

## Determinación de la destrucción globular

Por LARS GARBY

(Investigador asociado en Hematología  
Pediátrica de la Universidad de Uppsala)

Los precedentes expositores han discutido varios procesos y estados patológicos del organismo humano que pueden ejercer efecto deletéreo sobre los glóbulos rojos, pudiendo sufrir estas células de tal modo que su capacidad para transportar oxígeno y anhídrido carbónico se vuelva incompetente, pero sobre todo pueden ellas sufrir de tal modo que mueran y desaparezcan de la circulación antes de completar su ciclo normal de vida.

Independientemente de cuál pueda ser el mecanismo de la destrucción prematura de los glóbulos rojos, su promedio de vida quedará acortado. El efecto de ello sobre el número de células circulantes dependerá de cómo pueda adaptarse el organismo enfermo a la nueva situación. La relación que expresa las características de interés es la siguiente:

$$D = \frac{N}{T}$$

en la cual D es la tasa de destrucción, N es el número de hematíes circulantes, y T es su promedio de vida normal. Si el promedio de vida de los glóbulos se halla acortado, el número de ellos en circulación disminuirá a menos que la médula ósea pueda aumentar la producción de los mismos. En ca-

sos de anemia hemolítica crónica se ha demostrado que la producción estaba aumentada por un factor de 6-7, y en anemias de más corta duración por un factor de 2-3. Cuando la capacidad de producción máxima de la médula ha sido alcanzada, el grado de anemia constituye entonces la medida directa de la intensidad del proceso hemolítico.

En los párrafos siguientes trataré de comentar brevemente algunos métodos en uso para determinar el grado de destrucción de los hematíes.

Primero, algunas palabras sobre la mensuración de la conducta de los hematíes marcados. Hay dos modos diferentes de marcar los hematíes del propio paciente: en el primer método se marcan los hematíes durante su formación, es decir, se marca un grupo de hematíes de edad uniforme con ayuda, por ejemplo, de hierro radioactivo, ilustrándose un ejemplo del uso de este método con un caso de anemia refractaria crónica publicado por Garby, Sjölin y Vahlquist, cuyo paciente tenía una anemia hipocrómica refractaria crónica con una curva de cromio-supervivencia normal, indicando que la mayoría de los glóbulos rojos circulantes tenían un promedio de vida normal. Puesto que había una anemia con cerca de 7 gr. % de hemoglobina pe-

riférica, la tasa de producción de células normales estaba reducida a cerca de la mitad de su valor normal. Sin embargo, los hechos de que la médula ósea estaba hiperplásica y la tasa de desaparición del hierro del plasma estaba grandemente aumentada indicaban que la producción de hemoglobina era normal o elevada. La incorporación de hierro a los hematíes circulantes era lenta y alcanzaba un "plateau" a un nivel muy por debajo del normal. Estos hechos se interpretaron más bien como exponentes de la producción de hematíes con supervivencia muy corta debido probablemente a cierto defecto intrínseco.

Segundo, que el método usado más frecuentemente para identificar la suerte de los hematíes marcados comprende el proceso de marcar los hematíes periféricos, es decir, que la población celular circulante resulta marcada uniformemente con respecto a la edad de dichas células. El promedio de vida se obtiene trazando una tangente hasta la curva de desaparición en el minuto cero. Esta tangente corta el eje del tiempo en el centro del promedio de vida celular. En la práctica se marcan los hematíes con cromo radioactivo o con di-iso-propil-fluoro-fosfonato (DFP), que es marcado en el átomo fósforo. En el caso del método del cromo hay una complicación en que el cromo desaparece de la circulación no solo a causa de la muerte de los glóbulos rojos sino también debido a la elución del cromo de los glóbulos impregnados. La gráfica de desaparición del cromo en un sujeto normal es por lo tanto una curva y no una línea recta. Como medida de la desaparición del cromo, es decir, del grado de hemólisis se da usualmente el tiempo tomado para alcanzar la mitad del valor inicial.

En los sujetos normales este tiempo se halla entre los 80 y los 190 días.

Esto indica que la destrucción de los hematíes debe ser casi doblada para que pueda ser identificada por el método del cromo. Es necesario un período de observación de cerca de 4 semanas a fin de lograr esta precisión.

El di-iso-propil-fluoro-fosfonato (DFP) es un compuesto de fósforo orgánico que se combina irreversiblemente con ciertas proteínas del hematíe. No es elucionado *in vivo*, y da líneas rectas en sujetos normales con un promedio

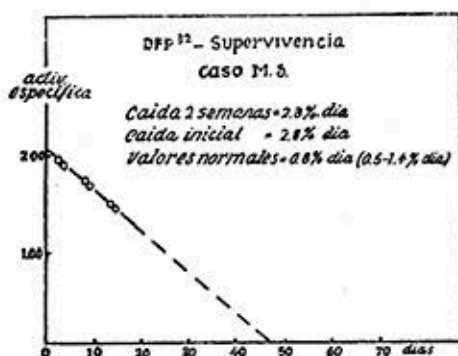


FIG. 4.—Supervivencia de los hematíes medida con el DFP<sup>32</sup> en un caso de pancitopenia. Promedio de vida celular de aproximadamente 47 días.

de vida de 120 días. En nuestro laboratorio este método ha sido usado con la misma precisión que el método del cromo con solo aproximadamente 2 semanas de observación. Un ejemplo es mostrado en la fig. 4. Este paciente había tenido una pancitopenia durante unos 6 meses, mostrando la curva de desaparición una tasa relativa de destrucción de cerca de 3 veces la normal. El hecho de que había anemia con una lectura de hematocrito de 20 implica que la tasa absoluta de destrucción era solo de aproximadamente 1½ veces la normal, y que la capacidad de la médula para producir hematíes estaba disminuida.

Es un hecho perfectamente establecido que la parte heme de la molécula de hemoglobina no es reutilizada para una nueva síntesis de hemoglobina sino que es excretada en forma de urobilina y urobilinógeno, y quizás también en forma de di-pirroles. Puede esperarse por tanto que la tasa de excreción de tales productos pudiera ser usada como índice de destrucción celular. Sin embargo, las determinaciones de la excreción de urobilinógeno en sujetos normales da generalmente valores que son más bajos que los esperados, y hay varias fuentes distintas de error complicando la interpretación. La excreción debería relacionarse preferiblemente con la masa total de hemoglobina. Valores muy por encima del límite superior de, por ejemplo, 35 miligramos por 100 gr. de hemoglobina circulante pueden ser tomados como buena evidencia de destrucción celular aumentada.

Otro producto catabólico del heme ha recibido también atención durante los últimos años. Parece que el hombre normal excreta pequeñas cantidades de monóxido de carbono a través de los pulmones, y que este compuesto se forma cuando se rompe uno de los eslabones meteno del heme. Si la tasa de excreción de monóxido de carbono está aumentada, la concentración alveolar del mismo debe elevarse, como efectivamente se ha demostrado una buena correlación entre la concentración de monóxido de carbono alveolar y el grado de hemólisis medido por el método del cromo. Si esta mensuración puede ser elaborada sobre una base fisiológica correcta, ella tendrá ventajas significativas sobre los métodos que requieren glóbulos marcados, puesto que puede ser repetida y solo requiere un tiempo de observación de un par de horas.

Se ha demostrado que bajo condiciones normales solo una pequeña cantidad de hematíes que mueren intravascularmente. En algunas alteraciones hemolíticas hay razones para creer que el número de hematíes que mueren intravascularmente es mucho mayor. Cuando la hemoglobina libre entra en la circulación forma un complejo con ciertas proteínas que existen normalmente en el plasma llamadas haptoglobinas. El complejo hemoglobina-haptoglobina es liberado rápidamente del plasma, presumiblemente por el sistema reticulo-endotelial del hígado, bazo y médula ósea.

La concentración de haptoglobinas en el plasma es tanto menor mientras mayor sea la tasa de destrucción intravascular. Cuando la media aparente de la vida promedio de los hematíes es menor de 17 días usando el método del Cr51, la concentración de haptoglobina es virtualmente nula. La gran variación en los niveles de haptoglobina de los sujetos normales, que se halla entre unos 30 y 180 mgr. %, limita la utilidad del método.

Una indicación del grado de hemólisis puede ser también obtenida mediante las mensuraciones de la producción de hematíes si el sujeto se halla en fase estable, es decir que las lecturas del hematocrito sean razonablemente constantes. El número de reticulocitos circulantes ha sido usado también con este objeto. Dado que el promedio de vida de los reticulocitos circulantes sea constante, el número de ellos circulante deberá ser una medida de la tasa de producción de hematíes. Poco se sabe sobre el promedio de vida de los reticulocitos circulantes en condiciones patológicas. Además, el error en los conteos de reticulocitos es generalmente bastante grande, de modo que en la práctica

se requerirán cifras de reticulocitos de por lo menos 3-4 veces el valor medio normal para poder establecer con certeza que la tasa de producción esté aumentada. Se ayudará considerablemente el resultado correcto realizando conteos repetidos por distintos técnicos que

ignoren las cifras dadas por los otros previamente. Además deberán ser informados dichos conteos de reticulocitos preferiblemente en números absolutos y no en relación con el número de hematies circulantes, puesto que los números relativos pueden conducir a error en casos de anemia.