

EL TIEMPO DE VIDA DE LOS HEMATIES

Su estudio en los procesos sanguíneo de nuestra Patología

CESAR REYNAFARJE H.

A los numerosos métodos que se han creado para el estudio de los procesos sanguíneos, se ha sumado, en los últimos años, uno de particular significación: la determinación del tiempo de vida de los hematíes en el torrente circulatorio. De los elementos celulares del organismo, probablemente, solo los glóbulos rojos pueden ser estudiados desde el punto de vista de su longevidad en el organismo intacto. Este método, descrito originalmente por ASHBY (1), en 1921, no tuvo, al inicio, sino limitada aplicación debido, indudablemente a las dificultades técnicas que acarrecaba su aplicación, basada en la aglutinación diferencial de hematíes heterógenos. Es en la última década que la determinación del tiempo de vida de los hematíes ha tomado auge, a raíz de la introducción de técnicas que permiten marcar éstos con isótopos radioactivos, y estudiar no sólo glóbulos rojos heterógenos, sino los del sujeto en su propio organismo. Su aplicación ha sido, desde entonces, de enorme utilidad en la clínica y en la investigación; particularmente en el estudio del balance entre los fenómenos de producción y destrucción sanguínea. Desde 1952 hasta el presente, nosotros hemos empleado este método en el estudio de problemas hematológicos. Nos ha interesado, especialmente, aquellas entidades que, por razones de ambiente y de clima, son características de nuestra patología, tales como la policitemia de las grandes alturas y la anemia de la enfermedad de Carrión. También hemos llegado a cabo estudios en diferentes tipos de

anemia hemolítica, y en recién nacidos del nivel del mar y de la altura. Finalmente, en algunas especies animales, tales como los auquénidos, habitantes de nuestras regiones andinas, y en perros normales y con bartonelosis. Son los resultados de estos estudios y una evaluación de ellos los que presentamos en este trabajo.

I

Tiempo de vida de los hematíes en relación con la altura

Es bien sabido que la policitemia de las grandes alturas es debida a una mayor producción de los elementos de la serie roja, determinada por el estímulo hipoxémico. Pero no era del todo conocido el efecto que dicho estímulo anoxémico podía tener sobre el tiempo de vida de los hematíes. Así mismo, cuando sujetos con policitemia de la altura descienden al nivel del mar, se observa en ellos una disminución de la cantidad de hematíes. Esta disminución se produciría por dos mecanismos, según ha sido planteado anteriormente (2). Una depresión de la médula ósea en su función eritropoyética; y una mayor destrucción, que ocurriría durante las primeras semanas del cambio de ambiente. La depresión medular ha sido evidenciada por medio de los estudios de producción de los hematíes, realizadas por medio del hierro radioactivo (3). En cuanto a la mayor destrucción de los he-

máticos, ello ha sido planteado sobre la base del incremento de la bilirrubinemia y de la excreción del urobilinógeno fecal, durante los primeros días del descenso (2). Pero se ha descubierto recientemente que la bilirrubinemia, como la excreción del urobilinógeno fecal, no siempre tienen origen en la mayor destrucción de los hematíes, y por consiguiente, no son índices fides de el incremento de hemólisis. Para aclarar estos problemas era indispensable realizar el estudio del tiempo de vida de los hematíes. Lo cual hemos realizado en diferentes condiciones en relación con los cambios de altura.

MATERIAL Y METODOS

Se ha estudiado un total de 32 hombres, adultos, sanos, divididos en 8 grupos, cada uno en diferente situación con respecto a la altura, como lo veremos luego.

Las técnicas usadas para medir el tiempo de vida de los hematíes, consistieron en marcar los glóbulos con isótopos radioactivos en algunos de los grupos con glicina que contenía carbón 14, y en otros con cromo 51.

En el caso de la glicina marcada con carbón 14, el procedimiento consistió en inyectar este amino-ácido conteniendo 100 microcuries de C 14, intravenosamente. La glicina marcada iba a constituir, luego, parte de la molécula de varias proteínas, entre ellas, de la globina. Los hematíes que tomaban para su constitución la globina marcada aparecían al cabo de ocho a diez días en el torrente circulatorio, en donde se les podía seguir por medio de la detección de la radioactividad que ostentaban, hasta su destrucción final. Para el efecto se tomó muestras de sangre, cada 8 días, a partir de aquel en que se hizo la inyección de la glicina, y por un período de 6 meses. A fin de medir

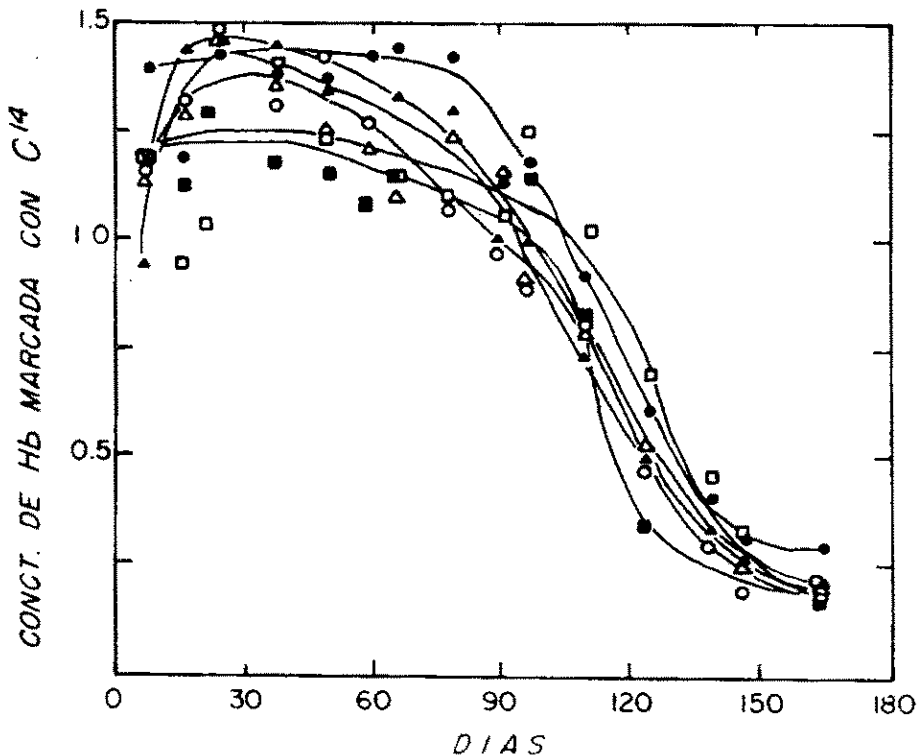


Fig. 1.—Tiempo de vida de los hematíes de seis sujetos del nivel del mar expuestos a una altura de 4,500 metros. Observaciones realizadas mediante el método de la glicina marcada con carbono radioactivo.

la radioactividad existente en dichas muestras se extrajo la hemoglobina de los hematíes y se la cristalizó siguiendo la técnica de DRABKIN (4). Luego la hemoglobina fue convertida a carbonato de bario, y en el CO₂ resultante de la descomposición de esta sal, se midió la radioactividad, en una cámara de ionización, a la presión atmosférica. Esta última operación fue realizada en Berkley, California. (5).

El método del cromo radioactivo consistió en la incubación de unos 30 centímetros cúbicos de sangre heparinizada con unos 100 microcuries de cromo 51, en forma de cromato de sodio (6). Después de una hora de incubación a la temperatura ambiente, se lavó los hematíes con suero fisiológico, y luego de restituir la sangre a su volumen original con suero salino, se la inyectó intravenosamente. La sangre inicial se obtuvo después de 15 minutos, y las muestras subsecuentes cada siete días. En dos centímetros de cada una de ellas se midió la radioactividad existente, en un contador de centelleo. El análisis del total de muestras se hizo al mismo tiempo para evitar las correcciones debidas a la disminución de la radioactividad del cromo.

RESULTADOS Y COMENTARIO

EFFECTO DE LA HIPOXIA AGUDA SOBRE LA LONGEVIDAD DE LOS HEMATIES: Este estudio se realizó en un grupo de seis sujetos oriundos y residentes del nivel del mar, los cuales fueron trasladados a Morococha, a 4,500 metros de altura. A las 10 horas después de su llegada se les inyectó la glicina radioactiva. Los sujetos fueron observados luego, a intervalos frecuentes, durante los seis meses de su permanencia en la altura. En la gráfica N° 1 mostramos los resultados obtenidos, en forma de curvas que relacionan la radioactividad específica de la hemoglobina con el tiempo en días. Ellas muestran que la radioactividad de la hemoglobina marcada con C-14 permaneció elevada hasta un tiempo cercano a los 90 días, a partir de los cuales se

notó una declinación de la radioactividad, indicando la desaparición de los primeros hematíes marcados, mientras que los últimos que desaparecieron lo hicieron alrededor de los 130 días. Calculando el tiempo de vida del promedio de hematíes en cada caso, según el método de SHEMIN y RITTEMBERG (7), se obtuvo que la longevidad de los hematíes de estos seis sujetos varió entre 111 a 121 días.

Estos resultados señalan claramente que la hipoxia aguda no afecta la longevidad de los hematíes, pues ella es igual a la de los sujetos normales en condiciones normales de oxigenación.

La hipoxia crónica y la vida de los hematíes:

En un primer experimento en relación con la hipoxia crónica, se estudió la supervivencia de los hematíes de cuatro pacientes, usando la técnica de la glicina marcada. Para ello se utilizó cuatro nativos de la Oroya, los cuales fueron observados en esta misma localidad durante seis meses, a partir del día en que se les inyectó la glicina. Todos ellos sanos que mostraban, por cierto, la policitemia correspondiente a la altura en que está situada la Oroya a 3,800 metros. Los resultados los consignamos en el cuadro N° 1. En él puede verse que el tiempo de vida de los hematíes de estos sujetos varió entre los 107 y los 117

CUADRO I

Tiempo de vida de los hematíes en cuatro nativos de la altura realizados por el método de la Glicina marcada con C14.

Sujeto	Número de días de supervivencia de hematíes
L. Z.	107
H. F.	117
J. P.	111
A. Z.	109
Media	111

días, lo cual está dentro de los límites normales, indicándonos que la hipoxia crónica tampoco modifica el tiempo de vida de los hematíes.

Como se sabe, la técnica de la glicina radioactiva mide el tiempo de vida de los hematíes recién formados, puesto que éste amino-ácido se incorpora a la globina de los hematíes en formación. De manera que la observación que aquí describimos se refiere a los glóbulos de una misma generación. En cambio cuando se incuba una cantidad de san-

gre con cromo radioactivo, se marca glóbulos de diferentes edades. Nos ha parecido entonces, conveniente realizar también el mismo estudio usando glóbulos en diverso grado de evolución. Para lo cual se ha tomado tres sujetos, nativos de Morococha, a los cuales se extrajo 30 centímetros cúbicos de sangre y se incubó con unos 100 microcuries de cromo radioactivo. Los hematíes así marcados, fueron reincorporados al torrente circulatorio, luego se observó el comportamiento de éstos, por un período de dos meses. En la fig. 2, muestra-

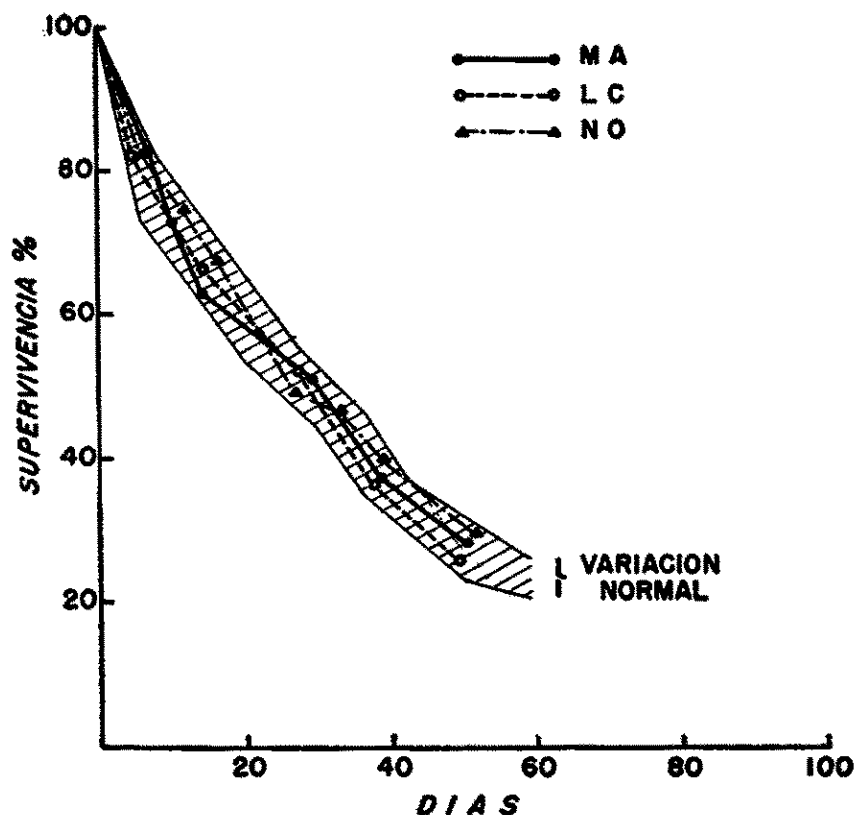


Fig. 2.—Curvas de supervivencia de los hematíes de tres nativos de la altura (4,500 metros), estudiados en su lugar de origen. Observaciones realizadas con el método del cromo radioactivo y hematíes autógenos.

TIEMPO MEDIO BIOLÓGICO DE VIDA DE LOS HEMATÍES.

M. A.	30	días
L. C.	27	"
N. O.	25	"

mes los resultados, en forma de curvas de supervivencia, que relacionan el porcentaje de hemáticos marcados con el tiempo en días. Estas curvas, como puede observarse, presentan una declinación desde los primeros días, en contraste con lo que se ve en la técnica de la glicina. Esta declinación progresiva corresponde a los hemáticos que van destruyéndose en relación con su grado de senectud. Como puede observarse, claramente, las curvas correspondiente a los tres sujetos de altura caen dentro de la zona de variación normal, obtenida mediante el estudio de 10 sujetos normales. Así mismo se determinó el tiempo medio biológico de vida de los hemáticos, expresión numérica que se usa en esta técnica, y que no significa sino el número de días en que la radioactividad de los hemáticos marcados se reduce a la mitad, dentro del organismo. Se usa esta expresión, por cuanto, de una parte, no es posible detectar la radioactividad del cromo hasta que los últimos hemáticos hayan desaparecido, dado que la cantidad empleada es relativamente pequeña. De otro lado hay una elución del cromo de los hemáticos, que determina que la curva de declinación sea más acentuada en los primeros días que al final. Esta elución es felizmente constante, aproximadamente del 1% de la radioactividad existente, y no altera la interpretación del fenómeno. En los tres sujetos estudiados este tiempo medio biológico de vida, fue de 25, 27, y 30 días, lo cual cae dentro de las variaciones normales para esta medida, que en 10 sujetos normales estuvo entre los 25 y 33 días. Estas observaciones confirman pues los hallazgos obtenidos con la técnica de la glicina.

El tiempo de vida de los hemáticos en nativos de la altura al ser trasladados al nivel del mar:

Este estudio se llevó a cabo, en una primera fase, en seis nativos de la altura (Morococha), a quienes luego de marcar sus propios

glóbulos rojos, mediante el método del cromo radioactivo, se los trasladó al nivel del mar, donde se los estudió por un período de dos meses. Los resultados obtenidos están representados gráficamente en la fig. 3. Como puede observarse en dicha gráfica, las curvas de supervivencia de los hemáticos de los nativos caen dentro de la zona de variación normal. De otro lado, el tiempo medio biológico de vida estuvo dentro de los límites normales, fue de 26 a 28 días. Sin embargo, debemos señalar en relación con la representación gráfica de estas observaciones, que los puntos correspondientes al porcentaje de radioactividad obtenida al sétimo día caen en la parte inferior de la amplia zona de variación normal la cual podría indicar una mayor destrucción de los hemáticos más viejos durante esta semana; o significar un defecto de técnica, pues en estos primeros días, debido a la elución del cromo, y al manipuleo de las muestras, es en donde se nota una mayor variación de los resultados, aun en los casos normales. Con el objeto de aclarar este punto discutible se llevó a cabo un segundo experimento en nativos de la altura conducidos al nivel del mar, el cual consistió en estudiar, detalladamente, el ritmo de destrucción de los hemáticos durante estos primeros siete días. Para lo cual se hizo determinaciones de la radioactividad de los hemáticos marcados cada 2 días, durante los 15 primeros días, en comparación con un grupo de sujetos del nivel del mar. La fig. (4), que presenta los resultados de esta observación, muestra que no hubo diferencia en el comportamiento entre los hemáticos correspondientes a los sujetos provenientes de la altura y los normales del nivel del mar.

Estas pruebas revelan que no existen incremento de la destrucción de los hemáticos en los sujetos con policitemia de la altura que son trasladados a lugares donde la tensión del oxígeno es normal, ni aún en la primera semana del cambio.

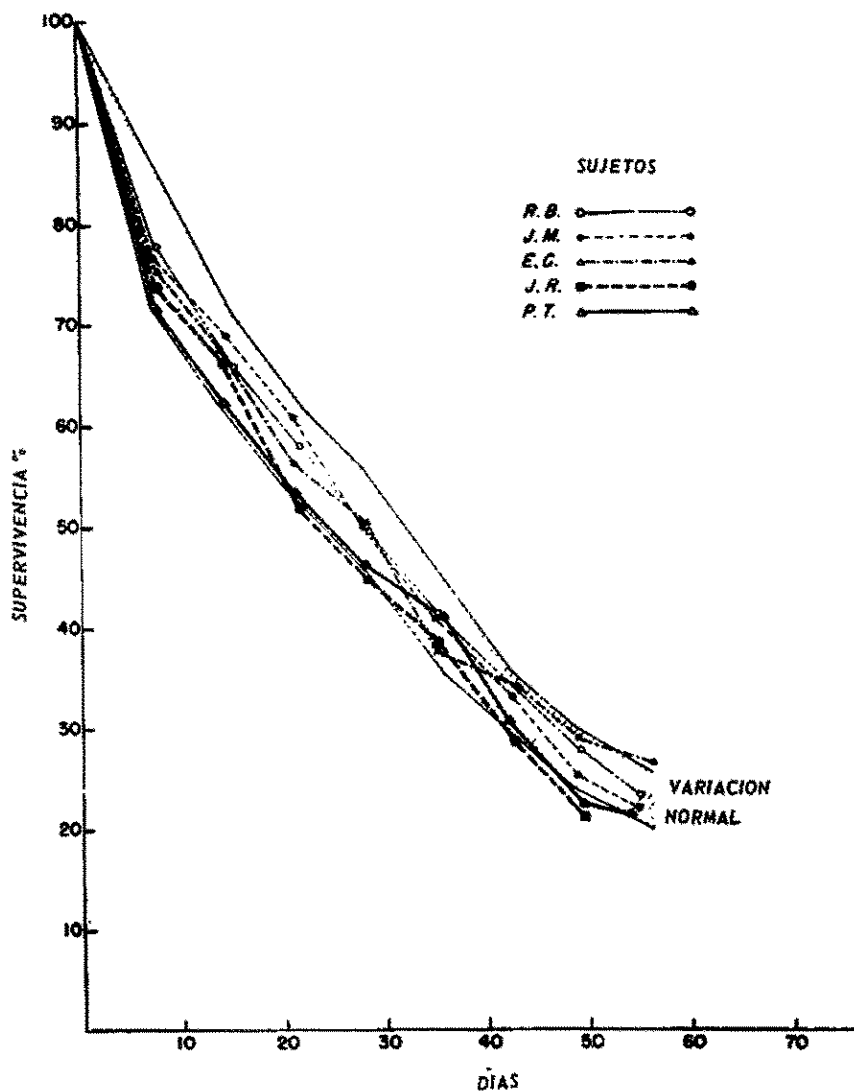


Fig. 3.—Curvas de supervivencia de los hematíes de cinco nativos de la altura trasladados al nivel del mar. Método del cromo radioactivo.

**TIEMPO MEDIO BIOLÓGICO DE VIDA DE
LOS HEMATÍES.**

R. B.	27	días
J. M.	26	"
E. C.	26	"
J. R.	28	"
P. T.	28	"

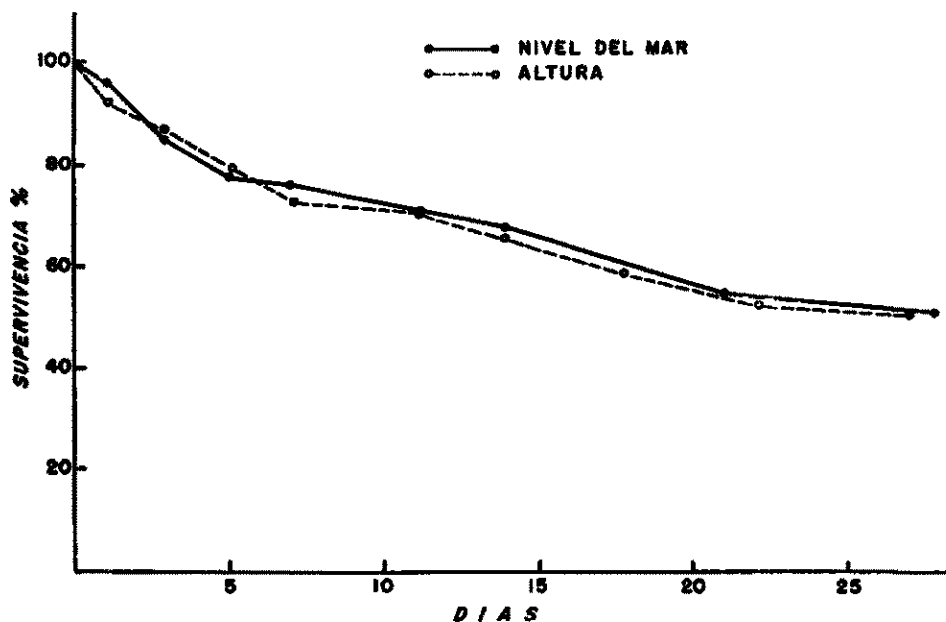


Fig. 4.—Representación gráfica de las observaciones en la supervivencia de los hematíes de cinco nativos de la altura trasladados al nivel del mar, en comparación con la supervivencia de los hematíes de cinco sujetos del nivel del mar observados también al nivel del mar. Las observaciones se realizaron cada dos días al inicio. Cada punto de las curvas representa la media de cinco observaciones.

Longevidad de los hematíes en el soroche crónico

En dos casos de soroche crónico se midió, también, el tiempo de vida de los hematíes. Como se sabe estos pacientes tienen un grado de policitemia mucho mayor que los nativos de la altura, para una elevación dada. Uno de nuestros pacientes tenía 24 grs. de Hb, y el otro 25 grs. Nos pareció entonces interesante estudiar a estos sujetos, al ser trasladados al nivel del mar, para ver si en el proceso de desglobulización que acompaña a la mejoría clínica correspondiente, intervenía una mayor destrucción de los hematíes, como se había postulado, sobre la base de un definido incremento de la excreción del urobilinógeno fecal, descrito anteriormente (2). En los dos pacientes estudiados, mediante la técnica del cromo radioactivo, las curvas de supervivencia muestran que no hubo en ellos una disminución del tiempo de vida, como corres-

pondería a un proceso de mayor destrucción, pues en ambos casos las curvas cayeron dentro de los límites de la zona de variación normal (fig. 5).

Otras determinaciones

Se ha realizado también el estudio de hematíes provenientes de tres sujetos normales del nivel del mar, transfundidos a sendos nativos de la altura. Para ello después de extraer unos 30 cc. de sangre de los donantes normales del nivel del mar, se transportó esta sangre con todas las precauciones de refrigeración, evitando su traumatización. Después de ser marcada con cromo radioactivo, se transfundió a cada uno de los receptores de la altura, previas pruebas de compatibilidad. Los resultados de estas observaciones muestran que tampoco en estas condiciones, o sea de hematíes heterógenos, que bruscamente son cambia-

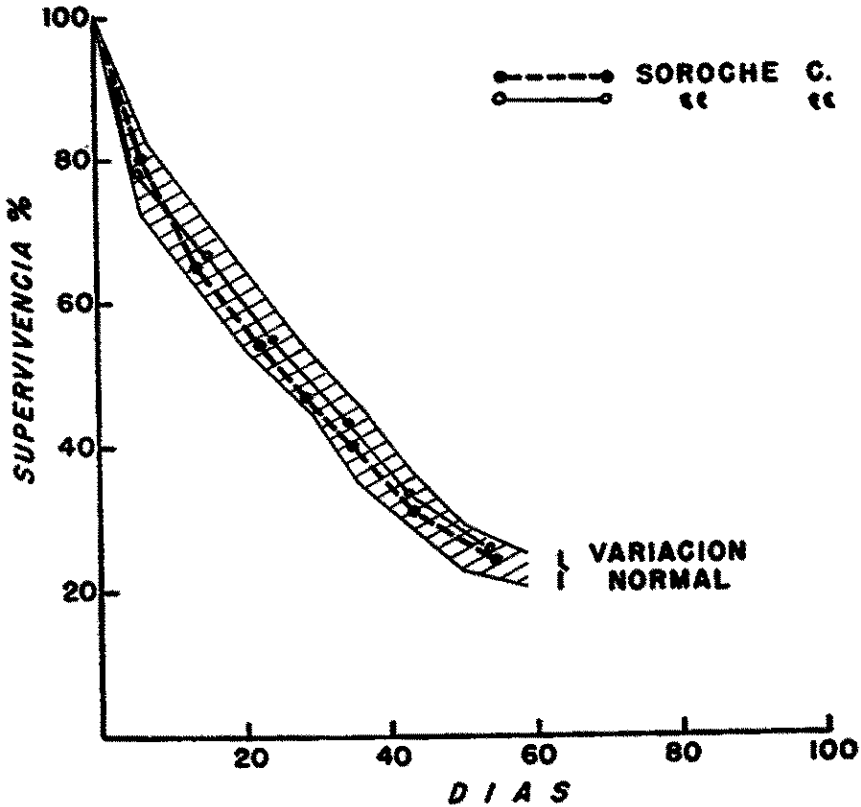


Fig. 5.—Curvas de supervivencia de los hematíes en dos casos de Soroche Crónico. Método del Cromo radioactivo y hematíes autógenos.

TIEMPO MEDIO BIOLÓGICO DE VIDA DE
LOS HEMATÍES.

1.	26	días
2.	28	"

dos a un ambiente de hipoxemia, hubo alteración del tiempo de vida de los hematíes, pues las tres curvas correspondientes cayeron dentro de los límites normales (fig. 6). Del mismo modo se hizo un experimento en sentido inverso, es decir, hematíes de 5 nativos de la altura fueron llevados al nivel del mar e inyectados a 5 receptores normales del nivel del mar. Cuatro de las curvas cayeron dentro

de los límites de variación normal (fig. 7). La otra reveló un acortamiento de la vida de los hematíes. Creemos sin embargo, que en este último caso la causa de la rápida desaparición de los hematíes del torrente circulatorio no se debió al cambio de la saturación al oxígeno. Nos parece que esto se debió, probablemente, a cierto tipo de incompatibilidad, que no fue ostensible in vitro.

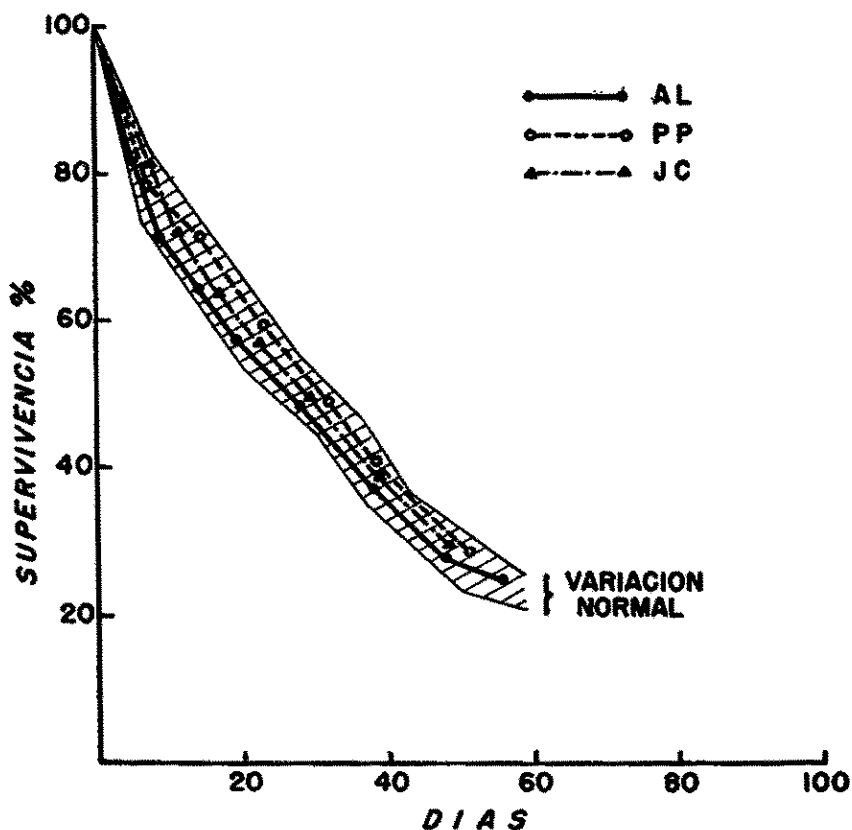


Fig. 6.—Curvas de supervivencia de los hematies de tres sujetos del nivel del mar transfundidos a sendos nativos de la altura. Método del cromo radioactivo y hematies heterógenos.

TIEMPO MEDIO BIOLÓGICO DE VIDA DE LOS HEMATIES

A. L.	26	días
P. P.	30	"
J. C.	29	"

DISCUSION

Las observaciones que aquí exponemos revelan que los cambios de oxigenación, debidos a modificaciones de la altura, no alteran el tiempo de vida de los hematies. Ello significa, en primer lugar, que la policitemia se debe exclusivamente a un incremento de la pro-

ducción eritrocítica y no a alteración alguna en la longevidad de los hematies. En efecto, las observaciones realizadas, midiendo el tiempo de vida, ya sea de glóbulos rojos recién formados en la médula ósea, o de glóbulos de diferente grado de maduración, de hematies autógenos o heterógenos, en recién llegados o

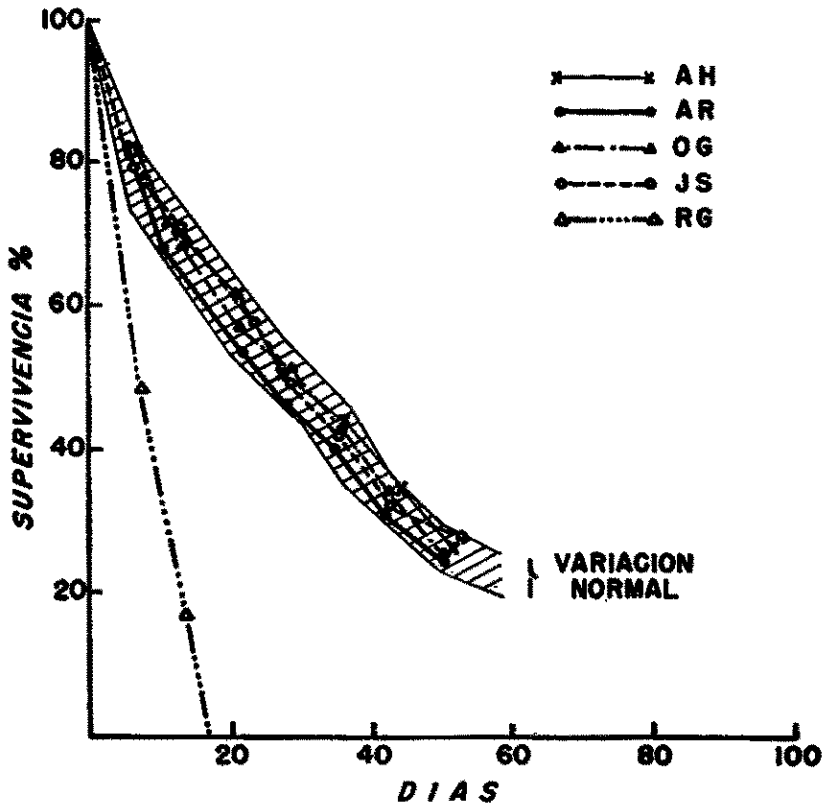


Fig. 7.—Curvas de supervivencia de los hemáties de cinco nativos de la altura transfundidos a sendos sujetos del nivel del mar. Método del cromo radioactivo y hemáties heterógenos.

TIEMPO MEDIO BIOLÓGICO DE VIDA DE LOS HEMATIES

A. H.	30	días
A. R.	28	"
J. S.	27	"
O. G.	30	"
R. G.	6	"

en residentes de las grandes alturas, no revelaron ninguna modificación en la supervivencia.

De otro lado, los glóbulos rojos de sujetos con policitemia de altura, que fueron trasladados al nivel del mar, es decir, de un medio hipoxémico a uno de oxigenación normal, se comportaron de manera normal desde el punto de vista de su longevidad. Esto fue ostensible

aun en los primeros días, durante los cuales se sospechaba que hubiera mayor destrucción, por el hecho de que en este lapso se había encontrado un incremento de la excreción del urobilinógeno fecal (2). Los resultados de las presentes investigaciones parecen indicar, pues, que en la explicación de la desglobulización que ocurre en los sujetos de altura, que son

trasladados al nivel del mar, solo existe un mecanismo, el de la menor producción. Este punto de vista está sustentado, también, por el estudio de los lugares de secuestración y destrucción de los hematíes, que han revelado que en los sujetos que vienen de la altura al nivel del mar, la destrucción se realiza en igual proporción que en los sujetos normales del nivel del mar, tanto en el bazo como en el hígado (8). Es interesante puntualizar que, aún en los casos con soroche crónico, donde el exceso de hematíes es mucho mayor que la de los nativos normales de la altura, el tiempo de vida de los glóbulos rojos es normal. Es decir, que tampoco en estos casos el organismo recurre a una mayor destrucción de hematíes para deshacerse del exceso de ellos. Ello explicaría un hecho de observación frecuente, y es que los sujetos con la enfermedad de Monge, seguidos periódicamente al nivel del mar, han mostrado lentitud en el proceso de disminución de la masa de glóbulos rojos.

¿Cómo explicar, entonces, el incremento de la excreción del urobilinógeno fecal en algunos sujetos que vienen de la altura al nivel del mar? Nos parece que ello se puede explicar teniendo en cuenta que no todo el urobilinógeno ni la bilirrubina proviene, necesariamente, de la destrucción de los hematíes. LONDON (9), mediante el uso de glicina marcada con N-15, ha encontrado que parte de los pigmentos de excreción provienen de fuentes diferentes a las de la destrucción de glóbulos rojos. Parece que un exceso de grupos heme, producidos en el hígado, al no ser utilizados para la síntesis de la hemoglobina, son catabolizados y dan origen también a la formación de pigmentos de excreción. Este exceso de grupos heme, sería explicable, en el caso de los sujetos que bajan al nivel del mar, por el hecho de que en ellos la síntesis de la hemoglobina está muy disminuida, debido a la depresión de la eritropoyesis y la demanda de grupos heme estaría, por consiguiente igualmente disminuida.

La observación de un solo caso de acortamiento del tiempo de vida de los hematíes en el grupo de sujetos de altura, cuyos glóbulos fueron transfundidos a sendos individuos del nivel del mar, no se puede interpretar sino como debido a algún tipo de incompatibilidad, que no fue posible demostrarla *in vitro*. Esto ha sido descrito anteriormente en algunos casos de glóbulos rojos normales cuando fueron transfundidos en sujetos también normales (10). Efectivamente, se ha comprobado, en algunos casos que glóbulos rojos normales marcados con cromo radiactivo, de un mismo donante, que fueron transfundidos a dos receptores normales, en uno de ellos el tiempo de vida de los hematíes fue normal, mientras que en el otro estuvo acortada. Esto constituye, dicho sea de paso, una muestra de los inconvenientes de usar glóbulos rojos heterólogos, siendo mucho más ventajoso estimar la supervivencia de hematíes autógenos.

I I

El tiempo de vida de los hematíes en las anemias hemolíticas

La determinación de la supervivencia de los glóbulos rojos es de particular interés en el estudio de las anemias hemolíticas. Mediante este método ha sido posible descubrir la patogenia hemolítica de muchos procesos anémicos cuyo mecanismo de producción se ignoraba, por cuanto las pruebas clásicas para la tipificación de ellas no las detectaba dada la pequeña magnitud de la destrucción sanguínea. Su importancia es tal que MOLLISON (11) define como anemia hemolítica a "toda aquella en la que el tiempo de vida de los hematíes está disminuido". Por consiguiente, si bien es cierto que puede llegar al diagnóstico de anemia hemolítica mediante la determinación de la bilirrubinemia, la excreción del urobilinógeno fecal, la reticulocitosis, o el reconocimiento de algún defecto del hematíe, es enteramente cierto también, que otros casos, el diagnóstico solamente puede hacerse

mediando directamente la supervivencia de los glóbulos rojos, tal medida juega de esa manera, parte indispensable en los diagnósticos hematológicos.

Nosotros hemos realizado el estudio de la supervivencia de los hematíes en varios tipos de anemia hemolítica, incluyendo Verruga Peruana. Sobre la base de dichas observaciones señalaremos la importancia de esta determinación en las diferentes anemias producidas por un mecanismo de mayor destrucción, destacando las peculiaridades de este examen en cada caso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha estudiado un total de 16 pacientes con anemia hemolítica, de diferente tipo, como lo veremos luego. La determinación del tiempo de vida de los hematíes se realizó mediante la técnica del cromo radioactivo, tal como se describe en el capítulo N^o 1 de esta información. En todos los casos se usó glóbulos rojos autógenos, es decir los del propio sujeto.

Según los requerimientos para llegar al diagnóstico, se realizaron en cada caso diferentes pruebas. En todos ellos se llevó a cabo la determinación de bilirrubina total y fraccionada, siguiendo las técnicas de MALOY y EVELYN; la determinación de la reticulocitosis mediante la técnica de BREKER ⁽¹²⁾; la de hemoglobina por el colorímetro de EVELYN; y el hematocrito usando el tubo de WINTROBE. En algunos casos, para hacer el diagnóstico diferencial entre anemias hemolíticas debidas a procesos inmunológicos y otros tipos, se realizó la prueba de COOMBS ⁽¹³⁾, tanto la directa, como la indirecta. Para confirmar el diagnóstico de anemia hemolítica nocturna paroxística, se realizó la prueba de Ham ⁽¹⁴⁾.

RESULTADOS

Anemias por defecto intracorpúscular.

En la figura N^o 8 presentamos las curvas de supervivencia de los hematíes en casos de

anemia hemolítica, en los cuales estaba en causa un defecto intrínseco del glóbulo rojo.

Siclemia: Vamos a referirnos, en primer lugar, al caso en el cual se hizo el diagnóstico de anemia hemolítica a células falciformes. Tal diagnóstico se efectuó mediante la observación de los hematíes en forma de hoz, provocados en un ambiente anoxémico. En esta paciente se estudió también la hemoglobina desde el punto de vista de su comportamiento electroforético, encontrando que era un caso de alteración de tipo S-S. Es decir un homocigote para la anomalía característica de la siclemia. La enferma era de raza negra, de 13 años de edad, y con 7 grs.% de Hb. Como puede observarse en la curva correspondiente a este caso, la supervivencia de los hematíes estuvo acertado. Sin embargo, dicho acortamiento no fué muy marcado por el hecho de que al tiempo de realizarse la prueba de supervivencia la paciente no hacía una crisis hemolítica. El tiempo medio biológico de vida, fue de 15 días.

Talacemia: Este paciente fue un niño, de tres años de edad, quien presentaba la típica alteración de los hematíes en forma de sombrero mejicano, que caracteriza a la enfermedad de COOLEY, o talacemia mayor. Severamente anémico, tenía 6 gramos por ciento de hemoglobina cuando se le hizo el estudio, y tanto el padre como la madre de este niño, presentaban en sus glóbulos rojos las características correspondientes a las personas que poseen talacemia menor, es decir cierto grado de alteración de los hematíes, que no llegan a dar origen al cuadro hemolítico. Pero el estudio de la hemoglobina realizado por ASTE ⁽¹⁵⁾ reveló un elevado porcentaje de hemoglobina F., lo cual confirmaba el diagnóstico. El tiempo de vida de los hematíes, en este caso, también estuvo acertado, tal como puede verse en la figura 8, siendo el tiempo medio biológico de vida de los hematíes de 8 días. Como en el caso anterior, la alteración no fue tan marcada, por el hecho de que el niño hacía sola-

mente una ligera crisis hemolítica cuando se le hizo el presente estudio.

Siclemia-Talacemia: Este caso corresponde a una niña de cuatro años de edad, en quien se descubrió que el cuadro hemolítico del que padecía era ocasionado por la herencia del gene responsable de la siclemia de uno de sus padres, y el de la talacemia del otro. En efec-

to se encontró en los estudios de la hemoglobina, la alteración tipo S, que corresponde a la siclemia y un porcentaje elevado de hemoglobina fetal (F), correspondiente a la talacemia. En la sangre periférica se observó, por cierto, tanto los hematíes falciformes como los hematíes en forma de sombrero mejicano. Esta paciente de cuatro años de edad y con 6 grs. de Hb. mostró un acortamiento conside-

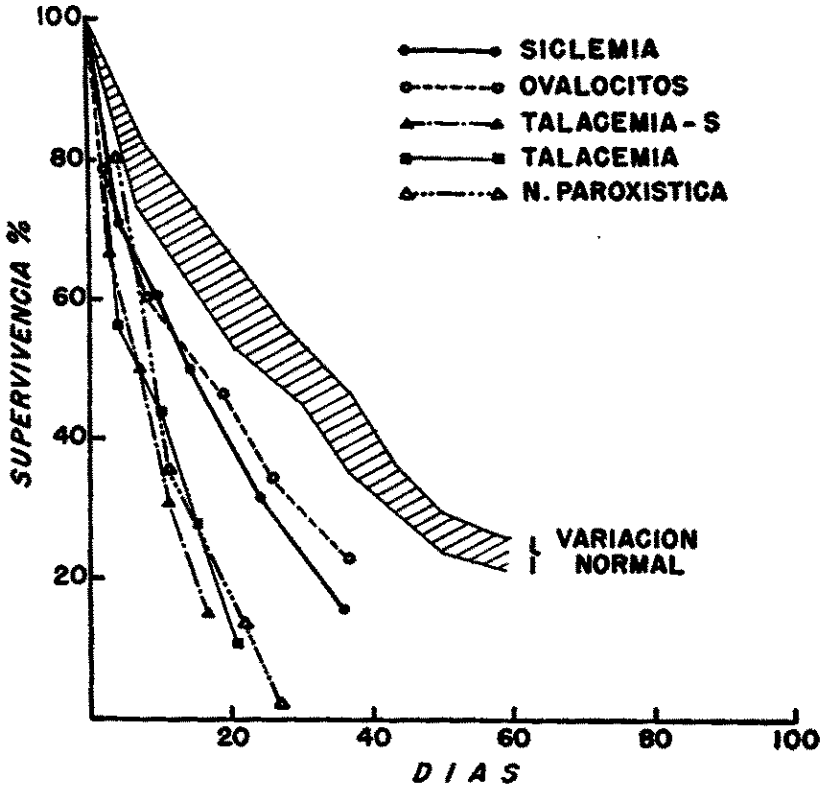


Fig. 8.—Curvas de supervivencia de los hematíes en cinco casos de anemia hemolítica por defecto intracorpúscular.

TIEMPO MEDIO BIOLOGICO DE VIDA DE LOS HEMATIES

Siclemia	15	días
Ovalocitosis	15	"
Talacemia	8	"
Siclem/Talacem	5	"
N. Paroxística	8	"

table de la longevidad de los hematíes, tal como puede observarse en la fig. 8, siendo el tiempo medio biológico de vida de 8 días.

Ovalocitosis: Este caso corresponde a una señora de 50 años, que presentaba un 20 por ciento de sus hematíes en forma elíptica. Esta rara alteración suele dar origen a un incremento de la destrucción de los hematíes por la acción fagocitaria del bazo. En efecto, esta paciente presentaba anemia, un definido incremento de la bilirrubina de tipo indirecto, y reticulocitosis. El estudio del tiempo de supervivencia de los hematíes reveló, consecuentemente, que la declinación de la curva correspondiente, fue rápida al inicio; pero en los días subsiguientes siguió la dirección de la de los sujetos normales. Este comportamiento de la curva indica, claramente, que existía en ella dos poblaciones de glóbulos rojos, una frágil, que se destruía rápidamente y que correspondía, presumiblemente, a los glóbulos de forma anormal, y la otra población de glóbulos normales que no reveló alteración de su supervivencia. El tiempo medio biológico de vida en este caso fue de 15 días.

Hemoglobinuria nocturna paroxística: El paciente que padecía de esta enfermedad, fue diagnosticado mediante la prueba de Ham, es decir aquella que revela la sensibilidad de los hematíes a la desviación del pH de la sangre hacia la acidez. Presentaba, por cierto, las típicas crisis de hemólisis durante el sueño, acompañadas de hemoglobinuria marcada. En este caso la longevidad de los hematíes estuvo muy acortada, tal como puede observarse en la figura 8. Lo cual explicaba la marcada anemia, acompañada de incremento de la bilirrubina y de los reticulocitos. La intensidad de la destrucción se reflejó en el tiempo medio biológico de vida que fue solamente de 8 días.

Anemias por defecto extracorpúscular.

En este grupo de anemias, hemos tenido la oportunidad de estudiar varios casos de distinta etiología, todas ellas con la característica

común de que la causa que las determinó estuvo fuera del hematíe, es decir, en el medio ambiente del eritrocito.

Anemias hemolíticas adquiridas: En la figura Nº 9, presentamos 5 casos de este tipo: Uno de ellos debido a la presencia de aglutininas autoinmunes. Estas aglutininas se investigaron mediante la prueba de COOMBS⁽¹³⁾ la cual resultó positiva tanto con la técnica directa como la indirecta. Aunque la causa de la formación de aglutininas contra los propios glóbulos del paciente no se aclaró, lo evidente fue que ellas le producían un incremento de la destrucción de los hematíes, tal como puede deducirse de la intensidad de la anemia y de la bilirrubinemia indirecta. En el segundo paciente se descubrió una sensibilidad a cierto tipo de alimentos. En efecto, en este enfermo se presentó dos crisis hemolíticas severas, después de la ingestión, en ambos casos de mariscos. La anemia en este paciente se instaló con rapidez. En una de las crisis, en cinco días hubo un descenso de la hemoglobina desde 14 gramos por ciento a cuatro gramos por ciento. Las crisis desaparecieron con la administración de dosis elevadas de corticoides. Los tres restantes casos que presentamos en este grupo, no tuvieron causa conocida; es decir que se consideraron dentro del grupo de anemias hemolíticas adquiridas idiopática. En efecto en ellos la prueba de COOMBS, fue negativa; no hubo antecedentes ostensibles de intoxicación por agentes químicos o medicamentosos, ni otra causa aparente. Sin embargo en todos ellos, el cuadro hemolítico se reflejó en la anemia intensa acompañada de gran reticulocitosis y de elevada bilirrubinemia.

En todos estos casos de anemia hemolítica adquirida, el tiempo de vida de los hematíes estuvo acortado, a juzgar por lo que se puede observar en las curvas, de supervivencia y las cifras del tiempo medio biológico de vida correspondientes, que estuvo entre los 2 y los 10 días.

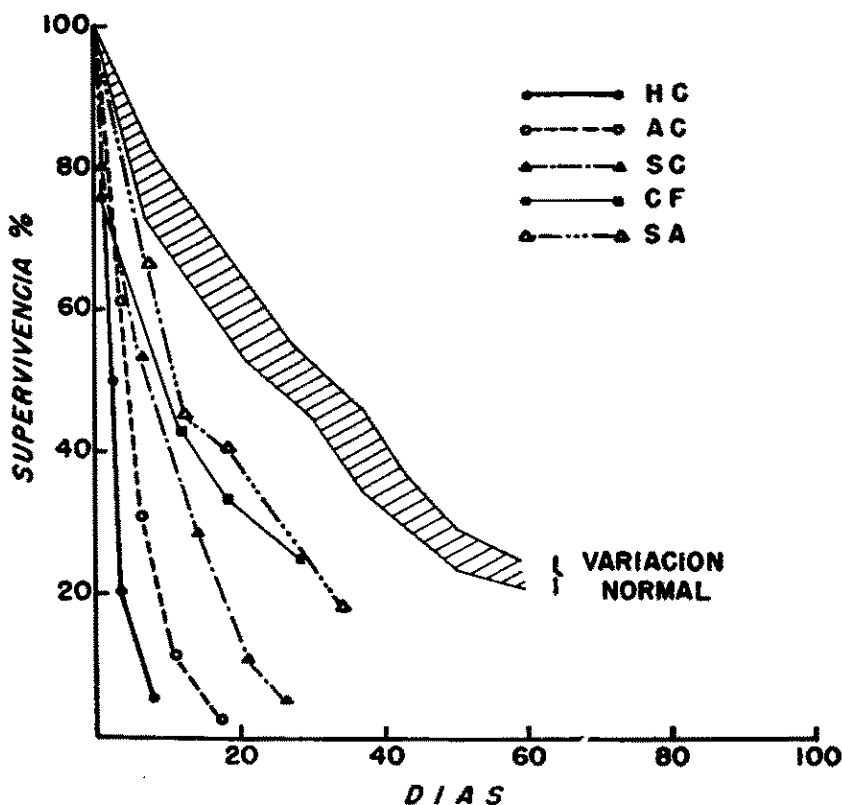


Fig. 9.—Curvas de supervivencia de los hematíes en cinco casos de anemia hemolítica adquirida.

TIEMPO MEDIO BIOLOGICO DE VIDA DE
LOS HEMATIES

H. G.	2	días
A. C.	10	"
S. C.	4	"
C. F.	4	"

La anemia de la Verruga Peruana: La supervivencia de los hematíes en esta anemia ha sido objeto de un detallado estudio, ya publicado anteriormente, (16, 17). En este informe solo haremos un resumen de las observaciones más importantes. Como es bien sabido, la anemia de CARRIÓN ha sido catalogado como hemolítica, sobre la base de estudios anteriores en los que se demostró un incremen-

to de la bilirrubinemia (18) del urobilinógeno fecal (19), de la reticulocitosis (20), y de la citrofagocitosis (en las piczas de autopsia) (21). Por esta razón se presumía que el tiempo de vida de los hematíes estaría disminuido. En efecto en un grupo de carriónicos en los que se estudió el tiempo de vida de los hematíes del propio enfermo, marcando estos elementos, ya sea en el mismo torrente circulatorio

rio por inyección intravenosa del cromato de sodio radioactivo; o *in vitro*, incubando los hematíes con el isótopo, antes de ser inyectados, hemos encontrado que la supervivencia de los glóbulos rojos está muy acortada, tal como puede verse en la fig. 10 y 11. En algunos casos, a los cuatro o seis días, solo se encon-

tró el 50% de la radioactividad correspondiente a los hematíes marcados. Puede observarse, sin embargo, que a la rápida caída de las curvas, que ocurrió en los primeros días, siguió una tendencia de ellas a seguir los lineamientos de la zona de variación normal. Lo cual significa que parte de los hematíes se ha-

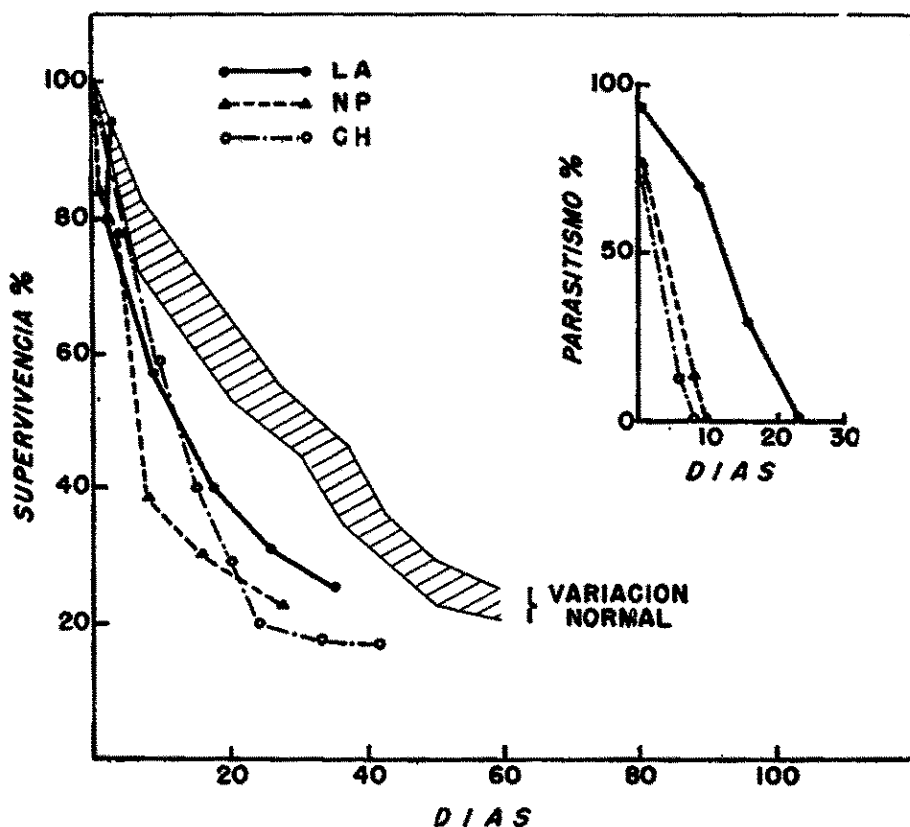


Fig. 10.—Curvas de supervivencia de los hematíes en tres casos de Verruga Peruana. Los glóbulos rojos fueron marcados con cromio radioactivo, *in vitro*. Las curvas del sistema de coordenadas del ángulo superior derecho, representa el porcentaje de parasitismo globular.

TIEMPO MEDIO BIOLÓGICO DE VIDA DE LOS HEMATÍES

L. A.	13	días
N. P.	5	"
C. H.	13	"

bían librado de la mayor destrucción. Es de particular interés mencionar el hecho de que aún en los casos en los que el parasitismo fue del ciento por ciento (ver las ordenadas del ángulo superior derecho), hubo una buena proporción de hematíes que no fueron destruidos. El tiempo medio de vida fluctúa en este grupo de pacientes entre los 5 y los 13 días.

DISCUSION

El estudio del tiempo de supervivencia de los hematíes ha permitido confirmar, claramente, el carácter hemolítico de los diferentes casos de anemia, tanto en lo que se refiere a aquellos en que la causa fue un defecto del propio glóbulo rojo, como en los que la alteración dependió de un factor extracorpúscular.

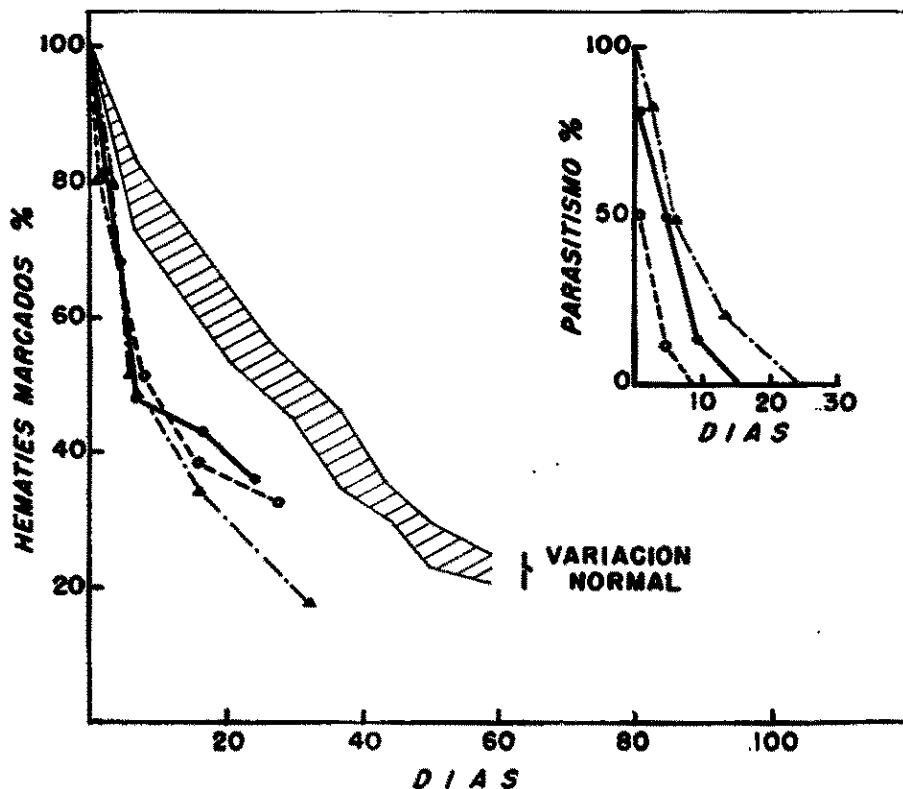


Fig. 11.—Curvas de supervivencia de los hematíes en tres casos de Verruga Peruana. Los glóbulos rojos fueron marcados con cromo radioactivo, in vitro. Las curvas del sistema de coordenadas del ángulo superior derecho, representan el porcentaje del parasitismo globular.

TIEMPO MEDIO BIOLÓGICO DE VIDA DE LOS HEMATIES

J. A.	8	días
J. R.	6	"
A. P.	9	"

En la mayoría de los pacientes el diagnóstico del carácter hemolítico de la anemia fue, ciertamente, fácil, sobre todo en aquellas producidas por un defecto intracorpúscular. En éstas no hubo dificultad de identificar la alteración morfológica del hematíe, aún en los casos en que la intensidad del proceso no fué marcado y no había dado lugar a un incremento de la bilirrubina indirecta, del urobilinógeno fecal o de los reticulocitos. Es más, en la mayor parte de los casos, el estudio de las hemoglobinas anormales, tanto en el propio paciente como en sus familiares, ayudó al diagnóstico. Pero tratándose de las anemias adquiridas, en las que el hematíe no sufre alteración alguna, y sobre todo en aquellas de poca intensidad, en las que los signos de mayor destrucción no se manifestaron a través de los productos de la desintegración de la hemoglobina, la determinación del tiempo de vida de los hematíes fue el único medio de llegar a la conclusión diagnóstica de anemia hemolítica. Tal tipo de problema lo hemos confrontado en el grupo de anemias hemolíticas adquiridas idiopáticas que aquí describimos.

Es interesante señalar, así mismo, que ningún procedimiento clínico o de laboratorio revela, con la misma exactitud que las curvas de supervivencia de los eritrocitos, la magnitud del proceso hemolítico de un enfermo determinado. Este método ha puesto en evidencia que, en algunas ocasiones, la actividad hemolítica acorta la vida del hematíe a menos de una semana. Tal grado de anormalidad difícilmente se podría haber sospechado, pues la médula ósea trata, en estos casos, de compensar la alteración aumentando la producción hasta en seis veces más de lo que es capaz en condiciones normales.

Por otra parte, la determinación seriada de la supervivencia de los hematíes, ha permitido descubrir en algunos de nuestros casos, la existencia de dos tipos de población de hematíes: unos, evidentemente normales, que tenían un corto tiempo de vida; y otros, normales, con

un tipo de vida también normal. Estos dos tipos se han puesto en evidencia en aquellas curvas que tenían una declinación rápida al inicio y que luego cambiaban su dirección y seguían los lineamientos de las curvas correspondientes a los sujetos normales. Este tipo de observación se ha obtenido, también, en el caso de los verrucosos, aún en aquellos en los que el parasitismo era del ciento por ciento. Lo cual prueba que parte de los hematíes del carriónico se libran de mayor destrucción porque se desembarazaban, de alguna manera, de la bartoncla. Este modo de deshacerse de la bartoncla está, probablemente, en relación con la función que tiene el bazo de librar a los hematíes de partículas extrañas a él, sin alterar su estructura, tal como ha sido descrito en otros casos de presencia de partículas extrañas en el hematíe. Esta acción "limpiadora" del bazo estaría favorecida en el caso de la enfermedad de Carrión por el hecho demostrado por ALDANA (22) primero, y luego por NUCK (23) en el microscopio electrónico, de que la bartoncla no está dentro del hematíe, sino simplemente adherida a él.

III

El tiempo de vida de los hematíes en el recién nacido

El recién nacido presenta características hematológicas peculiares. Una de las más importantes es la marcada disminución de los hematíes en las primeras semanas que siguen al nacimiento. El mismo fenómeno, pero con menor intensidad, ha sido demostrado en la altura (24). En ambos casos el principal factor en causa es la depresión de la médula ósea. Pero la posibilidad de que exista, además, un factor de tipo hemolítico ha sido planteado sobre la base del incremento de la bilirrubina indirecta que se encuentra al nacimiento, la cual ha sido atribuida, por otros, a una inmadurez de la célula hepática. Con el objeto de aclarar si existe una mayor destrucción de hematíes, se ha realizado la determinación del

tiempo de vida de ellos. Los estudios encaminados a este fin demostraron que existía un acortamiento de la supervivencia de los glóbulos rojos del recién nacido. Pero ha habido desacuerdo en la interpretación de los resultados, sobre todo en lo que se refiere al papel que la anoxemia podría jugar en esta alteración. Por este motivo hemos creído conveniente realizar estudios del tiempo de vida de los hematíes tanto al nivel del mar como en la altura, en la suposición de que si la hipoxia juega algún papel, el acortamiento de la supervivencia debería estar más acentuado en los recién nacidos de la altura, donde presumiblemente, el niño está sometido a una mayor hipoxia durante la vida intrauterina, como ciertamente lo está al salir al ambiente exterior.

MATERIAL Y METODOS

Se ha estudiado tres grupos de infantes. El primero estuvo constituido por 5 recién nacidos al nivel del mar. El segundo por 5 recién nacidos en la Oroya, a 3,730 metros de altura. El tercero por 5 infantes de 8 días de edad, nacidos al nivel del mar.

A todos ellos se les extrajo 5 cc. de sangre: en el caso de los recién nacidos, del cordón umbilical, y del seno longitudinal en el caso de los infantes de 8 días. Esta sangre extraída con heparina fue incubada con 100 microcuries de cromo 51, tal como se describe en el capítulo I. Luego los glóbulos rojos de cada uno de los infantes fueron trasfundidos a sendos sujetos normales, en cuyo torrente circulatorio se observó el comportamiento de los hematíes marcados.

Con fines comparativos se estudió, además, la supervivencia de los glóbulos rojos de 5 personas normales. Con lo cual se construyó la gráfica correspondiente a la zona de variación normal de la supervivencia de hematíes adultos heterógenos.

RESULTADOS

Los resultados correspondientes al grupo de 5 recién nacidos del nivel del mar los presen-

tamos en el cuadro II. Todas las curvas de supervivencia de los hematíes de los recién nacidos mostraron una declinación incrementada, notándose, además, que hubo gran variabilidad de sujeto a sujeto. Este acortamiento de la supervivencia de los hematíes es más sig-

CUADRO II

Tiempo medio biológico de vida de los hematíes de recién nacidos del nivel del mar, de la altura y de adultos normales del nivel del mar.

	Recién nacidos del nivel del mar (días)	Recién nacidos de la altura (días)	Adultos del nivel del mar (días)
	12	9	28
	14	14	29
	13	12	29
	11	17	32
	17	17	32
Media	13	14	30

nificativa si se tiene en cuenta que al momento del nacimiento, como ha sido demostrado previamente, hay un incremento de la eritropoyesis de manera que la cantidad de hematíes jóvenes deben ser mucho mayor que en los adultos. El tiempo medio biológico de vida de los hematíes del recién nacido del nivel del mar varió entre los 11 y 17 días, mientras que este mismo índice estuvo entre los 28 y los 32 días en el grupo de hematíes heterógenos normales de sujetos adultos.

A los 8 días del nacimiento, persistió el acortamiento de la supervivencia de los hematíes, tal como puede observarse en la fig. 12, en la cual presentamos los resultados correspondientes a este grupo. Obsérvese que en ellos también hubo variaciones individuales, lo cual se refleja además en las cifras del tiempo medio biológico de vida, que varió en estos infantes entre los 9 días y los 15 días.

Finalmente, en el grupo de recién nacidos de la altura, el acortamiento de la supervi-

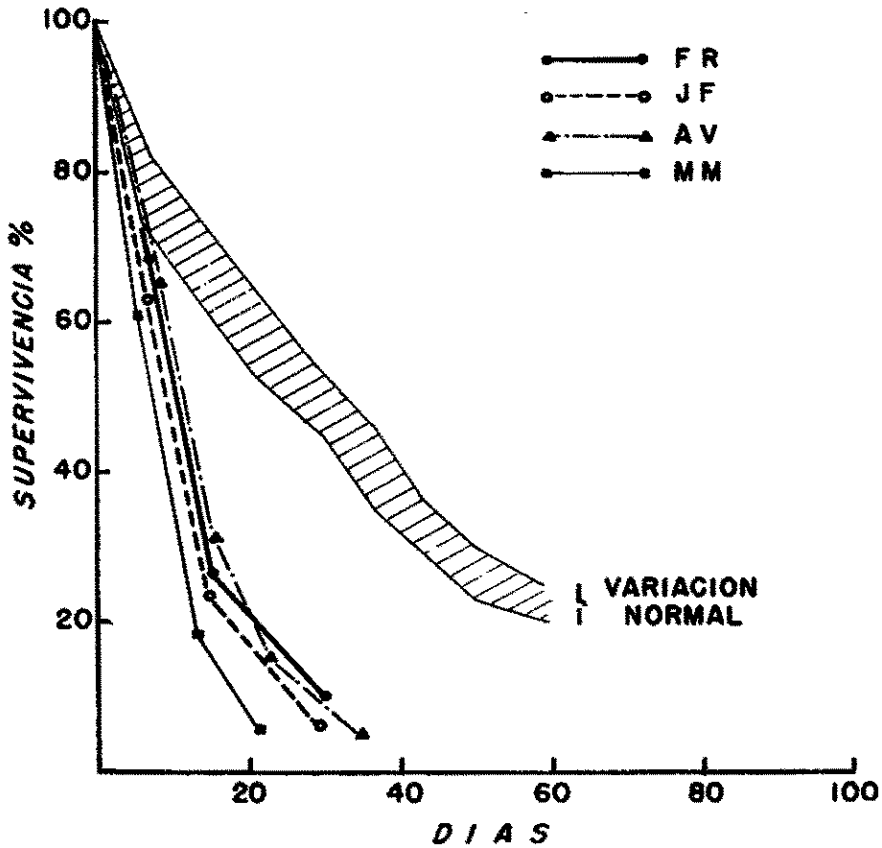


Fig. 12.—Curvas de supervivencia de los hematíes de cuatro infantes de ocho días, que fueron transfundidos a sendos sujetos adultos. Tanto los infantes como los sujetos son del nivel del mar.

TIEMPO MEDIO BIOLÓGICO DE VIDA DE LOS HEMATÍES

F. R.	12	días
J. F.	11	"
A. V.	13	"
M. M.	9	"

vencia de los hematíes fue similar al observado en los recién nacidos del nivel del mar, tal como puede verse en las cifras correspondientes, que mostramos en el cuadro II, siempre en comparación con la de los sujetos normales adultos. En efecto las cifras del tiempo medio biológico de vida de los hematíes en este grupo variaron de 9 a 17 días. Si comparamos

estas cifras con las del grupo de recién nacidos del nivel del mar vemos que son muy similares.

DISCUSION

La evidencia obtenida en el presente estudio indica que los hematíes del recién nacido, ya sea del nivel del mar o de la altura,

se destruyen más rápidamente que los glóbulos rojos del adulto. Así mismo, a los ocho días del nacimiento no se modifica ostensiblemente esta característica. Los resultados de estas observaciones conducen a la explicación de algunos fenómenos que permanecían oscuros hasta el advenimiento de las técnicas que permiten estudiar el tiempo de vida de los hematíes. En primer lugar, la disminución de la masa globular en las semanas que siguen al nacimiento se debe, no solo a la depresión medular, sino también a una mayor destrucción de hematíes. En segundo lugar, la ictericia, que fuera atribuida a una inmadurez hepática por mayoría de autores, se debe, en gran parte, a la mayor destrucción de los hematíes. El otro factor sería la existencia de una inmadurez de la célula hepática para la conjugación de la bilirrubina con el ácido glucurónico, tal como ha sido revelado en recientes observaciones (25).

Finalmente estos estudios prueban que la hipoxemia no altera el ritmo de destrucción de los hematíes del recién nacido. Se había postulado, por algunos autores, que los hematíes formados bajo condiciones de hipoxia, dentro del útero, eran incapaces de sobrevivir en condiciones normales de oxigenación (26). Si ello fuera cierto los recién nacidos de altura deberían mostrar un grado mayor de acortamiento de la vida de los hematíes, y lo que se ve, en realidad, es que en ambos casos la supervivencia de ellos no varía.

Descartado el factor anoxémico, queda por explicarse cual es el mecanismo probable de la mayor destrucción. Si bien no lo podemos determinar, a ciencia cierta, en base de estos estudios, debemos tener presente algunos hechos que son evidentes. Uno de ellos es que los glóbulos del recién nacido difieren, en algunos aspectos, de los del adulto. Se ha demostrado en efecto, que existe una definida macrocitosis en el recién nacido (27), (28), lo cual podría ser uno de los factores que determinen su fragilidad a la acción de los elementos del sistema retículo-endotelial. Se sabe, al

respecto, que el bazo tiene como una de sus funciones, la capacidad de escudriñar los glóbulos rojos a su paso por este órgano, y sacar de la circulación aquellos que no tienen la forma y tamaño normales. Un buen ejemplo de esta habilidad del bazo es el comportamiento de este órgano en la esferocitosis. Cuando los glóbulos rojos de pacientes con esa alteración son transfundidos a una persona normal son rápidamente destruidos. En cambio, cuando hematíes de estos mismos pacientes son transfundidos a una persona sin bazo los hematíes esferocíticos tienen un tiempo de vida normal (29).

Se ha demostrado, de otro lado, que los hematíes del recién nacido son más frágiles a la acción mecánica del desgaste. (30). Experimentos realizados en nuestro laboratorio han confirmado estos hallazgos (31). Esta mayor fragilidad de los hematíes podría explicar, también, por lo menos en parte, el acortamiento del tiempo de vida de los hematíes en el torrente circulatorio del recién nacido y el infante de 8 días.

Finalmente es conveniente tener presente, que el hematíe del recién nacido es diferente al del adulto en cuanto se refiere a la hemoglobina. Estudios realizados desde un tiempo atrás han demostrado, en efecto, que la hemoglobina del recién nacido es más resistente a la desnaturalización alcalina, lo cual la diferencia fundamentalmente de la hemoglobina del adulto, llamándose por esta razón, a aquella hemoglobina F, para distinguirla de la hemoglobina del adulto, denominada A. Pues bien, en casi todos los casos de alteración molecular de la hemoglobina, se ha demostrado que existe una fragilidad de los hematíes a la destrucción, y por consiguiente el acortamiento del tiempo de vida es evidente. Esto es particularmente remarcable en el caso de la talasemia, enfermedad que se caracteriza por el elevado porcentaje de hemoglobina F.

Las características de los hematíes del recién nacido, que acabamos de comentar, desaparecen paulatinamente. A medida que avan-

za el desarrollo del infante, los glóbulos rojos fetales van siendo reemplazados paulatinamente, por hematíes con las características del adulto. Nos parece, entonces, que sería interesante estudiar la supervivencia de los hematíes en grupos de infantes de diferentes edades, y ver la relación que existe entre las características que trae el hematie del recién nacido, y el acortamiento del tiempo de vida de ellos, para definir cual o cuales de dichas características son las responsables de su destrucción prematura.

IV

Tiempo de vida de los hematíes en los auquénidos y perros con bartonellosis

Los auquénidos, animales oriundos de nuestras alturas andinas, poseen características hematológicas diferentes a otras especies de mamíferos. Características que se presume son la respuesta al ambiente de baja presión al oxígeno al cual están perfectamente adaptados. Así, la numeración de hematíes por milímetro cúbico es una de las más altas que se encuentra en los mamíferos. El hematie es más pequeño y su forma elíptica. Las cifras de hemoglobina y hematocrito, son sin embargo, más bajas que las del hombre (33).

A estas observaciones morfológicas nos ha parecido interesante añadir otras, de tipo dinámico, entre las cuales hemos considerado el tiempo que los hematíes circulan dentro del torrente circulatorio, para cumplir su misión de transportar oxígeno. Hemos tenido, en efecto, la oportunidad de estudiar tres alpacas y dos vicuñas desde este punto de vista. Estudio que es parte de una investigación integral del balance eritrocítico en estos animales.

Otra especie que nos ha interesado para el estudio del tiempo de supervivencia de los hematíes, es el perro. La razón de esta elección, es que, como es sabido estos animales pueden desarrollar, experimentalmente, Bartonellosis canina mediante la extracción del bazo. En algunos casos, ello ocurre espontáneamen-

te, luego de dicha operación; en otros hay que inocular al animal esplenectomizado la Bartonela Kanis. El estudio del comportamiento de los hematíes en condiciones experimentales, sobre todo en aquellas que no pueden lograrse en el hombre, por razones obvias, podría ayudar a la interpretación de algunos fenómenos que ocurren en la Bartonellosis humana. Por este motivo hemos creído conveniente iniciar este estudio con observaciones del tiempo de vida de los hematíes en perros normales y en perros con Bartonela Kanis.

MATERIAL Y METODOS

En el caso de los auquénidos, el estudio se llevó a cabo en tres alpacas y dos vicuñas. A cada uno de estos animales se le extrajo 30 cc. de sangre de una de las venas del cuello. Luego se incubó con 100 microcuries de cromato de sodio radioactivo, tal como se describe en el capítulo Nº I. Una vez marcados los hematíes, se los reincorporó al animal, por la misma vena, o sea que el estudio se hizo en hematíes autógenos; luego se extrajo sangre a los 15 minutos, y más tarde cada semana, hasta la casi extinción de la radioactividad en las muestras. En el caso de los perros el estudio se hizo, en primer lugar, en un grupo de animales con bazo. En el segundo grupo se extrajo el bazo luego se inoculó la bartonela Kanis, mediante la inyección de sangre de un animal infectado. Cuando estos animales desarrollaron un elevado grado de infección, o sea cuando estaban en el acmé de la enfermedad, se realizó el estudio del tiempo de vida. En todos los casos el estudio se realizó con hematíes autógenos, previamente marcados in vitro con cromo 51, tal como lo hemos descrito anteriormente.

RESULTADOS

Auquénidos

Las curvas de supervivencia de las tres alpacas estudiadas están presentadas en la fig. 13. Puede verse en ellas que dichas curvas

presentan características diferentes de las que se ve en los seres humanos. Se nota, en efecto, una declinación marcada y un aspecto parabólico de la curva en auquénidos. Ello es la consecuencia de tres factores: una destrucción prematura de los hematíes por la alteración de ellos durante el manipuleo de la muestra; una pérdida del cromo de los hematíes intactos; y la destrucción normal por envejecimiento de los hematíes. La destrucción prematura de los glóbulos rojos por manipuleo de la muestra, se refleja en la primera parte de la curva

que presenta una marcada declinación, mucho mayor de la que se ve en los glóbulos rojos humanos y de otras especies; lo cual significa que los hematíes de la alpaca son más frágiles a dicho manipuleo, quizás debido a la forma elíptica que poseen. Así mismo, la elución del cromo de los hematíes intactos es mucho mayor que la de los hematíes humanos y ella es responsable del aspecto parabólico de las curvas. Como consecuencia de estos factores el tiempo medio biológico de vida de los hematíes de la alpaca fue solamente de 9 a 12

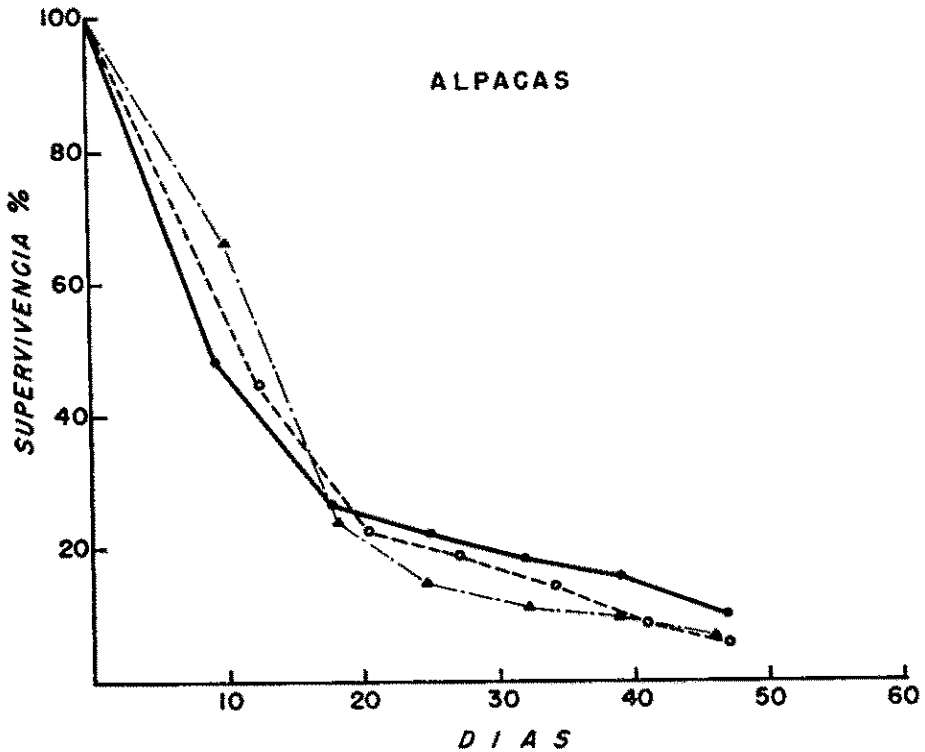


Fig. 13.—Curvas de supervivencia de los hematíes de tres Alpacas. Método del cromo radioactivo.

TIEMPO MEDIO BIOLOGICO DE VIDA DE LOS HEMATIES

1.	9	días
2.	11	"
3.	14	"

días, cifra muy inferior a la del hombre. Ahora bien, tratándose del tiempo real de la vida de los hemáticos, debemos decir que sólo se puede tener una idea aproximada de ella mediante este método. Para lo cual hemos medido la radioactividad de las muestras hasta su casi extinción, de manera que a los 48 días había un porcentaje que fluctuó entre el 5 y 9%. Si prolongamos estas curvas, siguiendo la dirección correspondiente a la de los últimos días, encontraríamos que la extinción

total de los hemáticos marcados ocurriría a los 60 ó 70 días.

En las dos vicuñas estudiadas, las curvas de supervivencia presentaron las mismas características que el de las alpacas, tal como puede verse en la figura 14. El tiempo medio biológico de vida fue de 9 días en una y 11 en la otra. La de extinción de la radioactividad estaba, también en las proximidades de los 60 ó 70 días.

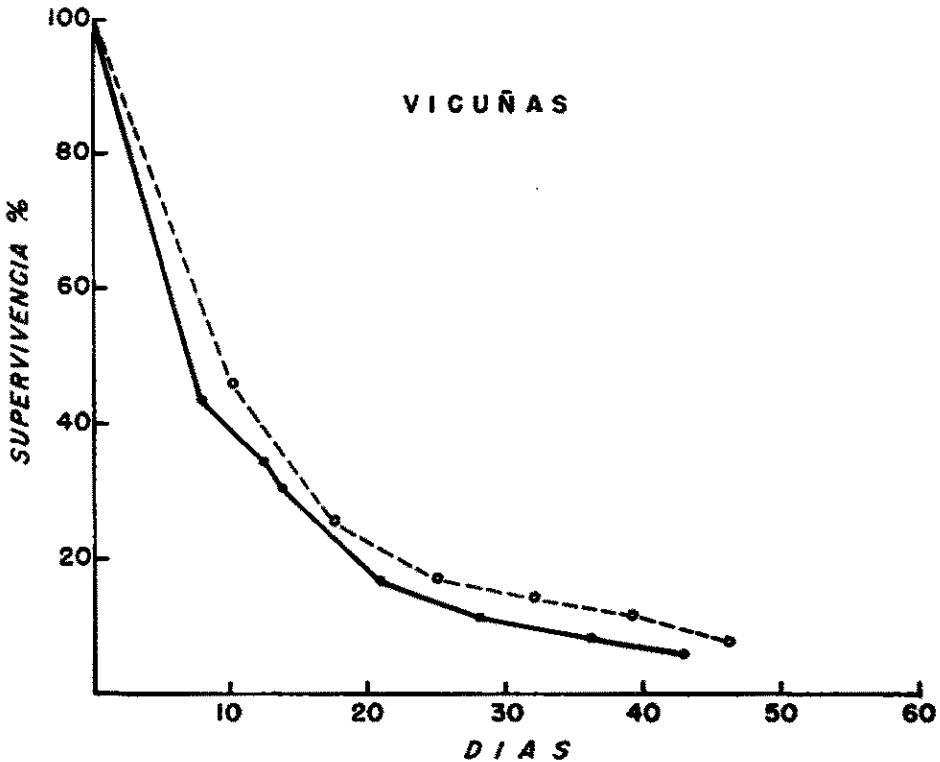


Fig. 14.—Curvas de supervivencia de los hemáticos de dos vicuñas. Método del cromo radioactivo.

TIEMPO MEDIO BIOLÓGICO DE VIDA DE LOS HEMATIES

1.	9	días
2.	11	"

Perros normales y con Bartonelosis

Presentamos en primer lugar, los resultados de la supervivencia de los hematíes de perros normales, en la fig. 15. Como lo dijimos anteriormente, este estudio se hizo con glóbulos rojos autógenos. El aspecto de las curvas es igual al que se ve en los hematíes

humanos. El tiempo medio biológico de vida fué, en consecuencia, similar a la de los hematíes de la especie humana o sea de 28 y 30 días, respectivamente. Estas cifras son iguales a las encontradas en estudios anteriores en el perro, por otros autores (34). Así mismo, investigaciones realizadas por medio del Fe 59, han revelado que el tiempo real de vida

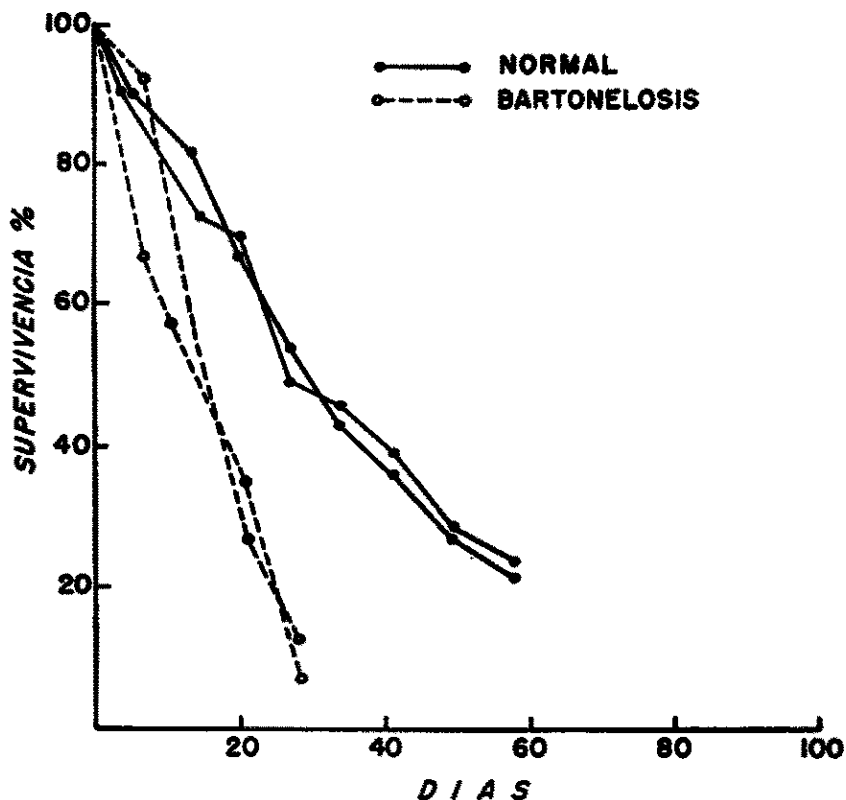


Fig. 15.—Curvas de supervivencia de los hematíes de dos perros normales y dos con bartonelosis Kanis. Método del cromo radioactivo.

TIEMPO MEDIO BIOLÓGICO DE VIDA DE
LOS HEMATIES

Perros normales:

1.	27	días
2.	30	"

Perros con bartonelosis:

1.	13	días
2.	15	"

de los hematíes es de 100 a 110 días, tiempo similar al de los hematíes del hombre (34). Tratándose de los perros con infección bartonelósica, las curvas de supervivencia mostraron una mayor destrucción de los hematíes; el tiempo medio biológico de vida de los eritrocitos autógenos fue, en efecto de 15 a 18 días respectivamente, en los perros parasitados (Fig. 15). Se notó además, una desaparición total de los hematíes, tanto de los que al tiempo de ser marcados estaban parasitados, como de aquellos que no lo estuvieron, lo cual significaría que estos últimos iban siendo parasitados sucesivamente y luego destruidos.

DISCUSION

Las curvas de supervivencia de los hematíes de los auquénidos, realizadas con el método del cromo, presentaban características peculiares, por varios motivos. Hay como lo hemos visto, una apreciable destrucción prematura de los hematíes, debido a las manipulaciones llevadas a cabo durante la incubación de la sangre con el cromo radioactivo y los subsiguientes lavados con suero fisiológico. Esta gran fragilidad a las manipulaciones obedece, probablemente, a la forma elíptica de los hematíes intactos, en proporción mucho mayor de lo que ocurre con los hematíes humanos. La suma de ambos factores, junto con el de la normal destrucción, determina que la curva de supervivencia de estos hematíes sea marcadamente parabólica. La suma de la mayor elución es debido, probablemente al tipo de hemoglobina, que electroforéticamente tiene características diferentes a las hemoglobinas humanas, según lo ha demostrado Aste (15). Existe, a este respecto, evidencia de que la elución por el cromo de los hematíes en el hombre es diferente según el tipo de hemoglobina (34).

A parte de estas consideraciones, lo importante es que la medida convencional, denominada tiempo medio biológico de vida, que como lo hemos dicho anteriormente, significa el número de días en que la radioacti-

vidad de las muestras de la sangre se reduce a la mitad, es solamente de 9 a 12 días. Esta determinación, aunque nos da una lejana idea del tiempo real de supervivencia de los hematíes, es importante desde el punto de vista práctico. Pues se puede obtener en pocos días, y con exactitud, esta medida que es, por cierto, muy útil desde el punto de vista comparativo. Tratándose del tiempo real de vida de los hematíes, es decir del número de días que éste permanece en el torrente circulatorio, desde el momento que sale de la médula ósea hasta que es destruido, ya lo hemos dicho, sólo hemos tenido una medida aproximada de él.

La supervivencia de los hematíes en los perros normales es similar a la encontrada en el hombre. Las curvas de supervivencia en nuestros estudios revelaron la misma configuración que las obtenidas en los hematíes humanos, por cuanto la destrucción prematura y la elución es igual en ambas especies.

En cuanto a las curvas de los perros bartonelósicos, hemos visto que los hematíes autógenos que presentaban parasitismo tenían una vida más corta que la normal. Pero existen características en estos casos que la diferencian de lo que ocurre en la bartonclisis humana. En ésta el cuadro es más dramático, la destrucción es más intensa y el acortamiento del tiempo de vida mucho mayor. Se observa, además, que todos los hematíes son destruidos en el perro; lo cual no ocurre en el hombre. En éste hemos visto, en un estudio llevado a cabo anteriormente, que parte de los hematíes se libra de la mayor destrucción, aún en los casos en los que se marcó los hematíes cuando la totalidad de ellos habían sido parasitados. Entonces, habíamos postulado que ello se debía a la acción que tiene el bazo de librar los hematíes de partículas extrañas. En el caso de la bartonclisis, esta acción estaría facilitada, por el hecho de que el germen se encuentra sobre el hematíe y no dentro de él. Pero en el perro el problema es diferente, puesto que para que la

bartoncelosis se produzca es necesario extraer el bazo, como lo hemos mencionado anteriormente. Entonces no existe en ellos la acción de este órgano que puede limpiar de los hemáticos la bartonela, de tal manera que todos son removidos por el sistema retículo-endotelial, que en su esfuerzo de librar el organismo del parásito, destruye también el elemento en el cual está.

CONCLUSIONES

Las observaciones que aquí presentamos revelan la importancia que tiene el estudio del tiempo de vida de los hemáticos en la interpretación de la dinámica de los procesos destructivos de los elementos de la serie roja. Tratándose de las alteraciones hematológicas, que por razones de clima y de ambiente, son más frecuentes, y en algunos casos, exclusivas de nuestra patología, queremos resaltar que el estudio de la longevidad de los hemáticos nos ha permitido, por una parte, establecer hechos que son fundamentales desde el punto de vista fisiológico, y por otra deducir pautas que son útiles desde el punto de vista práctico, incluyendo el diagnóstico de algunas enfermedades. En efecto, tratándose de las alteraciones hemáticas, en relación con los cambios de altitud, se ha concluido que la hipoxemia no afecta al tiempo de vida de los hemáticos. Así mismo se ha podido establecer que ningún cambio relacionado con las modificaciones de oxigenación es capaz de alterar la longevidad de los hemáticos, cualquiera que sea el sentido en que éste se realice, es decir se cambie de un medio más oxigenado a otro menos oxigenado o viceversa. Tratándose de la disminución de la masa sanguínea de los nativos de la altura, que son traídos al nivel del mar, hemos podido llegar a la conclusión de que ella se debe exclusivamente a una disminución de la producción de glóbulos rojos en la médula ósea, y que la mayor destrucción que se había creído, anteriormente, jugaba papel importante en este fenómeno, no desempeña ningún rol. En relación con los casos de anemia

hemolítica, el estudio del tiempo de vida de los hemáticos nos ha permitido llegar a conclusiones diagnósticas, sobre todo en aquellos casos en que los otros signos de mayor destrucción no se hicieron presentes, por ser el proceso hemolítico de pequeña intensidad, o no hubo alteraciones de los hemáticos que caracterizaran a determinada enfermedad hemolítica. En el caso de la Verruga Peruana, estos estudios nos han llevado a la confirmación definitiva de que la anemia de esta enfermedad es de tipo hemolítico. Hemos llegado también a la evidencia de que no todos los glóbulos parasitados son destruidos, pues se ha observado que buena parte de ellos se libran del parasitismo, probablemente por acción del bazo, que tiene la capacidad de limpiar de bartonelas a gran parte de los hemáticos, sin afectarlos.

En los recién nacidos, hemos llegado a la conclusión de que el tiempo de vida de los hemáticos es más corto que en los sujetos adultos. Que esta alteración persiste durante los ocho días por lo menos. Se ha demostrado, también, que los recién nacidos de la altura, tienen el mismo grado de alteración en la longevidad de los hemáticos, lo cual es una prueba adicional de que la hipoxemia, añadida, en los recién nacidos de la altura no modifica el tiempo de vida de los hemáticos. Estos resultados, tanto al nivel del mar como en la altura, nos han permitido deducir, además, que la ictericia del recién nacido se debe, en parte, a una mayor destrucción de los hemáticos.

Ahora bien, tratándose de los auquénidos, hemos establecido que el "tiempo medio biológico de vida" de los hemáticos es mucho menor que los del hombre. Es evidente también, que la clución del cromo en los hemáticos de estos animales es mayor que en el hombre y en otros mamíferos, lo cual determina que las curvas de supervivencia de los hemáticos presentan una marcada forma parabólica.

En cuanto a los perros, los estudios presentes confirman hallazgos anteriores que han llevado a concluir que el tiempo de vida de

los hemáticos del perro es similar a los del hombre. Tratándose de los animales con bartoncloisis, se ha visto que la longevidad de los glóbulos rojos está acortada. Pero existe, en estos animales, la peculiaridad de que todos los hemáticos van siendo parasitados sucesivamente y luego destruidos en su totalidad. Este hecho, que diferencia de lo que pasa en el hombre, se debe probablemente a que en el perro con bartoncloisis no existe el bazo, órgano que, aparentemente, se encarga de liberar de la bartoncla a gran parte de los hemáticos del paciente, sin afectar la integridad de los glóbulos rojos.

REFERENCIAS

- 1.—ASHBY, D. J. *Exper. Med.* 29: 267, 1919
- 2.—MERINO, C. *Blood* 5: 1, 1950.
- 3.—REYNAFARJE, C., LOZANO, R. y VALDIVIESO, J. *Blood* 14: 433, 1959.
- 4.—DRABKIN, D. L. *J. Biol. Chem.* 164: 103, 1946.
- 5.—REYNAFARJE, C. BERLIN, N. I. and LAURENCE, J. H. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 101: 102, 1954.
- 6.—GRAY, S. J. *J. Clin. Invest.* 29: 1604, 1950.
- 7.—SHENIN, D. and RITTEMBERG, D. J. *Biol. Chem.* 166: 627, 1946.
- 8.—REYNAFARJE, C. y RAMOS, J. *por publicarse.*
- 9.—LONDON I. M. West, R. SHENIN, D. and RITTEMBERG, D. J. *Biol. Chem.* 184: 351, 1950.
- 10.—MOLLISON, P. L. *Blood Transfusión in clinical Medicine Blakfield Scientific Publication Oxford, 1951.*
- 11.—MOLLISON P. L. *British Medical Bulletin* 15: 51, 1959.
- 12.—BRECHER, G. *Am. Jour. Clin. Path.* 19: 895, 1949.
- 13.—COOMBS, R. R., MOURST, A. E. and RACE, R. R. *LANCET* 250: 264, 1946.
- 14.—HAM T. H. *Arch. Int. Med.* 64: 1271, 1939.
- 15.—ASTE, H. *Informe personal.*
- 16.—REYNAFARJE, C. RAMOS, J. *An. Fac. Med.* 42: 9, 1959.
- 17.—REYNAFARJE, C. RAMOS, J. *An. Fac. Med.* 43: 501, 1960.
- 18.—GUZMÁN BARRÓN, A. Ed. San Martí y Cia. Lima, Maz, 1926.
- 19.—DELGADO FEBRES, E. *Trabajo inédito.*
- 20.—HUERTADO, H. PONS, J. y MERINO, C. *An. Fac. Med.* 21:25, 1938.
- 21.—WEISS, P. *Tesis Doctoral.* Fac. Med. Lima, 1927.
- 22.—AYDANA, L. *La Crónica Médica Lima,* 46:235, 1929.
- 23.—NAUCK, R. *An. Fac. Med. Lima,* 40:857, 1957.
- 24.—REYNAFARJE, C. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 100:256, 1958.
- 25.—SCHMID, R. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 35:755, 1959.
- 26.—HOLLINGSWORTH, J. J. *Lab. & Clin. Med.* 45:469, 1955.
- 27.—WINTROBE, M. M. *Clinical Hematology* Lea Febtger, 1956.
- 28.—PICÓN, E. *Tesis Facultad de Medicina,* Lima, 1949.
- 29.—CROSBY, W. *Blood* 14:399, 1959.
- 30.—HSIA, D. Y., GOLDBLOOM, R. B. and GELLIS S. *Pediatrics* 13:24, 1954.
- 31.—TABOADA. *Tesis, Facultad de Medicina.*
- 32.—WHATE, J. C. and BEAVER, G. H. *British Medical Bulletin* 15:33, 1959.
- 33.—COPAIRA, M. A. *An. Fac. Med.* 30:515, 1949.
- 34.—BERLIN, N. I., WALDMAN, T. A. and WEISSMAN, S. M. *Physiological Reviews* 39:577, 1959.