.1	27.9 — 57.3	35.9 — 65.3
Volumen de hematies (cc. por kgr.)				
Media ± E. P.	75.0 ± 2.52	91.1 ± 3.89	145.3 ± 19.9	103.2 ± 1.72
Desv. St. ± E. P.	16.3 ± 1.78	23.8 ± 2.75	51.1 ± 14.0	3.6 ± 1.21
Coef. de var. (%)	21.7	25.3	35.1	3.5
Variaciones extremas	43.3 — 109.8	64.3 — 156.1	36.8 — 227.5	58.1 — 106.1
Hemoglobina total (grs. por kgr.)				
Media ± E. P.	25.1 ± 0.74	30.9 ± 1.03	46.7 ± 5.75	31.0 ± 0.42
Desv. St. ± E. P.	4.8 ± 0.53	6.4 ± 0.73	15.0 ± 4.13	0.9 ± 0.30
Coef. de var. (%)	19.1	20.7	32.1	2.9
Variaciones extremas	14.7 — 36.7	22.1 — 51.2	23.5 — 70.1	29.8 — 33.3
Bilirrubina (mgrs. por 100 cc.)				
Media ± E. P.	2.30 ± 0.15	3.00 ± 0.28	2.30 ± 0.19	1.64 ± 0.30
Desv. St. ± E. P.	1.00 ± 0.11	1.71 ± 0.19	0.49 ± 0.13	0.64 ± 0.21
Coef. de var. (%)	43.5	57.0	21.3	39.0
Variaciones extremas	1.00 — 4.13	0.91 — 7.24	1.76 — 2.88	0.74 — 2.21
Viscosidad de la sangre				
Media ± E. P.	15.3 ± 0.83	20.7 ± 0.55	19.6 ± 2.56	16.6 ± 2.88
Desv. St. ± E. P.	6.4 ± 3.55	5.8 ± 0.67	7.6 ± 1.81	7.4 ± 2.03
Coef. de var. (%)	34.2	28.0	38.8	44.6
Variaciones extremas	9.0 — 30.0	11.4 — 32.0	7.2 — 28.88	10.2 — 28.6

" Incluye un caso con insuficiencia circulatoria
" " " tres casos "

tán expuestas, en relación al grado de anoxemia, en los Cuadros 22 y 23, y representados, gráficamente, en las Figuras 15 y 16.

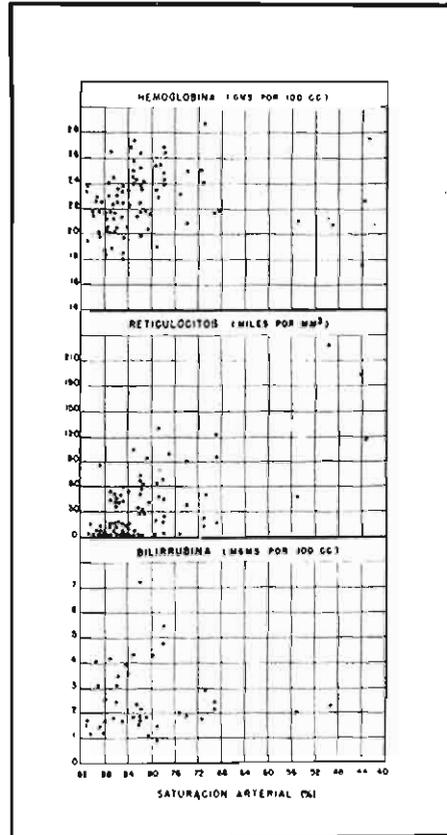


Fig. 15.

Relación entre los valores de hemoglobina, reticulocitos y bilirrubina y el grado de saturación arterial con oxígeno en casos de Silicosis, estudiados en Oroya (a 3,730 metros de altura).

En los casos de Silicosis, en quienes las lesiones pulmonares no acentuaron el grado de anoxemia, las características hematológicas fueron similares a las observadas en los residentes sanos⁹. Los silicosos

⁹ Todos los sujetos con Silicosis residían en lugares situados entre 4,200 y 4,500 metros de altura, pero las investigaciones fueron realizadas uno o dos días después de su llegada a Oroya, a una altura de 3,730 metros. En consecuencia, la saturación arterial con oxígeno correspondía a esta última altura, puesto que el contenido gaseoso de la sangre arterial está influenciado por las condiciones ambientales en el momento de obtener la muestra de sangre; en cambio, las características de morfología hemática correspondían a los niveles de altura más elevados, donde residían, pues el tiempo transcurrido en Oroya, el lugar más bajo, después de su llegada no era suficiente para alterar dichas características.

con un grado anormal de insaturación al oxígeno en la sangre arterial mostraron una elevación definida en la concentración de hematíes y hemoglobina, elevación que, hasta cierto límite, presentó una rela-

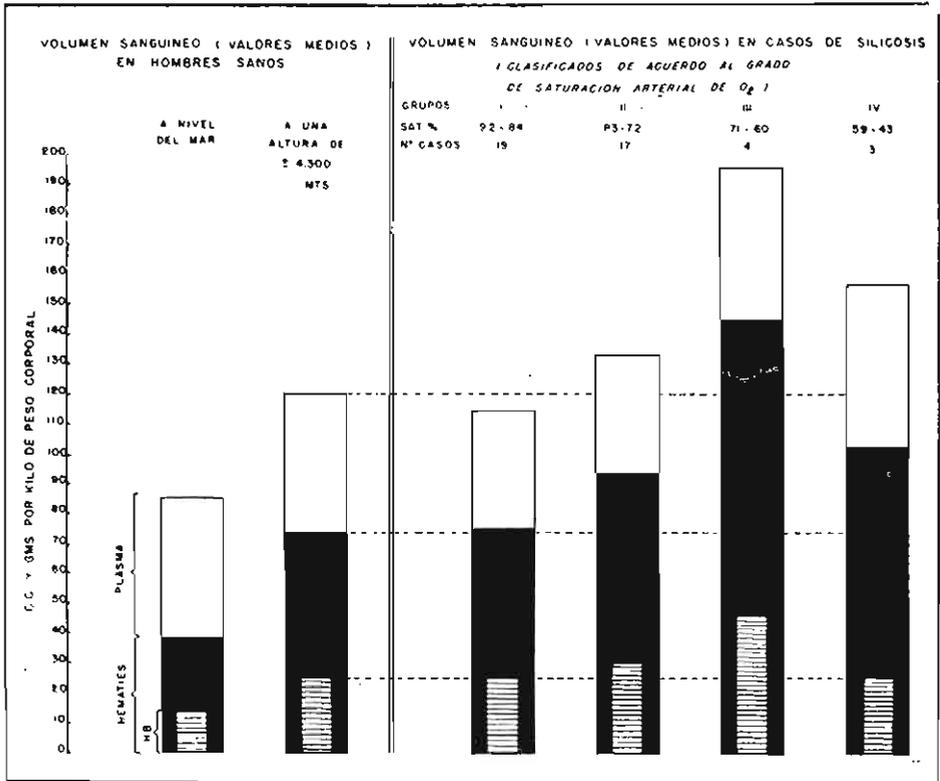


Fig. 16.

Volumen total de sangre circulante (valores promedios) en casos de Silicosis, agrupados en relación con el grado de saturación arterial con oxígeno. Como datos comparativos están representados los valores correspondientes a sujetos normales, residentes al nivel del mar y a una altura de 4.300 metros.

La zona negra corresponde a volumen de hematíes; la zona rayada a cantidad total de hemoglobina y la zona blanca a volumen de plasma.

ción proporcional, directa, al grado de anoxemia. Los tres valores más altos observados fueron: 26.89, 27.47 y 28.68 gramos por 100 cc., y 81.1, 81.2 y 82.3 hematíes por ciento, respectivamente. La determinación del volumen total de sangre circulante en estos casos reveló, similarmente, un aumento en el volumen de los hematíes, tanto más marcado cuanto mayor era el grado de anoxemia, acompañado por una

disminución en el volumen plasmático. En 11 sujetos, o sea en el 25% de los casos estudiados, el volumen total de sangre excedió a 150 centímetros cúbicos por kilo de peso corporal y en 13 casos, o sea el 29.5 %, el volumen de hematíes, expresado de igual manera, fué superior a 100 centímetros cúbicos. En un caso avanzado de Silicosis, estudiado posteriormente, y no incluido en esta serie, la determinación del volumen total de sangre circulante, realizada con el colorante azul de Evans, dió los siguientes resultados: 150.2, 48.2 y 101.2 centímetros cúbicos de sangre, plasma y hematíes, respectivamente, por kilo de peso.

Estos casos de Silicosis, todos estudiados a la misma altura, y que mostraron una gran variabilidad en el grado de anoxemia y en el nivel de policitemia, ofrecieron una excelente oportunidad para investigar la posible influencia de otros factores, además de la insaturación al oxígeno de la sangre arterial, sobre las características hematológicas. En lo que respecta a la disminución de CO₂ en la sangre arterial, factor presente en la altura y que ha sido citado como capaz de producir una respuesta policitémica (118), se obtuvo un coeficiente de correlación de -0.3275 ± 0.0686 entre el contenido arterial de este gas (en volúmenes por ciento) y la hemoglobina (gramos por 100 cc.), en contraste con -0.4265 ± 0.0629 obtenido entre la saturación arterial con oxígeno (en por ciento) y la hemoglobina (similarmen te expresada). Ambas correlaciones fueron lineales (sin diferencia significativa con la razón de correlación) e independientes una de la otra (los coeficientes de correlación parcial tuvieron idéntico valor). La posibilidad de una distribución desigual de los hematíes en el sistema vascular, factor que ha sido mencionado (119), (120), (121) para explicar, por lo menos en parte, la policitemia de la altura, ha sido también investigado. En 44 sujetos (algunos de ellos hombres sanos) se hicieron numeraciones de hematíes en muestras de sangre capilar y venosa tomadas simultaneamente; los valores medios obtenidos fueron 6.30 ± 0.09 y 6.21 ± 0.10 millones de hematíes por milímetro cúbico, respectivamente; en el 66% de los casos la numeración en la sangre capilar fué más alta que en la venosa, siendo 0.24 millones el valor promedio de la diferencia. En 15 casos de Silicosis el número de hematíes fué determinado en muestras de sangre capilar, venosa y arterial, obtenidas simultaneamente; los valores medios (millones de hematíes por milímetro cúbico) observados en estas series de determinaciones fueron: sangre capilar 7.52 ± 0.22 ; sangre venosa 7.33 ± 0.20 y sangre arterial 7.10 ± 0.21 . Las diferencias entre estos valores no tienen significado estadístico. Final-

mente, en 19 casos de Silicosis, se determinó el hematocrito en sangre venosa y arterial, obtenidas también simultáneamente; los valores promedios obtenidos fueron 69.6 ± 1.15 y 69.7 ± 1.14 hematíes por ciento, respectivamente.

Los resultados que acabamos de mencionar demuestran que en el residente de la altura, el nivel de policitemia es prácticamente idéntico en las diferentes secciones del sistema vascular, con una ligera tendencia a ser más elevado en el circuito capilar.

Las diferentes características morfológicas del hematíe circulante fueron similares a las encontradas en el grupo de nativos sanos; una ligera macrocitosia y una concentración media normal de hemoglobina globular fueron los hallazgos esenciales. Se observó un menor número de reticulocitos en la sangre periférica de estos casos, hecho que posiblemente estaba relacionado con el estudio de los sujetos a una altura más baja que su lugar habitual de residencia, es decir, a un grado de anoxemia menos marcado que el que existía hasta uno o dos días antes de la investigación.

La bilirrubina del plasma estuvo elevada en casi todos los casos; en 12, o sea en el 27.3 % del total de casos estudiados la concentración de pigmento sobrepasó a la cifra de 3.00 miligramos por 100 cc., siendo 4.67, 5.55 y 7.24 miligramos los valores más altos observados. La viscosidad de la sangre fué hallada sumamente aumentada; los valores medios obtenidos en los diferentes grupos de casos mostraron un 100 por ciento o más de aumento sobre el correspondiente valor hallado en los residentes normales; la viscosidad más alta observada fué 32.0. El coeficiente de correlación entre el hematocrito y la viscosidad sanguínea, calculado tomando en cuenta todas las observaciones hechas, en sujetos normales y patológicos, fué $+0.8205 \pm 0.0227$, coeficiente muy similar al obtenido por Nygaard, Wilder y Bereson (103) en investigaciones realizadas al nivel del mar.

Los procesos de formación y destrucción hemática parecen alcanzar cierto grado de equilibrio en estos casos con anoxemia severa y un alto nivel policitémico; la administración de fenilhidrazina a un enfermo de Silicosis, quien presentaba una numeración de 10.63 millones de hematíes por milímetro cúbico (la que corresponde a la cifra de hematíes más alta observada por nosotros en la altura), causó un marcado aumento en la bilirrubina del plasma, seguido por una

acentuación definida en la reticulocitosis, proceso este último de respuesta medular al descenso en la concentración globular.

El estudio de los datos presentados en los Cuadros 22 y 23, y en las figuras 15 y 16, indica que el efecto estimulante del factor anóxico sobre la actividad eritropoyética, tuvo, en los casos que discutimos, un límite bien definido. Los mayores aumentos en la hemoglobina y el hematocrito se observaron en individuos con una saturación arterial con oxígeno entre 70.0 y 86.0 %; la policitemia hipervolémica, revelada por las determinaciones de volumen total de sangre circulante, adquirió, también, su nivel más alto en el mismo grupo de casos. Con saturaciones aproximadamente de 68.0 % o menos se encontró una disminución en la hemoglobina y hematocrito, y en el volumen total de hematíes, acompañada de un mayor volumen plasmático (Figura 17) y una acentuación en el grado de reticulocitosis; la bilirrubina del plasma no presentó cambios significativos.

La correlación del grado de saturación arterial al oxígeno con la concentración media de hemoglobina globular reveló que la acentuación en el grado de anoxemia (o sea la disminución en la saturación arterial) estuvo asociada a una disminución progresiva en la cantidad de hemoglobina contenida en los hematíes (Figura 18). Las observaciones hechas por Talbott (199) en los miembros de la expedición a los Andes Chilenos tienen relación con nuestros hallazgos; este investigador halló el nivel más alto de policitemia a una altura de 5,340 metros (17,500 pies), en la que la saturación arterial con oxígeno tuvo un valor medio de 76.2 %; el ascenso posterior a una altura de 6,140 metros (20,140 pies), que redujo la saturación media a 65.6 %, estuvo asociado a una disminución en la cantidad de hemoglobina en los glóbulos rojos. Talbott sugirió una aceleración en los procesos de destrucción globular como factor etiológico de esta disminución.

El elevado nivel de policitemia hallado en sujetos con Silicosis no estuvo asociado a la presencia de hematíes nucleados en la sangre periférica, ni a un aumento proporcional en el número de leucocitos por milímetro cúbico (Cuadro 22). Aún los casos caracterizados por un grado severo de anoxemia, o por un nivel alto de policitemia, no mostraron variaciones apreciables en la concentración de leucocitos; la fórmula leucocitaria, determinada en 20 de estos casos, reveló un frecuente aumento porcentual en los neutrófilos abastionados, pero en ningún caso fué observada la presencia de leucocitos más jóvenes (Cuadro 24). La falta de correlación entre el número de hematíes y de leucocitos en la sangre circulante de sujetos sanos y con Silicosis, residentes en

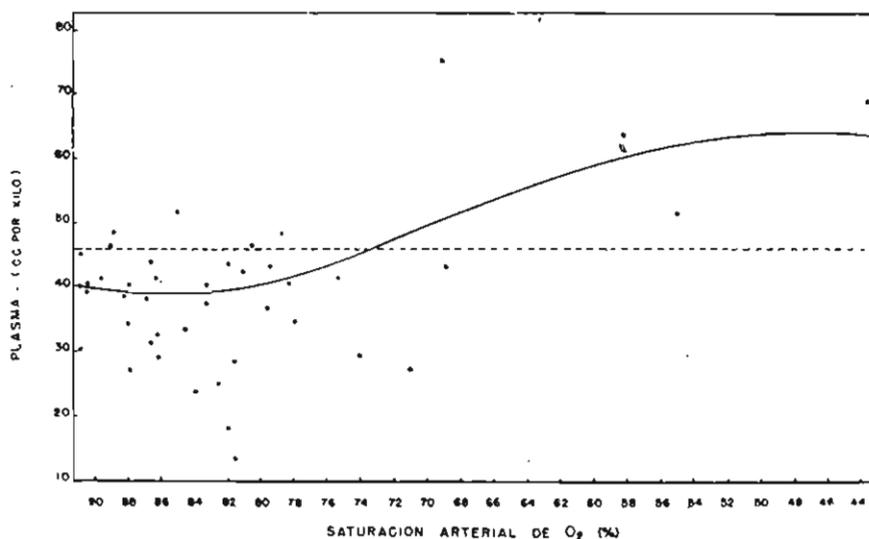


Fig. 17.

Volumen de plasma en relación con el grado de saturación arterial con oxígeno, en 43 casos de Silicosis, estudiados en la altura.

La línea horizontal interrumpida corresponde al valor medio del volumen plasmático observado en residentes sanos. (Determinaciones hechas con el colorante rojo vital brillante).

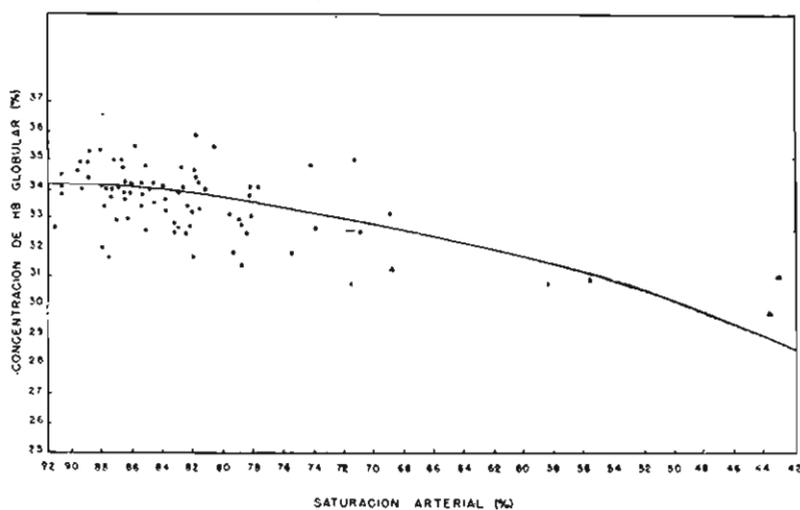


Fig. 18.

Relación entre la concentración media de hemoglobina globular y el grado de saturación arterial con oxígeno en 82 casos de Silicosis estudiados en la altura.

CUADRO 24.

NUMERO DE LEUCOCITOS Y FORMULA LEUCOCITARIA EN CASOS DE SILICOSIS CARACTERIZADOS POR LA PRESENCIA DE UN GRADO SEVERO DE ANOXEMIA O POR UN NIVEL ALTO DE POLICITEMIA (ESTUDIOS REALIZADOS EN OROYA, A UNA ALTURA DE 3.733 METROS)

Caso N°	Saturación arterial con O ₂ (%)	Hemoglobina (gms. por 100 cc.)	Hematocrito (hematíes por ciento)	Leucocitos (por mm ³)	Neutrof. abastionados (%)	Neutrof. segmentados (%)	Neutrof. totales (%)	Eosinófilos (%)	Basófilos (%)	Monocitos (%)	Linfocitos (%)
1	43.3	22.72	72.1	8,720	28	60	88	0	0	4	8
2	48.9	20.82	74.1	6,280	7	76	83	0	1	5	11
3	43.9	17.66	58.5	5,360	20	66	86	1	0	4	9
4	71.2	28.68	82.3	3,680	8	65	73	1	3	10	13
5	68.8	21.77	69.6	5,200	20	63	88	0	0	4	8
6	71.4	25.00	81.2	6,460	1	65	66	0	0	9	25
7	75.3	23.07	72.6	5,280	9	71	80	3	0	2	15
8	83.2	24.04	65.4	5,960	14	39	53	3	1	9	34
9	86.1	23.10	68.2	6,000	16	52	68	4	0	3	25
10	79.5	25.30	76.5	6,760	4	71	75	1	0	7	17
11	78.1	24.78	73.0	5,580	14	64	78	0	0	4	18
12	82.1	26.43	81.1	7,600	8	65	73	1	1	9	16
13	82.4	24.93	76.9	6,400	10	63	73	1	0	2	24
14	90.8	23.92	68.6	7,880	4	71	75	1	1	1	22
15	78.3	24.22	75.0	7,800	2	65	67	2	3	5	23
16	83.2	25.85	78.8	4,720	11	47	58	2	0	6	34
17	78.8	25.38	77.2	11,200	7	49	56	7	2	3	32
18	78.2	26.89	81.2	5,800	4	46	50	2	0	3	45
19	86.5	24.45	71.6	7,600	8	48	56	5	0	8	31
20	87.8	26.64	80.1	5,660	5	46	51	2	0	3	44

CUADRO 25.

ACIDEZ GASTRICA EN CASOS DE SILICOSIS ESTUDIADOS EN OROYA (A 3.730 METROS)

Caso N°	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4			
	Saturación arterial con O ₂ (%)	Hemoglobina (grs. por 100 cc.)	HCl libre	Acidez total	HCl libre	Acidez total	HCl libre	Acidez total		
1	85.4	23.79	0	10	13	26	15	32	22	36
2	83.1	24.05	0	5	0	10	4	4	3	16
3	79.2	22.87	0	9	0	5	0	7	0	8
4	82.9	27.47	0	12	20	32	32	40	34	42
5	70.8	24.01	0	3	0	4	0	4	0	4
6	77.7	26.28	0	8	0	10	0	10	0	8
7	87.4	20.15	0	6	0	8	10	13	16	24
8	78.2	23.98	0	4	0	6	0	8	0	10
9	86.6	22.55	18	30	16	24	24	34	38	46

c. c. de NaOH N/10 por 100 c. c.

Muestra 1 — Residuo
 Muestra 2 — 20 minutos después de ingerir 50 c. c. de alcohol al 7%
 Muestra 3 — 40 " " " " " "
 Muestra 4 — 15 " " " " " " de la inyección de histamina.

la altura, y la ausencia de leucocitosis como respuesta a una condición de anoxemia crónica, puede ser apreciada gráficamente en la Figura 19.

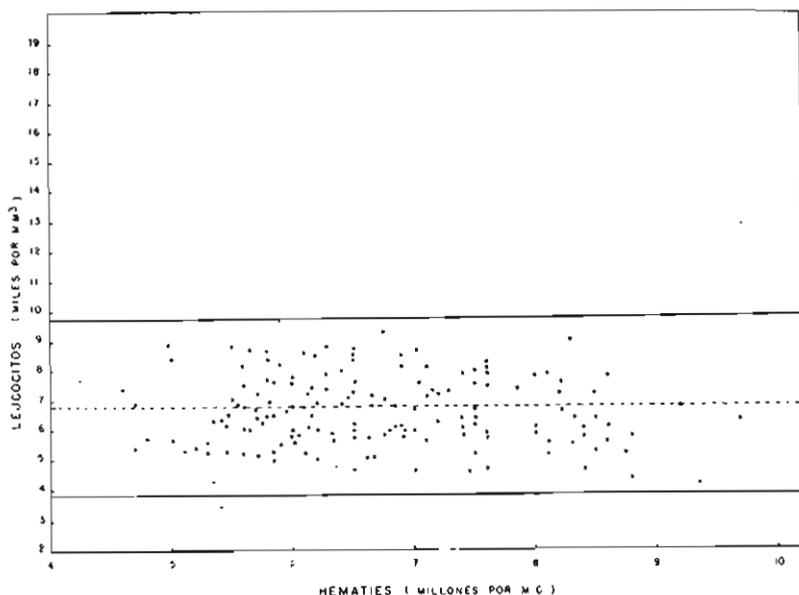


Fig. 19.

Número de leucocitos en relación con el número de hematies (por milímetro cúbico) en sujetos sanos y con Silicosis, residentes en la altura.

Las líneas horizontales continuas corresponden a los límites de variación observados en sujetos normales, residentes al nivel del mar; la línea interrumpida corresponde al valor medio.

El estudio del quimismo gástrico en procesos hematológicos ha alcanzado, en los últimos años, un considerable interés, que se relaciona, principalmente, con el mecanismo etiológico de algunos procesos anémicos. A este respecto, se ha sugerido también (122) que variaciones en la acidez gástrica pueden ocasionar alteraciones en la actividad eritropoyética. Hemos investigado la acidez gástrica en 9 casos de Silicosis, todos con un nivel elevado de policitemia, empleando una solución alcohólica al 7% y fosfato de histamina como estimulantes de la mucosa gástrica (Cuadro 25). En todas las muestras de residuo gástrico se observó ausencia de HCl libre y pepsina; en 5 casos no se produjo HCl libre después de la ingestión de alcohol y esta condición persistió, en 4 de ellos, después de 1 inyección subcutánea de histamina. Observaciones anteriores, no publicadas, hechas por uno de nosotros [A. H.] están relacionadas con estas observaciones; en 37

nativos residentes de Morococha (a 4,540 metros), quienes fueron examinados debido a varios síntomas gástricos (malestar, indigestión, etc.), se comprobó ausencia de acidez libre en 21, o sea en el 56.7% de los sujetos estudiados. Estos resultados sugieren que aclorhidria, y aún aquilia gástrica, son hallazgos frecuentes en los residentes de altura, y que la policitemia producida por el estímulo anóxico constante puede coexistir con esta alteración en el quimismo gástrico. Una observación similar ha sido hecha, al nivel del mar, en un caso de Policitemia Vera (123).

Observaciones en casos de Soroche Crónico.— Monge (124), en 1928, indicó que la pérdida de tolerancia a un ambiente de baja presión barométrica, después de una residencia prolongada o constante, estaba frecuentemente asociada a una acentuación anormal en el nivel de policitemia correspondiente a la altura donde residía el enfermo. Los diferentes aspectos de este proceso, al que se le han dado los nombres de Mal de Montaña Crónico, Eritremia de la Altura y Enfermedad de Monge, han sido revisados, recientemente, por Monge (125). El Cuadro 26 contiene las características hematológicas y el grado de saturación arterial con oxígeno en 8 casos de Soroche Crónico, los mismos que han sido estudiados con mayor detalle en un previo trabajo (126). Comparados con los residentes sanos de la altura a que habitaban (Figura 20), todos estos sujetos mostraron un marcado aumento en la hemoglobina, hematocrito y bilirrubina plasmática; en 2 casos la reticulocitosis alcanzó valores altos. La numeración de leucocitos se halló dentro de límites normales. Las determinaciones del volumen total de sangre circulante indicaron un gran aumento en el volumen de los hematíes y en la cantidad total de hemoglobina, con disminución en el volumen de plasma; estos resultados confirmaron previas observaciones originales (127) que señalaron, como característica hematológica principal de los casos de Soroche Crónico, la existencia de un proceso de policitemia hipervoiémica muy marcado. Es importante mencionar que en todos los casos, con excepción de uno, la saturación arterial con oxígeno estuvo por debajo de los límites de variación hallados en los residentes sanos, es decir, que la gran mayoría de los casos de Soroche Crónico exhibieron una acentuación anormal en el grado de anoxemia. Cuatro de estos casos fueron estudiados posteriormente, después de su descenso al nivel del mar, comprobándose en tres de ellos una disminución en el volumen de los hematíes y en la cantidad total de hemoglobina, asociada a un aumento en el volumen de plasma.

CUADRO 26.

OBSERVACIONES EN CASOS DE SOROCHÉ CRÓNICO

Caso N°	Lugar de estudio Altura (metros)	Saturación arterial con O ₂ (%)	Hemates (mill. por mm ³)	Hematocrito (hemates por ciento)	Hemoglo- bina (grms. por 100 cc.)	Reticulocito. (por ciento)	Bilirrubina (mgms. por 100 cc.)	Leucocitos (por mm ³)	Volumen de sangre (cc. por kilo)	Volumen de plasma (cc. por kilo)	Volumen de hemates (cc. por kilo)	Hemoglo- bina total (gms. por kilo)
1	3,730	77.4	9.35	83.0	27.17	4.4	8.33	3,800	202.9	33.4	168.3	55.1
2	3,730	82.9	7.37	74.6	25.57	1.2	2.24	6,400	157.1	37.1	111.1	38.1
3	3,730	75.9	8.63	73.0	24.01	0.6	5.55	6,210	149.6	39.6	109.2	35.9
4	3,730	79.4	8.50	81.7	24.60	5.6	2.67	7,200	211.9	27.7	173.1	52.1
5	4,540	76.1	7.70	73.7	22.89	0.8	3.52	6,800	167.2	43.1	123.3	38.4
6	4,540	77.3	7.61	75.7	25.73	0.8	—	5,800	196.6	46.8	148.8	50.6
7	150	95.9	8.00	79.2	26.13	0.3	4.59	6,100	186.2	37.8	147.3	48.6
8	150	91.2	8.97	79.2	23.50	0.0	—	6,400	197.8	40.2	156.7	46.5

Urteaga y Boisset (128) han observado, en tres casos diagnosticados como Soroche Crónico y estudiados después de su descenso al nivel del mar, un marcado aumento en la hemoglobina, hematocrito y en el volumen total de hematies, aumento asociado con una disminución en el volumen plasmático; la bilirrubina fué hallada elevada y la prueba de excreción de este pigmento reveló una retención anormal. De acuerdo con los datos proporcionados por los autores mencionados, los exámenes radiográficos mostraron la presencia de alte-

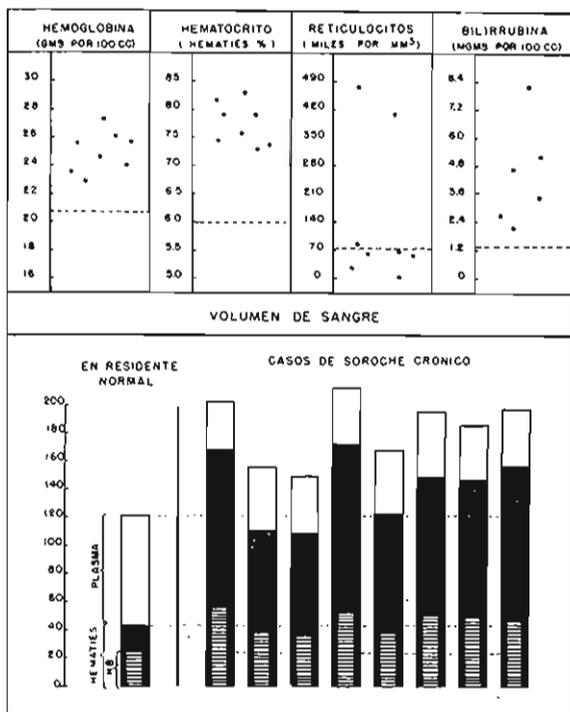


Fig. 20.

Observaciones hematológicas en 8 casos de Soroche Crónico. Las líneas horizontales interrumpidas corresponden a los valores observados en los residentes sanos de la altura. El volumen total de sangre y hemoglobina está expresado en cc. y gramos por kilo de peso corporal, respectivamente.

La zona negra corresponde al volumen de hematies; la zona rayada a la cantidad total de hemoglobina y la zona blanca al volumen de plasma.

raciones pulmonares correspondientes a Silicosis en dos de los tres casos observados, lo que indica que los hallazgos hechos en estos casos

deben ser interpretados como relacionados con dicha enfermedad y no con un proceso de Soroche Crónico. La necesidad de establecer, en estudios que se realizan en zonas mineras, un diagnóstico diferencial adecuado entre Silicosis y Soroche Crónico, que pueden presentar aspectos fisiopatológicos muy similares debido a la existencia común de un factor anoxémico, pero que son entidades fundamental y etiológicamente diferentes, ha sido ya señalada por uno de nosotros (126).

ROL DE LA ANOXEMIA EN LAS POLICITEMIAS OBSERVADAS AL NIVEL DEL MAR

Policitemia acompaña frecuentemente a enfermedades crónicas pulmonares en las cuales hay algún grado de insaturación arterial con oxígeno. Tal alteración hemática ha sido observada en sujetos con fibrosis pulmonar debida a inhalación de polvo (64), (129), (130) y gas (131); en casos de bronquitis crónica, asma y enfisema (132) y en individuos con arterioesclerosis primaria de los pulmones de origen desconocido (133). Es bien conocida la policitemia encontrada en casos de enfermedad de Ayerza, caracterizada por alteraciones fibroesclerosas extensas en los pulmones e insuficiencia cardiaca derecha (134), (135), (136). Nuestras observaciones en la altura dan un mayor fundamento a la interpretación, aceptada universalmente, que la policitemia en estos casos representa una respuesta al estímulo anóxico. Es difícil, sin embargo, establecer una comparación precisa entre la policitemia de la altura y la observada en las enfermedades mencionadas, debido a la falta de información respecto al grado de anoxemia existente en la mayoría de los casos publicados. Utilizando los datos de Berconsky (134), Capdehourat (135) y de Hurtado, Kaltreider y McCann (137), hemos construido el diagrama de la Figura 21, el cual muestra, gráficamente, la relación entre el grado de saturación arterial con oxígeno y la cantidad de hemoglobina circulante en casos de fibrosis pulmonar, enfisema y enfermedad de Ayerza. Se puede apreciar que la mayoría de los casos con una saturación arterial al oxígeno menor a 90% muestran cierto aumento en la hemoglobina circulante, pero este aumento tiende a ser menos intenso que en los residentes de altura con igual grado de insaturación arterial, y a veces no se observa, especialmente en casos de enfisema pulmonar. Los sujetos con enfermedad de Ayerza mostraron los valores más altos de hemoglobina; en 8 casos, o sea en el 44.4% de los 18 estudiados

por los investigadores mencionados, se hallaron valores por encima de 20.0 gramos por 100 cc. La frecuente falta de respuesta eritropoyética a la anoxemia asociada con enfisema pulmonar ha sido previamente señalada (138), (64).

La anoxemia, de grado moderado, que se encuentra con frecuencia en sujetos aparentemente sanos, pero con una edad mayor a los 60 años (139), no está acompañada de policitemia, sino, por el contrario, de acuerdo con recientes investigaciones (140), está caracterizada por valores bajos de hematíes y hemoglobina.

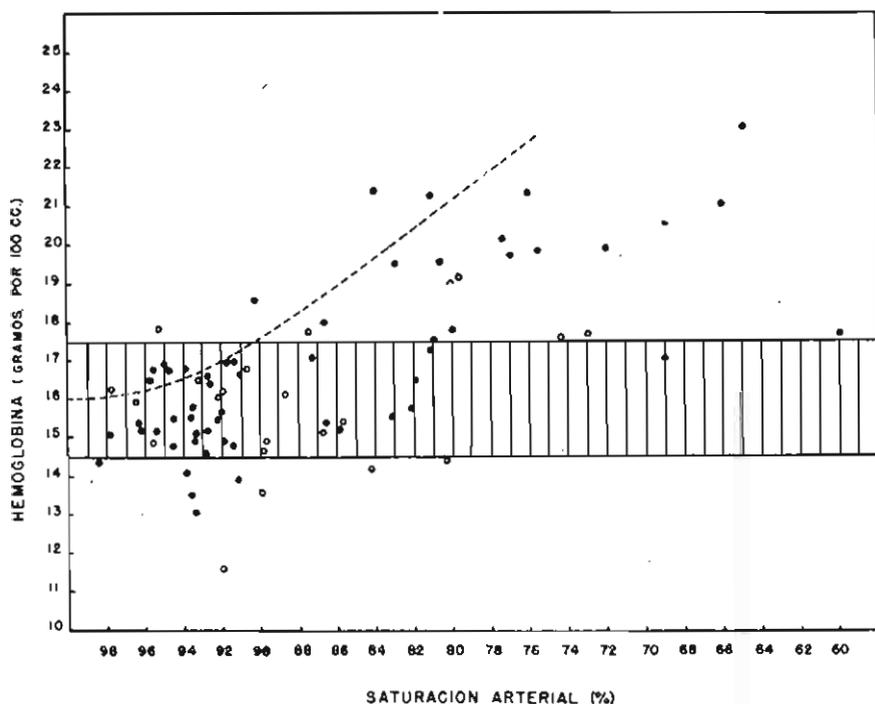


Fig. 21.

Relación entre el contenido de hemoglobina en la sangre (gramos por 100 cc.) y el grado de saturación arterial con oxígeno en casos de fibrosis pulmonar (puntos sólidos), enfisema (círculos) y enfermedad de Ayerza (círculos con un punto), estudiados al nivel del mar. Los datos para la construcción de este diagrama han sido tomados de la literatura (134), (135), (137).

La zona rayada corresponde a las variaciones en el contenido de hemoglobina observadas en sujetos sanos que viven al nivel del mar; la curva de líneas interrumpidas representa las cifras de hemoglobina que corresponden al grado de anoxemia existente en los residentes de la altura.

Hay escasa información en la literatura con respecto al volumen total de sangre circulante y a las características morfológicas de los eritrocitos en las policitemias asociadas a enfermedades pulmonares. Se ha afirmado (61) que en estos procesos el aumento en el volumen de sangre es muy moderado; sin embargo, cifras tan altas como 136 y 168 cc. de sangre por kilo de peso corporal han sido observadas (64), (132). Tendría un interés considerable la investigación del volumen de sangre en casos de enfermedad de Ayerza que presentan, como lo hemos demostrado en párrafos anteriores, los valores más altos de hemoglobina correspondientes a policitemias secundarias, observadas al nivel del mar.

Kaltreider, Hurtado y Brooks (64) no encontraron alteración del volumen medio globular en casos de fibrosis pulmonar asociados con un grado moderado de policitemia, pero el tamaño del hematíe presentó una relación inversa con su número por milímetro cúbico; con numeraciones superiores a 6.00 y 6.50 millones por milímetro cúbico, los valores medios de volumen globular fueron 81.4 y 74.3 micras cúbicas, respectivamente, cifras que son más bajas que las observadas por nosotros en residentes de la altura con un nivel igual de policitemia.

Alteraciones en el sistema circulatorio están acompañadas, a menudo, por un aumento en los hematíes y hemoglobina de la sangre periférica. Una elevación en la masa total de hematics circulantes, con reducción en el volumen de plasma, ha sido hallado, recientemente, por Hallock (68) en casos de enfermedad congénita del corazón con cianosis, hallazgo similar al nuestro en los casos de silicosis estudiados en la altura. Menos claro parece ser el mecanismo responsable de la moderada policitemia que ha sido observada frecuentemente en casos de insuficiencia cardiaca con saturación arterial con oxígeno normal (141), (142); un proceso de anoxia, de tipo circulatoria, es probablemente un factor principal de estimulación de la médula ósea. Gibson y Evans (143) han indicado que el grado de aumento en el volumen de sangre en enfermos con insuficiencia circulatoria tiene relación proporcional con la elevación de la presión venosa y con la disminución en el tiempo de circulación, y es significativo que el alza en el volumen de plasma encontrado en estos casos, al nivel del mar, ha sido también observado por nosotros en la altura, en los sujetos con silicosis asociada a insuficiencia cardiaca.

Cierto grado de policitemia ha sido observada, con frecuencia, en el recién nacido (144), la que está probablemente relacionada, como

ha sido sugerido, a la insaturación sanguínea que existe durante la vida fetal y al tiempo del nacimiento (146), (147). Los hematíes del recién nacido son más grandes y tienen una mayor área de superficie, pero la concentración media de hemoglobina globular es idéntica a la del hombre adulto (148), (149), características morfológicas que son similares a las encontradas por nosotros en los sujetos expuestos constantemente a una baja presión barométrica. El volumen medio globular de 95.0 micras cúbicas hallado por Chuinard, Osgood y Ellis (149) en el estudio de 195 recién nacidos tiene una gran similitud con los valores promedios de 95.2 ± 0.58 y 97.5 ± 0.75 micras cúbicas obtenidas en los nativos residentes de Oroya (a 3,730 metros de altura) y Morococha (a 4,540 metros), respectivamente. Wintrobe y Schumaker (150) han observado, en la sangre del feto humano, una macrocitosi marcada asociada a una concentración baja de hematíes. El aumento de la bilirrubina en el plasma circulante del recién nacido ha sido relacionado con una acentuación de los procesos de destrucción globular (151), (152), (153) y con una disminución en el poder excretor de la célula hepática (154), (155), factores que también deben ser tomados en consideración para explicar la hiperbilirrubinemia del sujeto que está bajo la influencia constante de un estado de anoxia.

Varios estudios, recientemente revisados por Killick (81) han demostrado el desarrollo de policitemia en hombres y animales con anoxemia, originada por monóxido de carbono. Las observaciones de Sayers, Yant, Levy y Fulton (156), quienes encontraron un aumento de hematíes y hemoglobina en individuos que habían estado expuestos diariamente a la inhalación de monóxido de carbono, tienen relación con la policitemia que hemos observado en sujetos bajo la influencia de períodos intermitentes de anoxemia. Algunas policitemias producidas experimentalmente en animales han sido atribuidas a factores anóxicos que estimulan la actividad eritropoyética. La policitemia que sigue a la administración de cobalto, la cual es de tipo absoluto (157), parece estar relacionada a una interferencia en la respiración celular (158), (159), (160). El aumento de hematíes y hemoglobina producido por ciertas drogas ha sido en parte atribuido a un deficiente suministro de oxígeno a la médula ósea, causado por una disminución en el flujo circulatorio (161), (162).

El proceso policitémico más importante al nivel del mar es, indudablemente, Policitemia Vera o Enfermedad de Vaquez, caracterizada por un marcado aumento en el volumen total de sangre circu-

lante. La etiología de esta enfermedad es desconocida, pero entre las varias teorías propuestas, aquellas relativas a la posible existencia de un factor anóxico estimulante, ocupan un lugar preponderante. Todos los autores (163) han hallado en esta enfermedad valores normales para la saturación con oxígeno de la sangre arterial, aunque Harrop y Heath (164) la observaron disminuida después de la actividad física, alteración que la relacionaron con la existencia de una menor permeabilidad en la membrana alveolar para el paso del oxígeno; a esta anoxemia le atribuyeron, los autores mencionados, un significado etiológico importante en el desarrollo de la policitemia. Reznikoff, Foot y Bethea (165) han observado, en casos de esta enfermedad, un engrosamiento de los capilares y alteraciones fibrosas en las paredes de las arteriolas de la médula ósea, cambios que los han conducido a proponer la teoría de que la eritemia es posiblemente debida a una deficiencia local en el aporte de oxígeno a los órganos eritropoyéticos, con una sobre compensación en la eritrogenesis. Hallock (166), basado en estudios relacionados con la producción de ácido láctico durante el ejercicio muscular, ha sugerido que un proceso de anoxia tisular puede ser el factor etiológico fundamental en Policitemia Vera.

El aumento en el volumen total de sangre circulante, debido a una mayor masa de hematíes, mientras que el volumen de plasma permanece inalterado, o disminuído, es una característica común a la policitemia observada en la altura y en casos de Policitemia Vera. Sin embargo, un estudio comparativo de los resultados obtenidos por varios investigadores (61), (65), (68), (163), (167), (168), (169), (170), en un total de 91 casos (en hombres) de dicha enfermedad y por nosotros en 97 sujetos sanos y silicosos, residentes en la altura, revela que el aumento de volumen de sangre es más marcado y tiene una mayor variabilidad en los casos de Policitemia Vera (Figura 22). El valor medio, correspondiente a todos los casos revisados de esta enfermedad, es 154.1 ± 2.73 centímetros cúbicos de sangre por kilo de peso, con una desviación standard de 38.5 cc., mientras que en los 97 casos de policitemia en la altura el volumen medio observado fué 120.6 ± 1.72 cc., con una desviación standard de 25.1 cc. Hay otros aspectos comparativos que tienen interés desde el punto de vista de los mecanismos etiológicos responsables del proceso policitémico en estos dos grupos de casos. El análisis estadístico de los datos publicados por Rowntree y Brown (61), Brown y Giffin (171) y Brown y Roth (172), los que se refieren a observaciones hechas en un total de 62 casos (hombres) de Policitemia Vera, da los valores

medios de 22.56 ± 0.30 gramos de hemoglobina por 100 cc. de sangre y 63.7 ± 0.61 hematíes por ciento para el hematocrito; de acuerdo con nuestras observaciones, estos valores corresponderían, aproximadamente, aquellos encontrados en sujetos que viven a una altura

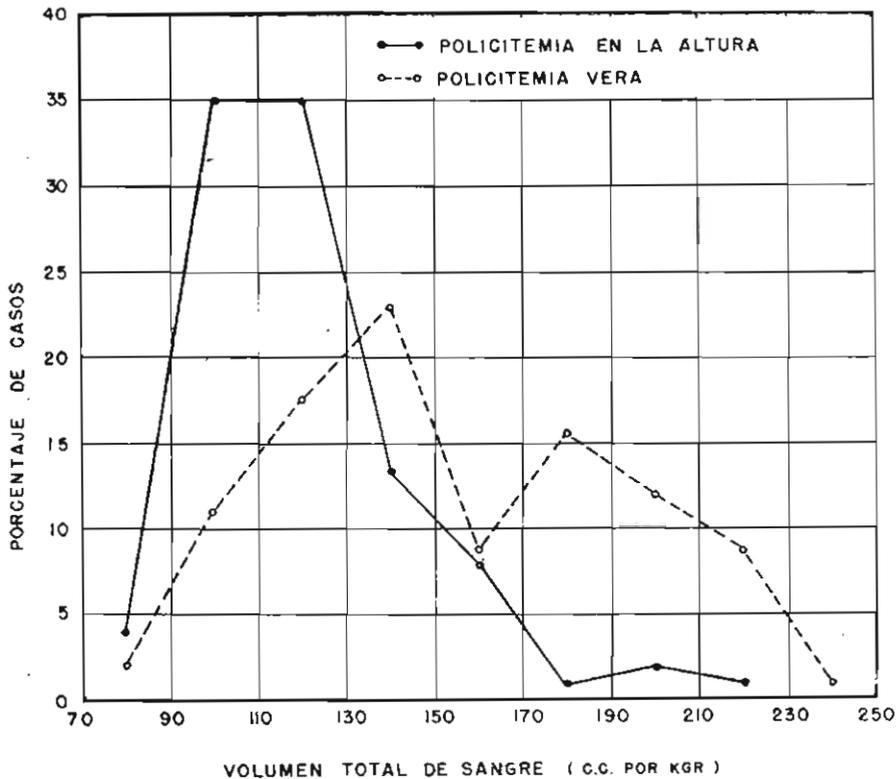


Fig. 22.

Variaciones en el volumen total de sangre circulante, expresado en centímetros cúbicos de sangre por kilo de peso corporal, en 97 sujetos adultos, sanos y con Silicosis, residentes en la altura (con una saturación arterial con oxígeno que variaba entre 43.3 y 90.2%), y en 91 casos de Policitemia Vera estudiados al nivel del mar.

Los datos correspondientes a Policitemia Vera han sido tomados de la literatura.

de 5,300 metros de altura sobre el nivel del mar, con una saturación arterial con oxígeno de más o menos 76.0 %. El tamaño de los hematíes ha sido hallado normal, o moderadamente disminuído, en la mayoría de los casos de Policitemia Vera (144), pero microcitos son observados frecuentemente en la sangre periférica (28), (173). En la

serie de 62 casos, estudiados por los investigadores citados en el párrafo anterior, el volumen medio globular y la concentración media de hemoglobina globular fueron 92.2 ± 0.94 micras cúbicas y 36.4 ± 0.24 por ciento, respectivamente; estas cifras no difieren apreciablemente de aquellas encontradas por nosotros en la policitemia de la altura, pero parece evidente que en este último proceso hay una tendencia hacia la macrocitosis moderada, tendencia no observada en Policitemia Vera. Hematíes nucleados en la sangre circulante son observados, a menudo, en esta enfermedad (144), (174); en cambio dicho hallazgo no ha sido verificado en caso alguno de policitemia en la altura, por intenso que haya sido el grado de anoxemia y elevado el nivel de policitemia. Un aumento en la bilirrubina del plasma aparece ser más frecuente y marcado en la policitemia de la altura, como puede apreciarse de la comparación de nuestros resultados con aquellos citados en una reciente monografía sobre Policitemia Vera (144).

Otra distinción, probablemente la más importante y la que tiene una significación fundamental, es la relativa a la gran frecuencia de leucocitosis, y aún de cuadros leucemoides, con presencia de células blancas inmaduras en la sangre periférica, en casos de Policitemia Vera; esta característica ha sido señalada por todos los investigadores. En un reciente trabajo (175) se menciona que en 37 numeraciones de leucocitos, hechas en 30 casos de Policitemia Vera, se halló cifras superiores a 10,000 glóbulos blancos por milímetro cúbico en 25, o sea en el 67.5 % del total de determinaciones. Tinney, Hall y Giffin (176) en una revisión de las características presentes en 163 casos de Policitemia Vera, han hallado que la causa más frecuente de muerte en esta enfermedad es el desarrollo de leucemia mieloide o anemia asociada a una reacción leucemoide. Con la excepción de una leucocitosis moderada y temporal, observada, a veces, durante las primeras horas de exposición a una baja presión barométrica, y que es debida, probablemente, a factores de movilización y redistribución, o a la acción directa sobre la médula ósea de una cantidad exagerada de adrenalina liberada a causa de la anoxemia aguda, posibilidad que tiene cierta base experimental (177), no hay alteración leucopoyética en la policitemia de la altura, cualquiera que sea la intensidad y constancia del estímulo anóxico y el grado de respuesta eritropoyética. En la sangre periférica del residente de la altura y de quien está expuesto temporal o intermitentemente a este medio ambiente, la inmadurez de los leucocitos neutrófilos no se remonta más allá del estado correspondiente a la categoría de núcleo en bastón o, muy infrecuentemente,

a la clasificación de neutrófilos juveniles en escasa proporción. Finalmente, una diferencia clínica importante es la ausencia de esplenomegalia en los sujetos policitémicos, sanos o enfermos, que viven en la altura, en contraste con su frecuencia en casos de Policitemia Vera; de acuerdo con un reciente estudio (178), el tamaño aumentado del bazo fué comprobado clínicamente en alrededor del 66% de un total de 163 casos de esta enfermedad.

Schafer (179), últimamente, en estudios experimentales, ha encontrado cierta evidencia de que una reacción policitémica puede ser originada por alteraciones en la influencia coordinada y reguladora ejercida por el seno carotideo y el sistema simpático, estructuras que desempeñan un rol importante en los procesos de adaptación a un medio ambiente de baja tensión de oxígeno; estudios futuros dilucidarán hasta qué punto estas observaciones experimentales pueden tener relación con los mecanismos etiológicos de estados policitémicos dependientes, en su origen, de factores anóxicos y de aquellos en los que la causa fundamental permanece aún ignorada.

Una similitud más estrecha con la policitemia de los sujetos que viven en la altura es encontrada, aparentemente, en la llamada 'Policitemia familiar', proceso caracterizado, hematológicamente, por un aumento en el volumen total de hematíes, disminución moderada en el volumen de plasma, morfología normal de los eritrocitos, ausencia de leucocitosis y fórmula leucocitaria inalterada (180). El pequeño número de casos estudiados y la falta de observaciones concernientes al grado de saturación arterial con oxígeno en esta enfermedad impide, sin embargo, realizar un estudio comparativo adecuado.

DISCUSION

Un buen número de investigaciones ha llamado la atención sobre el amplio margen de variación individual observado en la respuesta hematológica a la anoxemia asociada a una baja presión barométrica. Esta característica ha sido también hallada en el presente estudio; sin embargo, un análisis de los datos obtenidos indica que, en general, el nivel de policitemia, junto con los signos de hiperactividad eritropoyética y el aumento en la bilirrubina plasmática, están relacionados al grado, duración y continuidad del estímulo anóxico, y que la variabilidad afecta, principalmente a la primera fase de la respuesta (Cuadro 27). Cuando el período de la anoxemia es corto, de pocas horas de duración, el aumento en los hematíes y hemoglobina no es

un fenómeno constante y, cuando ocurre, muestra considerables variaciones individuales, las que han sido repetidamente señaladas por previos investigadores. De otro lado, cuando la anoxemia es permanente, se encuentra, en la gran mayoría de los casos, un proceso de policitemia, cuyo nivel está estrechamente relacionado con el grado del estímulo anóxico. La exposición intermitente a la altura ocupa, desde el punto de vista de la respuesta hematológica, una posición intermedia, pero la presencia de policitemia, y su nivel, aunque con grandes variaciones, están también relacionadas, en forma general, con la frecuencia e intensidad del estímulo anóxico. Estos hechos parecen indicar que en presencia de un estado de anoxia, producido bruscamente y de duración temporal, la liberación de los hematíes almacenados en varios órganos es un mecanismo variable y labil de adaptación; la respuesta posterior, cuando el estímulo anóxico es continuado, y basada en una mayor producción de hematíes y hemoglobina, por hiperactividad de la médula ósea, es un proceso más constante y estable de adaptación. Muchos de los resultados, aparentemente contradictorios, obtenidos en estudios hematológicos realizados en la altura y en cámaras de baja presión barométrica, tienen su explicación en las diferentes condiciones experimentales relacionadas con la duración del período de exposición y el nivel, absoluto o simulado, de altitud.

La relación inversa, bastante definida, que existe entre el nivel de policitemia y el grado de saturación arterial con oxígeno, en los residentes de altura, corrobora la opinión emitida por Bert (1), Viault (2) y Miescher (181) en los últimos años de la centuria pasada, aceptada por la mayoría de los investigadores, de que un deficiente aporte de oxígeno a la médula ósea constituye el estímulo principal para la mayor producción de hematíes y hemoglobina en un medio ambiente de baja presión barométrica. El hecho de que a un mismo nivel de altura la policitemia es más pronunciada en sujetos que presentan un grado de insaturación arterial más elevado (como ha sido demostrado en los casos de Silicosis estudiados por nosotros) indica que otros factores ambientales, tales como una mayor radiación solar, no juegan un rol fundamental en el mecanismo etiológico de la respuesta eritropoyética, como ha sido sugerido por Kestner (182). Aunque ha sido generalmente aceptado que la tensión baja del oxígeno, físicamente disuelto en el plasma, constituye en la altura, y en otras condiciones similares, el estímulo inmediato para la hiperactividad eritropoyética, la importancia relativa de otros factores, tales como el porcentaje de saturación de la hemoglobina y la concentración absoluta de

CUADRO 27.

NIVEL DE POLICITEMIA, RETICULOCITOSIS Y BILIRRUBINEMIA EN RELACION CON EL GRADO Y CONSTANCIA DE LA ANOXEMIA
(SUMARIO DE LAS OBSERVACIONES HECHAS EN DIFERENTES GRUPOS DE SUJETOS ADULTOS SANOS)

Grupos	Número de sujetos		Altura		Saturación arterial con O ₂ %	Hemoglobina grs. por 100 cc.)	Reticulocitos (por ciento)	Bilirrubina (mgrs. por 100 c. c.)			Relación D/T X 100
	Metros	Pies	Media ± E. P.	Total				Directa	Indirecta		
I— Al nivel del mar	175	0	0	0	96.1 ± 0.12	16.00 ± 0.04	0.5 ± 0.02	0.72 ± 0.02	0.37 ± 0.01	0.35 ± 0.01	51.4
II— Anoxemia temporal:											
a— 2 horas de exposición	15	2,390	7,920		91.0 ± 0.57	16.22 ± 0.16	0.5 ± 0.05	0.76 ± 0.04	0.45 ± 0.03	0.31 ± 0.02	59.2
b— " " " "	16	3,140	10,300		89.6 ± 0.74	16.31 ± 0.15	0.5 ± 0.08	0.67 ± 0.04	0.35 ± 0.02	0.31 ± 0.03	53.7
c— " " " "	18	4,165	13,660		80.2 ± 0.77	16.20 ± 0.15	0.4 ± 0.05	0.74 ± 0.04	0.36 ± 0.02	0.38 ± 0.03	48.6
d— " " " "	18	4,835	15,870		75.3 ± 0.93	16.53 ± 0.18	0.1 ± 0.04	0.79 ± 0.07	0.39 ± 0.03	0.40 ± 0.04	49.4
III— Anoxemia intermitente:											
a— exposición infrecuente ^o	60	—	—		—	16.53 ± 0.09	0.7 ± 0.05	1.00 ± 0.06	0.13 ± 0.02	0.56 ± 0.05	43.0
b— " " " " diaria ^o	13	—	—		—	18.07 ± 0.28	0.8 ± 0.11	1.16 ± 0.15	0.40 ± 0.03	0.76 ± 0.13	34.5
IV— Anoxemia crónica:											
a— residentes nativos	40	4,730	12,240		87.6 ± 0.27	18.82 ± 0.15	0.8 ± 0.05	1.47 ± 0.09	—	—	—
b— " " " "	32	4,540	14,900		81.4 ± 0.45	20.76 ± 0.20	1.5 ± 0.07	1.56 ± 0.19	0.46 ± 0.03	1.10 ± 0.17	29.5

^o Personal de vuelo (ver texto)

^o Personal del ferrocarril (ver texto)

esta substancia, en sus formas reducida y oxigenada, no ha sido, todavía, adecuadamente dilucidado; en la anoxia anémica, clínica y experimental, en la que la tensión del oxígeno en el plasma es normal, existe, también, una relación proporcional entre el grado de hiperactividad eritropoyética y el nivel de anemia (25), (183).

Las observaciones que hemos presentado, y otras que han sido realizadas previamente por otros investigadores, demuestran que el oxígeno desempeña un rol fundamental en la regulación de la eritropoyesis; si el suministro de este gas a la médula ósea es deficiente, a causa de una menor tensión o de una menor cantidad en la sangre circulante, la actividad eritropoyética es estimulada. Se ha demostrado también que la inhalación de altas concentraciones de oxígeno deprimen la actividad formativa de hematíes (184), observación que corrobora, aún más, el rol regulador de dicho gas. De acuerdo con los estudios que hemos realizado en la altura parece, sin embargo, existir un límite para el efecto estimulante del factor anóxico; cuando la saturación arterial con oxígeno alcanza los valores reducidos de 60 a 70 %, o menos, se produce una disminución, en lugar de un aumento progresivo en la hemoglobina y en el número de hematíes. Este hecho sugiere que los mecanismos hematológicos compensadores dejan de ser efectivos a un grado de anoxemia que corresponde, aproximadamente, a una altura de 6.000 metros; por encima de este nivel la proporción de hemoglobina reducida sobrepasa, rápidamente, a la de oxihemoglobina. Este límite en la respuesta policitémica no está, probablemente, relacionado al volumen anatómico de los órganos hematopoyéticos, pues no se aprecia un "plateau", o aplanamiento en la curva que corresponde al nivel de policitemia en grados crecientes de anoxemia. Talbott (99) ha sugerido que este fenómeno puede estar asociado a una aceleración en los procesos de destrucción globular en presencia de una anoxia intensa. El aumento de reticulocitos, que ha sido observado en los casos con anoxemia pronunciada favorece esta interpretación, pero, de otro lado, este aumento no va acompañado por una mayor cantidad de bilirrubina en el plasma. Según nuestras observaciones, la intensificación progresiva en el grado de anoxemia tiene tendencias a disminuir la concentración de hemoglobina en los hematíes circulantes, lo que sugiere que es una interferencia en la producción de hemoglobina, y no en la fabricación del estroma eritrocítico, el probable mecanismo responsable de la falta de una respuesta policitémica apropiada a grados severos de anoxemia.

De las observaciones hechas en sujetos residentes en la altura pa-

rece deducirse que el nivel de hemoglobina en la sangre circulante puede ser considerado como uno de los tantos factores que tienden a preservar la estabilidad interna, u homeostasis, como ha sido denominada por Cannon (185), en contra de la influencia perturbadora de una baja tensión de oxígeno en el aire inspirado; el nivel de hemoglobina aumenta, hasta cierto límite, en relación con el grado de alteración en el medio ambiente, y decrece cuando las condiciones normales son restauradas. Es interesante observar que la anoxia crónica, presente desde el momento del nacimiento, y aún antes, no modifica en forma permanente la actividad de los órganos eritropoyéticos; cuando el nativo de la altura desciende al nivel del mar, su sangre adquiere características morfológicas idénticas a las halladas en hombres nacidos y desarrollados en este último medio ambiente. Este hecho elimina la posibilidad de que factores raciales intervengan en el desarrollo de la policitemia de la altura. La reducción moderada, pero frecuente, del número de hematíes y de la cantidad de hemoglobina circulante, observada en sujetos nacidos en la altura, durante los primeros meses de residencia al nivel del mar, puede estar relacionada a un proceso de adaptación en la médula ósea, ante la desaparición del potente estímulo anóxico presente en la altura. Este hallazgo es similar al efectuado por Gordon y Kleinberg (186), investigadores que observaron una anemia moderada en animales devueltos a un medio ambiente normal, después de haber sido expuestos a presiones reducidas en cámaras especiales. El significado y efectividad de la policitemia de la altura como proceso compensatorio a un medio ambiente de baja presión barométrica son problemas todavía no enteramente dilucidados. Hay evidencia en la literatura, y en nuestros estudios, de que el desarrollo de los síntomas asociados a una condición de anoxia temporal y el grado de aclimatación encontrado en sujetos que viven permanentemente en la altura no pueden ser estrictamente relacionados al nivel de policitemia. El entendimiento de estos aspectos se aclara algo si recordamos que el problema fundamental de la altura no está limitado a la cantidad de oxígeno transportado en la sangre, pues, como fué originalmente señalado por Barcroft y otros (3), el residente de la altura tiene en su sangre arterial un mayor contenido de oxígeno que el hombre que vive al nivel del mar. La dificultad principal radica en la tensión reducida de la pequeña fracción de este gas, físicamente disuelta en el plasma, la cual representa la fuente inmediata de abastecimiento a los tejidos; es por este motivo que con una concentración elevada de hemoglobina, con un correspondiente contenido al-

to de oxígeno, en la sangre circulante, aunque disminuye, en parte, los efectos de la tensión reducida. no es incompatible con las perturbaciones que una baja presión barométrica produce en el organismo. Una observación interesante ha sido recientemente hecha por Dorrance y otros (187); estos investigadores observaron que la policitemia originada por la administración de cobalto a ratas aumentaba la resistencia de estos animales al trabajo físico en condiciones de anoxia. El residente de la altura ha sido estudiado casi exclusivamente en situación de descanso; su habilidad para una actividad física graduada, y la importancia relativa de sus diversas características orgánicas y funcionales, en la adaptación a una mayor demanda metabólica durante el trabajo, son prácticamente desconocidas.

Estudios futuros concernientes a la hemoglobina muscular, aumentada en animales que viven en lugares elevados (188), pero que no ha sido aún investigada en el hombre, tendrán un interés considerable desde el punto de vista de la aclimatación; debido a sus propiedades especiales con respecto a la afinidad y combinación con el oxígeno (189), esta substancia puede desempeñar un rol importante entre los mecanismos compensatorios a un deficiente suministro de oxígeno a los tejidos, como ha sido ya sugerido (188), (190).

La policitemia de la altura, la cual ha sido clasificada como un proceso de eritrocitosis, es, de acuerdo con nuestras observaciones y previos estudios, de tipo absoluto. Un aumento en el volumen total de sangre circulante, debido a una mayor masa de hematíes y con un volumen de plasma normal o disminuído, ha sido observado en los recién llegados a la altura y en individuos sanos y enfermos, así como en animales, que viven permanentemente en tal ambiente. El aumento tiende a ser proporcional al nivel de altura y al grado de anoxemia, alcanzando, a menudo, valores muy elevados. Es evidente que es necesario modificar el siguiente concepto, emitido hace quince años (61), y que es todavía encontrado en la literatura: "Un aumento en el volumen de sangre circulante a 115 ó 120 cc. por kilogramo de peso corporal, raramente o nunca ocurre como respuesta de la sangre a una baja tensión de oxígeno".

Una macrocitosis moderada es otra característica morfológica de la policitemia asociada a la exposición constante a un ambiente de presión barométrica disminuída; el mayor tamaño de los glóbulos rojos puede ser debido, en parte, a la hiperactividad eritropoyética (191) y a la presencia, en la sangre circulante, de un mayor número de reticulocitos, células que tienen un mayor volumen (192). Constituye

una interesante posibilidad si esta variación morfológica, la cual incluye una mayor área de superficie globular, representa una adaptación compensatoria de parte de la unidad circulante respiratoria para la adquisición y transporte de oxígeno.

La influencia estimulante de la anoxemia, originada por una disminución en la tensión del oxígeno en el aire inspirado, está limitada a la producción de hematíes y hemoglobina. La leucopoyesis permanece inalterada, aún en aquellos casos en quienes existe un nivel elevado de policitemia y un grado severo de anoxemia. Solamente durante los primeros momentos de exposición a la baja presión barométrica se observa, ocasionalmente y con mayor frecuencia en los lugares más altos, una leucocitosis discreta y temporal, probablemente relacionada a factores de movilización de los elementos medulares. Un aumento en los leucocitos circulantes también se produce simultáneamente a la iniciación de la hiperactividad eritropoyética en sujetos que permanecen durante varias horas en la altura; el carácter moderado de este aumento, y su duración limitada, indican que no corresponde a un proceso de hiperactividad leucopoyética bajo la influencia del factor anóxico.

Los cambios en la fórmula leucocitaria, que consisten en un aumento relativo en el porcentaje de linfocitos, con una reducción proporcional en las otras células, que han sido observados en los residentes de la altura, aún en elevaciones muy moderadas, han sido relacionados a la influencia de una radiación solar más intensa (193).

Las observaciones realizadas permiten una interpretación de los mecanismos relacionados con el desarrollo de la policitemia de altura; la que ocurre bajo la influencia de una anoxia temporal, en el recién llegado a un lugar elevado, parece ser, en la mayoría de los casos, el resultado combinado de la liberación o movilización de sangre almacenada y de un proceso de hemoconcentración. El estudio comparativo de los resultados obtenidos en las determinaciones del volumen total de sangre circulante, hechas en un mismo sujeto, dentro de las dos primeras horas después de llegado a la altura, y pocos días antes, al nivel del mar, está abierto a crítica debido a las variaciones fisiológicas que pueden ocurrir durante el intervalo entre las dos determinaciones, pero la constancia de los resultados hallados sugiere, sin embargo, que los mencionados mecanismos son responsables, en realidad, y a lo menos en parte, de la policitemia observada. La existencia de reservas de sangre en el hombre, casi universalmente aceptada desde los clásicos trabajos experimentales de Barcroft (194), y otros, sobre

el rol del bazo como órgano reservorio de sangre, ha sido negada, recientemente, por Ebert y Stead (195) quienes investigaron la respuesta hemática a la hemorragia, ejercicio muscular y administración de adrenalina, empleando el método de Gibson y Evans (15) para la estimación del volumen total de sangre circulante. Pero las observaciones de Kaltreider, Meneely y Allen (196) sobre el efecto de la adrenalina sobre el volumen de sangre, y las de Glickman y otros (197) concernientes a la influencia sobre el organismo de una elevada temperatura ambiental, observaciones en las que también se empleó el mismo método, y los recientes estudios de Watson y Paine (198) que analizaron la sangre obtenida directamente de la vena esplénica, después de la inyección de adrenalina en la arteria del mismo nombre, proporcionan una base, bastante sólida, para aceptar la existencia de reservorios de sangre en el organismo humano. En cuanto a la policitemia asociada a una anoxemia constante, hay suficiente evidencia para afirmar que corresponde a una mayor actividad eritropoyética; el aumento de reticulocitos en la sangre circulante, signo de esta hiperactividad, se inicia pocas horas después de la llegada a la altura y persiste como característica hematológica en los sujetos que permanecen y habitan en la altura; esta reticulocitosis, que es tanto más pronunciada mientras más elevado es el lugar de residencia y más severo el grado de anoxemia, no puede ser simplemente explicada por un mayor número de hematíes por milímetro cúbico pues es un proceso de carácter cualitativo y cuantitativo; de un número dado de eritrocitos liberados por la médula ósea una mayor proporción son inmaduros en la altura que al nivel del mar. La ausencia de hematíes nucleados en la sangre periférica indica que la mayor actividad eritropoyética se efectúa dentro de límites restringidos y ordenados.

Una elevación definida en la bilirrubina del plasma debida, casi exclusivamente, al aumento de la fracción indirecta, es otro hallazgo constante en individuos expuestos en forma frecuente o permanente a una presión barométrica disminuida. Existe una gran variación individual pero, en general, el aumento en el pigmento es directamente proporcional al nivel de policitemia (Cuadro 27). Lo que sugiere que una mayor destrucción globular, correspondiente, a su vez, a una mayor formación, es, probablemente, un importante factor etiológico en el mecanismo de la hiperbilirrubinemia. A este respecto, constituye aún un problema, no aclarado, en la fisiología hepática si las células normales del hígado son capaces de excretar todo el pigmento producido, cualquiera que sea su cantidad y rapidez en formación; para algunos

autores, la acumulación anormal de bilirrubina, de tipo, indirecto, en el suero indica, de hecho, una insuficiencia excretora en las células encargadas de esta función. Hay otros factores presentes en la altura, aparte de aquel relacionado con una posible aceleración en los procesos de destrucción globular, que pueden estar relacionados con el mecanismo etiológico de la ictericia. Rich (199) observó, en ratas colocadas en cámaras de baja presión, una menor capacidad en la excreción de bilirrubina inyectada endovenosamente, y, asociada a esta alteración funcional, cambios degenerativos en las células hepáticas: iguales hallazgos anatómicos han sido verificados por Campbell (200) en los órganos de diferentes animales sujetos a las mismas condiciones experimentales, observaciones todas que sugieren que la anoxemia, *per se*, cuando es prolongada o constante, puede ser un factor importante en la insuficiencia hepática desde el punto de vista de la excreción pigmentaria. Los datos obtenidos en nuestros estudios, que señalan la existencia de una relación proporcional entre el nivel de la bilirrubinemia y el grado y duración de la anoxemia, así como la retención anormal de la bilirrubina inyectada, en nativos residentes de la altura, están en favor de esta posibilidad, que para Delgado (44) constituye el principal factor etiológico de la ictericia observada en los sujetos residentes de lugares elevados. El aumento en el volumen total de sangre circulante, que es una de las características de la policitemia de la altura, puede también jugar un rol adicional en el mecanismo productor de la hiperbilirrubinemia, de acuerdo con recientes estudios, hechos en casos de Policitemia Vera, por Tinney, Hall y Giffin (178); estos investigadores encontraron complicaciones hepáticas en el 25% de un total de 163 casos de esta enfermedad, las que consideraron que podrían ser debidas a varios factores, tales como una distensión exagerada de la red vascular del hígado, estasia causada por la viscosidad sanguínea aumentada y alteraciones en la nutrición de las células hepáticas como resultado de estas condiciones circulatorias anormales. Urteaga (201) ha sugerido una elevación en el dintel de excreción de la bilirrubina por la célula hepática en la altura. Nuevos estudios, funcionales y anatómicos, son necesarios para la aclaración final de este problema, pero, por los datos acumulados hasta el presente, parece probable que la hiperbilirrubinemia observada en la mayoría de los sujetos expuestos frecuente, o constantemente, a un ambiente de altura, es el resultado de varios factores, entre los cuales una mayor actividad en los procesos de destrucción globular y una disminución en el poder excretor de la célula hepática, esto último dependiente del estado

anóxico, son, probablemente, los más importantes. Otro aspecto relativo a la posible intensificación de los procesos de destrucción globular en la altura, es la posibilidad de que los productos derivados de la desintegración globular sirvan como estímulo adicional para una mayor formación de eritrocitos, tal como ha sido observado experimentalmente (202). De ser así, el hombre sujeto a la influencia de una anoxemia constante estaría colocado en una especie de círculo vicioso con respecto a la actividad eritropoyética.

El estudio de las observaciones hematológicas hechas por varios investigadores, al nivel del mar, en sujetos con cierto grado de insaturación arterial al oxígeno, originada por alteraciones pulmonares, indica que la respuesta policitémica observada en estos casos es menos frecuente, y, en general menos marcada, que la hallada por nosotros en individuos que viven en la altura con un grado similar de anoxemia; con excepción de los casos de enfermedad de Ayerza; la ausencia de policitemia es especialmente frecuente en casos de enfisema pulmonar, a pesar de la anoxemia que casi siempre acompaña a esta enfermedad. Este hecho sugiere que, aparte del estímulo anóxico fundamental, algunos otros factores, tal vez asociados con la naturaleza de las lesiones pulmonares, o con las normalidades circulatorias o mecanismos reflejos, etc., puedan desempeñar algún rol secundario en el estímulo de la actividad eritropoyética. Es interesante observar, a este respecto, que los casos de enfermedad de Ayerza, en los cuales la policitemia alcanza generalmente cifras muy elevadas, presentan una estrecha semejanza en las características clínicas y hemáticas (aspecto radiográfico de los pulmones, disminución anormal en la saturación arterial con oxígeno, insuficiencia cardíaca de tipo derecha, etc.) con los casos de Soroche Crónico observados en la altura, caracterizados por una acentuación anormal en el nivel de policitemia (126).

Un aumento en el volumen total de sangre circulante es una característica común a la policitemia de la altura y a la Policitemia Vera, pero un estudio comparativo de ambos procesos no proporciona fundamento alguno a las teorías que suponen la existencia de un estímulo anóxico como factor etiológico en el desarrollo de esta última enfermedad. El aumento en la masa total de hematíes tiende a ser más pronunciado en la Policitemia Vera, en la que tampoco se observa la relación proporcional y ordenada entre el nivel de policitemia y los signos de una mayor actividad en la formación y destrucción globular, que existe en los sujetos expuestos constantemente a una baja tensión de oxígeno. La presencia de hematíes nucleados en la sangre periféri-

ca, que constituye un hallazgo frecuente en la enfermedad de Vaquez, no es característica de la policitemia de la altura, cualquiera que sea el grado de anoxemia y el nivel de policitemia, y, finalmente, la ausencia de alteraciones en la actividad leucogenética en la policitemia de la altura indica que la respuesta hematológica a la anoxia no corresponde a un compromiso total y desordenado del sistema hematopoyético medular como es observado, con gran frecuencia, en la Policitemia Vera. Este último carácter diferencial, que también se extiende a las policitemias experimentales producidas por diversas causas anóxicas, tiene, a nuestro juicio, una importancia fundamental en indicar la falta de identidad etiológica de ambos procesos.

Una mayor y más aparente similitud, desde el punto de vista del grado de aumento en el volumen total de sangre circulante, es encontrado entre los casos de Policitemia Vera y los de Soroche Crónico, pero las diferencias fundamentales, que se refieren a las características generales de la actividad medular y el compromiso de los leucocitos, son también evidentes en estos dos procesos. Además, como factor diferencial, también importante, se ha demostrado que en la mayoría de los casos de Soroche Crónico existen alteraciones pulmonares que originan una disminución anormal en la saturación arterial con oxígeno (126).

SUMARIO Y CONCLUSIONES

Se han realizado investigaciones, al nivel del mar y en la altura, en varios grupos de sujetos (hombres), sanos y enfermos, concernientes a la influencia de la anoxia anóxica (anoxemia) temporal, intermitente y crónica, sobre la morfología y otras características de la sangre circulante. La literatura relacionada ha sido brevemente revisada.

Los resultados obtenidos permiten las siguientes conclusiones:

- (1)—La exposición a un ambiente de baja presión barométrica causa, en la mayoría de los casos, un proceso policitémico, cuyo nivel presenta grandes variaciones individuales que afectan, principalmente, la respuesta hemática inicial al factor anóxico, pero, en general, la intensidad de la policitemia tiene relación proporcional con el grado, duración y continuidad de la anoxemia;
- (2)—Parece existir un límite para el efecto estimulante de la anoxemia; cuando esta se hace muy severa, se observa una disminución, en lugar de un aumento, en la policitemia resultante. Esta acción depresiva sobre la actividad eritropoyética ocurre a un grado de anoxemia correspondiente, aproximadamente, a una altura de 6,000 metros. Una interferencia en la formación de la hemoglobina puede ser el mecanismo responsable;
- (3)—El nivel de hemoglobina en la sangre circulante constituye uno de los varios factores que tienden a preservar la estabilidad interna, u homeostasis, contra la influencia perturbadora de una disminución constante en la tensión del oxígeno en el aire inspirado;
- (4)—La policitemia asociada a la anoxemia de la altura es de tipo absoluto. La elevación en el volumen total de sangre circulante, la que alcanza, a menudo, valores bastante altos, es debida a un aumento en el volumen globular; el volumen de plasma permanece inalterado, o disminuye;

- (5)—La policitemia, observada en el recién llegado a la altura parece ser debida a factores relacionados con la liberación de sangre almacenada y con un proceso de hemoconcentración; aquella que corresponde a una exposición repetida o constante a un ambiente de baja presión barométrica es el resultado de una hiperactividad eritropoyética;
- (6)—La policitemia asociada a la anoxemia intermitente o constante tiende a mostrar una elevación proporcional en los reticulocitos de la sangre periférica y en el nivel de bilirrubina en el plasma; esta última característica sugiere que a la mayor actividad eritropoyética corresponde una intensificación en los procesos de destrucción globular, pero otros factores, tales como una insuficiencia de las células hepáticas en su función excretora de pigmento, originada por la condición anóxica, pueden también desempeñar un rol etiológico en la hiperbilirrubinemia observada;
- (7)—La influencia estimulante de la anoxemia sobre el sistema hematopoyético está restringida a la formación de hematíes y hemoglobina. La actividad leucogenética no es perturbada, y la leucocitosis moderada y temporal, que se observa, a veces, en los recién llegados a la altura, está probablemente relacionada con la liberación y movilización de sangre almacenada;
- (8)—La anoxemia crónica no modifica permanentemente la actividad eritropoyética. Cuando el hombre nacido y desarrollado en la altura desciende al nivel del mar su sangre adquiere, después de algún tiempo, características morfológicas idénticas a las halladas en los sujetos que viven permanentemente en esta última condición ambiental. Durante el período de adaptación al ambiente de presión barométrica normal ocurre, con frecuencia, una disminución moderada en los hematíes y hemoglobina de la sangre; y
- (9)—El estudio comparativo de la policitemia de la altura y de los procesos policitémicos observados al nivel del mar indica:
 - a)—En sujetos que viven al nivel del mar, y que presentan un proceso de anoxemia, debida a alteraciones anatómicas pulmonares, la respuesta policitémica tiende a

ser menor que la que correspondería al mismo grado de insaturación arterial al oxígeno en sujetos sanos que habitan en la altura, con excepción de los casos de enfermedad de Ayerza; y

- b) —No es probable que el mecanismo etiológico en la Policitemia Vera esté relacionado con la existencia de un estímulo anóxico.
-

BIBLIOGRAFIA

- 1) — Bert P. — La Pression Barometrique. Paris, 1878.
- 2) — Viault E. — C. R. Acad. Sc. Paris, 295: 112, 1891.
- 3) — Barcroft J.; Binger C. H.; Bock A. V.; Doggart J. H.; Forbes H. S.; Harrop G.; Meakins J. C. y Redfield A. C. — Trans. Roy. Soc. Ser. B., 211: 351, 1923.
- 4) — Van Liere E. J. — Anoxia. Its Effect on the Body. The Univ. of Chicago Press, Chicago, 1942.
- 5) — Guzmán Barrón E. — Medicine, 10: 77, 1931.
- 6) — Malloy H. T. y Evelyn, K. — J. Biol. Chem. 119: 481, 1937.
- 7) — Kagan B. M. — J. Clin. Investig. 17: 373, 1938.
- 8) — Peters J. P. y Van Slyke D. D. — Quantitative Clinical Chemistry. Vol II Methods. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1932.
- 9) — Schilling V. — El Cuadro Hemático y su valor en la Clínica. Editorial Labor, Barcelona, 1931.
- 10) — Wintrobe M. M. — J. Lab. & Clin. Med. 17: 389, 1932.
- 11) — Heilmeyer L. — Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 17: 292, 1936.
- 12) — Todd J. C. — Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1923.
- 13) — Keith N. M.; Rowntree L. G. y Gerarthy J. T. — Arch. Int. Med., 16: 547, 1915.
- 14) — Hooper C. W.; Smith H. P.; Belt A. E. y Whipple G. H. — Am. J. Physiol., 51: 205, 1920.
- 15) — Gibson J. G. y Evans W. A. — J. Clin. Investig., 16: 301, 1937.
- 16) — Evelyn K. y Gibson J. G. — J. Biol. Chem., 122: 391, 1938.
- 17) — Hurtado A. — Métodos Estadísticos. Anales de la Facultad de Med. Lima, 28: 125, 1945.
- 18) — Wintrobe M. M. — Bull. Johns Hopk. Hosp., 53: 118, 1933.

- 19)—Nelson C. F. y Stoker R. — *Fol. Hematol.*, 58: 333, 1937.
- 20)—Isaacs R. — *The Erythrocyte. Handbook of Hematology.* Hall Downey. Vol. I. Paul B. Hoeber, New York, 1938.
- 21)—Myers C. V. y Eddy H. M. — *J. Lab. & Clin. Med.*, 24: 502, 1939.
- 22)—Meccheri L. A. — *Publicaciones del Centro de Investigaciones Tisiológicas.* Buenos Aires, 4: 83, 1940.
- 23)—Wardlaw H. S. H. — *Med. J. Australia*, 2: 103, 1941.
- 24)—Hamre C. J. y Au M. H. — *J. Lab. & Clin. Med.*, 27: 1931, 1942.
- 25)—Hurtado A.; Pons J. y Merino C. — *La Anemia de la Enfermedad de Carrión.* Facultad de Medicina, Lima, 1938.
- 26)—Moglia J. L. y Fonio O. A. — *Rev. Soc. Arg. Biol.* 20: 581, 1944.
- 27)—Guzmán Barrón A.; Angulo Bar J.; Payva C. y Donayre R. *Actas y trabajos del 2º Congreso Peruano de Química.* 2º Tomo. Lima, 1943.
- 28)—Wintrobe M. M. — *Arch. Int. Med.*, 51: 256, 1934.
- 29)—Price-Jones C. — *Red Blood Cells Diameter.* Oxford Medical Publication, London, 1933.
- 30)—Price-Jones C.; Vaughan J. M. y Goddard H. M. — *J. Pathol & Bact.*, 40: 503, 1935.
- 31)—Dameshek W. y Singer K. — *Arch. Int. Med.*, 67: 259, 1941.
- 32)—Emmons W. F. — *J. Physiol.*, 64: 215, 1927-28.
- 33)—Gram H. C. — *Acta Med. Skand.*, 66: 295, 1927.
- 34)—Guest G. M. y Wing M. — *J. Clin. Investig.*, 21: 257, 1942.
- 35)—Bernstein M. y Chesluk H. M. — *J. Lab. & Clin. Med.*, 27: 1280, 1942.
- 36)—Osgood E. E.; Baker R. L. y Wilhem M. — *Am. J. Clin. Path.*, 4: 292, 1934.
- 37)—Van den Bergh H. — *Die Gallenformstoffe in Blutte.* Leipzig, 1918.
- 38)—Hasselhorst G. — *Munich Med. Woch.*, 62: 174, 1921.
- 39)—Forster J. — *Klinisch. Woch.*, 4: 1869, 1925.

- 40)—Perkins F. J. — Arch. Int. Med., 40: 195, 1927.
- 41)—Vaughan J. M. y Halsewood G. A. D. — Lancet, 234: 33, 1938.
- 42)—Abels J. C.; Rekers P. E.; Binkley G. E.; Pack J. T. y Rhoads C. P. — Ann. Int. Med., 16: 221, 1942.
- 43)—López García A. y Zelasco J. F. — Anales del Inst. de Inv. Físicas aplicadas a la Patología Humana. Acad. Nac. Med., Buenos Aires, 3: 91, 1941.
- 44)—Delgado Ernesto — Estudios sobre Bilirrubina, Facultad de Medicina, Lima, 1943.
- 45)—Urteaga O. — An. Fac. de Med. Lima, 26: 149, 1943.
- 46)—Gilbert, A.; Lereboullet P. y Hescher M. — Bull. Mem. Soc. Med. Hosp. 24: 1203, 1907.
- 47)—Kornberg A. — J. Clin. Inv. 21: 299, 1942.
- 48)—Rozendaal H. M.; Comfort M. y Snell A. M. — J. A. M. A. 104: 374, 1935.
- 49)—Comfort M. — Staff Meetings Mayo Clinic, 10: 57, 1935.
- 50)—Johnson T. A. y Backus H. L. — J. A. M. A., 121: 729, 1943.
- 51)—Cantarow A.; Wilmer W. C. y Hollander G. — Arch. Int. Med., 69: 986, 1942.
- 52)—Daland G. A. y Worthley K. — J. Lab. & Clin. Med., 20: 1122, 1935.
- 53)—Garrey W. F. y Brown R. W. — Physiol. Rev., 15: 597, 1935.
- 54)—Feinblatt A. W. — J. A. M. A., 80: 613, 1923.
- 55)—Sabin F. R.; Cunningham R. S.; Doan C. A. y Kindwall S. A. — Bull. Johns Hopk. Hosp., 37: 14, 1925.
- 56)—Looney J. M. y Freeman H. — Arch. Neur. Psych., 34: 956, 1935.
- 57)—Osgood E. E.; Brownlee I. E.; Osgood M. W.; Ellis D. M. y Cohen W. — Arch. Int. Med., 64: 105, 1939.
- 58)—Menderhaussen A. — Ztschr. f. Klin. Med., 97: 468, 1923.
- 59)—Seyderhelm R. y Lange W. — Ztschr. f. exper. Med., 35: 177, 1923.
- 60)—Rusznyak S. — Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 157: 186, 1927.

- 61)—Rowntree L. G. y Brown G. E. — *The Volume of the Blood and Plasma in Health and Disease*. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1924.
- 62)—Uhlenbruck P. — *Ztschr. f. Klin. Med.*, 118: 172, 1931.
- 63)—Sparks M. I. y Haden R. L. — *Am. J. Med. Sc.*, 184: 753, 1932.
- 64)—Kaltreider N. L.; Hurtado A. y Brooks W. D. W. — *J. Clin. Investig.*, 13: 999, 1934.
- 65)—Goldbloom A. A. y Libin I. — *Arch. Int. Med.*, 55: 484, 1935.
- 66)—Gibson J. G. y Evans W. A. — *J. Clin. Investig.*, 16: 317, 1937.
- 67)—Levin E. — *El Volumen de la Sangre Circulante*. Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1938.
- 68)—Hallock P. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 44: 11, 1940.
- 69)—Davis L. J. — *Edinburgh Med. J.*, 49: 465, 1942.
- 70)—Smith H. P.; Arnold H. R. y Whipple G. H. — *Am. J. Physiol.*, 56: 1921, 1921.
- 71)—Ebert R. V. y Stead E. A. — *J. Clin. Investig.*, 20: 317, 1941.
- 72)—Meyers O. O.; Seevers M. H. y Beatty S. R. — *Am. J. Physiol.*, 113: 167, 1935.
- 73)—Sokolov A. N. — *J. Med. Kiev*, 11: 145, 1941.
- 74)—Smith H. P.; Belt A. E.; Arnold H. R. y Carrier E. B. — *Am. J. Physiol.*, 71: 395, 1925.
- 75)—Douglas C. G.; Haldane J. S.; Henderson Y. y Schneider E. C. — *Philos. Tr. Roy. Soc. Ser. B.*, 203: 185, 1913.
- 76)—Laquer F. — *Klin. Woch.*, 3: 7, 1924.
- 77)—Meyer E. y Seyderhelm R. — *Deutsch. Med. Woch.*, 42: 1245, 1916.
- 78)—Mc Farland R. A.; Graybiel A.; Liliencranstz E. y Tuttle A. D. — *J. Aviat. Med.*, 10: 160, 1939.
- 79)—Armstrong H. G. — *Principles and Practice of Aviation Medicine* The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1939.
- 80)—Haldane J. S. y Priestley J. G. — *Respiration*. Oxford University Press, London, 1935.

- 81)—Killick E. M. — *Physiol. Rev.*, 20: 313, 1940.
- 82)—Stickney J. C. y van Liere E. J. — *J. Aviat. Med.*, 13: 170, 1942.
- 83)—Müntz A. — *C. R. Acad. Sc. Paris*, 112: 298, 1891.
- 84)—Fitzgerald M. P. — *Philos. Tr. Roy. Soc. Ser. B.*, 203: 351, 1913.
- 85)—Eggers H. — *Mun. Med. Woch.*, 73: 779, 1926.
- 86)—Monge C.; Heraud C.; Encinas E. y Hurtado A. — *Estudios Fisiológicos sobre el Hombre de los Andes*. Facultad de Medicina, Lima, 1928.
- 87)—Hurtado A. y Guzmán Barrón A. — *Rev. Med. Peruana*. Lima, 1: 1, 1930.
- 88)—Hurtado A. — *Am. J. Physiol.*, 100: 487, 1932.
- 89)—Stammers A. D. — *J. Physiol.*, (Proc. Physiol. Soc.), 78: 21P, 1933.
- 90)—Liknaitzky I. — *Quart. J. Exp. Physiol.*, 24: 161, 1934-35.
- 91)—Talbot J. H. y Dill D. B. — *Am. J. Med. Sc.*, 192: 626, 1936.
- 92)—Andersen M. I. y Mugrage E. R. — *Arch. Int. Med.*, 58: 136, 1936.
- 93)—Loewy A. y Wittkower E. — *The Pathology of High Altitudes Climate*. Oxford Medical Publication, London, 1937.
- 94)—Capdehourat E. I. y otros. — *Estudios sobre la Biología del Hombre de la Altitud*. Ministerio de Justicia e Instrucción Pública, Buenos Aires, 1937.
- 95)—Mendoza R. y Carrasco Formiguera R. — *Boletín Biológico*, Puebla (Méj.) 4—5: 245, 1943.
- 96)—Guzmán Barrón A.; Angulo Bar J.; Payva C. y Donayre R. — *Comunicación personal*.
- 97)—Lurie H. I. — *Quart. J. Exp. Physiol.* 33: 91, 1945.
- 98)—Hurtado A. y Aste Salazar H. — *Estudios no publicados*.
- 99)—Talbot J. H. — *Fol. Hematol.*, 55: 11, 1936.
- 100)—Bürker K. — *Arch. Physiol.*, 195: 516, 1922.
- 101)—Brinkman R. y Szent—Gyorgy A. — *J. Physiol.*, 58: 204, 1923.

- 102)—Rabinowitch I. M. y Streat G. — Arch. Int. Med., 34: 124, 1924.
- 103)—Nygaard N. K.; Wilder M. y Berkson J. — Am. J. Physiol., 114: 128, 1935.
- 104)—Holbrook A. A. y Watson B. M. — Am. J. Med. Sc., 198: 750, 1939.
- 105)—Ruppner E. — Schweiz. Med. Wehnschr., 1: 105, 1920.
- 106)—Stammers A. D. — J. Physiol., 78: 335, 1933.
- 107)—Paterson R. F. y Paterson W. G. — J. Lab. & Clin. Med., 20: 723, 1934.
- 108)—Gibson J. G. — Ann. Int. Med., 14: 2014, 1941.
- 109)—Hahn P. H. y Bale W. F. — Am. J. Physiol., 136: 314, 1942.
- 110)—King B. G.; Cole K. S. y Oppenheimer E. T. — Am. J. Physiol., 138: 636, 1943.
- 111)—Keith N. M. — J. Mount Sinai Hosp., 8: 692, 1941/42.
- 112)—Lippmann A. — Klin. Woch., 5: 1406, 1926.
- 113)—Lozoya Solís J. — Arch. Lat. Amer. Card. Hematol., 6: 241, 1936.
- 114)—Izquierdo J. J. — Comp. Rend. Soc. Biol., 87: 1195, 1922.
- 115)—Mulligan R. M. — Am. J. Physiol., 133: 394, 1941.
- 116)—Hall F. G.; Dill B. D. y Guzmán Barrón E. S. — J. Cell. and Comp. Physiol., 8: 301, 1936.
- 117)—Rotta A. — La Circulación en las Grandes Alturas. Facultad de Medicina, Lima, 1938.
- 118)—Jordán H. E. y Speidel C. C. — J. Exp. Med., 40: 1, 1924.
- 119)—Campbell W. A. y Hoagland H. W. — Am. J. Med. Sc., 122: 654, 1901.
- 120)—Foa C. — Laboratoire Scientifique International du Monte Rosa (Turin), 1: 15, 1904.
- 121)—Goyda T. — Chem. Zentr., 1: 672, 1911.
- 122)—Lombardi E. y Cino J. A. — Riforma Medica, 52: 1343, 1936.
- 123)—Michaelidis F. — Wien. Klin. Wehnschr., 45: 1250, 1932.

- 124)—Monge C. — La Enfermedad de los Andes (Síndromes Eritrémicos). Anales Fac. Med., Lima, 1928.
- 125)—Monge C. — *Physiol. Rev.*, 23: 166, 1943.
- 126)—Hurtado A. — *J. Am. Med. Ass.*, 120: 1278, 1942.
- 127)—Hurtado A. — Aspectos Fisiológicos y Patológicos de la Vida en la Altura. Editorial Rímac. Lima, 1937.
- 128)—Urteaga O. y Boisset G. — *Anales Fac. Med.*, Lima, 25: 67, 1942.
- 129)—Baker N. W. — *Arch. Int. Med.*, 47: 94, 1931.
- 130)—Dooner H. — *Rev. Chilena Higiene y Med. Prev.* 5: 21, 1942.
- 131)—Barcroft J.; Hunt G. H. y Dufton D. — *Quart. J. Med.*, 13: 179, 1919/20.
- 132)—Waring J. J. y Yegge W. B. — *Ann. Int. Med.*, 7: 190, 1933.
- 133)—Darley W. y Doan C. A. — *Am. J. Med. Sc.*, 191: 633, 1935.
- 134)—Berconsky I. — *La Semana Médica*, Buenos Aires, 19: 1, 1933.
- 135)—Capdehourat E. L. — *La Cianosis de los Cardíacos Negros de Ayerza*. Imprenta López, Buenos Aires, 1934.
- 136)—Jiménez Díaz C.; Centenera D. y Alemany M. — *Arch. Cardiol. Hematol.*, Madrid, 16: 306, 1935.
- 137)—Hurtado A.; Kaltreider N. L. y McCann W. S. — *J. Clin. Investig.*, 14: 94, 1935.
- 138)—Lemon W. S. — *Ann. Int. Med.*, 3: 430, 1929.
- 139)—Dill D. B.; Graybiel A.; Hurtado A. y Taquini A. C. — *Zeitschr. für Altersforschung*, 2: 20, 1940.
- 140)—Newman B. y Gitlow S. — *Am. J. Med. Sc.*, 205: 677, 1943.
- 141)—Harrison T. R. — *Failure of the Circulation*. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1936.
- 142)—Altschule M. D. — *Medicine*, 17: 75, 1938.
- 143)—Gibson J. G. y Evans W. A. — *J. Clin. Investig.*, 16: 351, 1937.
- 144)—Harrop G. y Wintrobe M. M. — *Polycythemia*. Handbook of Hematology. Vol. IV. Hall Downey, Paul B. Hoeber, New York, 1938.

- 145)—Goldbloom A. y Gottlieb R. — J. Clin. Investig., 8: 375, 1930.
- 146)—Barcroft J.; Kramer K. y Millikan T. A. — J. Physiol., Proc. Physiol. Soc., 90: 28P, 1937.
- 147)—Barcroft J. y Mason M. F. — J. Physiol., Proc. Physiol. Soc., 93: 32 P, 1938.
- 148)—Mugrage R. E. y Andresen M. I. — Am. J. Dis. Child., 51: 775, 1936.
- 149)—Chuinard E. C.; Osgood E. E. y Ellis D. M. — Am. J. Dis. Child., 62: 1188, 1941.
- 150)—Wintrobe M. M. y Shunacker H. R. — J. Clin. Investig., 14: 337, 1935.
- 151)—Gordon M. B. y Kemelhor M. C. — J. Pediat., 2: 685, 1933.
- 152)—Rolleston H. y McKee J. W. — Diseases of the Liver. MacMillan Co., London, 1929.
- 153)—Ehrenfest H. — Am. J. Dis. Child., 26: 503, 1923.
- 154)—Snelling C. J. — J. Pediat., 2: 399, 1933.
- 155)—Vaugh T. R.; Merchant F. T. y Manghan G. B. — Am. J. Med. Sc., 199: 9, 1940.
- 156)—Sayers R. R.; Yant W. P.; Levy E. y Fulton W. B. — U. S. Public Health Service, Public Health Bulletin, Nº 186. 1929.
- 157)—Davis J. E. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 45: 671, 1940.
- 158)—Davis J. E. — J. Pharm. Exp. Ther., 70: 408, 1940.
- 159)—Orten J. M. — Detroit Med. News Educ. Issue. 32: 42, 1941.
- 160)—Guzmán Barrón A. — La Policitemia por el Cobalto. Acción del Acido Ascórbico. Tesis Doctoral. Fac. Medicina. Lima, 1945.
- 161)—Davis J. E. — Am. J. Physiol., 133 P.: 258, 1941.
- 162)—Davis J. E. — Am. J. Physiol., 134: 219, 1941.
- 163)—Altschule M. D.; Volk M. C. y Henstell H. — Am. J. Med. Sc., 200: 478, 1940.
- 164)—Harrop G. A. y Heath E. H. — J. Clin. Investig., 4: 53, 1927.

- 165)—Reznikoff P.; Foot N. C. y Bethea J. M. — *Am. J. Med. Sc.*, 189: 753, 1935.
- 166)—Hallock P. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 38: 587, 1938.
- 167)—Haden R. L. — *Am. J. Med. Sc.*, 196: 493, 1938.
- 168)—Sohral A. R. — *Arch. Int. Med.*, 62: 925, 1938.
- 169)—Gibson J. G.; Harris A. W. y Swigert V. W. — *J. Clin. Investig.*, 18: 621, 1939.
- 170)—Meyer O. O. y Thewlis E. W. — *J. Lab. & Clin. Med.*, 26: 1137, 1941.
- 171)—Brown G. E. y Giffin H. Z. — *Arch. Int. Med.*, 38: 321, 1926.
- 172)—Brown G. E. y Roth G. M. — *J. Clin. Investig.*, 6: 159, 1928.
- 173)—Scholm L. — *Fol. Hematol.*, 63: 34, 1939.
- 174)—Minot G. R. y Buchman T. E. — *Am. J. Med. Sc.*, 166: 469, 1923.
- 175)—Reinhard E. H.; Moore C. V.; Biernbaum O. J. y Moore Sh. — *The J. of Lab. Clin. Med.*, 31: 107, 1946.
- 176)—Tinney W. S.; Hall B. E. y Giffin H. Z. — *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 20: 306, 1945.
- 177)—Clare F. B.; Cress C. H. y Gellhorn E. — *Ann. Int. Med.*, 21: 653, 1944.
- 178)—Tinney W. S.; Hall B. E. y Giffin H. Z. — *Proc. Staff Mayo Clin.*, 18: 46, 1943.
- 179)—Schafer P. W. — *Ann. Surg.*, 122: 1098, 1945.
- 180)—Nadler S. B. y Cohn I. — *Am. J. Med. Sc.*, 198: 41, 1939.
- 181)—Miescher F. — *Cor. Blatt. F. Schweiz. Artze.*, 23: 809, 1893.
- 182)—Kestner O. — *Ztschr. f. Biol.*, 73: 1, 1921.
- 183)—Robscheit Robbins F. S. y Whipple G. H. — *Am. J. Physiol.*, 134: 263, 1941.
- 184)—Reinhard E. H.; Moore C. V.; Dubach R. y Wade L. J. — *The J. Clin. Investig.*, 23: 682, 1944.

- 185)—Cannon W. B. — *Physiological Regulation of Normal States: Some Tentative Postulates concerning Biological Homeostatics. Jubilee Volume for Charles Richet, Paris, 1926.*
- 186)—Gordon A. S. y Kleinberg W. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 37: 507, 1937.
- 187)—Dorrance S. S.; Thorn G. W.; Clinton M.; Edmonds H. W. y Farber S. — *Am. J. Physiol.*, 139: 399, 1943.
- 188)—Hurtado A.; Rotta A.; Merino C. y Pons J. — *Am. J. Med. Sc.*, 194: 708, 1937.
- 189)—Millikan G. A. — *J. Physiol., Proc. Physiol. Soc.*, 37: 38 P, 1936.
- 190)—Hill R. — *Proc. Roy. Soc. Ser. B.*, 120: 472, 1936.
- 191)—Haden R. L. — *J. Lab. & Clin. Med.*, 22: 439, 1937.
- 192)—Cruz W. O. — *Am. J. Med. Sc.*, 202: 781, 1941.
- 193)—Kennedy W. P. y Mackay J. — *J. Physiol.*, 37: 337, 1936.
- 194)—Barcroft J. — *Lancet*, 1: 319, 1925.
- 195)—Ebert R. V. y Stead E. A. — *Am. J. Med. Sc.*, 201: 655, 1941.
- 196)—Kaltreider N. L.; Meneely R. y Allen J. D. — *J. Clin. Investig.*, 21: 339, 1942.
- 197)—Clickman N.; Hick F. K.; Keeton R. W. y Montgomery M. M. — *Am. J. Physiol.* 134: 165, 1941.
- 198)—Watson C. J. y Paine J. R. — *Am. J. Med. Sc.*, 205: 493, 1943.
- 199)—Rich A. R.—*Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 47: 338, 1930.
- 200)—Campbell J. A. — *Lancet* 2: 84, 1928.
- 201)—Urteaga O. — *An. Fac. Medicina, Lima*, 25: 89, 1942.
- 202)—Boycott A. E. y Oakley C. L. — *J. Path. Bact.*, 36: 205, 1933.