



201  
19

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**"ESTRUCTURA, BIOQUÍMICA Y  
FUNCIÓN DEL ERITROCITO"**

**Trabajo Escrito. Educación Continua.**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A**

**MARIBEL DE LOS ANGELES CARDENAS ARROYO**

**FALLA DE ORIGEN**

**México, D. F. 1989**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

	Pag.
Introducción .....	4
I. Origen .....	6
1. Generación del eritrocito y Médula eritroide .....	6
2. Eritropoyesis .....	12
a) Eritropoyetina .....	17
b) Factores nutricionales .....	19
3. Síntesis de Hemoglobina .....	23
II. El Eritrocito Maduro .....	29
1. Membrana .....	29
2. Metabolismo .....	36
3. Función de la hemoglobina .....	41
III. Ciclo de Vida y Degradación del Eritrocito .....	50
IV. Resumen .....	58
V. Bibliografía .....	62

## INTRODUCCION

El eritrocito ó glóbulo rojo humano ha sido moldeado por fuerzas evolutivas en un tejido especializado que se ocupa del transporte de oxígeno gracias a una proteína, la hemoglobina.

En la circulación sanguínea se encuentran normalmente de 4 a 5 millones de eritrocitos por milímetro cúbico de sangre, y diariamente desaparece una proporción fija, al término de sus 120 días de vida, dando lugar a un número equivalente de eritrocitos jóvenes (alrededor de 200 billones por día) los cuales se originan a partir de células de la médula ósea.

En las cavidades de la médula ósea, las células precursoras eritroides generan en forma continua, bajo regulación humoral y celular, el número necesario de eritrocitos maduros circulantes.

El glóbulo rojo contiene en peso seco 95% de hemoglobina y aunque carece de núcleo y mitocondrias, y posee apenas maquinaria metabólica suficiente para defender a la célula del ambiente, ésta célula no es inerte. Es capaz de guardar relaciones con el medio exterior, de producir energía gracias a los enzimas de la glicólisis, asegurando así sus funciones y su supervivencia.

El eritrón está adaptado de manera ideal para su función de transportador de oxígeno. Ayudada por varios ligandos, la molécula de hemoglobina que forma parte de la célula, libera oxígeno a una tensión adecuada para sustentar los sistemas generadores de energía en los tejidos corporales.

De tal forma el presente trabajo es una revisión de la estructura, bioquímica y función de los componentes eritrocitarios: membrana, hemoglobina y sistemas enzimáticos.

El análisis de la constitución de la membrana eritrocitaria permitira comprender la gran importancia de la morfología celular con respecto a la fisiología de este tejido. Su constitución es tal, que el eritrocito presenta una elasticidad máxima al adaptarse a conductos circulatorios muy pequeños.

## I. ORIGEN.

### 1. GENERACION DEL ERITROCITO Y MEDULA ERITROME.

El tejido eritropoyético se origina en el mesénquima del saco vitelino. Durante la vida fetal se traslada al hígado y bazo, y finalmente se aleja de modo permanente en la cavidad medular del esqueleto. La distribución de la médula eritroide en el adulto se limita al esqueleto axial y los extremos proximales de los huesos largos.

Los eritrocitos del hombre adulto provienen de las células madre de la médula ósea hematopoyética, las cuales, después de diferenciarse, sufren una maduración que dura alrededor de tres días.

En el curso de este periodo sobrevienen cambios rápidos e importantes que se traducen en modificaciones morfológicas y bioquímicas que determinan una serie de estadios bien definidos.

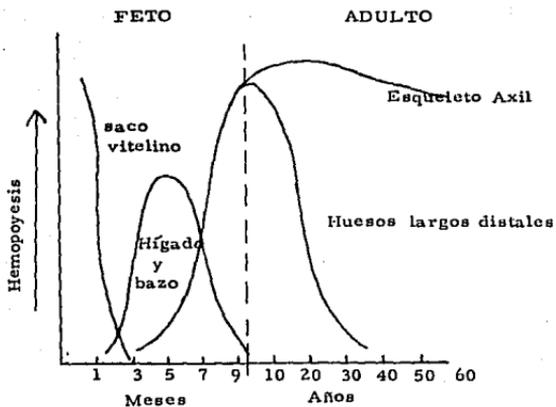
La estructura de la médula ósea proporciona un medio especial para la proliferación y maduración de la célula hemopoyética. Las células están retenidas en una fina malla de reticulina por la que pasan sinusoides vasculares que terminan en un seno venoso central. Las paredes de los sinusoides permiten el libre acceso de los nutrientes plasmáticos pero retienen a las células en desarrollo hasta que sus propiedades reológicas (viscosidad y rigidez) les permite atravesar la barrera endotelial. Cuando se examina un aspirado de médula bajo el microscopio, precursores de todas las líneas celulares hemopoyéticas aparecen mezclados en una masa desordenada. Sin embargo, en este lugar, las células tienden a crecer en racimos con los precursores eritrocíticos formando pequeños islotes eritropoyéticos que rodean a un macrófago central. El islote eritroblástico está constituido por una o dos células reticulares centrales, rodeadas de --

una corona de eritroblastos. El citoplasma de la célula reticular envía pseudópodos muy lejos de tal manera que todos los eritroblastos están en contacto con una expansión de la célula reticular.

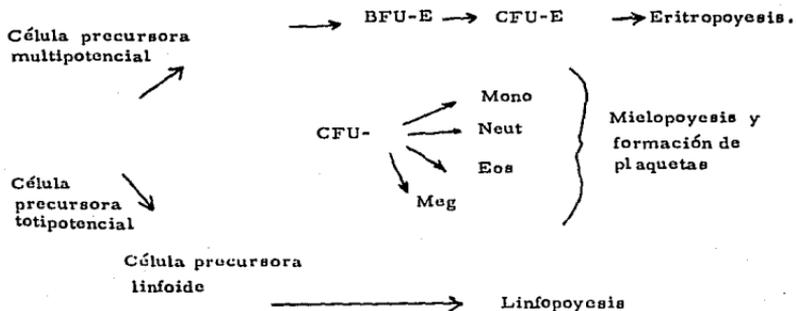
El eritrocito es una de un número de especies celulares que provienen de células primordio (células capaces de generar una clona autosuficiente). La célula primordio pluripotencial o "no comprometida" no puede identificarse en los frotis de médula ósea. Puede demostrarse su presencia en forma experimental por la proliferación característica en un sistema de cultivo in vivo en el ratón. Cuando la célula madre (pluripotencial) se trasplanta a un receptor cuya médula ha sido destruida por radiación, es capaz de generar una clona semejante a un tumor, de tejido hemopoyético en la cavidad medular y el bazo que se denomina CFU-S (unidad formadora de colonias en el bazo).

El actual conocimiento de la anatomía celular de la hemopoyesis indica que la célula precursora pluripotencial es la primera en una secuencia de pasos de generación y maduración celular. En el caso de la eritropoyesis, la célula precursora multipotencial se diferencia en una BFU-E (unidad formadora de brotes eritroides), la primera célula precursora identificable comprometida en la maduración eritroide. El paso siguiente en la diferenciación del eritrocito es la formación de CFU-E o unidades formadoras de colonias eritroides bajo el control de la hormona eritropoyetina.

La progenie de CFU-E se reconoce en el microscopio de luz al examinar frotis teñidos de aspirado de médula. Los precursores nucleados del eritrocito, llamados normoblastos (eritroblastos), se distinguen de otras células primitivas por su cromatina nuclear mas densa, la ausencia de gránulos



Ubicación del crecimiento de médula activa en el feto y el adulto



Secuencia de la generación y maduración de las células de la médula ósea.

citoplásmicos y, en las etapas tardías, por la aparición de hemoglobina en el citoplasma. Después de varias mitosis y un aumento progresivo del contenido de hemoglobina, la secuencia termina cuando el núcleo picnótico es expulsado finalmente de la célula dejando un reticulocito de médula, precursor inmediato del eritrocito adulto circulante.

La clasificación de los estados eritroblásticos reposa sobre varios criterios suministrados por la observación, al microscopio óptico, de frotis coloreados con la tinción de Wright y para caracterizar las etapas de desarrollo del eritrocito y proporcionar una base para la localización de anomalías, es conveniente dividir los eritrocitos nucleados en tres fases: maduración celular temprana (proeritroblastos y eritroblasto basófilos), maduración celular intermedia (eritroblasto policromatófilos) y maduración celular tardía (eritroblasto acidófilos).

El proeritroblasto es una célula grande (20 a 25 micrones) con un citoplasma azul oscuro. En el microscopio electrónico se observa que su núcleo está constituido por eucromatina e interrumpido por los poros nucleares. En el citoplasma se acumulan numerosos polirribosomas, lugar predominante de la síntesis de proteínas. En este estado, la célula ya está en estrecho contacto con el citoplasma de la célula reticular del islote. La membrana presenta pequeñas invaginaciones que, a menudo, contienen algunas moléculas de ferritina que quedan así englobadas en vacuolas cuando las paredes se aproximan (rofecitosis) además de que hay numerosas moléculas de ferritina dispersa por el citoplasma.

El eritroblasto basófilo presenta una disminución del tamaño (16 a 18 micrones). La cromatina, ligeramente aglutinada, se observa como radios de rueda muy característicos. El citoplasma es azul de moderado a oscuro y no contiene gránulos u organelos reconocibles. Al microscopio electrónico los centriolos están rodeados por el aparato de Golgi y se observan numerosos ribosomas.

En el eritroblasto policromatófilo la relación nuleocitoplasmática continúa decreciendo, lo mismo que el tamaño (9 a 12 micrones), el núcleo es más compacto y la hemoglobina aparece progresivamente en el citoplasma confiriéndole un color verde azulado. Al microscopio electrónico se aprecia una reducción del número de polirribosomas, con respecto a la capacidad de síntesis y las mitocondrias son menores, la ferritina se dispone en el citoplasma en grandes cantidades.

Los eritroblastos acidófilos poseen un núcleo con un máximo de heterocromatina por lo que se reduce y constituye una masa densa sin estructura. En el citoplasma predomina la coloración acidófila por aumento en el contenido de hemoglobina (ortocromáticos).

En estado normal, todos los eritroblastos llegados al último estadio de maduración pierden su núcleo por un mecanismo de expulsión. El citoplasma de la célula no nucleada que entonces queda (reticulocito-medular) muestra un ligero tinte azul debido a la presencia de RNA que junto con las mitocondrias residuales realizan la síntesis de la hemoglobina faltante. Estos organelos desaparecen posteriormente por un proceso de autofagia y los residuos vasculares finalmente son expulsados. En los 2 ó 3 días siguientes, mientras continúa la hemoglobinización, se reduce el contenido de RNA y mitocon



drias y la célula se contrae.

Los reticulocitos son células dotadas de movimiento, ello les permite desplazarse y ganar la luz de un capilar, atraviezan la pared sinusoidal y entran a la circulación general (reticulocitos sanguíneos). Estos últimos en ocasiones muestran un ligero puntilleo debido a la precipitación del RNA.

En la sangre los reticulocitos tienen una vida media de 48 hrs. transformándose en eritrocitos que viven y funcionan por 110 días.

## 2. ERITROPOYESIS.

La eritropoyesis es la producción, en cantidad sin cesar adaptada a las necesidades, de hematíes maduros. Está íntimamente ligada a la función primaria de los eritrocitos: el transporte reversible del oxígeno y del bioxido de carbono entre los pulmones y los tejidos. Los factores que regulan la producción de eritrocitos están constituidos por un circuito finamente sincronizado de estimuladores e inhibidores, que incluyen la masa circulante de hematíes y sus precursores de la médula ósea, las características cuantitativas y funcionales de la hemoglobina, el ambiente intraeritrocitario (que influye sobre la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno), la capacidad funcional de los sistemas cardiovascular y pulmonar y el regulador hormonal de la eritropoyesis: la eritropoyetina.

El término eritrón se refiere a los tejidos que abarcan los hematíes circulantes y sus precursores en la médula ósea. Confiere un sentido de unidad funcional a una serie de células morfológicamente reconocibles que van de los proeritroblastos primitivos a los corpúsculos rojos no nucleados.

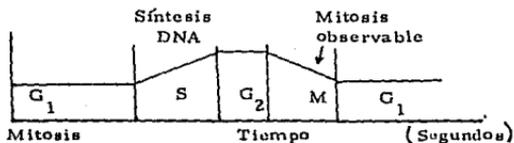
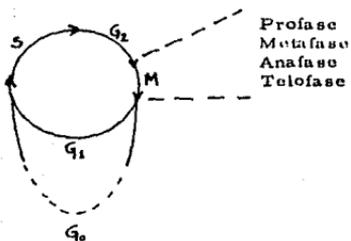
Algunos autores han propuesto que las poblaciones hemopoyéticas se organizan en una serie de 4 comportamientos funcionales, cada uno de los cuales es mayor y menos capaz de autorreplicación que el precedente, y en un estado de equilibrio se tendrá:

- A) Células primitivas, que comprenden el 0.2% de la población y son capaces de autorreplicarse. Son multipotenciales y morfológicamente indiferenciadas; la mayoría se encuentran en estado de reposo o G<sub>0</sub>.
- B) Células progenitoras, que comprenden cerca del 1% de la población. Posiblemente son capaces de autorreplicación, son unipotenciales y, desde el punto de vista de la morfología son indiferenciadas; un 70 a 80 % de éstas intervienen en la síntesis de DNA (fase S).
- C) Células diferenciadas en proliferación, entre 2 al 10% de la población. -- Posiblemente estas células son capaces de autorreplicación limitada, son unipotenciales y, según la morfología son diferenciadas y se hallan en continuo ciclo celular.
- D) Células en maduración y terminales, que comprenden cerca del 90% de la población y son incapaces de división; la mayoría son células maduras a término.

En circunstancias fisiológicas, la producción eritropoyética debe equilibrar las necesidades y mantener una masa globular constante. esencialmente la regulación se hace por medio de la diferenciación en el sentido de la eritropoyesis, a partir de las células madre de la médula. Las células progenitoras pluripotenciales aún no han sido separadas, aisladas o identificadas claramente en la médula ósea humana. Se consideraba que se diferenciaban directamente en proeritroblastos. Estudios más recientes demostraron la presencia de -

un compartimiento intermedio de precursoras encargados de la serie eritroidea ó células progenitoras (PESE). Estas células preceden a las que sintetizan hemoglobina y se duplican 5 a 10 veces antes de la entrada en el eritrón como tal, actúa como un amplificador y produce un exceso continuo de células diferenciadas. Las células de la última etapa de este compartimiento son sensibles al efecto diferenciador de la eritropoyetina (CSE o CRE).

La etapa final de la eritropoyesis es el eritrón, formado por los precursores eritroideos diferenciados en proliferación: proeritroblastos, eritroblastos basofílicos, policromatófilicos y ortocrómicos y, reticulocitos. El tiempo de maduración de eritroblasto a eritrocito es de 4 a 6 días, la hemoglobinizac*ión* es progresiva y constante mientras que las etapas de multiplicación se hacen por saltos bruscos, algunas células han podido presentar una mitosis de más ó una menos que otras, de lo que resulta que los hematíes anucleados no sean exactamente semejantes en diámetro y cantidad de hemoglobina. El tiempo de síntesis de DNA es de 12 a 16 horas y el de mitosis, de 30 a 40 minutos. Durante este período se producen 3 a 4 divisiones mitóticas de modo que un pronormoblasto produce de 8 a 16 eritrocitos maduros. Del 10 al 15% de la producción mueren después de la división celular y constituyen la Eritropoyesis Ineficaz: el aumento de la destrucción intramedular de los precursores eritrocitarios.



**G<sub>1</sub>** Periodo de Actividad citoplasmática preparativa para la división celular. El Núcleo contiene DNA diploide

**S** Periodo de síntesis y replicación del DNA.

**G<sub>2</sub>** Periodo premitótico. El núcleo contiene DNA tetraploide

**M** Periodo de mitosis

**G<sub>0</sub>** Periodo de reposo. Actividad citoplásmica potencial para división

Ciclo generativo de las células somáticas.

Teóricamente, sobre la base de los conceptos cinéticos existen numerosos mecanismos por los cuales se puede aumentar la producción de hematíes: acortamiento del tiempo de generación, aceleración de la maduración por omisión de una o más divisiones mitóticas intermedias, disminución de la eritropoyesis ineficaz y aceleración de la maduración de los precursores eritroideos que no se dividen .

La eritropoyesis normal requiere: células eritropoyéticas primitivas, reguladores hormonales específicos y un ambiente microaerofílico e inductor --- que consta de un estroma de soporte y de las interacciones de una célula a otra que permiten la diferenciación, proliferación y transformación de las células - primitivas multipotenciales en progenitores eritroideos responsables.

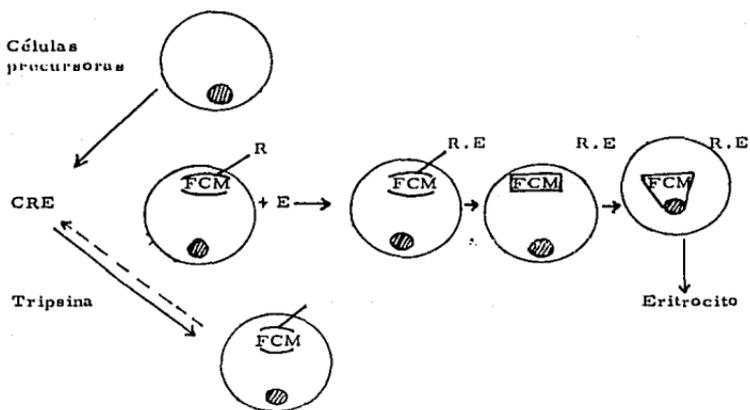
#### a) ERITROPOYETINA.

La disminución de la tensión de oxígeno estimula la actividad eritroidea de la médula ósea por medio de un factor humoral: La eritropoyetina. El órgano receptor de esta información parece ser el riñón, pero otros órganos perifundidos por sangre desaturada tienen en la vena eferente una actividad eritropoyética, inferior sin embargo, a la del riñón.

La eritropoyetina se ha demostrado en la sangre y orina y aislada químicamente. Es una glucoproteína con una cadena polipeptídica simple. Un 30% de la molécula es hidrato de carbono del que  $1/3$  es ácido siálico. Su contenido en la sangre y orina es proporcional a la anoxia tisular; esta proteína es antigénica y pueden obtenerse anticuerpos sin especificidad de especie. El nivel de eritropoyetina urinaria refleja el nivel del suero y existe una relación directa entre ambos. Por tanto, el nivel de eritropoyetina del plasma está relacionado con el grado de actividad eritroidea en la médula. Los niveles de eritropoyetina del plasma reflejan el equilibrio entre la eritropoyetina producida como respuesta a la hipoxia y la que utiliza la médula ósea. Así pues, cualquier alteración que produzca un descenso en la producción de hematíes en la médula ósea permitirá una acumulación de eritropoyetina en el plasma como resultado de su menor utilización.

La biogénesis de la eritropoyetina aún no ha sido completamente dilucidada. Parece existir una apohormona de origen renal, que debe transformarse en hormona activa por un factor hepático. La acción de esta hormona sobre la célula madre para estimular la diferenciación se desconoce, actúa sobre receptores de las células que responden a la eritropoyetina (CRE) induciéndolas a entrar al eritrón.

La reacción eritroidea depende del tamaño y de la velocidad de proliferación de los precursores eritroides. La eritropoyetina intracelular produce diversos efectos, que secuencialmente incluyen: aumento de la fracción específica del RNA dependiente del DNA (RNA ribosomal, transferencia y RNA mensajero), incremento en la síntesis de la proteína no hemoglobínica, elevación en la síntesis de DNA, incremento en la acumulación de hierro intracelular y en la síntesis de ferritina y proteína no ferritínica, síntesis de los precursores en la médula nueva de la estroma celular y de los receptores, síntesis de la hemoglobina y alteración del microambiente hemopoietico.



R- Receptor de la eritropoyetina  
 FCM- Factor citoplasmático modular  
 E- Eritropoyetina

● Núcleo de la célula

FCM → FCM Formación del factor activo

Algunos autores han identificado un receptor de la eritropoyetina en la superficie de la CRE y planteado que la estimulación de la síntesis del RNA por la eritropoyetina es reforzada por una proteína citoplasmática que se encuentra en la CRE después de su interacción con la hormona (factor citoplasmático medular), que interactúa con el núcleo de la CRE provocando la diferenciación eritroide y la síntesis de hemoglobina.

Los estimulantes de la producción de eritropoyetina incluyen: Los vasos--constrictores que contraen los vasos sanguíneos renales aferentes tales como la angiotensina, adrenalina, serotonina y vasopresina; el cobalto, que disminuye la respiración del riñón; las hormonas androgénicas pituitarias, prolactina y la tiroidea; la dimetilnitrosamina que es nefro y hepatotóxica. La eritropoyetina - disminuye con los diuréticos; actinomicina D, que daña los túbulos proximales; los agentes alquilantes, estrógenos y metilprednisolona.

#### b) FACTORES NUTRICIONALES EN LA ERITROPOYESIS.

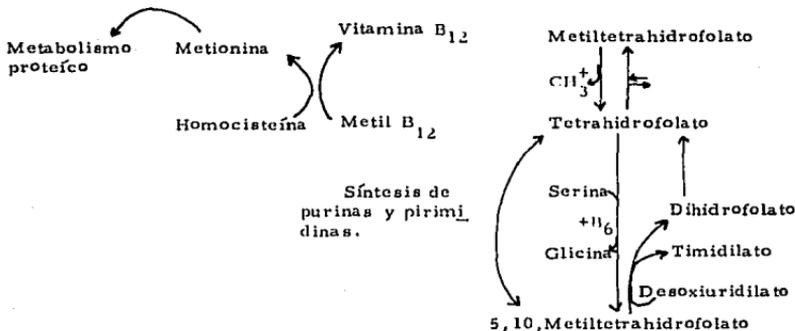
Para una eritropoyesis normal son esenciales varios factores de la nutrición. La posición del hierro es única, pues se requiere en la proliferación y maduración del eritrocito. La síntesis de hemoglobina depende del suministro de hierro, pero la acción más decisiva la realiza sobre la proliferación celular. Cuando el suministro de hierro plasmático es poco, hay un límite en la respuesta eritropoyética. El hierro es el elemento constitutivo esencial de la hemoglobina, de la mioglobina y de diversas enzimas; en todas estas proteínas está ligado a una molécula porfirínica. Los otros compartimientos del hierro son los de transporte (transferrina) y de reservas (ferritina, hemosiderina).-

El papel esencial de la transferrina es conducir el hierro a la médula eritropoyética, esta vía es fisiológica y exclusiva. La liberación de hierro de la transferrina y su transferencia al eritroblasto son muy rápidos. La fijación del complejo transferrina-hierro requiere condiciones estrechas de temperatura pH, contenido de oxígeno; la alteración de la membrana por la tripsina impide esta fijación y la actividad energética de la célula debe estar intacta. La cantidad de hierro transferido no está directamente bajo el control de la síntesis de hemoglobina, sin embargo, la cantidad fijada es igual o apenas superior a la cantidad necesaria; no hay mas que algunos granos esparcidos en el citoplasma de los eritroblastos.

En la deficiencia de hierro hay destrucción de los eritrocitos recientemente formados y de los precursores de los eritrocitos en la médula ósea (eritropoyesis inefectiva). Por otra parte, a medida que se agrava la deficiencia hay una disminución progresiva de la supervivencia de los eritrocitos a la mitad, mas o menos de lo normal. En la médula ósea las células con deficiencia de hierro observan alteraciones en la síntesis de RNA y DNA; es evidente que la deficiencia de hierro no solamente causa una disminución en la síntesis de hemoglobina, sino también un profundo efecto sobre todos los metabolismos del tejido hemopoyético.

Además para sostener el proceso integrado de proliferación y maduración se necesitan dos vitaminas, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>. Ambas deben estar en cantidades adecuadas para la síntesis normal de metionina y timidilato, procesos para la replicación del DNA y las mitosis celulares en secuencia. El metiltetrahydrofolato, forma natural del folato en la mayor parte de los alimentos, actúa como donador de un metilo para la formación de metil B<sub>12</sub>.

Después el grupo metilo se transfiere a la homocisteína para formar metionina, aminoácido esencial para el metabolismo proteínico. El aporte inadecuado de metiltetrahydrofolato interrumpe la formación de metil B<sub>12</sub>, y los pasos --siguientes en el metabolismo del folato. El tetrahydrofolato generado por la --reacción de desmetilación sirve como sustrato para la síntesis de las purinas y pirimidinas y para la conversión de serina a glicina con la vitamina B<sub>6</sub> como cofactor. A su vez esto genera 5,10 metilentetrahydrofolato para la conversión del desoxiuridilato a timidilato, paso principal en la síntesis de DNA. Para --completar el ciclo, se reduce y metila el producto de la reacción, dihydrofolato, para regenerar tetrahydrofolato y metiltetrahydrofolato. La reacción depen--de de un nivel adecuado de la enzima dihydrofolato reductasa.



Relaciones metabólicas de los factores nutricionales en la eritropoyesis

Cuando hay alguna interferencia en el aporte de vitamina B<sub>12</sub>, se generan concentraciones intracelulares inadecuadas de metil B<sub>12</sub> y de una segunda coenzima activa, desoxiadenosil B<sub>12</sub>. Esto no solo interfiere en el metabolismo de la metionina sino también, en el caso de la desoxiadenosil B<sub>12</sub>, trastorna la -- isomerización de L-metilmalonil- CoA a succinil-CoA, reacción importante -- en el metabolismo de lípidos y carbohidratos. No obstante, el impacto más -- importante de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> es la imposibilidad de transferir el grupo metilo desde el metiltetrahidrofolato para generar tetrahidrofolato. -- Este proceso atrapa nuevo folato de los alimentos como metiltetrahidrofolato -- en tanto que otros congéneres del folato bajan a valores insuficientes para apoyar la síntesis normal de DNA.

La expresión fisiológica de éstos defectos metabólicos es una destrucción-excesiva de células durante la maduración. Muchos precursores eritroides a nivel de eritroblastos basofílicos, policromáticos y ortocromáticos se detienen en fase S de síntesis de DNA y mueren durante la maduración.

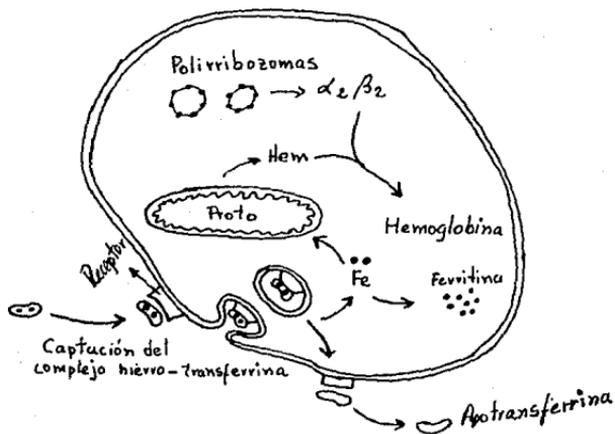
### 3. SINTESIS DE HEMOGLOBINA.

La hemoglobina es sintetizada a través de gran parte del proceso de maduración, produciéndose aproximadamente 65% antes que el núcleo sea expulsado y 35% en la etapa de reticulocito.

La hemoglobina está formada por dos componentes; una porción proteica, la globina, y un grupo prostético, el hemo, el cual comprende un núcleo tetrapirrólico, la protoporfirina, y un átomo de hierro ferroso. La célula eritroide inmadura es una fábrica para la síntesis de hemoglobina. Esta función requiere que la célula disponga de suministro adecuado de hierro y de una producción normal intracelular de porfirina y de cadenas polipeptídicas de globina.

El hierro parece tener un doble origen. Puede provenir de la proteína plasmática transportadora de hierro, la transferrina, que se fija sobre los receptores del complejo transferrina-hierro en la membrana del eritroblasto o el reticulocito. Los complejos hierro-transferrina-receptor se adhieren a la superficie celular, hacen que la membrana se invagine y forme una vacuola intracitoplásmica. En este momento se libera el hierro, el receptor regresa a la membrana celular y la molécula de transferrina pasa de nuevo al plasma para transportar más hierro. El hierro intracelular penetra a las mitocondrias para la síntesis de hemo, o si hay un exceso, se almacena como ferritina, que se acumula en agregados semicristalinos (sideroblastos). La ferritina puede ser sintetizada en el mismo sitio por la célula hematopoyética, pero igualmente puede incorporarse por feroecitosis. La ferritina cede su hierro a la protoporfirina, transformándose en apoferritina.

La biosíntesis del hemo comienza en las mitocondrias y tiene como punto de partida un metabolito del ciclo de Krebs, la succinil coenzima y un aminoácido, la glicina. Estos dos substratos se combinan por una reacción catalizada por un enzima mitocondrial,  $\delta$  aminolevulinato sintetasa, cuyo coenzima es el fosfato de piridoxal, derivado de la vitamina B<sub>6</sub>. Se forma un compuesto inestable, el ácido  $\alpha$  amino  $\beta$  adípico, que se descarboxila espontáneamente en ácido  $\delta$  aminolevulínico.

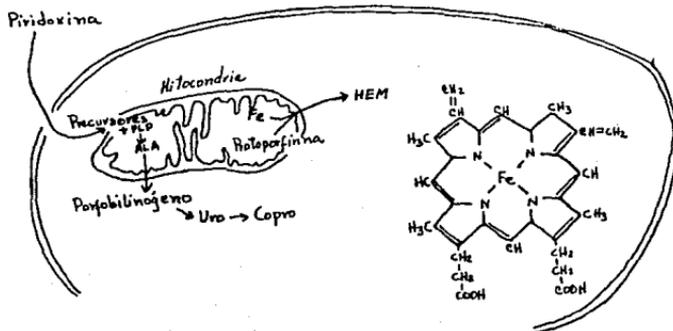


Vías intracelulares para la captación en la incorporación del hierro en la hemoglobina

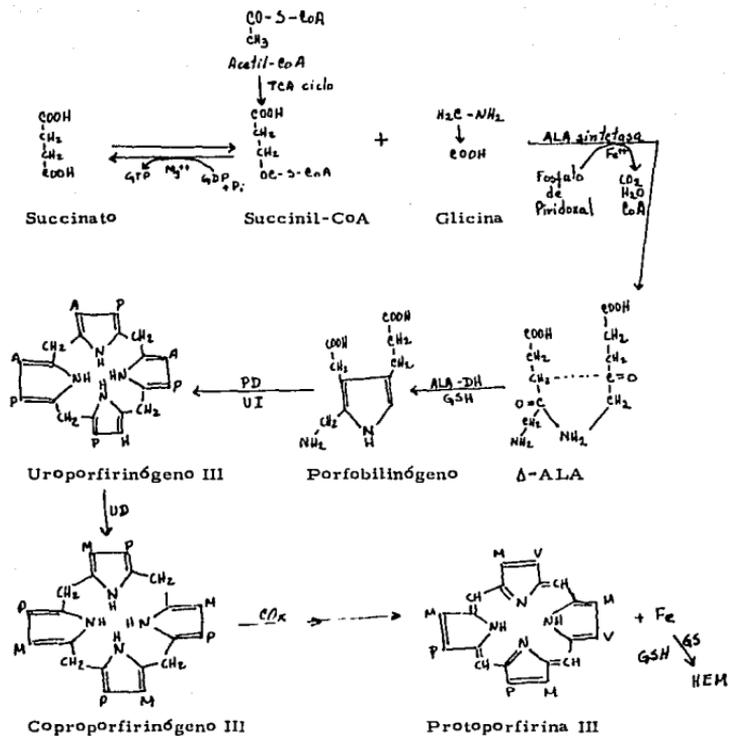
Se desplaza al citoplasma para la producción de porfobilinógeno por condensación de dos moléculas de ácido aminolevulínico y pérdida de dos moléculas de agua, reacción catalizada por la amino-levulinato-deshidrasa. Cuatro moléculas de porfobilinógeno se condensan con pérdida de la amina de la cadena lateral. Se obtiene el uroporfirinógeno sintetasa, se obtiene la forma I; en presencia de la uroporfirinógeno III sintetasa, se forma un isómero del precedente, el uroporfirinógeno III, precursor del hemo. Los uroporfirinógenos I y III sufren descarboxilaciones que transforman los cuatro acetilos en metilos formando los coproporfirinógenos I y III.

El coproporfirinógeno III sufre una descarboxilación y una oxidación de dos de los propionilos en vinilos. Se obtiene el protoporfirinógeno. Estas reacciones están catalizadas por la coproporfirinógeno oxidasa, que actúa en presencia de oxígeno. El protoporfirinógeno se oxida por pérdida de 6 hidrógenos -- en protoporfirina.

El paso final ocurre dentro de las mitocondrias y comprende la formación de protoporfirina y la incorporación del hierro para formar el hemo.



### Formación del Hem



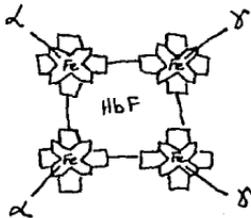
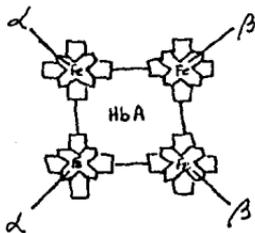
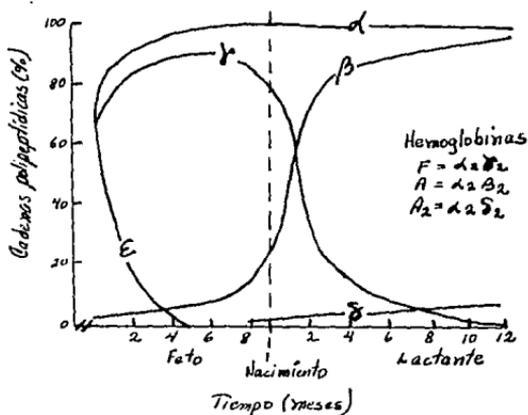
La globina, porción proteínica de la hemoglobina se ensambla de dos pares de cadenas polipeptídicas producidas en ribosomas citoplásmicos específicos. La síntesis de los constituyentes polipeptídicos de la globina se produce según el esquema general de la biosíntesis de las proteínas. El tipo de cadena que se produce durante la vida fetal se altera después del nacimiento como resultado de la supresión y activación sucesiva de genes individuales. Al nacer, los eritrocitos contienen principalmente hemoglobina fetal (HbF), que está constituida por dos cadenas alfa y dos gamma. En unos meses, la hemoglobina fetal desaparece en gran parte y se reemplaza por hemoglobina del adulto (HbA). Este tetrámero está compuesto de dos cadenas alfa, con 141 aminoácidos cada una y dos cadenas beta con 146 aminoácidos.

La unión entre la hemoglobina y el hemo se hace por medio de la histidina 87 de la cadena alfa, la histidina 92 de la cadena beta; y el oxígeno se fija al hemo en la vecindad de la histidina 58 de la cadena alfa y de la 63 de la cadena beta. Las sustituciones de estas histidinas afectan la estabilidad de la molécula o la fijación de oxígeno en algunas hemoglobinas anormales.

La molécula de la hemoglobina humana es aproximadamente esférica y tiene un peso molecular de 64400 daltons. El grupo hemo se liga en forma covalente a cada cadena polipeptídica, y el hierro de la porción hemo se encuentra normalmente en forma divalente o ferrosa. La parte globina muestra amplias variaciones en las especies y entre las especies. La secuencia polipeptídica, la forma helicoidal tridimensional y la interacción de las 4 cadenas juntas, son fundamentales para la función fisiológica.

La hemoglobina A constituye 96-97% de la hemoglobina de los eritrocitos del adulto. Dos hemoglobinas menores, HbF ( menos de 1% ) y HbA<sub>2</sub> ( aproximadamente 2.5% ) representan el resto. Estas son importantes pues los cambios en sus concentraciones proporcionan indicios de padecimientos de la síntesis de globina.

Cambios en la Hemoglobina con el desarrollo y representación esquemática de las Hemoglobinas A y F



## II. EL ERITROCITO MADURO.

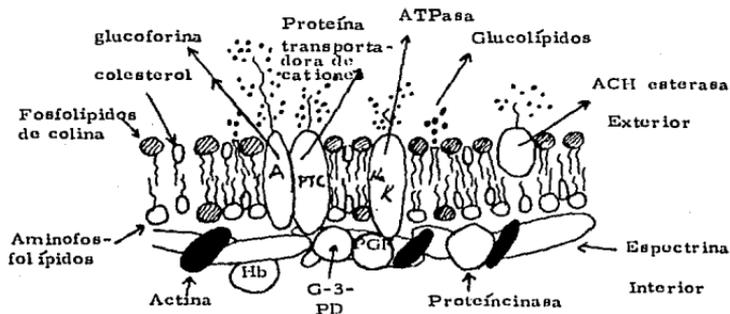
El eritrocito maduro es un disco bicóncavo con un diámetro promedio de 8 micras, espesor de 2 micras y un volumen de 90 micras cúbicas. Aproximadamente 33% de su volumen consiste de hemoglobina, la cual realiza la función de transporte de gas ( $O_2$  y  $CO_2$ ). En el microscopio de luz y usando un frotis de sangre seca con tinción de Wright, los eritrocitos adultos aparecen como células anucleadas, generalmente redondas, con un área central de color más claro, compatible con su forma bicóncava. Sin núcleo y mitocondrias, la célula ha perdido su capacidad de sintetizar proteínas. Su limitado metabolismo es apenas suficiente para sustentarlo durante los cuatro meses que dura su vida en la circulación. No obstante, está admirablemente diseñado para sobrevivir a innumerables viajes a través de la microcirculación. Es elástico y capaz de cambios extremos en su forma, su hemoglobina lleva a cabo de manera eficiente el transporte de oxígeno. El funcionamiento adecuado y la longevidad del eritrocito dependen de las relaciones entre la membrana celular y el metabolismo.

### 1. MEMBRANA.

Para comprender las propiedades de la membrana del hematíe hay que considerar cada uno de sus componentes: proteína, lípido, hidrato de carbono y sus combinaciones. Dichas estructuras moleculares no son estáticas durante la vida del hematíe, sufren cambios dinámicos con la síntesis, incremento, pérdida y destrucción de la membrana.

El modelo actualmente aceptado para la membrana del hematíe es el modelo mosaico-liquido, propuesto por algunos autores. La membrana -----

consta de aproximadamente 50% de proteínas, 40% de lípidos y 10% de hidratos de carbono. En este modelo, los lípidos están dispuestos en una doble capa con sus mitades hidrofílicas orientadas hacia afuera y sus zonas hidrofóbicas adentro. Las proteínas se hallan enclavadas parcialmente en esta doble capa o se difunden transmuralmente hacia la superficie externa. Los grupos de hidratos de carbono están ligados con los lípidos (glucolípidos) o las proteínas expuestas sobre el exterior de la célula (glucoproteínas).



Modelo actualizado de la membrana del eritrocito. Corte hipotético a través de una doble capa de lípidos

Como se ha mencionado, la membrana está compuesta por dos capas de fosfolípidos recubiertas, por el exterior y por el interior, por otra proteica -- La mayor parte de los fosfolípidos están compuestos de un esqueleto glicerol con dos cadenas de ácidos grasos no polares unidas por un enlace acil y un radical fosfato a una base. El colesterol no esterificado está unido al polo hidrófilo por el hidroxilo de su tercer átomo de carbono y orientado paralelamente a la cadena de ácidos grasos. Las proteínas están orientadas tangencialmente a la capa lipídica en forma de cadenas polipeptídicas, y presentan grupos no polares que penetran en la capa lipídica, quizás unidos al radical fosfato de los fosfolípidos de los grupos polares dirigidos hacia el exterior. Por encima se superpone una capa de proteínas globulares o de mucopolisacáridos.

El espesor de la membrana es de 75 Å., su estructura es heterogénea -- granulosa, formada de placas de 200 Å. de diámetro, separadas por poros de 3 a 4 Å de diámetro. Las placas están formadas por dos capas: la capa externa, formada de alanina, contiene lipoproteínas, carbohidratos, los antígenos del grupo sanguíneo; esta capa externa está recubierta de mucoproteínas que contienen ácido siálico. La capa interna está formada de una capa bimolecular de fosfolípidos estabilizados por su unión al colesterol en su parte no polar. Por debajo se encuentra la proteína S, sin actividad antigénica. Las placas están unidas a la capa fosfolipídica por iones  $(Ca^{+2}, Mg^{+2})$ .

La membrana es permeable al agua y a los aniones, pero impermeable a la hemoglobina y a los cationes. Ello sugiere que los poros están cargados positivamente y que rechazan a los cationes. La composición química establecida es:

a) Lípidos. Aproximadamente un 65% de fosfolípidos, 23% de colesterol, 2% de ésteres del colesterol, de glicéridos y de ácidos grasos libres y 10% de otros lípidos (glucolípidos). Existen intercambios importantes y constantes entre el plasma y la membrana del glóbulo rojo que interesan a la lecitina, a la esfingomielina y al colesterol no esterificado. La movilidad de un fosfolípido es directamente proporcional a su grado de insaturación e inversamente a la longitud de su cadena. La superficie externa es relativamente rica en fosfatidilcolina, esfingomielina y glucolípidos, es tanto que la porción interna contiene principalmente fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol. El contenido de colesterol depende de las concentraciones plasmáticas de colesterol libre y ácidos biliares y de la actividad de la enzima esterificante, lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT).

Los cambios en la forma y supervivencia del eritrocito son consecuencia de modificaciones en los lípidos plasmáticos. Las personas con enfermedad hepatoceleular u obstrucción biliar muestran alteración de la actividad LCAT y la consecuente sobrecarga de colesterol en la membrana eritrocítica. Estos presentan membranas gruesas que aparecen como células en blanco de tiro o espiculadas y que también se observan en deficiencias de lipoproteína beta. Otras anomalías de los fosfolípidos de membrana se asocian con la reduc ción en la supervivencia de la célula sin un cambio morfológico específico.

b) Carbohidratos. Los hidratos de carbono se encuentran en la membrana como glucoproteínas o glucolípidos. La adición de estos componentes a la membrana...

es una modificación importante, en el hematíe amplía la diversidad y antigenicidad de la superficie. Residuos tales como el ácido siálico contribuyen a la carga negativa, que mantiene las células separadas y ayuda a mantener la simetría de la membrana. Los antígenos del grupo sanguíneo son de naturaleza polisacárida. Cada grupo sanguíneo tiene una distinta composición de carbohidratos; grupo A: N-acetilgalactosamina terminal; Grupo B: galactosamina terminal; grupo H: ausencia de éstos dos azúcares; grupo LeA, pérdida de una fucosa. Se han identificado más de 300 antígenos eritrocíticos generando unos 15 grupos de sistemas sanguíneos genéticamente distintos. Por lo menos en algunos de éstos sistemas (como A, B, O y P), los determinantes antigénicos están compuestos en gran parte de grupos prostéticos oligosacáridos de las proteínas integrales de membrana y de glucoesfingolípidos complejos. Casi todos los antígenos son componentes intrínsecos de la membrana, aparecen durante el desarrollo inicial del eritrocito. El sistema Lewis es una excepción, puesto que sus antígenos son glucolípidos presentes en líquidos tisulares y son absorbidos en forma secundaria por los eritrocitos. Otros antígenos "pasajeros" que se encuentran en la superficie del eritrocito, bajo condiciones patológicas, son los polisacáridos bacterianos y ciertos medicamentos como la penicilina.

Los cambios en la estructura antigénica se asocian o no con anomalías en la forma. Las células que carecen de cualquiera de los antígenos Rh (nulas), aparecen como estomatocitos en los frotis de sangre periférica y su supervivencia es menor. Además la presencia de anticuerpos contra antígenos específicos de la superficie celular, manifiesta un aumento de la destrucción celu

lar sin cambios morfológicos, este revestimiento también permite la fagocitosis inmediata de los eritrocitos alterados por las células reticulo-endoteliales con receptores para el fragmento Fc de la IgG y el componente C3b del complemento.

c) Proteínas. Casi la mitad de la masa membranal está formada por dos clases de proteínas integrales, principalmente glucoforina A, y el componente a, atraviesan la capa lipídica bimolecular y están en contacto con la fase acuosa en ambos lados. Aproximadamente 60 % de la molécula de glucoforina A está formada por carbohidratos como cadenas de oligosacáridos, éstas se adhieren al extremo exterior de la molécula y sirven para proporcionar la carga negativa al eritrocito (evitan la aglutinación celular). Posiblemente el componente a intervenga en la difusión de glucosa y aniones a través de la membrana.

La segunda clase de proteínas, las periféricas, forman una malla reticular en la superficie interna de la membrana. Los dos componentes más abundantes son espectrina y actina, forman una red que se adhiere a los extremos citoplásmicos de las proteínas integrales, fijan su posición y constituyen una forma de esqueleto celular. Es posible que la forma bicóncava del eritrocito y gran parte de sus propiedades mecánicas estén determinadas por las proteínas periféricas. Se cree que la anomalía de estas proteínas es la causa de las deformidades observadas en individuos con eliptocitosis y esferocitosis hereditaria. Cierta número de receptores y enzimas específicos también han sido asociados con las proteínas periféricas de la membrana. Algunos de éstos pueden ser importantes en el mantenimiento de la integridad estructural de la membrana, en tanto que otros se ocupan de la obtención de nutrientes esenciales y-

del transporte activo de cationes.

Función de la membrana. La principal importancia de la membrana celular es separar el medio interno del medio externo mas fortuito. Como barrera semipermeable permite que algunas sustancias pasen sin dificultad, pero regula el paso de otras. El primer proceso es básicamente la difusión con dos parámetros definidos, la velocidad y las condiciones de equilibrio (gradientes de concentración y su alteración por las reacciones intracelulares y la distribución de la carga). La función de transporte activo de la membrana se caracteriza por la especificidad para un determinado sustrato que se mueve unidireccionalmente frente a un gradiente. El mecanismo presenta también las propiedades de la cinética de saturación, inhibición específica (competitiva o no competitiva) y dependencia de la energía. Otra forma de transporte, la difusión facilitada, actúa frente a un gradiente y comparte un transportador común con otro sustrato cuyo flujo no requiere energía.

Los compuestos polares y el agua penetran por los poros de la membrana a través de difusión pasiva. El transporte activo se realiza por medio de bombas de cationes. En el interior del glóbulo rojo se encuentran macromoléculas no difusibles como la hemoglobina, el glutatión y algunas enzimas; al otro lado de la membrana se encuentran el plasma cuya tensión osmótica varía; es preciso entonces un sistema de regulación en el interior de la membrana, función que se ejerce por medio del sodio y el potasio (bomba que rechaza al sodio y absorbe el potasio) y por lo menos se reconocen tres, situados en diferentes lugares de la membrana.

## 2. METABOLISMO.

Es indispensable una actividad metabólica para mantener la forma. La organización, la estructura y la función del glóbulo rojo.

El eritrocito no contiene glucógeno, pero sí glucosa, suministrada por el plasma. La membrana ejerce un papel dinámico en la transferencia de glucosa.

Puesto que el eritrocito maduro es anucleado, tiene un metabolismo único. En ausencia de mitocondrias, hay poca capacidad de metabolizar ácidos grasos y aminoácidos. La energía se genera casi exclusivamente a través de la degradación de la glucosa. Es conveniente dividir esta actividad metabólica en la vía anaeróbica principal (Embden-Meyerhof) y en tres vías auxiliares. Todas están relacionadas y deben funcionar de manera adecuada si el eritrocito va a transportar oxígeno normalmente y sobrevivir en la circulación.

La única fuente de energía del glóbulo rojo es la glucólisis; el 90% de la glucosa se cataboliza por la vía Embden-Meyerhof, que aboca al ácido láctico; el 10% pasa por la vía de las pentosas o glicólisis aerobia y aboca a la producción de nicotin-adenin-dinucleótido-fostato reducido (NADPH). Al carecer el G.R. de mitocondrias no se realiza ciclo de ácidos tricarboxílicos.

En la vía anaerobia, la utilización de dos moléculas de ATP por molécula de glucosa suministra cuatro moléculas de ATP. De manera que existe una ganancia neta de 2 moléculas de ATP.

La energía obtenida por esta vía es utilizada en:

El transporte de cationes por el sistema ATPasa, que es necesario para asegurar el funcionamiento de las bombas metabólicas que controlan el flujo de

sodio, potasio y calcio.

Mantener la forma y flexibilidad de la célula preservando los lípidos de la membrana ya que la síntesis de novo de estos no es posible, pues existen constantes intercambios de colesterol, fosfolípidos y ácidos grasos con el plasma, procesos que precisan de ATP.

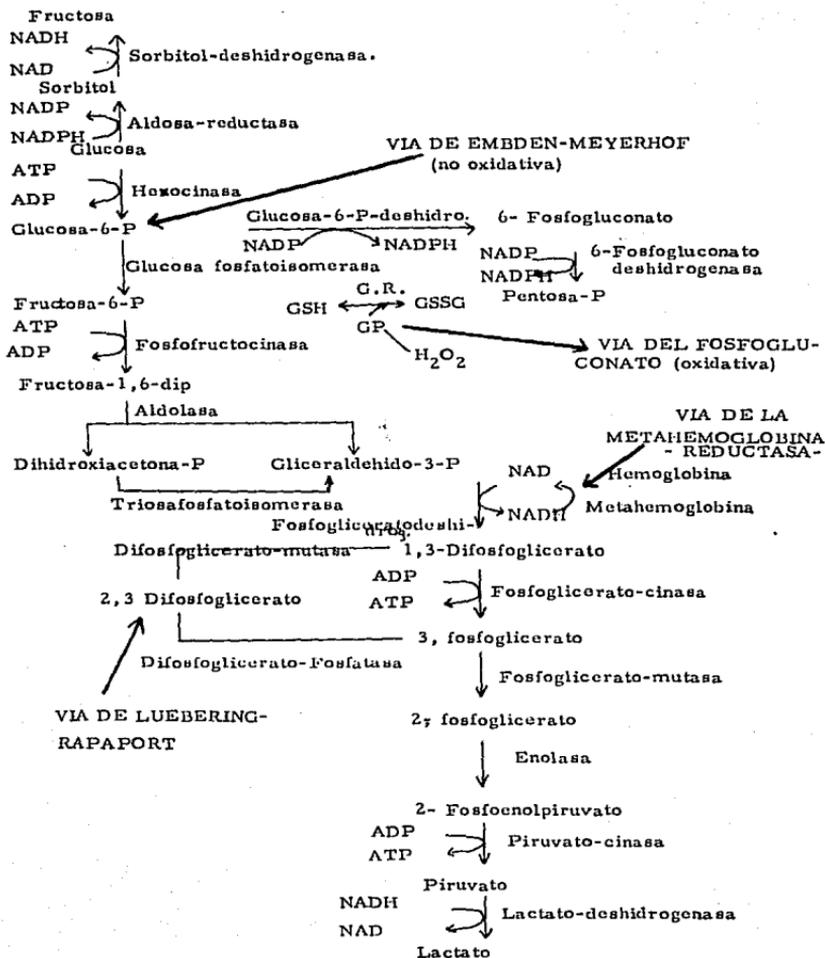
La síntesis de los nucleótidos púricos a partir de la adenina, y de los nucleótidos a partir de los precursores peptídicos. Los eritrocitos humanos ---- pueden sintetizar grandes cantidades de NAD y NADP.

Cuando hay deficiencia de ATP debido a un defecto heredado ó adquirido en la glucólisis celular se reduce mucho y se produce anemia hemolítica. Además la vía de Embden-Meyerhof interviene de manera esencial en la conversión --- del estado reducido de los nucleótidos de piridina para respaldar la vía de la metahemoglobina reductasa. La metahemoglobina formada por conversión del hierro del hem de ión ferroso a férrico, no puede combinarse en forma reversible con el oxígeno. Frente a un ambiente oxidante continuo la formación incontrolada de metahemoglobina disminuiría la capacidad de transporte de oxígeno del eritrocito. La vía de la metahemoglobina reductasa contrarresta el estado oxidante al reducir el hierro de la hemoglobina a su forma ferrosa. La vía funciona a través de la enzima mencionada y de la capacidad reductora del nucleótido de piridina (NAD). Los sujetos homocigotos con un gen anormal para la enzima acumulan entre 20 y 40% de metahemoglobina en sus eritrocitos. En los sujetos heterocigotos, la deficiencia parcial de la enzima, permite mantener límites normales, pero la presencia de una sustancia oxidante --- desencadena la metahemoglobinemia debido al bajo índice de conversión de --

metahemoglobina a hemoglobina.

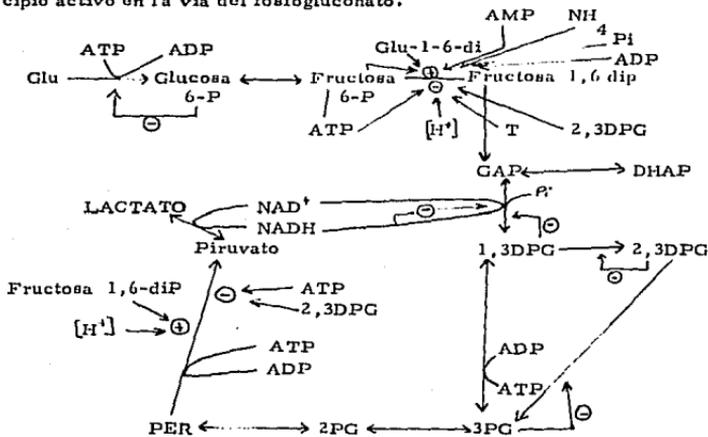
Otra vía alterna, la vía de Luebering-Rapaport, es necesaria para la producción 2,3, difosfoglicerato (2,3,DPG), es también un ramal de la vía glucólica anaerobia. La cantidad de 2,3,DPG depende básicamente de la enzima -- fosfofructocinasa que es paso limitante en la glucólisis. Esta enzima es sensible al pH, la velocidad de glucólisis aumenta cuando el pH se eleva y disminuye si el pH baja. La respuesta de producción de DPG también depende del aporte adecuado de fosfato inorgánico. La falta de fosfato en ciertos padecimientos nutricionales y después del tratamiento de la acidosis diabética puede retardar mucho la formación de DPG. La importancia del 2,3-DPG se debe a su propiedad de regular el suministro de oxígeno de los tejidos según su necesidad (se fija a la desoxihemoglobina, cambia la configuración de la molécula y disminuye su afinidad por el oxígeno). Esta respuesta es mediada por un cambio en la proporción de oxígeno cedido a los tejidos (extraído por ellos). Dado que la -- sangre venosa contiene una elevada proporción de hemoglobina desoxigenada -- la glucólisis es estimulada a producir más DPG. La presencia de esta enzima reduce la afinidad de la hemoglobina por su oxígeno de manera que lo cede a -- los tejidos a cualquier tensión dada de oxígeno.

La otra vía o ramal de la glucólisis es la derivación de la hexosa monofosfato (vía del fosfogluconato). Este sistema energético auxiliar se acopla al metabolismo oxidativo con reducción del nucleótido de piridina (NADP) y el glutatión. Su actividad se incrementa cuando la oxidación del glutatión aumenta. El NAD es indispensable para la reducción de la metahemoglobina, formada a partir de la hemoglobina. El ciclo del 2,3-DPG permite economizar la produc



Vías Metabólicas del eritrocito

ción de un ATP y regular así su producción. La vía de las pentosas es la única fuente de NADPH cofactor de la reducción del glutatión oxidado (GSSG) en glutatión reducido (GSH). La actividad de esta ruta es necesaria para proteger la globina contra la desnaturalización oxidativa, preservar los lípidos de la membrana contra la peroxidación y, defender los enzimas esenciales contra la inactivación. Cuando el glutatión es deficiente en función o los oxidantes del medio exceden a la capacidad reductora, hay desnaturalización de la globina y la hemoglobina precipita formando los llamados cuerpos de Heinz a lo largo de la superficie interna de la membrana del eritrocito. Este tipo de destrucción oxidativa de los eritrocitos ocurre por lo general en personas con deficiencia ligada al cromosoma X, de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, enzima y principio activo en la vía del fosfogluconato.



Esquema completo del control de la glucólisis. Influencia de activadores e inhibidores.

### 3. FUNCION DE LA HEMOGLOBINA

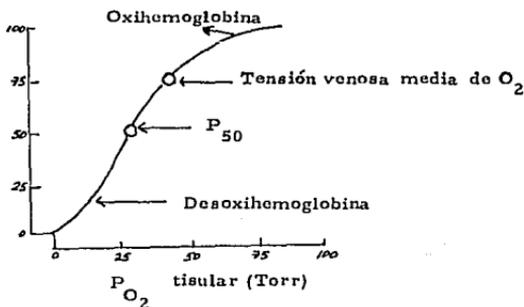
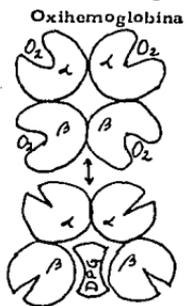
La hemoglobina es la principal proteína intracelular del eritrocito, constituye un 33% de su contenido. Su peso molecular es de 68000 daltones y está formada de cuatro cadenas polipeptídicas, cada una contiene un grupo hemo en una cavidad hidrófoba. Debido a su estructura de cadena múltiple, la molécula -- cambia de conformación al interactuar con varios ligandos, incluyendo oxígeno hidrógeno, bióxido de carbono y 2,3-DPG. Cuando los grupos hemo individuales descargan  $O_2$  (desoxihemoglobina) los iones hidrógeno establecen puentes salinos entre las cadenas individuales, las cadenas beta son separadas, permitiendo la entrada y unión con ellas del  $CO_2$  y el 2,3-DPG, resultando una afinidad progresivamente menor de la hemoglobina por el  $O_2$ . Al captar el  $O_2$ , ocurren desplazamientos sutiles en la estructura terciaria que causan la rotura de los puentes salinos secuencialmente y se unen las cadenas beta de modo que expulsan al 2,3-DPG y al  $CO_2$  de la hendidura entre ellas y la afinidad de la hemoglobina por el  $O_2$  aumenta progresivamente. Así la molécula de hemoglobina está extensamente estructurada para realizar su papel vital de transporte de  $O_2$  desde los pulmones a los tejidos sin gasto de energía. Las interacciones entre la hemoglobina y el oxígeno están caracterizadas por la -- curva de disociación del  $O_2$ , que se obtiene cuando el porcentaje de hemoglobina saturada con oxígeno se relaciona en una gráfica con la presión parcial de oxígeno, a una temperatura y pH estandarizados, y presión atmosférica; la -- curva resultante es sigmoidea ("movimiento respiratorio" entre el estado relajado y el de contracción).

La afinidad de la hemoglobina por el  $O_2$  se representa por esta curva o por el término  $P_{50}$ , el cual designa la presión parcial de  $O_2$  a la que la hemoglobina es saturada a la mitad bajo condiciones in vitro de temperatura y pH normales. En otras palabras, la afinidad de la hemoglobina determina la proporción de oxígeno que se liberará o transportará a una tensión de  $O_2$  (presión parcial en mmHg). Una disminución en la afinidad por el  $O_2$  se refleja en una desviación a la derecha de la curva de disociación y un aumento en la  $P_{50}$ . Con un aumento en la afinidad de la hemoglobina por el  $O_2$  la curva de disociación se desvía hacia la izquierda, es decir la  $P_{50}$  disminuye. Normalmente el intercambio de  $O_2$  in vitro opera entre 95% de saturación (de sangre arterial-- con una tensión arterial media de  $O_2$  de 95 mmHg, y 70% de saturación (de sangre venosa) con una tensión venosa media de 40 mmHg. Afinidades mayores o menores se observan en pacientes con anomalías en la estructura de la hemoglobina. También se modifica la afinidad en respuesta a los cambios de concentración de los ligandos.

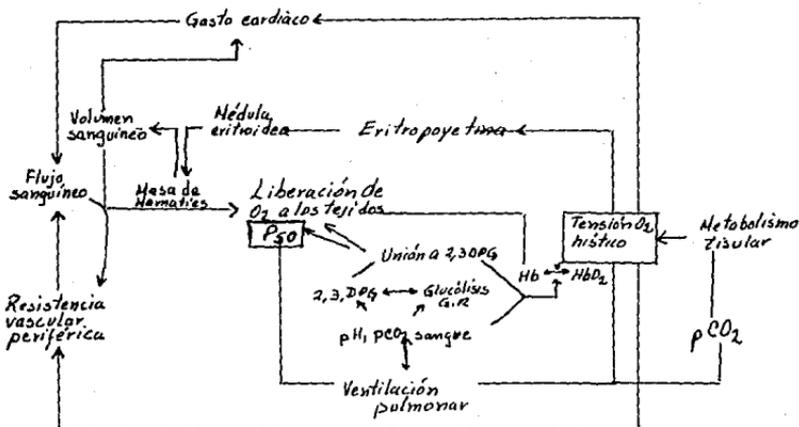
En su mayor parte, las anomalías cualitativas de la molécula de hemoglobina son causadas por sustitución, inducida genéticamente, de un aminoácido en sus cadenas polipeptídicas alfa o beta. Se producen diversos efectos, según la posición de la sustitución. Algunos alteran la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno al interferir en el movimiento intramolecular normal de un estado de baja afinidad a otro de alta. Otros comprenden un cambio en la valencia del hierro del hem de ferroso a férrico, éstos representaban un defecto en una cadena polipeptídica en la vecindad de los grupos hem. Algunas sustituciones conducen a inestabilidad de la molécula y producen anemia hemolítica.

Los defectos cuantitativos en la síntesis de hemoglobina son consecuencia de la deficiencia de hierro o de un trastorno en la producción de porfirina o globina durante el desarrollo celular. En estos casos aparecen en la circulación eritrocitos hipocrómicos microcíticos. La reducción en el volumen del eritrocito muestra el papel clave del contenido de hemoglobina en la determinación del tamaño de la célula.

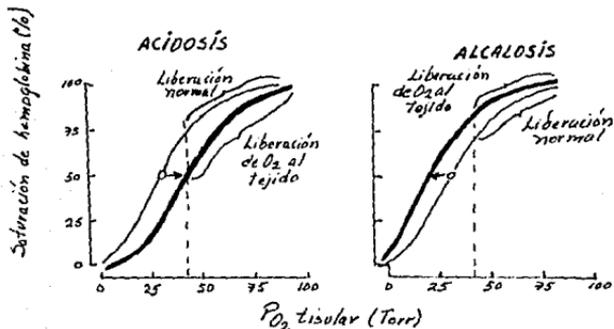
Es evidente el papel del eritrocito circulante en el transporte de oxígeno del pulmón a los tejidos. Sin embargo, otros componentes fisiológicos actúan también en un sistema altamente integrado para proporcionar un suministro adecuado de oxígeno al tejido. En el sistema son componentes principales la función pulmonar y factores hemodinámicos como gasto cardíaco, circulación regional, volumen sanguíneo y viscosidad de la sangre. Todos tienen su propia conducta y la compensación de cada uno a la hipoxia varía según la naturaleza del esfuerzo fisiológico.



Función de la hemoglobina expresada como la curva de disociación hemoglobina oxígeno.



Reguladores interrelacionados de la tensión de oxígeno.



Efecto Bohr. Relación del pH y la concentración de  $CO_2$  a la afinidad hemoglobina-oxígeno

A una concentración de hemoglobina de 15g/100 ml., cada 100 ml. de --- sangre total transportan 20 ml. de oxígeno (1.3 ml. de  $O_2$  por gramo de hemo globina). La sangre arterial entra a los tejidos con una presión parcial (ten --- sión) de  $O_2$  de 95 mmHg y la sangre venosa sale con una presión parcial promedio de 40 mmHg. La liberación de oxígeno a los tejidos se puede represen tar como la diferencia entre la saturación de la sangre arterial y venosa. Por lo tanto, en condiciones basales, se liberan 20 a 25% del oxígeno transportado por los eritrocitos y se capta una cantidad correspondiente de  $CO_2$  para su transporte a los pulmones. Esta diferencia está determinada por la cantidad de oxígeno liberado por la hemoglobina durante la perfusión hística, de mane ra que, la posición de la curva de disociación hemoglobina-oxígeno y su  $P_{50}$  son afectados por el metabolismo tisular.

El eritrón puede influir en este valor de suministro de oxígeno alterando la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno o cambiando el número de eritrocitos circulantes. La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno está bajo la --- influencia de la  $PCO_2$  y el pH de la sangre, la CHCM y, la concentración en el eritrocito de fosfatos orgánicos (en primer lugar el 2,3-DPG y, en segundo --- lugar, el ATP). A un pH de 7.4, presión parcial de  $CO_2$  de 40 mmHg y una --- temperatura de 37 ° C, el 50% del oxígeno transportado por la hemoglobina --- es cedido a los tejidos cuando la  $PO_2$  es de 27 mmHg, punto que se conoce --- como la  $P_{50}$  en la curva de disociación hemoglobina-oxígeno. La oxigenación de un grupo hem induce un cambio espacial intermolecular que facilita la --- oxigenación de los grupos hem restantes con un incremento más bajo de la pre sión parcial de oxígeno, proceso llamado interacción hem-hem.

La influencia del pH sobre la curva de disociación del oxígeno (efecto Bohr) es el resultado del enlace recíproco del oxígeno y del ión hidrógeno por la desoxihemoglobina. La acidosis disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y la alcalosis la aumenta. Estos fenómenos (interacción hem-hem y efecto Bohr) se combinan con el aumento de la eficiencia en la captación de oxígeno en los pulmones, y promueve la entrega de oxígeno a los tejidos.

Además del efecto del pH sobre la concentración de oxihemoglobina una disminución notable del pH de la sangre puede reducir la actividad glucolítica del eritrocito y la síntesis de 2,3-DPG y ATP, lo que afecta, pues, la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. La disociación del oxígeno a partir de la hemoglobina a nivel hístico se facilita con el aumento intraeritrocitario de 2,3-DPG y ATP, como resultado de su unión preferencial con la desoxihemoglobina. En ausencia de algún cambio en la masa de hematíes o en la velocidad del flujo sanguíneo, la liberación de oxígeno por una molécula normal de hemoglobina puede alterarse debido a cambios en la  $P_{CO_2}$  y en la concentración de iones hidrógeno o de los fosfatos orgánicos de los hematíes. Por ejemplo, el músculo en ejercicio genera metabolitos ácidos, por tanto desplaza la curva de disociación a la derecha y aumenta la  $P_{50}$  de los eritrocitos cuando pasan a través de sus capilares. Esto permite mayor liberación de oxígeno a los tejidos para cualquier  $P_{O_2}$ . Si hay una disminución local simultánea en la tensión de oxígeno tisular, la cantidad de oxígeno cedida por la sangre es aún mayor. En el caso del músculo en actividad, puede liberarse 75% o más del oxígeno unido a la hemoglobina en los eritrocitos que atraviesan el tejido, como consecuencia del efecto Bohr y de la reducción de la  $P_{O_2}$  tisular. Un aumento en el pH tiene el efecto contrario así la alcalosis de la hiperventilación despla

za la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda y por lo tanto reduce la disponibilidad de oxígeno a los tejidos.

Se observa entonces que cuando el suministro de oxígeno a los tejidos es inadecuado para satisfacer el requerimiento tisular, disminuye la  $P_{O_2}$  tisular y aumenta la diferencia arteriovenosa en la concentración de la oxihemoglobina. El incremento en la concentración de desoxihemoglobina dentro del eritrocito estimula la producción de 2,3-DPG, sin importar si el cambio se debe a falta de saturación arterial de oxígeno, insuficiencia cardiaca o anemia. Este aumento del 2,3-DPG, reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, según se refleja en el desplazamiento constante a la derecha de la curva de afinidad. A diferencia del cambio inmediato por el efecto Bohr, esta adaptación tarda de 12 a 36 horas. Sin embargo, una vez lograda, el incremento resultante en la  $P_{50}$  permite una mayor liberación de oxígeno a una tensión tisular más normal. Para que pueda producirse la respuesta del DPG, debe haber un aporte adecuado de fosfato inorgánico en el plasma.

El metabolismo del DPG eritrocítico también se afecta por una acidosis o alcalosis continuas y generalizadas, lo cual conduce in vivo a un retorno de la  $P_{50}$  a lo normal. Por ejemplo, cuando una persona diabética está en acidosis, la curva de disociación del eritrocito inicialmente se desplaza a la derecha debido al efecto Bohr. Sin embargo si la acidosis continúa más de algunas horas, se reduce la velocidad de la glucólisis en el eritrocito, lo cual genera una disminución de 2,3-DPG. La curva de afinidad regresa a su posición normal, esto es, el efecto Bohr es anulado por la reducción del 2,3-DPG. Este cambio en la liberación de oxígeno por los eritrocitos es fisiológicamente apropiado para la necesidad tisulares, su única desventaja es la disparidad en el

tiempo requerido para la respuesta del DPG comparado con el efecto Bohr, -- Este problema se observa cuando la acidosis se corrige con rapidez por el tra tamiento. Con la pérdida repentina del efecto Bohr, la curva de disociación de oxígeno se desplaza a la izquierda debido a que la célula todavía no tiene suficiente 2,3-DPG y el regreso a una  $P_{50}$  normal puede tardar varios días.

En la pérdida aguda de sangre (hipovolemia por reducción de volúmen san guíneo) la compensación cardiovascular puede dar como resultado un aumento del flujo sanguíneo en respuesta a la disminución del flujo de oxígeno a los -- tejidos debida a la reducción del volúmen sanguíneo ó de la masa de hemoglobina y hematíes. Los mecanismos compensatorios cardiovasculares comprenden un aumento del gasto cardíaco y alteración de la resistencia vascular periférica que produce una redistribución del flujo sanguíneo a los órganos vitales (cerebro, corazón e hígado). Cuando se desarrolla una anemia leve o mode rada, en forma gradual, no aumenta el gasto cardíaco.

El eritrón responde también con un incremento en la concentración de --- hemoglobina a desequilibrios constantes entre el suministro y la demanda de oxígeno en los tejidos. Esta concentración es regulada por la eritropoyetina. En ausencia de enfermedad renal y si la médula responde en forma normal, los quimiorreceptores renales, como respuesta a la disminución del flujo de oxígeno, elaboran la hormona reguladora, que actúa sobre las células que reg ponden a la eritropoyetina del compartimiento de precursores responsables de la serie eritroidea, y llevan a la consiguiente recuperación de la hemoglobina y de la masa de hematíes. El regulador responde a una reducción en la cantidad de oxígeno que puede ser extraído de la sangre arterial a una presión parcial de oxígeno tisular determinada. No se sabe la ubicación exacta de este si-

to sensible, se supone que es en alguna parte de la microcirculación y tiene la característica única de su insensibilidad a los cambios en el flujo sanguíneo. Esto se debe a que el consumo renal de oxígeno y el cambio en la circulación sanguínea son paralelos y la regulación expresa la relación entre el suministro de oxígeno y los requerimientos tisulares. La elevación de la eritropoyetina y la magnitud de la respuesta de producción eritrocítica se correlaciona con la gravedad de la anemia o el grado de hipoxia siempre que sea suficiente la reserva de hierro.

El suministro de oxígeno a los tejidos requiere además, una fijación eficiente de oxígeno en la hemoglobina de los eritrocitos cuando pasan por los pulmones. La forma de la curva de disociación de la oxihemoglobina favorece la carga de oxígeno y se logra una saturación mejor del 95% con una  $P_{O_2}$  alveolar normal de 100 mmHg. Debido a que la pendiente es plana a las tensiones de fijación del oxígeno, en los pulmones la hemoglobina oxigenada es relativamente insensible a los cambios en la posición de la curva en contraste con los efectos notables del desplazamiento de la curva en la liberación de oxígeno.

La ventilación se regula por el cuerpo carotídeo, sensible a las tensiones de  $CO_2$  y  $O_2$ . El individuo normal responde a una disminución en la  $P_{O_2}$  alveolar y la saturación arterial de oxígeno con un aumento en la ventilación-minuto y esta es insensible a la concentración de hemoglobina ya que la velocidad de la circulación sanguínea en el cuerpo carotídeo impide los cambios locales en la tensión de  $O_2$ . Por tanto ni la anemia ni la insuficiencia cardíaca afectan apreciablemente la ventilación-minuto del individuo en reposo.

La redistribución del flujo sanguíneo actúa como una defensa importante--

contra la hipoxia tisular. El metabolismo celular y la producción de metabolitos ácidos ( $\text{CO}_2$  y el ión hidrógeno) favorecen el aumento en la circulación -- sanguínea regional y el suministro de oxígeno. A través de este mecanismo local, cada órgano modifica la circulación sanguínea según sus necesidades y -- hay un intercambio entre los tejidos sin cambio en el gasto cardiaco a través de la actividad del sistema nervioso simpático y la liberación de catecolaminas. El gasto cardiaco responde primordialmente al aumento en el consumo total -- de oxígeno como sucede en la actividad física o en estados hipermetabólicos -- como la tirotoxicosis y embarazo.

También se requiere suficiente líquido intravascular y un tono vascular -- apropiado para conservar una circulación activa entre los pulmones y los tejidos. Con el desarrollo gradual de anemia hay una elevación concomitante del -- volúmen plasmático debida a un aumento en la retención salina y síntesis de -- albúmina.

### III. CICLO DE VIDA Y DEGRADACION DEL ERITROCITO.

El eritrocito normal tiene una vida de  $120 \pm 20$  días. Mientras está en la -- circulación se encuentra sujeto a gran variedad de tensiones metabólicas y me -- cánicas. La turbulencia del flujo sanguíneo, o una lesión del recubrimiento en -- dotelial de las arterias con depósito de fibrina, pueden producir fragmenta-- -- ción y hemólisis intravascular. También cuando se aplica una fuerza severa -- a un área vascular, los eritrocitos pueden romperse en la circulación. Cuan -- do las células envejecen ocurren ciertos cambios catabólicos; los enzimas de -- la glicólisis disminuyen paulatinamente su actividad lo que se manifiesta en -- la célula por un aumento de la densidad, y reducción de la flexibilidad lo cual -- ocasionan un aumento de la fragilidad osmótica, un aumento de la resistencia --

en medio ácido, una disminución de la carga eléctrica y un aumento de la ---- aglutinabilidad. Es probable que una pequeña parte de los hematíes muera por lisis en la circulación; en estado fisiológico se encuentran, en la sangre circulante, pequeños porcentajes de glóbulos rojos fragmentados. La mayor parte de los hematíes mueren en las células retículoendoteliales, que encuentran al glóbulo rojo viejo y lo fagocitan. Esta fagocitosis se produce esencialmente en la médula ósea, el hígado y el bazo y eventualmente en una célula circulante, sobre todo el monocito, el fagocito secciona el glóbulo rojo no dejando más que un fragmento que adquiere una forma esférica.

Rigen la degradación de la hemólisis factores propiamente corpusculares: estado de la membrana, metabolismo energético intracelular, estructura de la hemoglobina. También son importantes los factores extracorpúsculares: plasmáticos (anticuerpos, composición del plasma), estado anatómico del aparato circulatorio, estado funcional del sistema retículoendotelial. La hemólisis -- puede deberse a anomalías estructurales o funcionales de la membrana. Las primeras pueden ser adquiridas o congénitas y consisten en una permeabilidad aumentada que produce hinchazón osmótica que distiende la membrana y aumenta más su porosidad. Factores extracorpúsculares pueden así mismo, alterar la estructura de la membrana: fijación de anticuerpos en presencia de complemento, que abre brechas en la célula; destrucción parcial por tóxico ó por agresión mecánica. En estos casos la célula puede perder una parte de su -- membrana y de su contenido, volver a cerrarse y quedar viable; pero es de menor volumen (microcitosis), está deformada (poikilocitosis), aumentada de rigidez, y a causa de ello más apta para la estasis y para la destrucción con-

secutiva.

Las anomalías funcionales de la bomba de sodio debidas a una deficiencia de ATPasa o de ATP serían la principal causa de la hemólisis fisiológica de las células seniles (disminución de la actividad glicolítica). La actividad de las dos vías metabólicas del catabolismo glucídico disminuyen con el envejecimiento. Se verifica una disminución de la actividad de la mayor parte de las enzimas, pero sobre todo de dos enzimas clave: glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y gliceraldehído-3-P-D. La tasa en piridin-nucleótido, en ATP, en GSH, está reducida. Simultáneamente aumenta la sensibilidad a los oxidantes, la tasa de metahemoglobina y de sodio. El envejecimiento molecular de la hemoglobina probablemente sea la consecuencia de este envejecimiento metabólico (HbA<sub>3</sub>).

El envejecimiento celular también se marca en el estado de la membrana: disminución de los fosfolípidos y del colesterol, aspecto más delgado y más regular.

El hematíe puede ser lesionado debido al medio que le rodea (lesión adquirida de la membrana), la causa más frecuente es la acción de los anticuerpos. Su acción lítica es de dos tipos. Los que implican el complemento lesionan la membrana directamente. En pequeñas dosis los orificios creados entrañan una hinchazón osmótica, a gran dosis, son verdaderas brechas donde se precipita el agua y el sodio, de las que surge la hemoglobina, apareciendo en consecuencia una leisis intravascular, hemoglobinemia y hemoglobinuria. Otros anticuerpos actúan favoreciendo la aglutinación de los hematíes, lo que entorpece la circulación aumenta la estasis en condiciones fisiológicas desfavorables y aboca a la exclusión de los hematíes lesionados por el SRE.

Aunque todas las células reticuloendoteliales participan en la destrucción de los eritrocitos viejos, las del bazo están situadas anatómicamente de modo tal que son los detectores más sensibles de cualquier anomalía eritrocítica. La vascularización del bazo es compleja, normalmente la mayor parte de la sangre utiliza la vía directa; arterias trabeculares, arteriolas pulpares, -- venas pulpares. Una parte escasa atravesaría los senos de la pulpa roja, con -- consecuencias para esta fracción del flujo sanguíneo; entrecimientamiento de la circulación y estrecho contacto con el tejido reticular que forma la trama de los cordones de la pulpa esplénica.

Al atravesar la sangre la malla de la pulpa roja esplénica, desde las arteriolas terminales, el flujo es lento y el volumen plasmático es mínimo, sometiendo a la maquinaria metabólica del eritrocito a mayor esfuerzo. Por último, para alcanzar la circulación venosa, el eritrocito debe estrecharse para pasar a través de orificios pequeños de 2-3 micras de diámetro en la pared sinusoidal. Esta es la prueba final de flexibilidad del eritrocito. Las células rígidas -- son atrapadas y fagocitadas por el sistema reticuloendotelial esplénico.

Los senos venosos están rodeados de células reticulares, y los cordones se componen de una trama reticular que contienen numerosas células macrófagas. Por tanto el bazo puede concebirse como un órgano vascular en que las condiciones de circulación pueden modificar la tasa de la hemólisis y, como un órgano reticular en que el contacto íntimo con las células aboca a la fagocitosis y a la lisis de las células, las más deterioradas morfológica o funcionalmente.

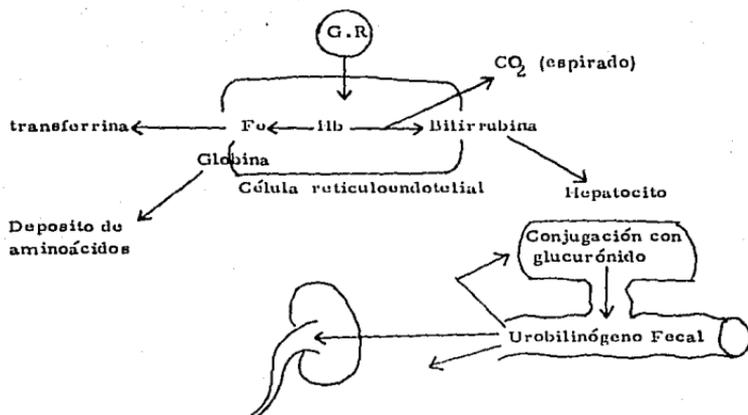
Todas las células del sistema reticuloendotelial pueden fagocitar hematíes, la eritroclasia no es específica de las células reticulares de un órgano, sino --

del estado local de los hematíes. La digestión, la transformación, la liberación de los productos de la lisis, se hacen en las vesículas lisosomales (vacuolas -- con actividad enzimática muy diversa).

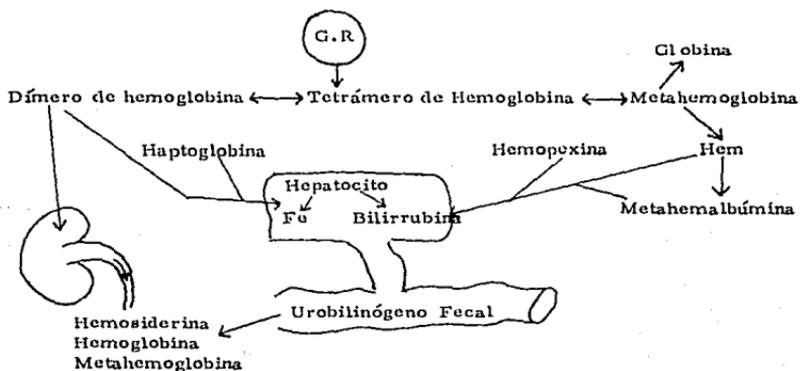
Se descubren y eliminan las inclusiones celulares anormales incluyendo -- células que contienen remanentes nucleares (cuerpos de Howell-Jolly), inclusiones de hemoglobina desnaturalizada (cuerpos de Heinz), gránulos de hierro (siderocitos) y cierto número de células fragmentadas o distorsionadas (células diana, esquistocitos y gota de lágrima).

Además de la prueba mecánica de flexibilidad celular, las células retí--culoendoteliales reconocen a la globulina anticuerpo en la superficie del eritrocito. Las células retículoendoteliales esplénicas tienen receptores para el fragmento Fc de la inmunoglobulina y retiran y destruyen los eritrocitos recubiertos con IgG. Las células retículoendoteliales del hígado y bazo reconocen al -- componente C3b del complemento en superficie de una célula y, aún en ausencia de cambios de flexibilidad, atrapan y fagocitan al eritrocito.

La eliminación del eritrocito por el sistema retículoendotelial o DESTRUCCION EXTRAVASCULAR es el método más eficiente para eliminar células viejas y recuperar componentes esenciales como aminoácidos y hierro. Después de ser fagocitado por la célula retículoendotelial, el eritrocito es atacado por enzimas lisosómicas. La membrana se fracciona y la molécula de hemoglobina se degrada por la enzima hem-oxigenasa. Conforme se libera hierro, se -- une a la transferrina plasmática y es transportado a la médula eritroide o es -- almacenado en la célula retículoendotelial como ferritina y hemosiderina. Los aminoácidos son dirigidos al depósito proteínico corporal. El anillo de protoporfirina del hem se abre a nivel del puente alfa-metano y su carbón alfa es --



Destrucción de los eritrocitos por el SRE. Destrucción extravascular.



Hemólisis eritrocítica intravascular

expulsado como monóxido de carbono. Los tetrapirroles abiertos (bilirrubina) son transportados por la albúmina plasmática al hígado donde se conjugan para formar glucurónidos y se excretan en la bilis. El glucurónido de bilirrubina que entra al intestino es convertido, por acción bacteriana, a urobilinógeno (estercobilinógeno). La mayor parte del urobilinógeno se excreta en heces como urobilina, compuesto amarillo anaranjado que les da su color. Aproximadamente 10 a 20% del urobilinógeno es reabsorbido sin cambio y excretado en la orina o regresado al intestino por el ciclo entero hepático. En caso de enfermedad hepática se altera este ciclo y se excreta en orina una cantidad mayor.

Si bien la mayor parte de los eritrocitos viejos sufren destrucción extravascular, algunas células se degradan en la circulación. La DESTRUCCION INTRAVASCULAR normalmente constituye una pérdida menor del 10% de eritrocitos, aunque puede aumentar de manera significativa en ciertos estados patológicos. El destino de la hemoglobina liberada directamente al torrente sanguíneo difiere del descrito en la destrucción extravascular. El tetramero de hemoglobina libre es inestable en plasma y sufre disociación en dímeros alfa-beta que son fijados con rapidez por la proteína plasmática haptoglobina. La formación del complejo haptoglobina-hemoglobina impide la excreción renal de la hemoglobina plasmática y estabiliza el enlace hemoglobina. Ahora el complejo puede ser extraído de la circulación por los hepatocitos y procesado dentro de estas células de un modo semejante al descrito para las células reticuloendoteliales. Hay un límite en la capacidad del mecanismo de fijación de la haptoglobina; una liberación intravascular repentina de varios gramos de

hemoglobina puede exceder esta capacidad de fijación. Además, debido a que la propia haptoglobina es retirada de la circulación al catabolizarse el complejo haptoglobina-hemoglobina, la disminución o ausencia de haptoglobina se usa para indicar un aumento en la hemólisis intravascular.

Una vez que la haptoglobina es depurada y se ha agotado, los dímeros de hemoglobina sin fijar están libres para ser filtrados por el glomérulo renal -- donde son reabsorbidos por las células tubulares y convertidos en hemosiderina, o cuando se excede la capacidad de captación de los túbulos, se excretan -- como hemoglobina libre o metahemoglobina en la orina. Sin embargo la mayor parte del hierro de la hemoglobina atrapado dentro de las células tubulares son descamadas. Así, el procesamiento renal de la hemoglobina filtrada se acompaña por excreción de hemosiderina, una combinación de hemosiderina y hemoglobina o, en caso de un problema de hemólisis aguda, sólo hemoglobina.

La hemoglobina plasmática que no se fija a la haptoglobina se oxida a metahemoglobina, de donde los grupos hem se disocian y se unen a otra proteína -- de transporte, la hemopexina. Los complejos hem-hemopexina son depurados -- de la circulación y luego catabolizados por los hepatocitos. La hemopexina puede agotarse del mismo modo que la haptoglobina cuando la cantidad de hemoplasmático excede la de hemopexina. En ese caso, los grupos hem en exceso -- se combinan con la albúmina para formar metahemalbúmina, que circula hasta que se forma más hemopexina para iniciar la transferencia al hígado. Dado que esto puede tardar varios días, la metahemalbúmina sirve como marcador de -- hemólisis intravascular previa.

#### IV. RESUMEN.

Los eritroblastos, precursores de los hematíes, se forman en la médula ósea a partir de una célula indiferenciada multipotente que, al recibir un estímulo probablemente ligado a la presencia de la eritropoyetina, se transforma en proeritroblasto, primer elemento celular diferenciado de la eritropoyesis. Estas células después de pasar de tres a cinco divisiones mitóticas y procesos madurativos, se convierten en eritroblastos basófilos, policromatófilos y ortocromáticos. La última célula formada en la médula ósea es el reticulocito, que por ende, se transformará en eritrocito adulto. El tiempo necesario para la maduración que media entre proeritroblasto y reticulocito se cifra en 4 a 5 días; los reticulocitos permanecen 1 ó 2 días en la médula ósea antes de abandonarla y se postula la existencia del paso de estos a la circulación por diapedesis através de las paredes capilares.

El eritrocito maduro es una de las células más altamente especializada. Sin organelos citoplásmicos (núcleo, mitocondria y ribosomas) consiste de una membrana que protege una solución de proteínas y electrolitos. Más del 95% de estas proteínas es hemoglobina y se incluyen algunas enzimas requeridos para la producción de energía y mantener la hemoglobina en estado funcional. La membrana que envuelve al glóbulo rojo a manera de saco verifica los fenómenos de ósmosis y recambio hemoglobínico. Esta constituida por tres capas, la interna consta de proteínas, la media esta formada por colesterolina y fosfolípidos y en la parte más externa existe una capa de mucopolisacáridos. La membrana eritrocitaria también contiene ácido sílico, calcio, magnesio y ciertas enzimas. Los aniones pueden difundir libremente mientras que para ciertos cationes (sodio y potasio) existen mecanismos reguladores especiales.

El eritrocito es una célula anucleada "viva", en tanto es capaz de metabolizar glucosa con liberación de energía y almacenar esta en forma de ATP --- La masa central del hematíe está compuesta por un armazón entre cuyas mallas se contiene la hemoglobina. La extensa área superficial del eritrocito permite que la hemoglobina contenida en su seno lleve a cabo fácilmente el recambio de gases al pasar por el pulmón y los tejidos.

La utilidad biológica de la forma discinde aplanada de los hematíes es la de procurar una gran superficie en poco volúmen, lo que facilita mucho el recambio hemoglobínico del oxígeno.

Desde el punto de vista químico la hemoglobina es un cromoproteico hemini co formado por un grupo prostético pigmentario denominado hem y una proteína llamada globina. El grupo globínico normal está integrado por 4 cadenas de polipeptidos, dos alfa y dos beta, es una proteína globular tridimensional que es sintetizada a nivel de la médula ósea, donde los eritroblastos jóvenes al incorporarla en su seno pasan de basófilos a ortocromáticos. Los eritroblastos jóvenes reciben el hierro en forma de ferritina. Los hematíes maduros transportan la hemoglobina fijada en su estroma formando probablemente un complejo lipoproteico.

El hematíe adulto a pesar de estar desprovisto prácticamente de toda subestructura, cumple una misión altamente especializada, cual es la oxigenación de los tejidos gracias a la carga, transporte y descarga de oxígeno de la molécula hemoglobínica. Sus requerimientos energéticos son subvencionados únicamente por la glucólisis anaerobia, y en un 10% por la glucólisis aerobia o vía de las pentosas. Como substratos sirven la glucosa y, en pequeña proporción --

la fructosa que, a través de una serie de eslabones metabólicos catalizados por diversas enzimas, se degradan a piruvato y lactato. El hematíe, al carecer de mitocondrias, no posee el ciclo tricarbóxico de Krebs, lo cual determina un gran déficit de moles de ATP, que el eritrocito suplente a través del ciclo del 2-3, difosfo glicérido como camino colateral de la glucólisis anaérobica regulando así su producción.

En estas rutas metabólicas se involucran una serie de enzimas e intermedios sin los cuales el eritrocito sería incapaz de mantener sus funciones: -- mantener el fierro hemoglobínico en forma reducida, proceso indispensable -- para llevar a cabo el transporte de oxígeno; mantener los gradientes de sodio y potasio intra-extracelulares; mantener los grupos sulfhidrilo de las enzimas -- eritrocitarias en forma activa y además, conservar la forma bicóncava de las células.

En la circulación el hematíe cumple con su misión de transportador de oxígeno y después de una supervivencia de 120 días esta destinado, como toda célula viva a la destrucción. La hemólisis está regida por factores propiamente corpusculares (estado de la membrana, metabolismo energético intracelular) y por determinantes extracorpóreos (factores plasmáticos, estado anatómico del aparato circulatorio, funcionalismo del sistema reticuloistiocitario). Se operan modificaciones morfológicas de la membrana con adelgazamiento de la misma, el volumen celular se hace más pequeño y disminuye la resistencia osmótica y mecánica. Con el envejecimiento disminuye la actividad metabólica y en consecuencia se reduce el contenido en piridina nucleótidos, ATP, y glutatión reducido, elementos indispensables para el mantenimiento de la integridad celular. Una gran parte de los hematíes viejos son destruidos por el sistema --

reticulohistiocitario de la médula ósea, hígado y bazo. El hemató es desintegrado en el interior de los fagosomas del macrofago. El catabolismo de los productos de su desintegración, deja libre una cantidad considerable de hemoglobina. La globina se dirige al fondo común de proteínas, el hierro pasa al plasma hemático y a los depósitos ferricos. El resto porfirínico sirve como producto madre de los distintos pigmentos biliares (bilirrubina, biliverdina, etc) y concluye con su eliminación por las heces y la orina en forma de urobilinógeno y estercobilinógeno.

La producción y destrucción de los hematíes se haya en perfecto equilibrio. La regulación se efectúa sobre la producción eritrocitaria en la médula ósea. Se distinguen factores hormonales específicos e inespecíficos. Un fuerte estímulo eritropoyético lo constituye la hipoxia de los tejidos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hillman, R.C. & Finch, C.A.: El Eritrocito. 5a. ed.  
El Manual Moderno, México, D.F., 1987.
2. Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology. 7a ed.  
Lea & Febiger, Philadelphia, U.S.A., 1976
3. Williams, J.W.: Hematology. 3a. ed.  
Mc. Graw-Hill Book Co., U.S.A., 1983.
4. Smith, C.H.: Hematología Pediátrica. Tomo I. 3a ed.  
Editorial Revolucionaria, México, D.F., 1986.
5. Tratado de Patología y Clínicas Médicas. Tomo V. Enfermedades de la Sangre y Organos Hematopoyéticos. 5a ed.  
Salvat Editores. México, D.F., 1980.
6. Dreyfus, B.: Fisiología de la Sangre y de la Médula Osea. Colección "Patología Médica". 3a ed. Editorial Espaxs. Publicaciones Médicas., México, D.F., 1976.
7. Ganong, W.F.: Fisiología Médica. 11a. ed. El Manual Moderno., México, D.F. 1988.
8. Davidsohn, I & Henry, J.B.: Diagnóstico Clínico por el Laboratorio.  
6a ed., Salvat Editores, 1978.
9. Finch, CA.: Erythropoiesis, Erythropoietin, and Iron. Blood 60: 1241. 1982
10. Ballar, SK.: Red Cell membrane and cation deficiency in Rh null Syndrome. Blood 63:1046. 1986.