

LONGEVIDAD DE LOS HEMATÍES EN LA ANEMIA DE LA ENFERMEDAD DE CARRIÓN (*)

CÉSAR REYNAFARJE Y JOSÉ RAMOS (**)

La anemia de la enfermedad de Carrión se debe a una mayor destrucción de los hematíes, según ha sido señalado en anteriores investigaciones (1, 2, 3, 4, 5, 6). En todas ellas, sin embargo, se ha recurrido para demostrarla al estudio de los productos de desintegración de la hemoglobina, o a la observación histológica de la eritrofagocitosis. Pero no se ha realizado un estudio directo sobre el glóbulo rojo, en cuanto se refiere a su permanencia en el torrente circulatorio; ni se ha hecho una estimación cuantitativa de su remoción por los órganos del sistema retículoendotelial.

Por otro lado, el uso de la transfusión sanguínea, como medio terapéutico en la enfermedad de Carrión, ha sido motivo de controversia, por cuanto se ignoraba la suerte que corrían los hematíes del donante en un ambiente altamente parasitado (3, 7).

Finalmente, nos ha inquietado algunos problemas del tipo inmunitario, en relación al comportamiento de los hematíes en los enfermos brotados. En ellos, si bien el germen está presente en algunos tejidos, no produce anemia, ni se le ve en los glóbulos rojos. Era interesante, pues, observar la conducta de estos hematíes cuando eran transfundidos a carriónicos en fase de parasitismo globular.

Mediante el uso del cromo radioactivo, que permite marcar los hematíes, y luego seguirlos en el torrente circulatorio hasta su remoción, es posible abordar estos problemas, a los cuales nos hemos abocado, y cuyos resultados los presentamos en este informe.

** De la Cátedra de Fisiopatología e Instituto de Biología Andina.

* Un informe preliminar de este trabajo fue presentado al I Congreso Regional del Centro, 1957.

Material y métodos

El presente estudio se ha realizado en 10 enfermos verrucosos, en fase anémica, y con distinto grado de parasitismo globular (del 20 al 100 por ciento). Los experimentos fueron realizados en la siguiente forma:

- 1.—En tres enfermos se estudió la longevidad de los glóbulos rojos del propio paciente, para lo cual se marcó los hematíes en pleno torrente circulatorio, por medio de la inyección intravenosa de 200 microcuríes de Cromo-51, en forma de cromato de sodio. Estos glóbulos, así marcados, fueron observados durante varias semanas.
- 2.—En otros cinco carriónicos, se investigó la supervivencia de glóbulos rojos normales. Para ello se extrajo hematíes (20 cc.) de personas sanas, y luego de incubarlos con 100 microcuríes de cromo radioactivo (Cr-51), fueron transfundidos a dichos pacientes en fase anémica, y observados también por varias semanas.
- 3.—Glóbulos rojos provenientes de un enfermo en fase de brote, después de lavarlos con suero fisiológico, fueron marcados mediante la incubación con cromo-51, y luego de inyectarlos a un carriónico con el ciento por ciento de parasitismo globular, se observó el tiempo que sobrevivieron en el torrente circulatorio de este paciente parasitado.
- 4.—Finalmente, se estudió el tiempo de vida de los glóbulos rojos de un carriónico que acababa de terminar su parasitismo globular. Estos glóbulos, después de marcarlos con cromo-51, fueron inyectados a otro paciente verrucoso, cuyos hematíes estaban totalmente parasitados, y allí se observó el ritmo de la destrucción de aquellos hematíes transfundidos.

Siguiendo las técnicas usuales (8, 9, 10), se extrajo en todos los pacientes muestras de sangre a los 15 minutos de realizada la inyección, luego a las 24 horas, y más tarde, cada 7 días. En estas muestras se midió la radioactividad existente, en un contador de centelleo.

En los casos en que se inyectó el cromo intravenosamente, la determinación de la radioactividad se hizo en glóbulos rojos, previa separación del plasma, para evitar la interferencia por el cromo que pudiera haber quedado en el plasma. Con la ayuda del hematocrito se hizo las correcciones relacionadas con el cambio de masa globular de los pacientes. En los otros casos, la determinación de la radioactividad fue realizada en sangre total y empleando un volumen constante. Con esta precaución y sobre la base de observaciones realizadas anteriormente (11), de que los cambios del volumen de la masa globular, a lo largo de la fase anémica de la verruga, son compensados por cambios del plasma, iguales pero en sentido inverso, de tal manera que el volumen sanguíneo total no se modifica apreciablemente, asumimos que los factores de dilución debidos a dichos cambios son nulos o insignificantes.

En cada enfermo estudiado se realizó también la determinación del porcentaje de hematíes parasitados, en forma seriada, desde el momento de iniciarse la investigación, hasta que los parásitos desaparecían de los glóbulos rojos. Se realizó, asimismo, determinación de la hemoglobina, usando el colorímetro de Evelyn, y el hematocrito por el método de Wintrobe.

Todos los pacientes recibieron medicación antibiótica. Esta se instaló, sin embargo, 12 a 24 horas después de iniciados los experimentos.

Resultados

En el cuadro N° 1, presentamos los resultados correspondientes al grupo en el cual se estudió la longevidad de los glóbulos rojos del propio enfermo verrucoso, lo que está representado en forma de curvas, que relacionan el porcentaje de hematíes marcados con el tiempo en días. Dichas curvas son comparadas con la zona de variación normal, obtenida mediante el estudio del tiempo de supervivencia de los hematíes de 10 sujetos normales. Como puede observarse, en los 3 casos hay una rápida caída de la curva, indicando que durante los primeros días hay una gran destrucción de hematíes. Pero en los días posteriores la curva tiende a seguir los lineamientos de la zona de variación normal, lo cual significa que parte de los hematíes se han librado de dicha mayor destrucción. Es de particular interés mencionar, que aún en los casos en que el parasitismo fue del ciento por ciento, como sucedió en el N° 2, hubo una proporción de ellos que no fueron destruidos aceleradamente.

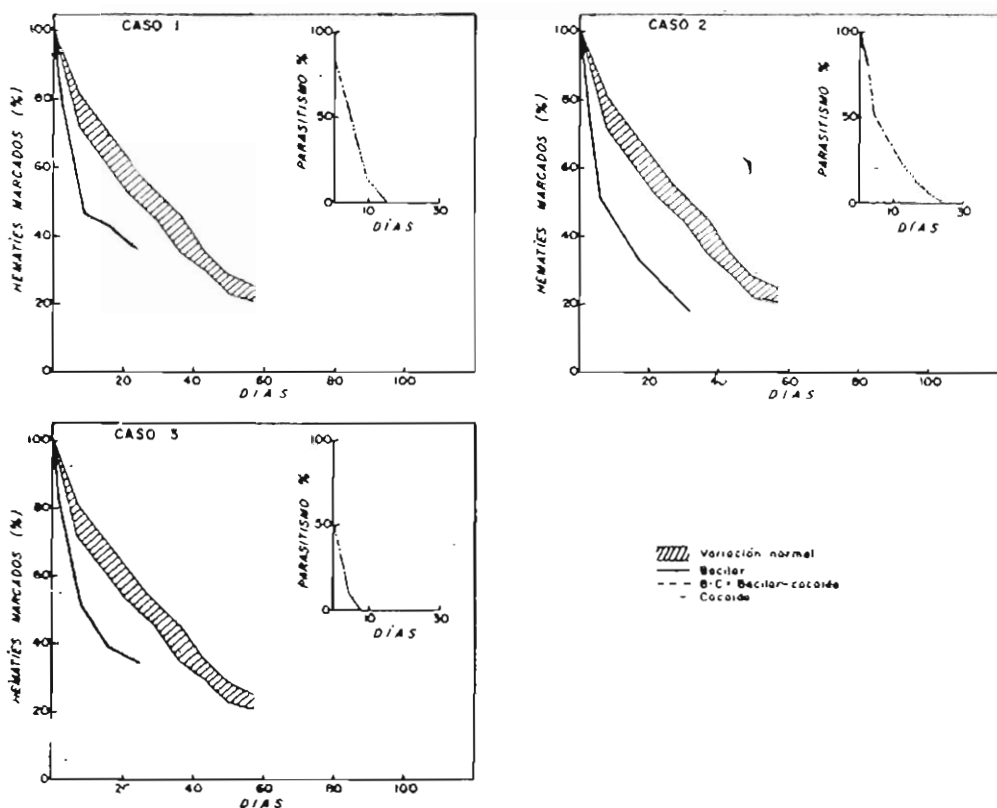


Fig. N° 1.— Longevidad de los hematíes del propio enfermo verrucoso, en fase anémica y con intenso grado de parasitismo globular.

Nota.— En la presente figura y en las siguientes, la línea continua, en cada sistema de coordenadas grande, representa el comportamiento de los hematíes marcados con cromo radioactivo en relación con el tiempo, y se lo compara con la zona de variación normal obtenida en 10 sujetos sanos (zona rayada). En el sistema de coordenadas pequeño, colocado en el ángulo superior derecho, se representa las variaciones del parasitismo globular en relación con el tiempo.

La leyenda de los diferentes tipos de línea corresponde al cuadro pequeño, o sea el que se refiere al parasitismo globular.

En el cuadro N° 2, presentamos los datos concernientes al comportamiento de hematíes provenientes de sujetos normales cuando son transfundidos a pacientes carriónicos en fase de parasitismo globular. Como puede verse, las curvas de supervivencia de los hematíes caen rápidamente durante los primeros días, aunque en menor grado que en los del grupo anterior. Pero más tarde, la curva cambia en su comportamiento, y sigue la correspondiente a la obtenida en el estudio realizado en 10 sujetos sanos. Ello indica que los hematíes del donante normal son prontamente destruidos, en cierta proporción, probablemente

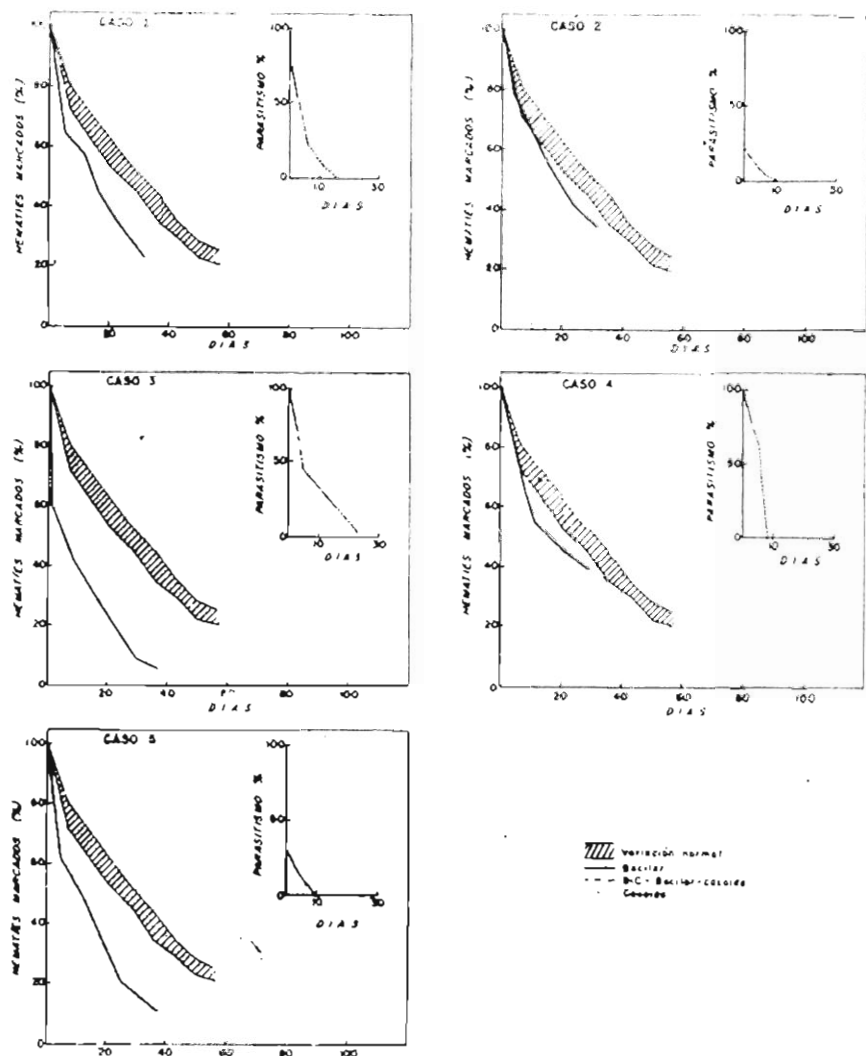


Fig. N° 2.— Longevidad de los hematios provenientes de sujetos normales al ser transfundidos a carriónicos en fase anémica y con diferente grado de parasitismoglobular. (Ver nota de la Fig. N° 1 sobre leyendo).

te porque son parasitados; pero gran parte de ellos tienen una supervivencia normal, en proporción que varía según el grado de parasitismo del receptor, y el tiempo que este parasitismo dura en los hematios. Así vemos que en el caso N° 2, en el cual el parasitismo al tiempo de realizarse la investigación era de menos del 20%, exclusivamente coicoide, y con una duración de cerca de 10 días, la curva de supervi-

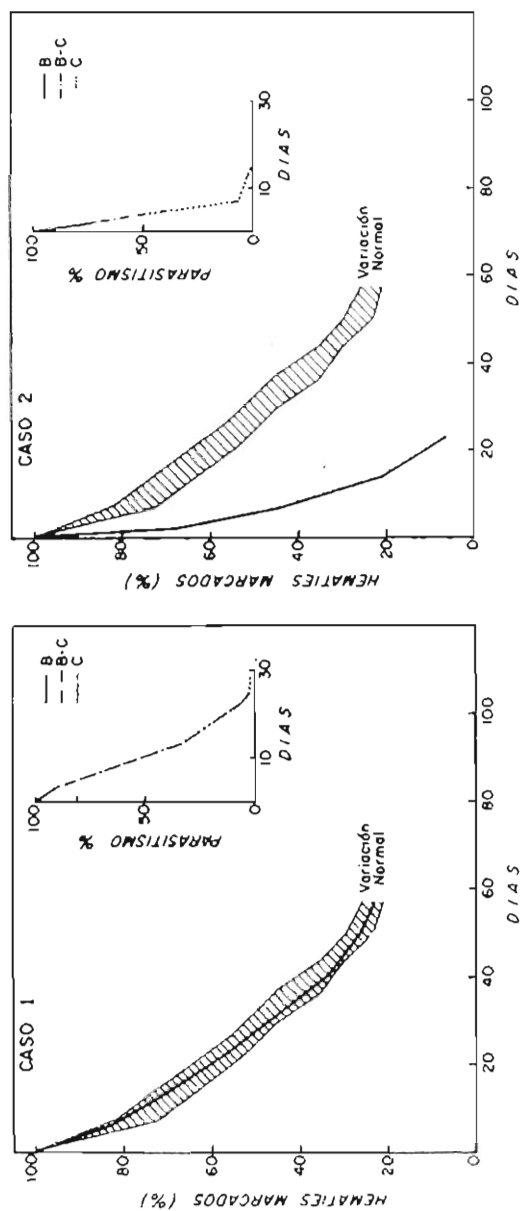


Fig. N° 3.— Caso 1.— Longevidad de los hematios de un carriónico brotado transfundidos a otro en fase anémica y el ciento por ciento de parasitismo globular inicial.

Caso 2.— Longevidad de los hematios de un carriónico, en quien finalizaba la fase de parasitismo globular, transfundidos a otro con el ciento por ciento de parasitismo inicial.

vencia se aparta ligeramente de la zona de variación normal, o sea que la mayor parte de los glóbulos rojos sobrevivieron normalmente. En los casos restantes, en los que el grado de parasitismo del receptor fue mayor, quedaron, sin embargo, una proporción elevada de hematíes que seguían un ritmo de destrucción normal, a juzgar por el comportamiento de la segunda parte de la curva, aún en los casos en que el receptor tenía un parasitismo del 100 por ciento (Caso N° 4). Aunque es difícil hacer una estimación de la cantidad de hematíes que permanecieron sin destruirse, se puede deducir que no fue inferior al 50 o 60 por ciento en la mayoría de los casos.

En la figura N° 3, presentamos, en el lado izquierdo, los resultados que se han obtenido al inyectar glóbulos rojos provenientes de un paciente brotado a un carriónico que tenía el 100 por ciento de los hematíes parasitados, a predominio bacilar. En este caso la curva de supervivencia de los glóbulos cayó dentro de la zona de variación normal, es decir, que no hubo un incremento en la destrucción de ellos, presumiblemente, porque no fueron parasitados, a pesar de que el parasitismo en el paciente receptor duró cerca de 30 días. De confirmarse este hecho en estudios posteriores, se podría concluir que este fenómeno se debe a un proceso de resistencia o inmunidad, adquirida por los hematíes del paciente brotado.

En el lado derecho de la figura N° 3, presentamos los resultados obtenidos al inyectar hematíes de un paciente que acababa de salir de la fase del parasitismo globular, en un paciente que tenía el 100 por ciento de parasitismo. En este caso la curva de supervivencia cayó rápidamente, indicando que los glóbulos fueron probablemente parasitados y destruidos. Si asumimos que el hematíe es capaz de adquirir resistencia o inmunidad en la fase de brote, la presente observación indicaría que en la etapa anémica de la enfermedad, el hematíe todavía no es capaz de adquirirla, o que quizás el tratamiento con antibióticos impidió que la tal inmunidad se produjera.

Finalmente, en la tabla A, presentamos las cifras correspondientes a lo que se denomina "tiempo de vida medio biológico", o sea el número de días que fueron necesarios para que la radioactividad proveniente de los hematíes, se redujera a la mitad, ya que se trataba de una mezcla de glóbulos de distintas edades. Este tiempo medio de vida, no indica la destrucción del 50 por ciento de los glóbulos inyectados en el número de días que se produce dicha reducción, pues hay una porción del cromo radioactivo que se escapa del glóbulo rojo; esta fuga es, felizmente, constante; se ha calculado que corresponde al 1 por

TIEMPO MEDIO BIOLÓGICO DE VIDA DE HEMATIES MARCADOS CON CROMO-51, HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO Y PARASITOSIS GLOBULAR INICIAL, EN CARRIONICOS EN FASE ANEMICA 16

Caso	Tiempo Medio Biológico (días) (')	Hemoglobina (grs. %)	Hematocrito (%)	Parasitismo Globular (%)
Hematies del propio enfermo parasitado (")				
J.A.	8	5.6	19.8	80
J.R.	6	4.0	17.0	100
A.P.	9	5.5	20.0	18
Hematies de sujetos normales en enfermos parasitados (")				
D.N.	14	5.8	21.0	80
E.F.	21	5.0	19.0	20
J.M.	4	3.5	14.0	100
P.O.	17	3.4	14.0	100
V.J.	11	11.0	30.0	20
Hematies de enfermo brotado en parasitado (")				
T.T.	27	7.1	23.0	100
Hematies de carrionico anémico no parasitado en enfermos parasitados (")				
J.R.	6	3.4	11.5	100

A N A L I S I S D E L A

('): El tiempo medio biológico de vida de hematies normales transfundidos a sujetos también normales, varió entre 27 y 32 días, en 10 determinaciones.

("): La denominación "parasitado" se refiere al parasitismo globular.

ciento de la radioactividad actual por cada día, y no afecta la interpretación de los resultados (8). Dicho tiempo medio de vida de los glóbulos rojos normales varió entre 25 a 32 días; margen de variación éste que es similar al encontrado por otros autores.

Las cifras correspondientes al tiempo medio de vida biológico de los hematíes del propio enfermo verrucoso fueron las más bajas, como era de presumir, puesto que marcábamos una gran porción de hematíes parasitados (el 100 por ciento en el caso N° 2). En el grupo que corresponde a hematíes normales inyectados a enfermos parasitados, dicho tiempo medio de vida estuvo menos acortado, probablemente, porque sólo una parte de los glóbulos transfundidos eran parasitados. En el caso de los hematíes del enfermo brotado inyectados al paciente parasitado, el tiempo medio de vida fue de 27 días, o sea que cayó dentro del margen de variación normal. En cambio estuvo también muy acortado en el caso de los hematíes del paciente que acababa de salir de la fase del parasitismo.

Debemos hacer presente, sin embargo, que el tiempo medio de biológica en la presente investigación, no es un índice exacto, salvo en el caso de los hematíes del paciente brotado, que tenían un ritmo uniforme de destrucción. En los casos restantes, la curva de supervivencia tuvo dos fases diferentes: la una, de rápida caída, correspondía al grupo de hematíes que eran destruidos con prontitud; la segunda, de una declinación menor, seguía, aproximadamente, la curva de destrucción normal. En tales condiciones, la reducción de la radioactividad al 50 por ciento no nos indicaba sino el ritmo de destrucción que imprimían los glóbulos más frágiles, probablemente los parasitados. Sin embargo, presentamos este índice solamente como una referencia del grado de destrucción, precisamente, de los glóbulos rojos afectados.

Discusión

Las investigaciones anteriores que llevaron a la conclusión de que la anemia de la enfermedad de Carrión era de tipo hemolítico, o sea por mayor destrucción de glóbulos rojos, hacía presumir que la vida de los hematíes en el torrente circulatorio estaba acortada. La evidencia de tal hecho la encontramos en los resultados de la presente investigación. En efecto, en el grupo de carriónicos en los que se investigó el tiempo de vida de los hematíes del propio enfermo, marcando estos elementos en el mismo torrente circulatorio, por inyección intravenosa del cromo-51, hemos visto que la supervivencia de ellos está enormemente acortada. En algunos de los casos, al sexto día, sólo se encuentra

al 50% de la radioactividad correspondiente a los hematíes marcados, lo cual es una prueba más de la observación ya realizada en investigaciones pasadas, de que la destrucción de los hematíes, y por consiguiente la anemia de los carriónicos, se hacía con gran rapidez. Sin embargo, debemos señalar el hecho de que no todo hematíe que es parasitado es necesariamente removido del torrente circulatorio por esta razón. Nos basamos en la observación realizada en el caso N° 3 del primer grupo de carriónicos, en el cual todos los glóbulos rojos estaban parasitados al momento de realizar la inyección del cromo-51 que había de marcarlos, y que si bien gran parte de ellos desaparecieron de la circulación, hubo una buena parte que tuvieron un comportamiento igual que el que se observa en el glóbulo normal. Ello indica que una apreciable cantidad de glóbulos rojos se desembaraza, de alguna manera, de la bartonella, quedando el hematíe libre para cumplir su ciclo de vida y su función.

En cuanto al comportamiento de los hematíes normales, y compatibles, que son inyectados a los enfermos carriónicos en plena fase de parasitismo globular, debemos recalcar que, aunque parte de ellos son removidos del torrente circulatorio, probablemente porque son parasitados, un buen porcentaje superior al 50 por ciento, en la mayoría de los casos, incluso en aquellos de gran parasitismo, se libra de la exagerada destrucción, realizando un ciclo de vida normal. Estas observaciones son definitivamente favorables al uso de las transfusiones sanguíneas en los carriónicos en fase anémica, puesto que al administrarles sangre se sabe que gran parte de ella no será removida del torrente circulatorio, sino a un ritmo normal, o sea que cumplirá su función de transportar oxígeno. Ello es de particular interés en esta enfermedad, en la cual se encuentra casi siempre cifras increíblemente bajas de hematíes y hemoglobina, y en la que, sin duda alguna, las transfusiones sanguíneas ayudan a salvar la vida de los pacientes, puesto que yugulan la anoxemia aguda, causa de graves trastornos al nivel tisular.

Aunque el rol que juegan los antibióticos en la preservación del ciclo de vida de una apreciable cantidad de glóbulos rojos no está aclarado, puesto que no era posible realizar los mismos experimentos en carriónicos sin mediación antibiótica, ya que se sabe que ellos, actuando, ya sea sobre la bartonella o sobre las infecciones secundarias, son salvadoras de la vida de muchos pacientes; creemos que cualquiera que fuera este rol, los resultados que aquí comentamos, son de utilidad en el tratamiento del paciente, ya que, por las razones arriba ano-

tadas, ahora no se concibe un paciente carrionico sin medicación antibiótica, a la que habría que añadir la transfusión sanguínea en los casos de gran anemia, seguros, ya, de que la suerte que siguen, no menos de la mitad de los hematíes que se transfunden, es la de una vida normal.

Es de especial interés el resultado obtenido al inyectar glóbulos rojos de un sujeto en fase de brote a un paciente con el ciento por ciento de hematíes parasitados. Los hematíes del brotado no sufrieron cambio en el tiempo de supervivencia, lo cual hace presumir que no fueron parasitados. Esto es particularmente notable porque este paciente tuvo una parasitosis globular que duró aproximadamente 30 días, casi exclusivamente bacilar durante los primeros días. Si esta observación se confirma en futuras investigaciones se puede llegar a la conclusión de que el hematíe puede adquirir resistencia ante el germen, o la capacidad de defenderse contra las bacterias, es decir, que puede adquirir inmunidad. Esta inmunidad ha sido sospechada por Weiss (3), sobre la base del particular proceso patogénico de esta enfermedad, en la cual, después que el parasitismo globular desaparece, el germen permanece en el organismo, y aunque no parasite más a los glóbulos rojos, es capaz de provocar la reacción histioide conocida con el nombre de brote. Si es verdad que en la literatura no existe un caso similar, en el sentido de que nadie ha encontrado que los hematíes adquieran la capacidad de defenderse contra determinado germen, existe, sin embargo, evidencia de que los glóbulos rojos son susceptibles de modificaciones por el mecanismo de acción de antígeno-anticuerpo. Un ejemplo de ello son los anticuerpos incompletos que se producen por acción inmunitaria del factor Rh. Dichos anticuerpos son capaces de englobar al hematíe y hacerlo sensible a la acción aglutinante del suero antiglobulino de Coombs (12). Se sabe, también, que algunos gérmenes pueden determinar que el estroma de los hematíes incorpore a su estructura ciertos polisacáridos que convierten al glóbulo en un elemento sensible a la acción aglutinante de sueros que contengan anticuerpos contra los gérmenes que provocaron la sensibilidad del hematíe (13).

La observación obtenida en el caso en el cual se inyectó hematíes de un carrionico que acababa de salir de la fase de parasitismo globular, a uno con la totalidad de los hematíes parasitados, y en la que se demostró que los glóbulos del donante fueron destruidos en forma acelerada, indicaría que el hematíe todavía no adquiere, en esta etapa, la resistencia o inmunidad que parecen obtener los del brotado. Esto estaría en relación con la energía específica que se ha descrito en esta

etapa de la enfermedad de Carrión (14, 15), la cual es superada solamente en la fase histioide o de brote. Quizás también la medicación antibiótica impidió, en este caso, que los hematíes adquirieran la supuesta inmunidad.

Conclusiones

- 1.—El tiempo de vida de los hematíes en la fase anémica de la enfermedad de Carrión, durante la parasitosis globular, está grandemente acortado, confirmándose, de modo directo, que dicha anemia es de tipo hemolítico. Los estudios realizados en casos en que el parasitismo fue del 100 por ciento de los hematíes, permiten deducir que no todo glóbulo rojo parasitado es prematuramente destruido.
- 2.—Glóbulos rojos procedentes de personas normales, inyectados a pacientes verrucosos, durante la parasitosis globular, son destruidos en una apreciable proporción, probablemente porque los hematíes del donante también son parasitados, pero una buena cantidad de ellos, en una proporción que es variable según el grado de parasitismo, pero que generalmente no es menor del 50 por ciento, sobrevive un tiempo normal. Este es un índice definitivamente favorable al uso de las transfusiones sanguíneas como medida terapéutica en esta enfermedad.
- 3.—Glóbulos rojos de un paciente carriónico en fase de brote, inyectados a otro con el 100 por ciento de parasitismo globular, tuvieron un tiempo de vida normal. De confirmarse este hallazgo, en estudios posteriores, se llegaría a la conclusión de que en la fase de brote los hematíes adquieren resistencia o inmunidad contra la bartonella.
- 4.—Hematíes provenientes de un paciente carriónico, que terminaba de salir de la fase de parasitismo globular, inyectados a otro que poseía 100 por ciento de parasitismo, tuvieron una longevidad muy disminuída. Si asumimos que el hematíe es capaz de adquirir inmunidad en la fase de brote, el presente hallazgo indicaría que al terminar la fase anémica no se alcanza todavía el supuesto proceso inmunitario, o que quizás el tratamiento con antibióticos impide que los hematíes adquieran tal inmunidad.

REFERENCIAS

- 1) MONGE, C.: Las Anemias Hemolíticas en la Patología Tropical. La reforma Médica. Lima: 1, Nº 2, pág. 5, 1915.
- 2) ALDANA, L.: La Bacteriología de la Enfermedad de Carrión.— Crón. Méd. Lima: 46: 381, 1929.
- 3) WEISS, P.: Contribución al estudio de la Verruga Peruana o Enfermedad de Carrión. Rev. Med. Peruana 4: 5 y 55, 1932.
- 4) HURTADO, A., PONS, J. y MERINO, C.: La anemia de la Enfermedad de Carrión. Anal. Fac. Med. 21: 2, 1938.
- 5) DELGADO FEBRES, E.: Trabajo inédito.
- 6) URTEAGA, O.: Histopatogenia de la anemia de la Verruga Peruana. Arch. Per. Pat. Clin. 11: 355, 1948.
- 7) MUÑOZ BARATA, C.: Consideraciones Generales sobre la Transfusiones Sanguínea y su aplicación en la Enfermedad de Carrión. Tesis, Fac. Med. Lima, 1943.
- 8) EBAUGH, F. O., Jr., EMERSON, C. P. and ROSS, J. F.: The use of Radioactive Chromium as an Erythrocyte Tagging Agente for the Determination of Red Cell Survival in Vivo. J. Clin. Invest. 32: 1260, 1953.
- 9) WEISTEIN, J. M. and Le Roy, G. V.: Radioactive Sodium Chromate for the Study of Survival of Red Blood Cells. J. Lab. & Clin. Med. 42: 368, 1953.
- 10) SUTHERLAND, D. A., MACCALL, M. S., GROVES, M. T. and MUIR-HEAD, E. E.: The survival of Human Erythrocytes Estimated by Means of Cells Tagged with Radiocative Chromium. J. Lab. & Clin. Med. 43: 717, 1954.
- 11) REYNAFARJE, C. y RAMOS, J.: Estudios Fisiopatológicos en la Anemia de la Enfermedad de Carrión. Rev. Med. Peruana, Lima, 29: 80, 1958.
- 12) COOMBS, R. R., MOURAT, A. E. and RACE, R. R.: A New Test for the Detection of a Weak and incomplete Rh. agglutinins. Brit. Jour. Exp. Path. 26: 255, 1945.
- 13) DACIE, J. V.: Autoimmunization with Respect to the Red Cells. Proceedings of the sixth international congress of the International Society of Hematology. Pág. 601. Grune & Straton.— New York, 1958.
- 14) WEISS, P.: Hacia una Concepción de la Verruga Peruana.— Tesis, Facultad de Medicina, Lima, 1927.
- 15) REBAGLIATI, R.: Verruga Peruana. Imp. Torres Aguirre, Lima, 1940.