

## EVALUACION DE ALTERACIONES HEMORREOLOGICAS EN PACIENTES HIPERTENSOS

PATRICIA FORESTO<sup>1</sup>, MABEL D'ARRIGO<sup>1</sup>, FERNANDO FILIPPINI<sup>2</sup>, ROBERTO GALLO<sup>2</sup>, LILIANA BARBERENA<sup>2</sup>,  
LILIANA RACCA<sup>3</sup>, JUANA VALVERDE<sup>1</sup>, RODOLFO J. RASIA<sup>†</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas (Instituto de Física CONICET-UNR); <sup>2</sup>Clinica Médica, Facultad Ciencias Médicas; <sup>3</sup>Departamento de Matemática y Estadística, Facultad de Ciencias Bioquímicas Y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario

**Resumen** El objetivo de este trabajo fue investigar el perfil de viscosidad sanguínea y evaluar la influencia de factores plasmáticos (fibrinógeno) y celulares (agregación eritrocitaria) en un grupo de pacientes hipertensos comparados con un grupo de paciente normotensos. Se trabajó con sangre anticoagulada de pacientes hipertensos no diabéticos (n= 3) e individuos sanos (n = 40). La viscosidad plasmática y de sangre entera se determinaron con un viscosímetro cono-plato. La agregación eritrocitaria se estudió por observación microscópica de los agregados y cuantificación a través de un parámetro de forma denominado ASP (*Aggregation Shape Parameter*), definido como la relación de área proyectada respecto al perímetro. El fibrinógeno se determinó con un coagulómetro por el método de Clauss. Los valores de viscosidad de sangre entera resultaron significativamente aumentados en los pacientes hipertensos respecto de los normales para todas las velocidades estudiadas. Los valores de viscosidad plasmática sólo presentaron diferencias significativas a bajas velocidades de corte (1.15 a 11.56  $\text{seg}^{-1}$ ). Los pacientes hipertensos presentaron agregados amorfos e irregulares, lo que se refleja en los valores alterados de ASP, significativamente mayores ( $p < 0.001$ ) en paciente hipertensos ( $0.69 \pm 0.11$ ) respecto de los individuos normales ( $0.25 \pm 0.12$ ). Los valores de fibrinógeno resultaron ligeramente superiores en los pacientes hipertensos respecto del grupo control ( $p < 0.01$ ). Numerosos parámetros hemorreológicos juegan un papel importante en la patogénesis de la hipertensión. Entre estos factores hemorreológicos, varios parámetros podrían estar alterados en la hipertensión (hematocrito, fibrinógeno plasmático, deformabilidad y agregación eritrocitaria, viscosidad sanguínea y plasmática). En este trabajo, se pudo demostrar anomalías en la agregación eritrocitaria, detectada por los valores de ASP que podría estar involucrado en las complicaciones vasculares de la hipertensión.

**Palabras clave:** viscosidad sanguínea, hipertensión, agregación eritrocitaria, perfil hemorreológico

**Abstract** *Hemorheological alterations in hypertensive patients.* The aim of this study was to investigate the blood viscosity profile and to evaluate the influence of plasmatic (fibrinogen) and cellular (erythrocyte aggregation) factors in a group of hypertensive patients, compared with a normotensive group. We worked with anticoagulated blood of both non diabetic hypertensive patients (n=31), and healthy individuals (n=40). The plasmatic viscosity and whole blood determination were obtained with a cone-plate viscometer. Erythrocyte aggregation was studied by microscopical observation and quantified by an Aggregate Shape Parameter (ASP), defined as the relation projected area/perimeter. Fibrinogen was determined by the Clauss method with a coagulometer. A comparison between these groups led us to assert that whole blood viscosity was significantly higher in hypertensive patients than in the controls at all shear rates. Plasma viscosity values only showed significant differences between both groups at low shear rate (1.15 a 11.56  $\text{seg}^{-1}$ ). The hypertensive patients showed irregular and amorphous aggregates so that ASP appeared significantly higher ( $p < 0.001$ ) in patients with hypertension ( $0.69 \pm 0.11$ ) than in healthy subjects ( $0.25 \pm 0.12$ ). Fibrinogen appeared slightly higher ( $p < 0.01$ ) in the hypertensive group than in the normal group. Several hemorheological parameters play important roles in the pathogenesis of hypertension. Among these factors, several hemorheological parameters could be altered in hypertension (hematocrit, plasma fibrinogen level, erythrocyte deformability and aggregability, plasma and whole blood viscosity). An increased RBC aggregation has been identified as an important factor responsible for disturbing blood rheological behavior in the microcirculation. The present study demonstrates an abnormal erythrocyte aggregation, which was detected by increased ASP values that could be responsible for vascular complications in hypertension.

**Key words:** blood viscosity, hypertension, erythrocyte aggregation, hemoreological profile

Las altas tasas de morbi-mortalidad cardiovascular asociadas con la hipertensión arterial, han impulsado numerosos estudios relacionados con sus causas y formas de tratamiento. En general estos estudios se han dirigido hacia aspectos cardio-vasculares. Sin embargo, durante las dos últimas décadas hubo un incremento en el interés de las ciencias básicas y clínicas por las posibles asociaciones entre parámetros hemorreológicos y la hipertensión<sup>1-4</sup>.

Letcher y col.<sup>5</sup> advirtieron hace veinte años el importante papel que desempeña el aumento de la viscosidad en el incremento de la resistencia periférica. Otros trabajos refieren que la interferencia generada por la mayor viscosidad en la microcirculación aumenta el riesgo cardiovascular<sup>6, 7</sup>.

En la hipertensión pueden producirse anomalías de distinto tipo, que ocasionan disfunción endotelial, modificación en la liberación de mediadores químicos, aumento de la resistencia y modificaciones en la perfusión de órganos<sup>8</sup>. Es clásico definir a la hipertensión como el producto del gasto cardíaco por la resistencia periférica total (RPT). Esta última surge como consecuencia de la viscosidad sanguínea y la dificultad que la cambiante geometría vascular, opone al flujo sanguíneo<sup>9</sup>. Analizando la RPT, es fácil entender entonces el papel decisivo de los factores hemorreológicos a nivel de la microcirculación. El aumento de la viscosidad sanguínea o plasmática, el incremento en la rigidez de las células sanguíneas y la reducida capacidad eritrocitaria para circular por capilares de igual o menor diámetro, alteraciones en la capacidad de agregación y desagregación, diferentes comportamientos en las propiedades dinámicas, elevados valores de hematocrito, fibrinógeno o colesterol y triglicéridos, se observan frecuentemente en la hipertensión<sup>10-12</sup>. Todas estas alteraciones tienen una acción hemorreológica con una gran interferencia en la microcirculación que aumenta el riesgo cardiovascular durante la hipertensión<sup>13</sup>.

En resumen, puede afirmarse que en la hipertensión se generan cambios hemorreológicos en toda la extensión del aparato cardiovascular, quedando por definir si los mismos son causa o consecuencia de la hipertensión.

El objetivo de este trabajo fue estudiar las alteraciones hemorreológicas, evaluando la viscosidad sanguínea, fibrinógeno y agregación eritrocitaria, en un grupo de pacientes hipertensos comparado con un grupo control normotenso.

## Materiales y métodos

Se estudiaron 31 pacientes hipertensos sin tratamiento y no diabéticos provenientes del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario (19 mujeres y 12 hombres, entre 32 y 72 años de edad) y 40 individuos normales (la composición de ambos grupos, fue similar en cuanto a sexo

y edades). Se realizó una detallada historia clínica y examen físico de los pacientes, incluyendo estudios de laboratorio.

Las muestras de sangre fueron extraídas por punción venosa, anticoaguladas con EDTA/Na<sub>2</sub> para los estudios hemorreológicos y con citrato trisódico para la determinación de fibrinógeno. Los hematíes fueron separados por centrifugación y resuspendidos a la concentración requerida para cada estudio.

Los estudios fueron realizados en el Laboratorio de Inmunoematología, Hemorreología e Inmunogenética del Hospital Provincial Centenario de Rosario.

La presión sanguínea fue medida a la mañana luego de 5 minutos de reposo, aplicando la técnica tradicional con manómetro de mercurio acorde con la *American Heart Association* y el *British Hypertension Society Standards*<sup>14</sup>.

Se midió la viscosidad de sangre entera ( $\eta_{se}$ ) y del plasma ( $\eta_p$ ) con un viscosímetro cono-plato (*Brookfield LDII+*). Los valores de viscosidad fueron medidos a 8 velocidades de corte comprendidas entre 1.15 s<sup>-1</sup> y 230 s<sup>-1</sup>. Las determinaciones fueron realizadas a 37° C, a un hematocrito ajustado al 40% dado que a esta concentración globular se establece una situación basal, con similar influencia de la fracción celular y del medio de suspensión.

La estimación cuantitativa de la morfología de los agregados eritrocitarios fue realizada con la técnica denominada ASP (*Agregate Shape Parameter* o parámetro de forma de los agregados). Tal parámetro es definido por la siguiente ecuación:

$$ASP = \frac{4 \cdot \pi \cdot A}{P^2}$$

donde A es el área proyectada del agregado y P es el perímetro de la imagen proyectada del agregado<sup>12, 15</sup>.

Los valores de ASP, varían de 0 a 1. En tales condiciones, una esfera, cuya imagen proyectada es un círculo, tendrá un valor máximo de ASP = 1, mientras que un cilindro, cuya área proyectada es un rectángulo, presenta valores de ASP < 1.

En condiciones normales y a bajas velocidades de flujo los GR forman agregados alargados como pilas de monedas o *rouleaux*. En condiciones de anomalía los GR pueden agregarse formando estructuras irregulares o *clusters*. En la Fig. 1 se presenta una representación esquemática de un eritrocito y diferentes formas de agregados eritrocitarios (*rouleaux*, *clusters*) con sus correspondientes valores de ASP.

El estudio de la morfología de los agregados eritrocitarios, se realizó por análisis de las imágenes digitalizadas de suspensiones eritrocitarias al 1% en plasma autólogo. La suspensión se coloca en un portaobjetos excavado y luego de 2

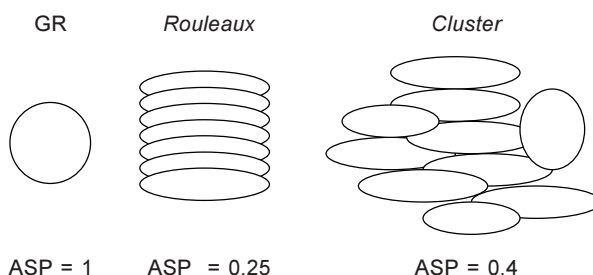


Fig.1.— Representación esquemática del eritrocito y diferentes formas de agregados (*rouleaux*, *clusters*) y los correspondientes valores de ASP (*Agregated Shape Parameter*).

TABLA 1.— Valores de viscosidad plasmática y de sangre entera en individuos hipertensos y normotensos a distintas shear-rate (velocidades de corte expresadas como el promedio ± un desvío estándar).

SR	Viscosidad plasmática			Viscosidad sangre entera		
	Hipertensos	Normotensos	p	Hipertensos	Normotensos	p
1.15	9.82 ± 3.45	6.20 ± 2.29	<0.01	17.76 ± 5.21	11.67 ± 3.52	<0.01
2.30	5.24 ± 1.87	4.18 ± 1.49	<0.05	10.38 ± 3.99	7.97 ± 2.36	<0.05
4.60	2.96 ± 0.75	2.43 ± 0.43	<0.05	8.13 ± 2.26	6.03 ± 2.28	<0.05
11.5	2.12 ± 0.41	1.38 ± 0.18	<0.01	5.71 ± 1.66	4.22 ± 1.14	<0.01
23	1.78 ± 0.36	1.90 ± 0.84	0.191	5.00 ± 1.23	3.61 ± 0.97	<0.01
46	1.60 ± 0.20	1.42 ± 0.40	0.09	4.72 ± 0.85	3.62 ± 0.95	<0.01
115	1.50 ± 0.14	1.38 ± 0.21	0.06	4.69 ± 0.53	3.85 ± 0.51	<0.001
230	1.43 ± 0.15	1.40 ± 0.15	0.133	4.20 ± 0.46	3.64 ± 0.47	<0.01

p (probabilidad asociada); SR: Shear rate (velocidad de corte)

minutos de reposo se estudia la morfología de los agregados con un microscopio óptico invertido (*Union Optical, Tokio*). Las imágenes fueron captadas y registradas por una video-cámara (CCD SONY XC-75). Las microfotografías captadas por la videocámara fueron procesadas con un software IPP PLUS 2.1, a través del cual se pudo medir el área y el perímetro de cada agregado. Los valores de ASP calculados se expresaron como el promedio correspondiente a los agregados observados en 20 campos distintos.

El dosaje de fibrinógeno plasmático fue realizado por el Método de Clauss, utilizando un coagulómetro CLOT A.

Se utilizó la prueba *t de Student*, para los estudios estadísticos de ASP y fibrinógeno, mientras que para comparar los valores de viscosidades, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney (por comparación de medianas).

**Resultados**

La comparación de los valores de las presiones sistólica y diastólica de los individuos hipertensos (156±3 - 101±2 mm Hg) con los controles normotensos (120±2 - 78±2 mm Hg), fue estadísticamente significativa (p<0.001).

Los resultados correspondientes a viscosidad de sangre entera y plasmática para ambos grupos estudiados se presentan en la Tabla 1.

Cuando se comparan los valores de viscosidad de sangre entera, en ambos grupos, resulta que los mismos están significativamente aumentados en los pacientes hipertensos respecto de los individuos normotensos para todas las velocidades estudiadas. Al analizar los valores de viscosidad plasmática, se observan diferencias significativas entre ambos grupos, sólo a bajas velocidades de corte (1.15 a 11.56 s<sup>-1</sup>).

En la Fig. 2, se pueden observar los patrones de agregación eritrocitaria, resultantes de la observación de las imágenes digitalizadas de los agregados eritrocitarios en ambos grupos, normales e hipertensos.

En general, en individuos normales, los agregados adoptan la forma de *rouleaux*<sup>16</sup> (apilamiento de discocitos

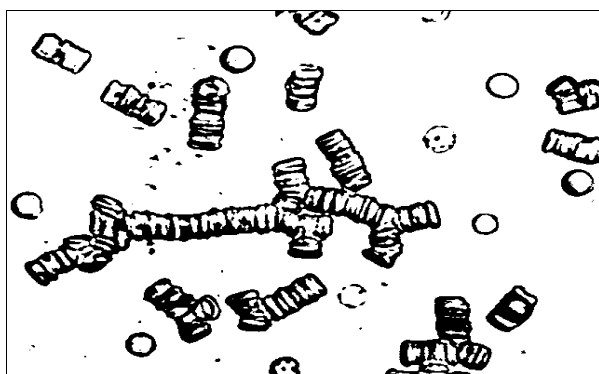


Fig. 2.— Patrón normal de agregación eritrocitaria correspondiente a la imagen superior (a). Patrón de agregación típico de pacientes hipertensos en la imagen inferior (b).

bicóncavos) que al enlazarse lateralmente se convierten en redes filamentosas más o menos reticuladas. En los pacientes con hipertensión, los agregados son amorfos, irregulares y se los conoce como *clusters* (agrupamiento de eritrocitos en forma desordenada y globu-

TABLA 2.— Valores de ASP (parámetro de forma de los agregados), fibrinógeno, viscosidad de sangre entera y plasmática a  $4.60 \text{ s}^{-1}$  en individuos normales e hipertensos (expresados como el promedio  $\pm$  un desvío estándar).

Pacientes	ASP	Viscosidad Plasma	Viscosidad Sangre entera	Fibrinógeno (mg/dl)
Normotensos	$0.28 \pm 0.12$	$2.43 \pm 0.43$	$6.03 \pm 2.28$	$245 \pm 40$
Hipertensos	$0.69 \pm 0.11$	$2.96 \pm 0.75$	$8.13 \pm 2.26$	$265 \pm 29$

lar) que refleja una anormal interacción célula-célula. Estos resultados se vieron reflejados en el parámetro de forma ASP, cuyos valores se presentan en la Tabla 2.

La Tabla 2 muestra los resultados obtenidos de todos los parámetros estudiados: ASP, fibrinógeno y viscosidad de sangre entera y plasmática a  $4.60 \text{ seg}^{-1}$  (ya que en estas condiciones se pueden apreciar las mayores diferencias entre ambos grupos, ajenas a factores inerciales).

Al comparar los valores de ASP, por la prueba T de Student, teniendo en cuenta que no se cumple la igualdad de variancia, se concluye que el valor promedio de ASP es significativamente superior en los individuos hipertensos respecto de los individuos normales ( $p < 0.0001$ ). Los valores de fibrinógeno resultaron ligeramente superiores en los pacientes hipertensos respecto del grupo control normotenso ( $p < 0.01$ ).

## Discusión

En hipertensión arterial se supone la existencia de distintas vías y mecanismos que modifican los parámetros hemorreológicos e influyen en la resistencia periférica<sup>17</sup>. En esto juega, además del diámetro de los vasos, un papel preponderante la sangre y sus componentes a través de la viscosidad sanguínea, las anomalías de deformabilidad y agregación eritrocitarias<sup>18,19</sup>.

Se estudió el perfil de viscosidad sanguínea y plasmática en un grupo de pacientes hipertensos, encontrando que la viscosidad de sangre entera a distintas velocidades de corte se mantiene por encima de los valores correspondientes a los individuos normales, mientras que la viscosidad plasmática sólo presenta diferencias significativas a bajas velocidades ( $1.15$  a  $11.5 \text{ s}^{-1}$ ).

Cuando se analizan el conjunto de valores de viscosidad, se observa que las diferencias más clínicamente significativas en ambos parámetros, ajenas a efectos inerciales, resultan a  $4.60 \text{ s}^{-1}$ . De estos resultados surge la necesidad de investigar los parámetros que evidencian un mayor compromiso en la aparición del síndrome de hiperviscosidad.

La viscosidad de la sangre a bajas velocidades de corte depende fundamentalmente de la agregabilidad eritrocitaria, en la que participan las proteínas plasmáticas que actúan como puentes intercelulares como el fibrinógeno (factores plasmáticos) y las características propias de las células que interaccionan entre sí (factores celulares)<sup>20-24</sup>.

En este trabajo se advierte un aumento estadístico pero no clínicamente significativo en los valores de fibrinógeno, por lo que es posible suponer que las alteraciones hemorreológicas observadas se deban a factores celulares eritrocitarios. Se podría pensar en alteraciones de membranas eritrocitarias con pérdida de ácido siálico y la consiguiente disminución de carga neta de superficie, lo que llevaría a una mayor interacción entre eritrocitos, que se pone de manifiesto por alteraciones en el patrón de agregación y consecuentemente en los valores de ASP ( $p < 0.001$ ).

El ASP es un parámetro microrreológico que valora la agregación eritrocitaria, donde juegan un papel primordial los capilares cuyos diámetros pueden llegar al orden del tamaño de los eritrocitos. Cuando se forman agregados irregulares, el diámetro de los mismos puede superar a los del capilar generando obstrucciones y complicaciones microvasculares.

Gicco y col.<sup>25</sup> demostraron que existía un marcado aumento en la viscosidad sanguínea en los pacientes hipertensos. Varios trabajos han mostrado que el aumento de la viscosidad sanguínea condiciona una disminución de la oxigenación tisular, que también origina un aumento en la resistencia periférica, lo cual puede causar o bien aumentar la lesión de órganos blancos en los pacientes hipertensos<sup>26-29</sup>.

Otros trabajos han demostrado que modificaciones en la velocidad de flujo originan cambios en la liberación y producción de sustancias vasoactivas endoteliales, provocando aumentos en la presión arterial<sup>30</sup>.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo constituyen un aporte de la importancia de los cambios hemorreológicos en la hipertensión arterial, considerando que los pacientes hipertensos con perfil hemorreológico

lógico alterado constituyen un subconjunto más sensible a las complicaciones vasculares, en la población.

Desde el punto de vista clínico, el estudio de la viscosidad sanguínea, el fibrinógeno y la agregación eritrocitaria, resultan de utilidad para la evaluación y seguimiento del perfil hemorreológico de pacientes hipertensos.

Por otra parte, debido al limitado acceso *in vivo* para el análisis del mecanismo de la formación de agregados, el ASP provee una útil herramienta para medir desviaciones en la morfología de los agregados eritrocitarios que en condiciones normales se caracterizan por la formación de *rouleaux* y en anormales adoptan formas irregulares generando complicaciones en la microcirculación.

## Bibliografía

- Kaplan E. Clinical Hypertension. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins. Ed., 1994; 97-8.
- Pirelli A. Hypertension, hemorheology and oxygen transport: General introduction. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998;1: 49-53.
- Vulpis V. Endothelin, microcirculation and hemorheology. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21: 173-6.
- Ajmani R. Hypertension and Hemorheology. *Clin Hemorheol Microcirc* 1997; 17: 397-420.
- Letcher B, Chien S, Pickering T. Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertension subjects. *Am J Med* 1981; 70: 11 95-201.
- Picart C, Plau J, Galliano H, Carpentier P. Blood low shear rate rheometry influence of fibrinogen level and hematocrit of slip and migrational effects. *Biorheology* 1998; 35: 335-53.
- Nordot F, Seaman G, Geamer N, Knox R, De Gramo P, Coull B: Hemorheological profiles of diabetic stroke patients and diabetic individual at high risk for stroke. *Clin Hemorheol Microcirc* 1991; 11: 167-74.
- Boudier H, Ambrosio G. Microcirculation and Cardiovascular Disease. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins Ed, 2000; 64-65.
- Meiselman H. Hemorheologic alterations in hypertension: chicken or egg?. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21: 195-200.
- Alet A, Chiesa M, D'Arrigo M, Foresto P, Valverde J, Rasia R. Hemorreología comparativa. Estudios en diabéticos e hipertensos. *Acta Bioq Clin Latinoamericana* 2001; 35: 63-68.
- Gobel B, Schulte A, Weisser B, Glanzer K, Vetter H, Dusing R. Arterial blood pressure. Correlation with erythrocyte count, hematocrit and hemoglobin concentration. *Amer J Hypert* 1991; 4: 14-19.
- Foresto P, D'Arrigo M, Carrera L, Etchebar R, Valverde J, Rasia R. Evaluation of red blood cell aggregation in diabetes by computerized image analysis. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 570-2.
- Yarnell J, Baker J, Sweetnan P: Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83: 836-44.
- Subcommittee Guidelines, 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Managements of Hypertension, *J Hypert* 1999;17: 151-83.
- Chen S, Gavisch B, Zhang S, Mahler Y, Yedgar S. Monitoring of erythrocyte aggregate morphology under flow by computerized image analysis. *Biorheology* 1995; 32: 487-96.
- Skalak P, Zarda K, Jan Chienm S. Mechanism of rouleau formation. *Biophysical* 1981; 3: 771-81.
- Longhini E, Agosti. M, Marazzini L. Haemorheology in hypertension. *Clin Hemorheol* 1986; 6: 567-76.
- Firsov N, Bjelle A, Korotaeva T. Clinical application of the measurement of spontaneous erythrocyte aggregation and disaggregation. A pilot study *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 2-3: 87-97.
- Stoltz J, Rasia R, Valverde J. Red blood cell aggregation and hemorheology. *Russian J Biomechanic* 1997: 43-53.
- Icho J, Kensey K. Effects of non-Newtonian viscosity of blood on flows in a diseased vessel. *Biorheology* 1992; 28: 241-62.
- Devereux D, Drayer J, Chien S, et al. Whole blood viscosity as a determinat of cardiac hypertrophy in systemic hypertension. *Cardiovasc Med* 1977; 2: 337-54.
- Lominadze D, Dean WI. Involvement of fibrinogen specific binding in erythrocyte aggregation. *FEBS lett* 2002; 517: 41-4.
- Rohde L, Clark T, Neaton J: Molecular intercellular adhesion and risks factors in cardiovascular diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 1595-99.
- Foresto P, D'arrigo M, Racca L, Filippini F, Gallo R, Valverde J, Rasia R. Comparative analysis of aggregate shapes by digitized microscopic images. Application to hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002; 26: 137-44.
- Gicco G, Vicenti G, Tarallo M. and Pirelli A. Hemorheology in complicated hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21: 3115-19.
- Dintenfass L. The clinical impact of the newer research in blood rheology: an overview. *Angiology* 1981; 4: 217-29.
- London, M. The rol of blood in regulation blood pressure. *Clin Hemorheol Microcirc* 1997;17: 93-106.
- Cirillo M, Laurenzi M, Trevisan M, Stamler J. Hematocrit, blood pressure and hypertension. The Gubbio Population Study. *Hypertension* 1992; 20: 319-26.
- Dintenfass L. Viscosity factors in hypertensive and cardiovascular disease. *Cardiovasc Med* 1977; 2: 337-54.
- Pirelli A. Arterial hypertension and hemorheology. What is the relationship?. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21: 157-60.

----

Algunos creen que la Ciencia es un lujo y que los grandes países gastan en ella porque son ricos. Grave error, gastan en ella porque es un gran negocio y porque en esa forma se enriquecen ... es por eso que, como decía Nehru, los países subdesarrollados no pueden darse el lujo de no hacer Ciencia y Tecnología.