

Deformabilidad eritrocitaria y anemias hemolíticas(*)

Por L. BERGA

Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos.
Universidad Politécnica de Cataluña.

E. FELIU y J. L. VIVES-CORRONS

Servicio de Hematología Biológica. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.

La deformabilidad eritrocitaria es la capacidad que tienen los glóbulos rojos de cambiar rápidamente de forma cuando se les somete a un estado tensional. Depende de tres factores: 1. Factor de forma, que viene dado por la morfología eritrocitaria y que se cuantifica por la relación superficie-volumen. 2. Viscosidad del medio interno del hematíe, que depende de la concentración corpuscular media de hemoglobina y de su estado físico-químico, y 3. Propiedades viscoelásticas de la membrana, que vienen determinadas fundamentalmente por el comportamiento de la red de actina-espectrina.

La deformabilidad eritrocitaria es esencial para la normal supervivencia de los hematíes en la microcirculación, y está permanentemente controlada por el bazo, mediante sus funciones seleccionadora y desepitadora, de tal manera que sólo los hematíes deformables pueden atravesar con rapidez la barrera que supone el filtro esplénico.

En este artículo se describen los métodos viscosimétrico y ektaciométrico que nosotros empleamos para la cuantificación de la deformabilidad y se presentan los resultados obtenidos en las anemias hemolíticas (membranopatías, hemoglobinopatías y enzimopatías). Así, se observa que en numerosas anemias hemolíticas existe una importante disminución de la deformabilidad eritrocitaria, debida a la alteración de uno o varios factores que la determinan, por lo que en estos casos los glóbulos rojos serán retenidos en el bazo y fagocitados posteriormente por los macrófagos esplénicos.

Los estudios de la deformabilidad eritrocitaria son pues muy útiles en la definición de las alteraciones eritrocitarias en cada anemia hemolítica, y constituyen por lo tanto una herramienta de gran ayuda para el diagnóstico, así como una contribución importante al mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la hemólisis.

INTRODUCCION

La deformabilidad eritrocitaria es la capacidad que posee el hematíe de cambiar rápidamente de forma cuando se le somete a un estado tensional. En condiciones estáticas, el hematíe presenta la forma de discocito bicóncavo, que es

el resultado del equilibrio entre las fuerzas externas e internas que actúan sobre él. Pero, cuando se aplican sobre el hematíe fuerzas de tipo hidrodinámico, dicho corpúsculo cambia de forma adaptándose al nuevo estado tensional.

En sus 120 días de vida, el hematíe recorre unos 300 km y tiene que pasar numerosas veces por los capilares de la microcirculación, que tienen diámetros de 3 ó 4 μm . Puesto que su diámetro es de 7,5 μm , el hematíe debe adap-

Trabajo realizado con la ayuda de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT) n.º 423-84.

tarse a estos conductos estrechos, y ello sólo es posible gracias a su gran deformabilidad, que lo hace capaz de adoptar diversas configuraciones (1,2). La deformabilidad eritrocitaria es, pues, esencial para un adecuado nivel de oxigenación de los tejidos, y es consecuencia de las características geométricas y físico-químicas que poseen los citados elementos formes.

Sin embargo, el territorio de la circulación en el que la deformabilidad eritrocitaria juega un importante papel en los mecanismos fisiopatológicos de la hemólisis en numerosas anemias hemolíticas es el bazo, ya que debido a su peculiar estructura anatómica constituye un verdadero filtro para las células sanguíneas. Así, los hematíes deben atravesar la malla reticular de los cordones y pasar entre las células endoteliales de los senos esplénicos. Hay que señalar además que el microambiente de los cordones (disminución de glucosa, pH bajo, pPO_2 baja) crea un estrés metabólico importante para los hematíes, y que éstos pueden interactuar con los macrófagos pulpaes. Por otra parte, las aberturas entre las células endoteliales de los senos por las que tienen que pasar los glóbulos rojos tienen un tamaño de 0.2 a 0.5 μm , por lo que los hematíes con un diámetro de 7,5 μm deben de ser muy deformables para poder superar la barrera del filtro que suponen los senos esplénicos.

En diversas anemias hemolíticas existe una marcada disminución de la deformabilidad eritrocitaria y los glóbulos rojos no pueden pasar entre las células endoteliales de los senos quedando retenidos en los cordones, donde se ven sometidos a un condicionamiento muy agresivo y acaban siendo fagocitados por los macrófagos esplénicos (3,4,5).

La deformabilidad eritrocitaria depende fundamentalmente de tres factores (6,7):

1. FACTOR DE LA FORMA.
2. VISCOSIDAD DEL MEDIO INTERNO.
3. PROPIEDADES VISCOELASTICAS DE LA MEMBRANA.

1. El factor de forma viene dado por la morfología eritrocitaria. Los estudios sobre la forma de los hematíes se usan desde hace muchos años como método para el diagnóstico en

numerosas hemopatías, pero tienen el inconveniente de que se realizan sobre células fijadas en extensión, cuya morfología no concuerda con la que los hematíes presentan «in vivo». Por ello, en los últimos años ha adquirido gran importancia la aplicación del microscopio electrónico de barrido (MEB) a la morfología eritrocitaria (8,9).

La cuantificación del factor de forma en la deformabilidad eritrocitaria se realiza mediante la relación superficie-volumen (S/V).

El hematíe normal tiene una forma de discocito bicóncavo con una superficie de unos 140 μm^2 y un volumen de unos 90 μm^3 , lo que da una relación superficie-volumen alta, es decir 1,56. Esta forma facilita en gran manera el que puede sufrir grandes deformaciones en la microcirculación. En sentido mecánico, puede decirse que el discocito posee un «exceso» de membrana con respecto al volumen que contiene, y ello hace que pueda sufrir grandes variaciones de forma sin aumento de su superficie (1,10).

La disminución de la relación S/V puede ser debida a una disminución de la superficie globular con el paso a formas esféricas como ocurre en las transformaciones discocito-equinocito o discocito-estomatocito, y en las alteraciones en la red de espectrina-actina de la membrana, que se presentan en la esferocitosis hereditaria. La relación S/V también puede disminuir por aumento del volumen eritrocitario, manteniéndose la superficie constante, como ocurre en las alteraciones del flujo de cationes a través de la membrana con aumento del agua intracorpúscular (didrocitosis). El valor S/V es, pues, un índice para evaluar la incidencia del factor de forma en la deformabilidad eritrocitaria. Siempre que se reduzca la relación S/V, habrá una disminución en la deformabilidad eritrocitaria.

2. Viscosidad del medio interno del hematíe. Para que el hematíe sea deformable, es además necesario que su contenido sea muy fluido, y que por lo tanto la viscosidad interna eritrocitaria sea baja. La viscosidad del medio interno del hematíe depende de la concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH) y del estado físico químico de la disolución de he-

moglobina. Cuando la CCMH presenta valores altos (p. ej.: desicocitosis) o se forman polímeros de hemoglobina (HbSS) o estructuras paracrystalinas (HbC), se produce un aumento de la viscosidad interna que se traduce en una disminución de la deformabilidad.

3. Propiedades viscoelásticas de la membrana. La membrana eritrocitaria, está constituida por una doble capa de lípidos que actúan como disolventes de las proteínas integrales que forman la capa intermedia. En la parte interna de la membrana del hematíe existen además las proteínas denominadas periféricas (actina y espectrina) que forman una red protéica que constituye el citoesqueleto del hematíe. Las características reológicas de la membrana es un reflejo de su estructura, pues presenta un comportamiento mixto de tipo sólido y líquido. El comportamiento de tipo sólido viene dado por la red de actina-espectrina que confiere a la membrana sus propiedades viscoelásticas y viscoplásticas, y regula en gran parte la forma y la deformabilidad eritrocitaria. El comportamiento líquido está determinado por las capas lipídicas que ofrecen una gran resistencia a los aumentos de superficie de la membrana. Así pues, el complejo espectrina-actina regula la deformabilidad eritrocitaria y confiere a la membrana sus propiedades viscoelásticas, mientras que la doble capa lipídica hace que las variaciones en la forma se produzcan sin aumento de su superficie (11,12).

En los últimos años los estudios de la deformabilidad eritrocitaria han tenido un gran desarrollo, debido a la aportación que suponen para el conocimiento de la estructura y función de los hematíes, y han contribuido también a una interpretación más amplia de los mecanismos fisiopatológicos de la hemólisis en las anemias hemolíticas.

En esta comunicación se presenta un resumen de los principales métodos que venimos usando para la cuantificación de la deformabilidad eritrocitaria, y se exponen las alteraciones de la deformabilidad que se encuentran en las anemias hemolíticas, discutiendo la incidencia que la disminución de la deformabilidad de los glóbulos rojos tiene en el proceso hemolítico.

MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA DEFORMABILIDAD ERITROCITARIA

A partir de los años 70 se han venido desarrollando numerosas técnicas para la medida de la deformabilidad eritrocitaria. En cada una de ellas se manipula el hematíe de manera diferente, y el tipo y variedad de tensiones aplicadas son muy diversas, por lo que los resultados obtenidos en los diferentes métodos son difíciles de comparar entre sí (1,13,14)

Las técnicas más usadas son: Viscosimetría, Ektacitometría, Filtración, Micropipeta, Centrifugación y Métodos de medida de deformaciones en flujo controlado (15,16,17,18). En el trabajo que presentamos sólo nos vamos a referir a los resultados obtenidos empleando los dos primeros métodos, ya que las otras técnicas o son menos reproducibles y exactas como ocurre en general con los métodos de filtración y centrifugación, o entran en campos ya mucho más especializados y no implantables fácilmente en los laboratorios de hematología, como son los métodos de la micropipeta y los de medida de deformaciones en flujo controlado.

1. VISCOSIMETRIA

El método viscosimétrico que nosotros usualmente empleamos es el de cizallar el plasma y la sangre a altas velocidades de deformación con un viscosímetro Ferranti-Shirley (1,19). Al cizallar la sangre a altas velocidades de deformación se produce la desagregación de los hematíes y su comportamiento reológico es de tipo newtoniano. Así, se obtienen los valores de la viscosidad del plasma (η_p), y de la viscosidad sanguínea newtoniana (η_s), con lo que se puede aplicar el siguiente modelo de tipo líquido:

$$\eta_R = (1 - TH_t)^{-2.5}$$

siendo $\eta_R = \frac{\eta_s}{\eta_p}$ = Viscosidad relativa de la sangre con respecto al plasma.

H_t = Valor del microhematocrito

T = Parámetro de Taylor =

$$= \frac{p + 0.4}{p + 1} \text{ con } p = \frac{\eta_i}{\eta_p}$$

η_i = Viscosidad interna de los glóbulos rojos.

De esta manera, con la medida de las viscosidades plasmática y sanguínea se puede deducir la VISCOSIDAD INTERNA ERITROCITARIA que es un parámetro que cuantifica la DEFORMABILIDAD ERITROCITARIA. Los valores que hemos obtenido en casos normales han sido los siguientes:

$$(n = 18) \eta_i = 1.48 \pm 0.50$$

Además, en este campo del estudio reológico a altas velocidades de deformación hemos introducido la técnica de cizallar la sangre con hematócitos superiores al 90 por ciento (1,20), con lo que se obtiene el reograma que hemos denominado CURVA DE FRAGMENTACION MECANICA DE LOS GLOBULOS ROJOS (fig. 1).

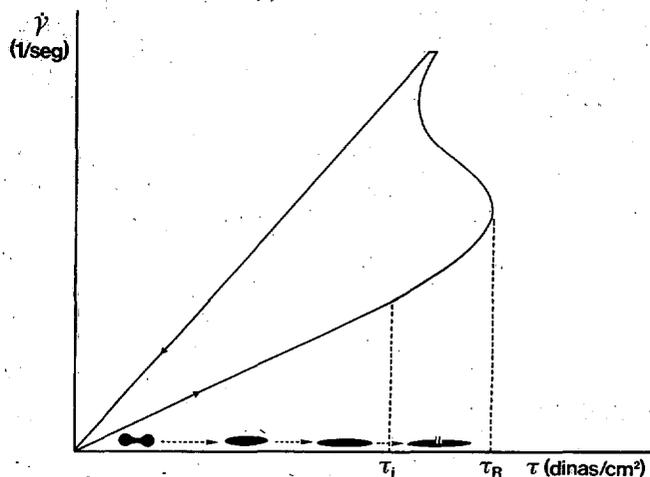


Fig. 1.—Curva de fragmentación mecánica. τ_R = Tensión de ruptura.

En ella se observa que al empezar a cizallar la sangre el comportamiento durante los primeros valores de la velocidad de deformación es de tipo newtoniano, es decir existe una relación de tipo lineal entre la velocidad de deformación, y las tensiones de cizalladura. Esto indica, que aún siendo la concentración de glóbulos rojos muy alta (hematócrito superior al 90 por ciento) la sangre sigue presentando un comportamiento fluido, lo que sólo es posible debido a

la gran deformabilidad de los hematíes, confirmando así el modelo anteriormente propuesto de comportamiento reológico de la sangre semejante a las emulsiones y la gran deformabilidad de los hematíes caracterizada por su viscosidad interna.

Al aumentar las tensiones de cizalladura aumentan linealmente los valores de γ hasta llegar a un valor de la tensión τ_i a partir del cual el comportamiento pasa a ser pseudoplástico hasta la tensión τ_R . Este tipo de comportamiento es debido a que la tensión aplicada al glóbulo rojo hace que éste se deforme y vaya adquiriendo, debido a su gran deformabilidad, una forma dinámica eliptocítica que va progresando a medida que aumenta el estado tensional. Al llegar a la tensión τ_i , la deformación empieza a ser importante por lo que se produce la rotura de algunos hematíes con la consiguiente disminución de la viscosidad del fluido y la aparición de este comportamiento pseudoplástico de disminución de la viscosidad aparente con la tensión de cizalladura.

Al ir aumentando la tensión, a partir de τ_i , se van aumentando las deformaciones y se van produciendo roturas de glóbulos hasta llegar a la tensión τ_R (TENSION DE ROTURA) en la que se produce la rotura de los glóbulos en forma masiva y el reograma presenta una tangente vertical con viscosidad diferencial nula, lo que indica una gran disminución de la viscosidad debido a la rotura del fluido. Este tipo de comportamiento es pues debido a que en el proceso de cizalladura se produce una rotura de los hematíes debido a las deformaciones a las que se somete, y esta rotura se produce en forma masiva con la tensión τ_R .

De los diferentes parámetros de la curva de fragmentación mecánica hemos encontrado que los que tienen mayor significado son τ_i y τ_R , siendo sus valores en los individuos controles de:

$$(n=18)$$

$$\tau_i = 1475 \pm 219 \text{ dinas/cm}^2 (1.162-1.937)$$

$$\tau_R = 3.102 \pm 121 \text{ dinas/cm}^2 (2.925-3.278)$$

Así pues, con los estudios del comportamiento reológico de la sangre a altas velocidades de

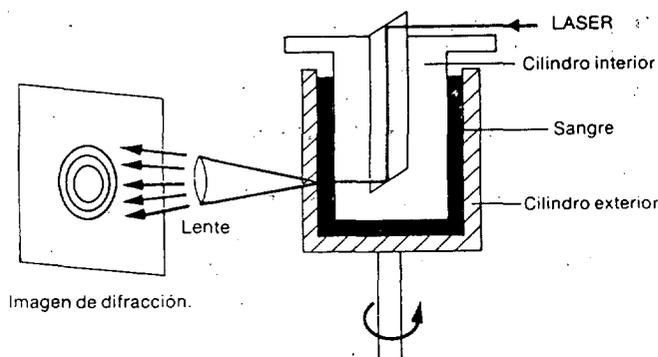


Fig. 2. — Esquema del ektacitómetro.

deformación se obtienen los parámetros de la VISCOSIDAD INTERNA y de la TENSION DE ROTURA que constituyen una evaluación de la deformabilidad eritrocitaria y de su resistencia a la rotura.

2. EKTACITOMETRIA

El ektacitómetro (del griego ékta = alargamiento) es un aparato diseñado por M. Bessis y N. Mohandas para medir la deformabilidad eritrocitaria (21,22,23). Combina la técnica viscosimétrica y la difracción de rayos láser (fig. 2). Consta de un viscosímetro de cilindros coaxiales, en el que el cilindro interior gira con una velocidad angular variable de 0 a 225 r.p.m. Los cilindros son de plástico, y el cilindro exterior tiene un diámetro de 51.69 mm, siendo el diámetro del interior de 50.69 mm con lo que queda un espacio de 0.5 mm entre ambos cilindros que se llena con una dilución de sangre en un tampón salino isosmolar con viscosidad elevada. La velocidad de deformación viene dada por:

$$\dot{\gamma} = \frac{R}{h} \Omega = \frac{R}{h} \frac{2\pi N}{60}$$

- siendo $\dot{\gamma}$ — velocidad de deformación.
 R — radio de cilindro interior (R = 25.35 mm)
 h — espacio entre los cilindros (h = 0.5 mm)
 Ω — velocidad angular en rad/seg.
 N — velocidad angular en r.p.m. (0–255 r.p.m.)

con lo que:

$$\dot{\gamma} \text{ (l/seg)} = 5.3082 \times N \text{ (r.p.m.)}$$

pudiendo variar entre 0 y 1.345 l/seg.

La tensión de cizalladura vale:

$$\tau \text{ (dinas/cm}^2\text{)} = 5.3082 \times \eta(p) \times N \text{ (r.p.m.)}$$

siendo: η — viscosidad de la dilución de la sangre en el medio isoosmolar.

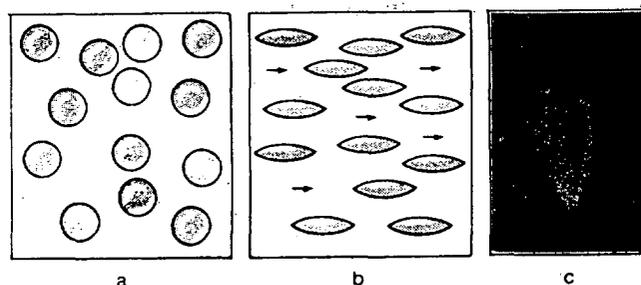
Nosotros usamos como medio una solución del 3.1 por ciento de PVP 90 (Polivinil-Pirrolidona MW 360.000) que a 20° C tiene una viscosidad de 20 cp. Así, la tensión que se puede aplicar a la muestra puede alcanzar las 270 dinas/cm².

El rayo láser se hace penetrar por el cilindro hasta la sangre, y allí sufre la difracción por la presencia de los hematíes. La imagen correspondiente a esta difracción se recoge en una pantalla.

En condiciones estáticas los hematíes tienen una forma discocítica y la imagen de difracción es circular, pero cuando se cizalla la muestra, los hematíes adoptan una forma elíptica, y la imagen de difracción se alarga (fig. 3).

Variando la velocidad angular se varían las tensiones aplicadas a los hematíes y la imagen de difracción pasa de la forma circular a la elíptica, siendo la elipse más excéntrica cuanto más elevadas sean las tensiones aplicadas.

En la pantalla que recoge la imagen de difracción se colocan, en los ejes mayor y menor de la difracción elíptica, dos fotómetros pa-



- a - Discocitos en condiciones estáticas
 b - Deformación debida a las tensiones aplicadas (forma eliptocítica)
 c - Imagen de difracción de los hematíes deformados

Fig. 3. — Esquema de la deformabilidad en el ektacitómetro.

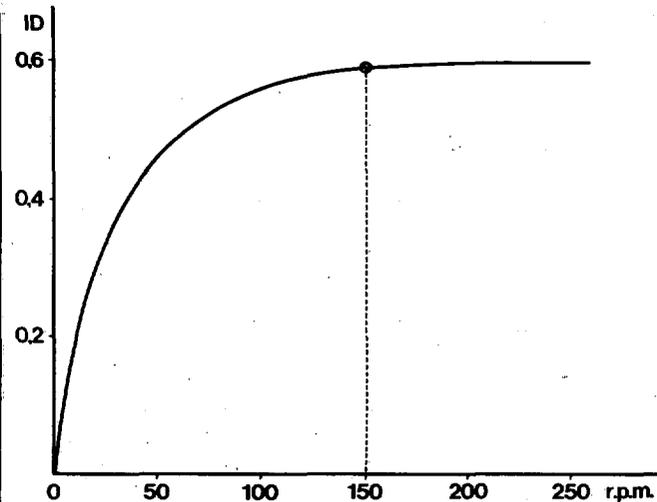


Fig. 4.—Ektacitómetro. Curva ID-R.P.M.

ra medir la intensidad de luz, puntos A y B. Cuando la difracción es circular, la intensidad de luz en A y B es igual, pero a medida que la imagen de difracción se vuelve elíptica, la intensidad en el punto A aumenta y la del punto B disminuye. Así puede definirse el índice de deformabilidad como:

$$ID = \frac{A-B}{A+B}$$

siendo A y B las intensidades de luz A y B.

Mediante este método hemos efectuado dos tipos de ensayos. En el primero la muestra a ensayar consiste en una dilución de 25 μ l de sangre total con un hematócrito del 40 por ciento en 10 ml de solución de PVP. En el viscosímetro se aumentan las revoluciones del cono interior de 0 a 250 r.p.m. y se registra de forma continua el valor del índice de deformabilidad con lo que se obtiene la curva ID-R.P.M. (figura 4) que sirve para estudiar la deformabilidad eritrocitaria. Como valor de referencia suele tomarse el índice de deformabilidad para 150 r.p.m. siendo en individuos controles:

$$(n = 14) \quad ID = 0.57 \pm 0.03$$

En el otro ensayo (Osmocan) se diluyen 100 μ l de sangre en 3 ml de solución de PVP y cizallando la sangre a revoluciones constantes, r.p.m. = 150, se varía la osmolaridad de la suspensión de forma continua entre 50 y 450

mOsm/kg, registrándose el valor del índice de deformabilidad, con lo que se obtiene la curva de barrido osmótico que relaciona el ID con la osmolaridad (figura 5). En ella puede verse que el valor máximo del índice se obtiene en condiciones isoosmolares (290 mOsm), y que cuando el medio de suspensión se va haciendo más hipotónico se produce una disminución de la deformabilidad debido a que el hematíe experimenta un cambio de forma en el sentido discocito-estomatocito, hasta que al llegar a unos 140 mOsm la deformabilidad es mínima ya que se ha transformado en esferocito. Por otro lado cuando el medio se hace hipertónico se produce una disminución del contenido en agua del hematíe con un aumento importante de la CCMH y de la viscosidad interna, con lo que la deformabilidad disminuye hasta llegar a anularse el índice en los 440 mOsm.

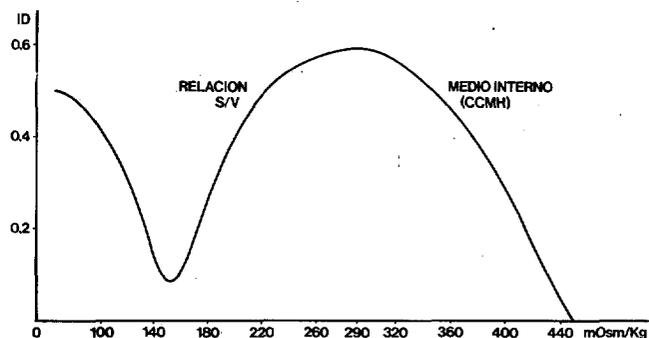


Fig. 5.—Curva ID-OSM (a 150 r.p.m.).

Así pues, esta curva además de dar el valor de la deformabilidad en condiciones isotónicas, informa de los factores que afectan a la deformabilidad, ya que su rama hipotónica mide en cierta forma la relación superficie-volumen, y su rama hipertónica la concentración de hemoglobina. Podemos, pues, concluir que la técnica ektacitométrica es muy útil para el estudio de la deformabilidad eritrocitaria y tiene la gran ventaja de poder observar y cuantificar la existencia de poblaciones no deformables, además de poder estudiar la influencia de los factores que afectan a la deformabilidad.

DEFORMABILIDAD ERITROCITARIA Y ANEMIAS HEMOLITICAS

TABLA N.º 1. VISCOSIDAD INTERNA Y TENSION DE ROTURA DE LOS GLOBULOS ROJOS EN LAS ANEMIAS HEMOLITICAS

ANEMIA HEMOLITICA	η_i (cp)	τ_R (dinas/cm ²)	CURVA DE FRAGMENTACION MECANICA	COMENTARIOS
ESFEROCITOSIS HEREDITARIA (n = 11)	2,75 ± 0,66**	4066 ± 658**	NORMAL	IMPORTANTE DISMINUCION DE LA DEFORMABILIDAD
ELIPTOCITOSIS (n = 3)	1,44 ± 0,14	2816 ± 212	NORMAL	LA FORMA ELIPTOCITICA PUEDE INFLUIR EN LA TENSION DE ROTURA
BETA-TALASEMIA «MINOR» (n = 26)	1,63 ± 0,28	2962 ± 251	ANORMAL TIPO T O TL	POSIBLE INTERACCION ENTRE MICROAGREGADOS DE GLOBINA Y LA MEMBRANA
«SICKE CELL TRAIT» (n + 2)	6,36 ± 3,91	3317 ± 310	NORMAL	DISMINUCION DE LA DEFORMABILIDAD
ANEMIA FALCIFORME (n = 3)	9,34 ± 7,01	2628 ± 134**	ANORMAL TIPO T	IMPORTANTE DISMINUCION DE LA DEFORMABILIDAD. AUMENTO FRAGMENTACION.
DEFICIT DE G6PD (n = 10)	2,00 ± 0,45	3316 ± 370	NORMAL	DISMINUCION MUY POCO IMPORTANTE DE LA DEFORMABILIDAD
DEFICIT DE PK (n = 10)	2,24 ± 0,34**	3370 ± 237**	NORMAL	DISMINUCION DE LA DEFORMABILIDAD
CONTROLES (n = 18)	1,48 ± 0,50	3120 ± 121	NORMAL	-

** p < 0,001

ALTERACIONES DE LA DEFORMABILIDAD ERITROCITARIA EN LAS ANEMIAS HEMOLITICAS

1. Membranopatías

En la ESFEROCITOSIS HEREDITARIA (EH) los resultados de los estudios viscosimétricos se muestran en la Tabla n.º 1. Se observa que la viscosidad interna eritrocitaria está significativamente aumentada lo que indica una importante disminución de la deformabilidad eritrocitaria. Además, cabe señalar que en todos los pacientes estudiados la viscosidad interna fue

superior a 2 cp. El valor de la tensión de rotura es muy elevado lo que indica también una menor deformabilidad de las formas estomatocíticas y esferocíticas, que requieren una mayor tensión para alcanzar la deformación de rotura. En efecto, cuando en el ensayo viscosimétrico de la curva de fragmentación mecánica se aplica a un discocito un estado tensional se produce una progresiva deformación eritrocitaria por la cual los hematíes van adquiriendo una configuración cada vez más elíptica, hasta que se alcanza la deformación de rotura cuando se somete al hematíe a la tensión de rotura (τ_R). En el «esferocito», debido a su me-

nor deformabilidad, la aplicación de una misma tensión producirá menor deformación, con lo que para alcanzar la rotura se requerirá una tensión mayor. Esta es la razón por la cual en la EH los valores de τ_R son más elevados que en condiciones normales. Así pues, la Esferocitosis Hereditaria está caracterizada desde el punto de vista reológico por un aumento de la viscosidad interna y de la tensión de rotura, lo que indica una importante disminución de la deformabilidad eritrocitaria (1,24).

En el ensayo ektacitométrico (figura 6) se observa una comprensión de la curva de barrido

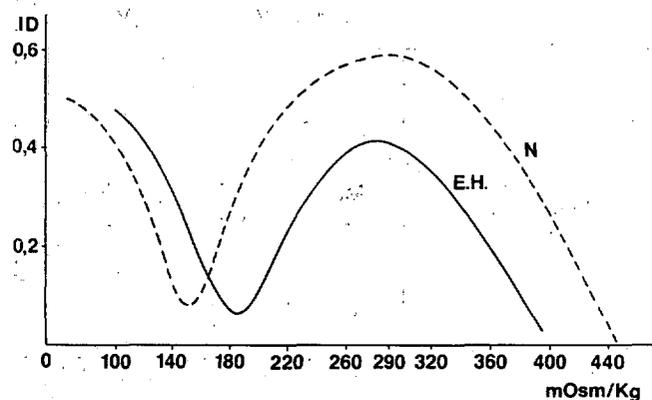


Fig. 6.—Curva de barrido osmótico en la E.H. (N-normal).

osmótico, con una disminución del índice de deformabilidad, un aumento de la osmolaridad que da lugar al mínimo de la deformabilidad en la rama hipotónica, y una disminución de la osmolaridad en la rama hipertónica. Todo ello indica una disminución de la deformabilidad eritrocitaria debida fundamentalmente a una disminución de la relación S/V y a un aumento de la viscosidad interna (25,26,27,28).

Estos resultados señalan que en la EH la disminución de la deformabilidad eritrocitaria obedece posiblemente a la modificación simultánea de los tres factores que la determinan: Factor de forma, viscosidad interna del hematíe y propiedades viscoelásticas de la membrana.

Factor de forma. La morfología eritrocitaria está alterada por la presencia de estomatocitos y de esferocitos. Estos hematíes «esféricos» presentan una relación S/V disminuída, y el índi-

ce de esfericidad, próximo a la unidad. Al no disponer de superficie «en exceso» para poder cambiar fácilmente de forma, tienen unas características geométricas que les confieren una elevada rigidez.

La alteración del factor de forma es el que tiene más influencia en la disminución de la deformabilidad eritrocitaria en la EH. (29,30). La viscosidad interna del hematíe, se halla aumentada en la EH debido al elevado valor de la CCMH que acompaña a esta enfermedad. Así al presentar una mayor resistencia al flujo intraeritrocitario, la deformabilidad eritrocitaria disminuirá. La membrana eritrocitaria también presenta unas características viscoelásticas anormales que hacen que el eritrocito sea mucho menos flexible y más resistente a los cambios de forma (31,32).

En resumen, cabe señalar que la EH se caracteriza, desde el punto de vista reológico, por una disminución de la deformabilidad eritrocitaria, siendo la anomalía de la membrana la que en definitiva determina la forma «esferocítica» y el descenso de la deformabilidad. Como consecuencia de ello existe una circulación esplénica retardada y una retención de los esferocitos a nivel de los cordones del bazo (5,33,34).

Debido a las condiciones circulatorias y metabólicas del bazo, la mayor parte de los esferocitos se destruyen en los cordones y son fagocitados por los macrófagos de la pulpa, aunque algunos consiguen pasar a través de las hendiduras que existen entre las células endoteliales de los senos. Sin embargo, y debido a su rigidez, este paso a través de las hendiduras tan estrechas condiciona la pérdida de parte de la membrana con lo que se incrementa el grado de esferocitosis, disminuye aún más la relación S/V y aumenta la rigidez con lo que estos hematíes serán retenidos definitivamente al pasar posteriormente por el bazo.

Los estudios de la deformabilidad eritrocitaria en la EH pueden aplicarse a la detección de portadores en los casos aparentemente esporádicos, de forma que el análisis cuidadoso de los diversos miembros de una familia permita demostrar el carácter hereditario de dichos casos. En nuestro medio, Sans y cols (35) encuentran que en 35 por ciento de los casos no

existen antecedentes familiares. Esta situación nos impulsó a practicar estudios reológicos con el objeto de descubrir eventuales alteraciones de la deformabilidad eritrocitaria en los portadores asintomáticos. Así, en cuatro familias de casos aparentemente esporádicos, la detección, en alguno de los padres, de una alteración reológica del tipo de la EH permitió concluir sobre la índole hereditaria del proceso. En consecuencia, parece evidente que la aplicación de la hemorreología al estudio de la EH constituye, pues, un nuevo método, que con toda probabilidad podrá ser de gran valor en la detección de portadores sanos y, por tanto, en el mejor conocimiento de la transmisión hereditaria de esta enfermedad (29).

En la ELIPTOCITOSIS CONGENITA los estudios viscosimétricos que hemos realizado en tres casos sin anemia hemolítica muestran (Tabla N.º 1) que la deformabilidad eritrocitaria es normal, y que las formas eliptocíticas tienden a disminuir la tensión de rotura, siendo por lo tanto un poco más frágiles, lo que traduciría un defecto intrínseco de la membrana (36).

En los pacientes que presentan anemia hemolítica la morfología eritrocitaria es mucho más expresiva, y la deformabilidad de los glóbulos rojos está disminuída (37). La eliptocitosis presenta un comportamiento característico en el ensayo ektacitométrico con curvas ID-R.P.M. en las que para pequeños valores de las tensiones de cizalladura, el índice de deformabilidad (ID) es negativo. Ello es debido a que, para pequeñas tensiones, los eliptocitos no están completamente orientados en la dirección del flujo, y pueden quedar en posición perpendicular a las líneas de corrientes, con el consiguiente valor negativo del ID (23).

La PIROPOIKILOCIOSIS es una anemia hemolítica congénita en la que se observa una importante alteración de la morfología eritrocitaria con la presencia de microesferocitos y otras formas de fragmentación. La resistencia osmótica eritrocitaria está disminuída y los hematíes presentan una gran labilidad térmica con fragmentación a los 45° C (38). En estos casos la deformabilidad eritrocitaria se encuentra muy disminuída y en la curva de barrido osmótico se observa un valor muy elevado de la osmo-

laridad del índice mínimo de la rama hipotónica, lo que traduce una alteración muy significativa de la relación S/V (28,37,39).

En las alteraciones primarias del transporte iónico de la membrana eritrocitaria (hidrocitosis y xerocitosis o desicocitosis) también se observa una disminución de la deformabilidad eritrocitaria (37,40,41). En la HIDROCITOSIS la deformabilidad está disminuída debido a un aumento del volumen eritrocitario que da lugar a valores bajos de la relación S/V. En la XEROCITOSIS o DESICOCITOSIS se produce una disminución del agua intraeritrocitaria con el consiguiente aumento de la CCMH (30,37,42). Ello da lugar a una reducción de la deformabilidad eritrocitaria que puede restablecerse «in vitro» mediante la suspensión de los hematíes en medios hipotónicos. En el estudio ektacitométrico se observa que la curva de barrido osmótico está desplazada hacia la izquierda debido al aumento de la CCMH y de la relación S/V (28,43).

2. Hemoglobinopatías

En las TALASEMIAS homocígotas las cadenas de globinas en exceso forman precipitados que alteran el interior de los glóbulos rojos aumentando su viscosidad interna y por lo tanto disminuyendo su deformabilidad. Además estos precipitados son normalmente extraídos de los hematíes mediante la función desepitadora del bazo (al tener que pasar los glóbulos rojos a través de las estrechas hendiduras que se producen entre las células endoteliales de los senos esplénicos). Ello da lugar a la rotura y posterior recomposición de la membrana eritrocitaria con la producción de formas anormales y la consiguiente reducción de la relación S/V y de la deformabilidad eritrocitaria (44,45).

En la BETA-TALASEMIA «MINOR» los estudios viscosimétricos dan unos valores medios prácticamente normales de la viscosidad interna (Tabla n.º 1), aunque, se presentan algunos casos en los que la viscosidad interna se encuentra discretamente aumentada (46,47). Sin embargo, en los ensayos de cizalladura de sangre con alto hematócrito, los resultados muestran que en todos los casos de beta-talasemia «minor» se obtienen curvas de rotura mecáni-

ca anormales, y que hemos denominado curvas de tipo T (figura 7) y curvas de tipo LT (figura 8).

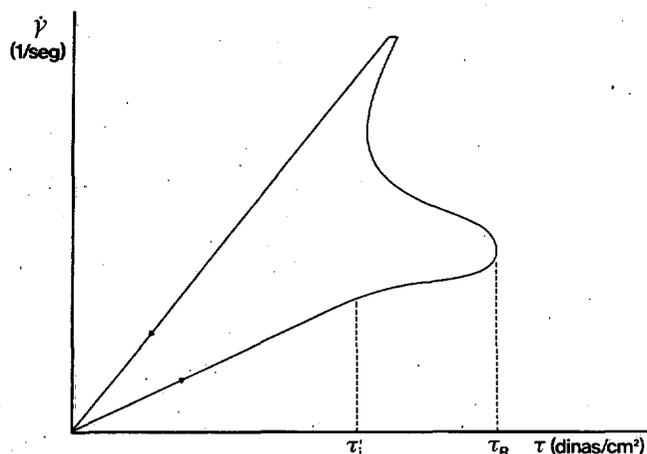


Fig. 7.—Curva tipo T.

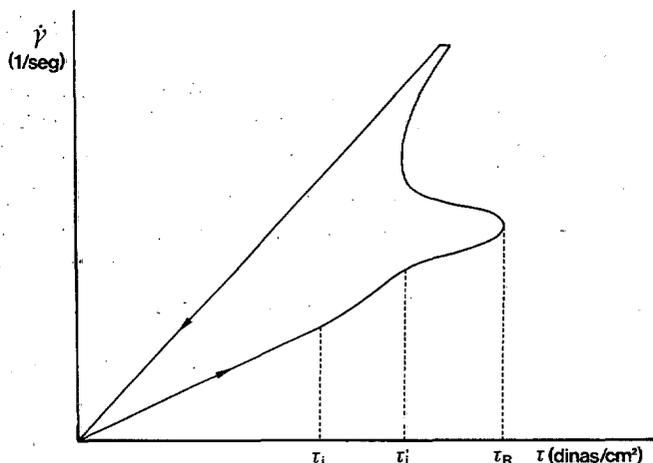


Fig. 8.—Curva tipo LT.

En las curvas de tipo T, la sangre empieza a fluir como un fluido newtoniano, hasta llegar a un valor de la tensión τ_i en el que hay un aumento de la viscosidad, y por lo tanto, un fenómeno de dilatancia (aumento de la viscosidad con la cizalladura), presentándose después el fenómeno de rotura con la inflexión correspondiente de la curva de rotura mecánica hasta llegar la rotura masiva correspondiente a la tensión de rotura τ_R . Así pues, la caracterización de estas curvas de rotura mecánica es

dada por el fenómeno de la dilatancia y los parámetros τ_i y τ_R . Una variante de esta curva obtenida ha sido la curva de tipo LT. En ella, antes de presentarse el fenómeno dilatante a la tensión τ_i , se produce un comportamiento pseudoplástico a partir de la tensión τ_i (tensión inicial de rotura) hasta τ_i' , debido, como en el caso normal de la curva de rotura mecánica, a la rotura de una parte de los eritrocitos. Así, la caracterización de esta curva de rotura mecánica viene dada por el fenómeno de la dilatancia, precedido de un tramo pseudoplástico, y los parámetros τ_i , τ_i' y τ_R .

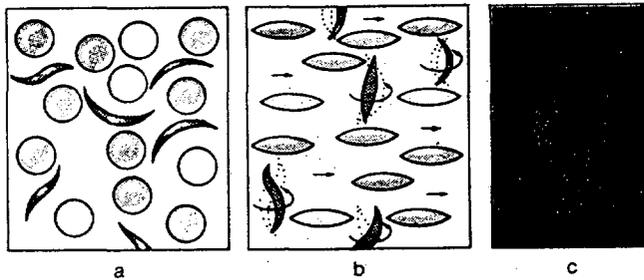
De todas formas, y en ambos casos, tanto en la curva de tipo T como en la de tipo LT, a partir de la tensión τ_i se presenta un fenómeno dilatante, que caracteriza estas curvas, en la beta-talasemia «minor».

En cuanto a la posible interpretación del fenómeno dilatante, hay que señalar que en la beta-talasemia se produce un exceso de cadenas capaces de dar lugar a precipitados de hemoglobina, tanto en los eritroblastos (eritropoyesis ineficaz) como en los hematíes periféricos (poiquilocitosis). En la beta-talasemia «minor» el aumento relativo de cadenas es menor, con lo cual el efecto de estos precipitados sería más escaso: no obstante, es posible la existencia de microagregados de cadenas en interacción con la membrana eritrocitaria. En tal caso podría considerarse que al realizar un estudio de rotura mecánica, la membrana queda sometida a una fuerza de extensión, y los microagregados ofrecerían una resistencia a la deformación capaz de producir un aumento de la viscosidad, y en consecuencia, la aparición del fenómeno dilatante (1,46).

Así pues, el comportamiento reológico de la beta-talasemia «minor» se caracteriza por tener en general una deformabilidad eritrocitaria normal, y principalmente por la presencia de curvas de fragmentación mecánica anormales, con un fenómeno dilatante. Asimismo, y teniendo en cuenta que en la ferropenia la curva de fragmentación mecánica es normal, este comportamiento reológico característico nos ha servido como criterio discriminante entre las beta-talasemia «minor» y las ferropenias (48).

EN LA ANEMIA FALCIFORME heterocigota

(HbAS) la viscosidad interna está elevada (Tabla n.º 1) lo que indica una disminución de la deformabilidad eritrocitaria. En el estado homocigoto (HbSS) existe una disminución importante de la deformabilidad, pero además la tensión de rotura se encuentra disminuída debido a la fragilidad de los drepanocitos irreversibles. La curva de fragmentación mecánica presenta una forma alterada, al igual que sucede en las beta-talasemias, apoyando la interpretación de que el fenómeno dilatante que muestran estas curvas esté relacionado con la interacción de precipitados o polímeros de hemoglobina con la membrana eritrocitaria. Con el ektacitómetro se observa una imagen de difracción característica (figura 9) debido a que las formas drepanocíticas pueden orientarse perpendicular-



a - Condiciones estáticas.

b - Orientación de los hematíes en flujo.

c - Imagen de difracción.

Fig. 9. -- Análisis con el ektacitómetro de la anemia falciforme.

mente a la dirección del flujo con lo que la difracción observada es la composición de dos imágenes diferentes: la discocítica con forma elíptica que se va alargando con la tensión de cizalladura, y la drepanocítica con señal horizontal que no se modifica con la tensión aplicada. Algunos autores han correlacionado la intensidad de la imagen de difracción con el porcentaje de drepanocitos irreversibles, que influyen directamente en la intensidad de la hemólisis crónica y en el acortamiento de la vida media eritrocitaria (25,49).

En la curva de barrido osmótico (figura 10) se observa una disminución del índice de deformabilidad máximo, y también una disminu-

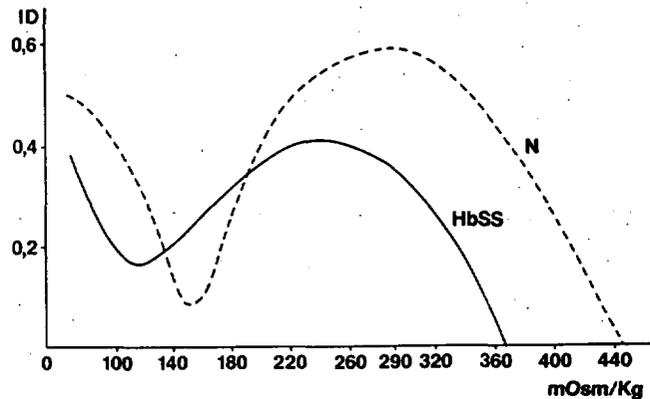


Fig. 10. -- Curva de barrido osmótico en la anemia falciforme (N-normal).

ción de la osmolaridad del índice mínimo y de la osmolaridad en la rama hipertónica (28,50). Todo ello indica que en la anemia falciforme la disminución de la deformabilidad eritrocitaria se debe principalmente a la alteración del factor de forma y de la viscosidad del medio interno del hematíe, ya que la morfología eritrocitaria está alterada por la presencia de drepanocitos, y el medio interno del hematíe es muy rígido debido a la presencia de polímeros de hemoglobina S y al aumento de la CCMH con cierto grado de deshidratación celular.

En la HEMOGLOBINOPATIA C los estudios reológicos muestran una disminución de la deformabilidad eritrocitaria que se debe fundamentalmente al aumento de la viscosidad interna del hematíe por la presencia de estructuras paracristalinas de HbC y por la elevación de la CCMH. Así, en la curva de barrido osmótico se observa un desplazamiento hacia la izquierda con respecto a la normalidad, junto con una disminución del índice de deformabilidad máximo (7,25,28).

3. Enzimopatías

Dentro de las alteraciones enzimáticas de los hematíes nos vamos a referir únicamente al déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) y al déficit de piruvato-quinasa (PK).

En el DEFICIT DE G-6-PD los estudios de la deformabilidad eritrocitaria, realizados en períodos en los que no existe hemólisis, muestran una disminución muy poco importante de la deformabilidad eritrocitaria, con valores de la vis-

cosidad interna y de la tensión de rotura un poco superiores a los normales (Tabla n.º 1), pero sin alcanzar el grado que, según nuestra experiencia, se produce un condicionamiento importante de los hematíes en el filtro esplénico (1,36). Durante los episodios hemolíticos la deformabilidad eritrocitaria disminuye debido a la presencia de cuerpos de Heinz que alteran la fluidez intracorporal e impiden el paso de las hematíes por el filtro esplénico (51).

En el DEFICIT DE PK existe una disminución de la deformabilidad eritrocitaria, con valores de la viscosidad interna y de la tensión de rotura significativamente más altos que en los controles (Tabla n.º 1). Ello puede ser debido a la presencia de formas equinocíticas «bizarras» que son menos deformables, y a las alteraciones metabólicas y reológicas de los reticulocitos tipo R₁, que serían retenidos y destruidos en el bazo, produciéndose de esta forma una selectiva y rápida destrucción reticulocitaria en esta eritroenzimopatía (36,52).

En conclusión cabe señalar que los estudios reológicos de la deformabilidad eritrocitaria en las anemias hemolíticas constituyen una ayuda para el diagnóstico, ya que permiten diferenciar las alteraciones patológicas de los glóbulos rojos, y además contribuyen a un mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la hemólisis.

AGRADECIMIENTOS

Al profesor M. Bessis y a C. Feo por las enseñanzas y ayudas recibidas en el campo de la deformabilidad eritrocitaria y en la obtención e interpretación de los resultados ektacitométricos llevados a cabo durante diversas estancias en el «Institut de Pathologie Cellulaire» en Kremlin-Bicêtre.

BIBLIOGRAFIA

1. BERGA, L., VIVES-CORRONS, J.L., FELIU, E., WOESSNER, S., ROZMAN, C.: Hémorreología. Bases teóricas y aplicaciones clínicas. Salvat Editores Barcelona. 1983.
2. LOWE, G.D.O. Blood rheology and hyperviscosity syndromes. Clinics in Haematology. Vol. 1. n.º 3. Baillière Tindal. London. 1987.
3. BERGA, L. Bazo y hemólisis. Med. Clin. 1985; 85:273-275.
4. ROZMAN, C., BERGA, L., FELIU, E. El bazo como órgano filtrador. En «O Baço». Ed. M. Jamra. Brasil. 1988.
5. FELIU, E., BERGA, L., ROZMAN, C., FERREIRA, J.A., MARTI, M., CLIMENT, C., FERRAN, M.J., VIVES-CORRONS, J.L. El bazo en las anemias hemolíticas. Ponencia a la XXX Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Santiago de Compostela. 1988.
6. WEEE, R.I. The importance of erythrocyte deformability. Am. J. Med. 1970; 49:147-150.
7. MOHANDAS, N., CLARK, M.R., JACOBS, M.S., SHOHET, S.B. Analysis of factors regulating erythrocyte. J. Clin. Invest. 1980; 66:563-573.
8. BESSIS, M. Reinterpretación des frottis sanguins. Masson. Paris. 1976.
9. BERGA, L., VIVES-CORRONS, J.L., FERRAN, M.J., ROZMAN, C., AGUILAR, J.L., JOU, J.M., FELIU, E., ESTER, A., DILZ, J. Contribución de la microscopia electrónica de barrido (MEB) al estudio de la morfología eritrocitaria y al diagnóstico de los síndromes hemolíticos. Sangre. 1982; 4:445-460.
10. MEL, C. Some remarks on red cell shape and on surface and volume relationships. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 1980; 22:267-274.
11. COKELET, G.R., MEISELMAN, H.J., BROOKS, D.E. Erythrocyte mechanics and blood flow. Kroc Foundation Series. Vol. 13. Alan R. Liss. New York. 1980.
12. LA CELLE, P.L., EVANS, E.A., HOCHMUTH, R.M. Erythrocyte membrane elasticity, fragmentación and lysis. Blood Cells. 1977; 3:335-350.
13. BERGA, L. Reología y medicina. Med. Clin. 1983; 80:888-890.
14. BERGA, L., DOLZ, J., VIVES-CORRONS, J.L., FELIU, E., ROZMAN, C. Viscometric methods for assessing red cell deformability. Biorheology 1983; 20:827-828.
15. CHIEN, S. Principles and techniques for assessing erythrocyte deformability. Blood Cells. 1977; 3:71-99.
16. DINTENFASS, L. Blood viscosity. MTP. Press limited. Lancaster. 1985.
17. LOWE, G.D.O., BARBENERL, J.C., FORBER, C.D. Clinical aspects of blood viscosity and cell deformability. Springer-Verlag. Berlin. 1981.
18. DORMANDY, J. Rell cell deformability and filterability. Martinus Nijhoff Publishers. Boston. 1983.
19. BERGA, L., Estudio del comportamiento reológico de la sangre humana. Aplicaciones al flujo sanguíneo Monografía n.º 137 de la Serie Universitaria de la Fundación Juan March: 1980.
20. BERGA, L., VIVES-CORRONS, J.L., AGUILAR, J.L. Method for the mesure of red blood cell viscosity and deformability. En «Hemodynamique des membres». Ed. P. Puel, H. Boccalon. pp. 501-504. A. Enfalbert. Toulouse. 1981.

21. BESSIS, M., MOHANDAS, N. A diffractometric method for the measurement of celular deformability. *Blood Cells*. 1975; 1:307-313.
22. BESSIS, M., MOHANDAS, N. Deformability of normal, shape-altered and pathological red cells. *Blood Cells*. 1975; 1:315-321.
23. BESSIS, M., MOHANDAS, N., FEO, C. Automated ektacytometry: A new method of measuring red cell deformability and red cell indices. *Blood Cells*. 1980; 6:315-327.
24. VIVES-CORRONS, J.L., BERGA, L., AGUILAR, J.L., MARTINEZ, M.J., INSA, M.J., ROZMAN, C., JOU, J.M. Comportamiento reológico de los hemáties en la esferocitosis hereditaria. *Sangre* 1980; 25:192-201.
25. ALLARD, C., MOHANDAS, N., BESSIS, M. Red cell deformability changes in hemolytic anemias estimated by diffractometric methods (ektacytometry). *Blood Cells*. 1977; 3:209-221.
26. BESSIS, M. La forme et la deformabilite des erythrocytes normaux et dans certaines anemias hemolytiques congenitales. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1977; 18:75-94.
27. MOHANDAS, N., CLARK, M.R., JACOBS, M.S., GRONER, W., SHOHET, S.B. Ektacytometric analysis of factors regulating red cell deformability. *Blood Cells*. 1980; 6:329-334.
28. CLARK, M.R., MOHANDAS, N., SHOHET, S.B. Osmotic gradient ektacytometry: Comprehensive characterization of red cell volume and surface maintenance. *Blood*. 1983; 61:899-910.
29. BERGA, L., VIVES-CORRONS, J.L., AGUILAR, J.L. Erythrocyte rheology in hereditary spherocytosis. Its application to sporadic cases. En «Hemorheology and diseases». Ed. J.F. Stoltz; P. Drouin. pp. 393-397. Doin Editeurs. Paris. 1980.
30. MOHANDAS, N., PHILLIPS, W.M., BESSIS, M. Red blood cell deformability and hemolytic anemias. *Semin. Hematol.* 1979; 16:95-114.
31. LACELLE, P.L. Alteración on membrane deformability in hemolytic anemias. En «The red cell membrane». Eds. R.I. Weed, E.R. Jaffé, P.A. Miescher. pp. 107-123. Grune and Stratton. New York. 1971.
32. SMITH, B., LACELLE, P.L. Effect of pH and osmolarity on normal and HS erythrocyte membrane. *Biophys. J.* 1978; 21:119 a.
33. FERRERIRA, J.A., FELIU, E., ROZMAN, C., BERGA, L., BOMBI, J.A., MARTI, M., VIVES-CORRONS, J.L., CLIMENT, C., FERRAN, M.J. Morphologic and morphometric lighth and electron microscopic studies of the spleen in patiens with hereditary spherocytosis and autoimmune haemolytic anaemia. (en publicación).
34. JENSEN, M., KRISTENSEN, J. Red pulp of the spleen in autoimmune haemolytic anaemia and hereditary spherocytosis: morphometric light and electron microscopy studies. *Scand. J. Haematol.* 1986; 36:263-266.
35. SANS, J., GARCIA SAN MIGUEL, J., ROZMAN, C. Esferocitosis hereditaria. *Sangre* 1971; 16:7-31.
36. BERGA, L., AGUILAR, J.L., DOLZ, J., ESTER, A., PASTOR, C., FELIU, E., VIVES-CORRONS, J.L., ROZMAN, C. Red cell deformability and fragmentación in hemolytic anemias. Abstracts of the Seventh Meeting of the International society of Haematology. Barcelona. September. 1983.
37. MOHANDAS, N., SHOHET, S.B. Control of red cell deformability and shape. En «Current Topics in Hematology». Vol. 1. Eds. S. Piomelli, S. Yachnin. pp 71-125. Alan R. Liss. New York. 1978.
38. ZARKOWSKY, H.S., MOHANDAS, N., SPEAKER, C.B., SHOHET, S.B. A congenital hemolytic anaemia with termal sensitivity of the erythrocyte membrane. *Br. J. Haematol.* 1975; 29:537-543.
39. EVANS, E., MOHANDAS, N. Developments in red cell rheology at the Institut de Pathologie Cellulaire. *Blood Cells*. 1986; 12:43-56.
40. LANDE, W.M., MENTZER, W.C. Haemolytic anaemia associated with increased cation permeability. En «The red blod cell membranex». Clinics in Haematology. Vol. 14. n.º 1. Ed. S.L. Schrier. pp. 89-103. W.B. Saunders. London. 1985.
41. MERINO, A., VIVES-CORRONS, J.L., BERGA, L., AGUILAR, J.L. JOU, J.M. GONZALEZ, I., CUSO, E. Xerocitosis congénita: a propósito de dos nuevos casos. *Sangre*. 1987; 32:743-753.
42. BALLAS, S.K., LARNER, J., SMITH, E.D., SURREY, S., SCHWARTZ, E., RAPPAPORT, E.F. The xerocytosis of Hb SC disease. *Blood* 1987; 69:124-130.
43. CLARK, M.R., MOHANDAS, N., CAGGIANO, V., SHOHET, S.B. Effects of abnormal cation transport on deformability of desiccocytes. *J. Supramol. Struct.* 1978; 8:521-532.
44. BOWDLER, A.J. The spleen and haemolytic disorders. En «Haemolytic anaemias». Clinics in haematology. Vol. 4. n.º 1. Eds. T.A.J. Pranker, A.J. Bellingham. pp. 231-246. W.B. Saunders. London. 1975.
45. RACHMILEWITZ, E.A., SHINAR, E., SHALEV, O., GALILI, U., SCHRIER, S. Erythrocyte membrane alterations in beta-thalassaemia. En «The red blood cell membrane». Clinics in Haematology. Vol 14. n.º 1. Ed. S.L. Schrier. pp. 163-182. W.B. Saunders. London. 1985.
46. BERGA, L., DOLZ, J., VIVES-CORRONS, J.L., FELIU, E., ROZMAN, C. Viscometric methods for assessing red cell deformability, and fragmentation. *Biorheology*. 1984; 1:297-301.
47. TILLMAN, W., SCHROTER, W. Rheological properties of erythrocytes in heterozygous and homozygous beta-thalassaemia. *Br. J. Haematol.* 1979; 43:401-411.
48. BERGA, L., DOLZ, J., VIVES-CORRONS, J.L., AGUILAR, J.L., JOU, J.M., ROZMAN, C. Erythrocyte deformability in heterozygous beta-thalassaemia. Its application as discriminant factor. *Biorheology* 1981; 18:174.
49. CLARK, M., MOHANDAS, N., SHOHET, S.B. Deformability of oxygenated irreversible sickle cells. *J.*

Clin. Invest. 1980; 65:189-196.

50. ROOS, D.W., WATKINS, R.W. The clinical utility of red blood cell deformability. Measurements with the ektacytometer. J. Clin. Lab. Automat. 1982; 2:348-353.
51. MORIMOTO, M., FEO, C. Effect des corps de Heinz produits in vitro sur la deformabilité des érythrocytes. Mesure par une technique diffractométrique (ektacytomètre). Résultats préliminaires. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 1980; 22:53-57.
52. LEBLOND, P.F., COULOMBE, L., LYONNAIS, J. Erythrocyte populations in pyruvate kinase deficiency anaemia following splenectomy. II. Cell deformability. Br. J. Haematol. 1978; 39:63-70.



L. Berga

Doctor Ingeniero de Caminos, Canales y Puertos. Catedrático del Area de Ingeniería Hidráulica de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos. Director de la junta d'Aligües de Catalunya. Generalitat de Catalunya.

E. Feliu

Doctor en Medicina. Jefe de Sección del Laboratorio de Hematología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Profesor Titular de Medicina de la Facultad de Medicina de Barcelona.

J. L. Vives

Doctor en Medicina. Jefe del Servicio del Laboratorio de Hematología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Profesor Titular de Bioquímica de la Facultad de Medicina de Barcelona.

Los autores de este artículo vienen desarrollando desde hace más de quince años investigaciones conjuntas en el campo de la Reología Sanguínea y de la Deformabilidad Eritrocitaria, habiendo publicado numerosos artículos en revistas nacionales y extranjeras. Asimismo han recibido diversas ayudas de investigación de la Comisión Asesora para la Investigación Científica y Técnica y de otros organismos públicos y privados.