

Agregación de Células Rojas bajo Microgravedad

CARLOS BREGNI

*Cátedra de Química Analítica y Estabilidad de Medicamentos,
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires,
Junín 956, 1113 Buenos Aires, Argentina*

El presente comentario surge con el propósito de evaluar recientes avances en el campo de la hemorreología logrados con las primeras experiencias efectuadas a gravedad cero, al ser realizadas a bordo de una nave espacial enviada por la NASA y en la cual participó un equipo de investigadores australianos encabezado por el Prof. L. Dintenfass, del Departamento de Hemorreología y Medicina de la Universidad de Sydney.

Es interesante destacar que estas experiencias serán repetidas y ampliadas en el transbordador espacial que piensa lanzarse al espacio el próximo año, conjuntamente con los estudios destinados a obtener cristales "cuasi-perfectos" para su utilización en nuevas generaciones de microprocesadores ultraveloces. La ingravidez permitirá procesar materiales y obtener fármacos en el espacio, donde la separación de sustancias resulta mucho más fácil que en la Tierra, lográndose rendimientos quinientas veces mayores y quintuplicando su pureza^{1, 2}.

Uno de los aspectos más interesantes de la hemorreología es la agregación de los glóbulos rojos. Los mismos pueden formar agregados lineales o "rouleaux", en los cuales las células se unen unas a otras, pudiendo llegar a formarse grandes asociaciones tridimensionales, las cuales son responsa-

bles de la mayor viscosidad estructural de la sangre. Los rouleaux pueden formarse y romperse con gran facilidad, dado que velocidades de corte del orden de 10 seg^{-1} resultan adecuadas para dicha ruptura en un campo homogéneo de cizallamiento. Si el flujo sanguíneo es a través de vasos de forma circular, en los cuales el gradiente de velocidad varía desde cero en la pared del vaso hasta un máximo en el centro del mismo, velocidades de corte nominales mayores de 100 seg^{-1} serán necesarias para una desagregación efectiva y los rouleaux no serán una estructura dominante.

De acuerdo con la hipótesis de Blombäck y Copley, las tensiones de corte altas contra las paredes de los vasos sanguíneos pueden conformar cambios en las moléculas de fibrinógeno, en particular en ciertos sitios de la circulación. Tanto en la homeostasis de fibrinación endotelial que constituye la formación de los depósitos de fibrina, así como en el seno de las células endoteliales y principalmente en la porción inmóvil de la zona plasmática de toda vesícula u órgano sanguíneo, ocurre el proceso de fibrinólisis continua. Cambios conformacionales pueden inducir a procesos de polimerización del fibrinógeno con una acción semejante a la de la trombina en el proceso enzimático del mismo.

A partir de 1971 nace un nuevo concepto de trombogénesis basado en estudios reológicos, debido a la coagulación del plasma por la formación de fibrina con la subsiguiente gelación y "cross-linking".

A tiempo cero, cuando el flujo se halla detenido, todas las células se encuentran separadas en el medio, y no se observa agregación entre las mismas. En dos o tres minutos los hematíes se agregan formando "rouleaux" como una larga pila de monedas; éste puede a su vez asociarse lateralmente a otros y conducir a complejas formaciones tridimensionales. Cambios similares ocurren en la sangre durante la medida de los valores de sedimentación, y si la tendencia de agregación es manifiesta, entonces el valor de sedimentación también es elevado.

Los conceptos anteriormente señalados, que sirven de introducción al tema de referencia, son válidos bajo la acción de la gravedad. Pero cabe preguntarse qué fenómenos ocurrirán en la circulación sanguínea cuando el hombre se encuentra a bordo de un vehículo espacial, a varios miles de kilómetros de la superficie terrestre.

En primer lugar debemos considerar que los estudios bajo gravedad cero, donde no existe la sedimentación globular espontánea, necesitarán de una nueva información sobre la cinética y la morfología de los agregados eritrocitarios. El proyecto de Dintenfass llevado a cabo en el "Discovery" STS 51-C, sometido a consideración de la NASA a comienzos de 1977, se aprobó en agosto del mismo año bajo el código "ARC". Este proyecto demandó el desarrollo de instrumentos y metodologías absolutamente originales, que cumplieran con requisitos exigidos por la NASA. En principio el equipo básico consiste en un reómetro capilar de platos paralelos con un "gap" de 12,5 micrones. La sangre fluye a través del sistema por la acción de jeringas que contie-

nen un material magnético, el cual se acciona mediante un campo exterior. Se utilizan dos cámaras para macro y microfotografías. Mediante microcomputadoras se controlan el tiempo, la temperatura, la presión, etc., utilizando programas altamente seleccionados.

Para cada muestra de sangre sometida a distintas velocidades de corte y estasis, se obtienen unas 400 fotografías. La temperatura se mantiene constante a 25 °C, realizándose ensayos triplicados para cada muestra.

Idénticos foto-reómetros-capilares se instalaron a bordo de la nave espacial "Discovery" y en los laboratorios de la NASA. Las experiencias se programaron para realizarse conjuntamente, ajustando los hematocritos a 0,30 utilizando plasma natural, a 25 °C, y EDTA como anticoagulante. Los donantes eran sujetos sanos y pacientes con infarto de miocardio, diabéticos insulino-dependientes, hiperlipidémicos, hipertensos y con cáncer de colon, provenientes de Sydney (Australia) y New York (EE.UU.).

Los equipos fueron activados el 24 de enero de 1985, a las dos horas del lanzamiento, por el astronauta Ellison Onizuka.

La NASA suministró al equipo de hemorreología en el Centro Espacial Kennedy las siguientes comodidades: un laboratorio de ingeniería, dos salas para toma de muestras de sangre, un laboratorio de procesamiento de la misma, un salón de emergencia y otro adicional, todos en condiciones asépticas. La sangre de los distintos pacientes fue testada previamente (hematocrito, eritrosedimentación, fibrinógeno), acompañada de su historia clínica, y obtenida entre las 8 y las 9 AM.

Los resultados de la experiencia espacial fueron calificados por Dintenfass como realmente inesperados³. Desde el punto de vista morfológico, los agregados celulares rojos mostraron aspectos normales. Las

mismas muestras de sangre en la Tierra presentan importantes coágulos de eritrocitos aglutinados y alta viscosidad, opuestamente a lo que ocurre en el espacio.

Cabe destacar que ambas muestras fueron tratadas en idénticas condiciones de temperatura, tiempo experimental y almacenadas en similares recipientes de vidrio hermético. Asumiendo entonces que no existen factores desconocidos que puedan influenciar en los resultados, los mismos se resumen de la siguiente manera^{4, 5}:

- a. La forma de los eritrocitos es absolutamente normal bajo gravedad cero;
- b. Los eritrocitos forman agregados bajo gravedad cero;
- c. La sangre de distintas patologías muestra *in vitro* rouleaux normales bajo gravedad cero, sin observarse formaciones de grandes aglomerados o coágulos;
- d. La sangre normal puede mostrar ligeros aglomerados esporádicos bajo gravedad cero, lo cual es común bajo la gravedad terrestre.

Los resultados señalados requieren de futuras confirmaciones, pero es evidente que sus implicancias son enormes. En primer lugar, bajo gravedad cero se encuentra afectada la interacción célula a célula, y posiblemente la microestructura de la membrana eritrocitaria. Esto se refuerza por la observación casual del comportamiento de las plaquetas⁶. Las mismas en gravedad ce-

ro, son capaces de formar un gran número de agregados en forma de "masas" o aglomerados sumamente laxos. Se observó que algunos glóbulos rojos y pequeñas burbujas de aire eran capaces de atravesar las masas plaquetarias. Las plaquetas individualmente mantienen su forma ovoide y no se observan pseudopodios.

En base a lo anteriormente expuesto y teniendo la precaución de señalar que hasta el presente se trata de experiencias realizadas *in vitro*, cabe preguntarse entonces, si los procesos tromboembólicos y otros desórdenes circulatorios ocurrirán también en el espacio o si sólo se producen bajo la acción gravitatoria.

En las enfermedades angiológicas existe un marcado empeoramiento de las propiedades reológicas de la sangre, tales como la viscosidad, menor deformación eritrocitaria y mayor aglutinación de los mismos. Si bien no sabemos aún si estas alteraciones son la causa o el efecto de la enfermedad de base^{7, 8} al estar modificados significativamente dichos parámetros hemorreológicos, ¿subsistirá dicha patología? ¿Cuál será la actividad terapéutica de los fármacos destinados a mejorar la actividad microcirculatoria al ser utilizados en condiciones de microgravedad?

Como vemos, se inicia un área de investigación y desarrollo farmacoterapéutico de alcances insospechados, que redundará en grandes progresos en el campo de la hemorreología futura.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dintenfass, L., P. Osman, B. Maguire y H. Jedrzejczyk (1986) *Adv. Space Res.* 6: 81-4
2. Terragno, R. (1986) en "La Argentina del Siglo XXI" (Editorial Sudamericana-Planeta S.A.), Prensa Médica Arg. S.R.L., Bs. As., págs. 12-76
3. Dintenfass, L., P. Osman y A. Willard (1985) *Trans. Institution of Engineers*, Australia, GE9, 1: 20-5

4. Dintenfass, L. (1985) *The Lancet* 1: 747-8
5. Dintenfass, L., P. Osman y R. Jedrzejczyk (1985) *Clinical Hemorheology* 5: 917-36
6. Bregni, C. y N. Iribarren (1981) *Enfoques Terapéuticos* 2: 23-30
7. Dintenfass, L., F. Liao, D. Francis y A. Willard (1984) *Clinical Hemorheology* 4: 223-36
8. Ehrly, A.M. (1981) *Dtsch. Med. Wschr.* 106: 35-8