

El eritrón

(resumen bibliográfico).

Segunda parte

Rodolfo Bautista-Nava*

Como anteriormente se mencionó, la identidad de esta célula no ha podido ser bien delimitada, pero probablemente es una célula linfoide mononuclear denominada UFC-E de acuerdo a sus características de cultivo.²⁹ Las células UFC-E son responsivas en mayor medida que las UFC-B a la eritropoyetina (EPO), hasta que esta sustancia activa su potencial como células sintetizadoras de Hb transformándose en rubriblastos. El mecanismo por el cual la (EPO) induce su proliferación y transformación a blastos, aún permanece obscura (Nienhuis y Benz, 1977) (fig. 11).

Podría ser debido a que cause una depresión de la producción de un RNA-m

METABOLISMO DEL ERITROCITO (fig. 10)

Puesto que el eritrocito es anucleado, tiene un metabolismo único. En ausencia de mitocondrias, hay poca capacidad de sintetizar ácidos grasos y aminoácidos. La energía se genera casi exclusivamente a partir de la degradación de la glucosa.²⁴ Y aunque la fijación, el transporte y liberación del O₂ y el CO₂ es un proceso pasivo que no requiere de energía, dentro del eritrocito se desarrollan diversos procesos metabólicos dependientes de energía que son esenciales para la viabilidad y función de la célula. Es por tanto conveniente el dividir esta actividad metabólica en una vía anaeróbica principal (Embden-Meyerhof) y en tres vías auxiliares (cuadro 4); teniendo en cuenta que todas estas vías están relacionadas y deben funcionar de manera adecuada si queremos que el eritrocito sobreviva a la circulación y transporte el oxígeno de manera adecuada.

es decir no puede autorrenovarse por procesos mitóticos, y por tanto debe ser reemplazada por una célula progenitora anterior más indiferenciada.

Cinética eritrocitaria

Autorrenovación y diferenciación

La célula eritroide reconocible más tempranamente es el rubriblasto. Sin embargo esta célula debido a su síntesis intensa de Hb desde el tiempo de su aparición carece de capacidad de autorrenovación,

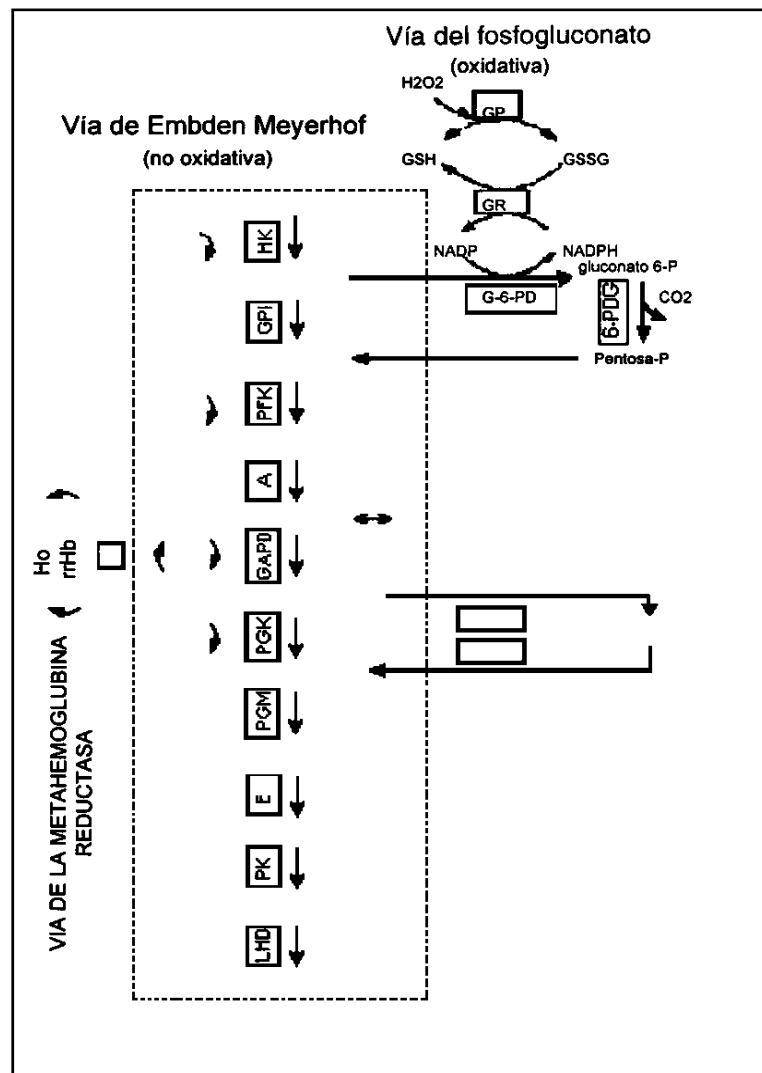


Figura 10

* Clínica privada. Diagnóstico de Salud Animal. Damián Carmona No. 6, Lomas Hipódromo, Naucalpan, México. Tel.: 589-5663.

Cuadro 4
Vías metabólicas eritrocitarias

<i>Vía metabólica</i>	<i>Función en el eritrocito</i>
Vía de Embden-Meyer-hof	Conserva el valor adecuado de energía en la forma de ATP
Derivación del monofosfato de hexosa (HMP)	Proporciona potencia reductora para proteger a la Hb y la membrana celular de lesiones por oxidantes
Vía de Rapoport-Leubering	Regula la afinidad de la Hb por el oxígeno
Vía de la metahemoglobina reductasa	Conserva la Hb en estado reducido

codificado como enzima-clave en la síntesis de la Hb, algo así como la AAL-sintetasa. También es posible que actúe indirectamente en la transcripción del DNA, por activación de una adenilciclasa membranal, la cual incrementará la producción de un AMP-cíclico, que usualmente es un mensajero secundario para la activación hormonal. En cualquier caso las células activadas parecen diferenciarse y proliferar de acuerdo a un programa preestablecido con sólo poco estímulo adicional por parte de EPO.

Multiplicación y maduración

A continuación de la transformación blástica inducida por (EPO) a partir de la

célula progenitora unipotencial sensible a la EPO, el rubriblasto así formado empieza un proceso integrado y controlado de producción de protoporfirina, síntesis de cadenas de globina, captación de hierro y ensamblaje de HB.

Dentro de las mitocondrias la AAL sintetasa de nueva formación, inicia la síntesis de protoporfirinas por condensación de glicina activada con ácido succínico a AAL. El paso final en esta cadena sintética ocurre de nueva cuenta en la mitocondria y consiste en la formación de heme a partir de la protoporfirina y el hierro. Sincrónicamente también hay formación de cadenas α y β de globina por los ribosomas y encordados juntos por un ARNm. La síntesis de heme y

globinas es un proceso sincrónico, en el que parece que heme es el que dirige esta sincronización. Heme no sólo controla la producción por AAL sintetasa del producto final, sino también parece ser la transcripción y procesamiento de los ARNm α y β .

El hierro necesario para la formación de heme es proveído por las transferrinas hierro-cargadas, las cuales se adhieren a los receptores específicos en las membranas de los eritrocitos inmaduros. El hierro pasa a través de la membrana, mientras que la transferrina libre (de hierro), posiblemente después de una corta internación dentro de la célula, es liberada y reusada para volver a captar hierro del SMF, y traerlo de nueva cuenta a los eritrocitos. El hierro intracelular es transportado a la mitocondria para la formación de heme, o bien depositado temporalmente como un complejo de ferritina citoplasmático. El destino de estos llamados "gránulos siderocíticos" es desconocido a la fecha.

Aunque por el mecanismo descrito con anterioridad el abastecimiento de hierro al eritrocito por lo general es suficiente, existe otra vía por la cual el eritrocito puede captar hierro, siendo éste una entrega célula a célula por los macrófagos. Probablemente ésta sea la explicación del porqué el desarrollo eritrocítico siempre ocurre en estrecha proximidad a los macrófagos.

Concurrente a la maduración citoplasmática, la célula eritroide sufre de tres a cuatro divisiones mitóticas. Lo que causa una reducción progresiva del volumen celular. Ya que todas las células nucleadas son diploides, la reducción en el tamaño nuclear debe ser causada por una condensación progresiva de la proteína nuclear, condensación misma que resul-

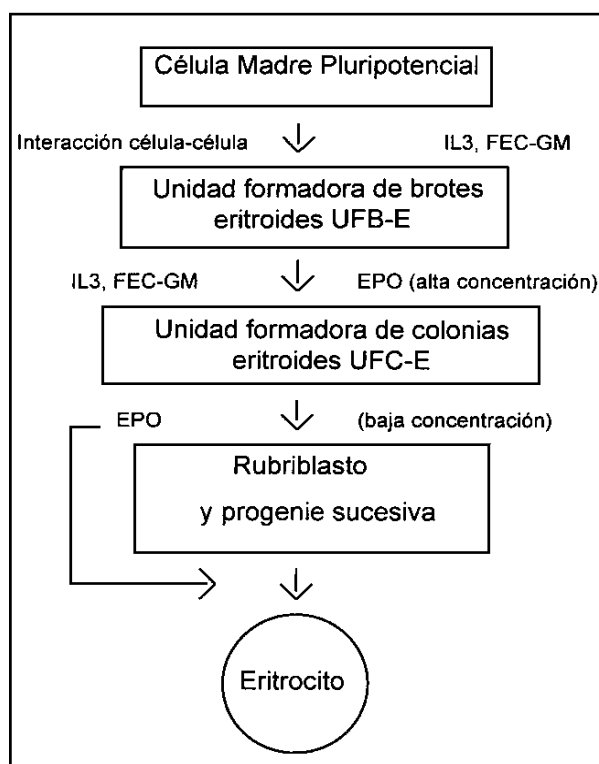


Figura 11. Desarrollo de los rubriblastos morfológicamente diferenciados a partir de un progenitor indiferenciable pero funcional. Mostrándose también varios sitios de interacción de factores estimulantes de la eritropoyesis *in vitro* e *in vivo*. (IL3) interleucina 3, (FEC-GM) Factor estimulante de las colonias granulocíticas macrófagos, (EPO) eritropoyetina.

Vía de Embden-Meyer-hof (EM)

La vía de Embden-Meyer-hof utiliza el 90% de la glucosa celular. En la conversión de glucosa a lactato se consumen dos moléculas de ATP durante el procesamiento de la hexosa, sin embargo a nivel de las triosas se generan de tres a cuatro moléculas de ATP. Esta ganancia neta proporciona el fosfato de alta energía necesario para mantener la forma y flexibilidad de la célula, preservar los lípidos de la membrana y dotar de energía a las bombas metabólicas que controlan el flujo de sodio potasio y calcio. Cuando hay deficiencia de ATP debido a defectos heredados o adquiridos en la glucólisis, la supervivencia celular se reduce enormemente produciéndose anemia hemolítica.

En los humanos el Na⁺, K⁺ y Ca²⁺ están en el eritrocito a concentraciones muy diferentes a las del plasma, (cuadro 5). Sodio y calcio están más concentrados en el plasma en tanto que el K⁺ tiene una concentración mayor dentro de la célula, conservándose el equilibrio osmótico del eritrocito por permeabilidad selectiva de la membrana y por las bombas de cationes localizadas en la membrana celular. Esto no es del todo cierto en los animales ya que existen diferencias interespecie e inter-raza.

Existen diferencias inter-especies en los gradientes iónicos de sodio y potasio eritrocitarios y plasmáticos; por ejemplo, comparado contra el plasma, los eritrocitos del perro y del gato tienen concentraciones más altas de sodio y más bajas de potasio que las encontradas en humanos, en este aspecto pueden ocurrir aun variaciones inter-raza. Se ha podido demostrar que algunos perros de raza Shiba-Inu tienen concentraciones más altas de K⁺ y más bajas de Na⁺, así como actividades disminuidas de las Na⁺, K⁺ ATPasas, mientras que otros perros de la misma raza muestran concentraciones bajas de K⁺ y altas de Na⁺, sin actividad de las Na⁺, K⁺ ATPasas.²⁵ Los perros Shiba que presentan altas concentraciones de K⁺, también tienen concentraciones altamente reducidas de glutatión, teniendo estas características un modo de herencia autosomal recesivo.

Algunos perros de la raza Akita presentan concentraciones intraeritrocitarias elevadas de K⁺, así como una tendencia marcada a la autohemólisis *in vitro* lo que puede causar falsas hipercaliemias.²⁶ Algunos Siberian Huskie también pueden presentar este fenómeno.²⁷

Derivación del monofosfato hexosa (HMP)

Cinco por ciento de la glucosa celular entra a la derivación oxidativa del HMP (hexosa mono-fosfato), un sistema energético aerobio auxiliar. Esta vía acopla el mecanismo oxidativo con la reducción del fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido (NADPH) y el glutatión. El glutatión reducido protege a la célula de lesiones permanentes por oxidantes. Estos últimos en el interior de la célula oxidan los grupos SH de la hemoglobina, a menos que sean reducidos por el glutatión (GSH). En la reducción, el glutatión es oxidado (GSSG) y requiere de concentraciones adecuadas de NADPH para ser reducido otra vez. En el eritrocito normal se mantiene una proporción alta de NADPH a NADP⁺. La imposibilidad de mantener el poder reductor a través de valores adecuados de GSH o NADPH conduce a la oxidación de los grupos -SH de la hemoglobina, seguida por desnaturalización y precipitación de la hemoglobina para formar cuerpos de Heinz. Estos cuerpos se adhieren a la membrana celular y son extraídos de la célula junto con una porción de la misma por los macrófagos del bazo. Cuando porciones grandes de la célula son dañadas, es factible que la célula entera pueda ser eliminada.

Vía de la metahemoglobina-reductasa

La vía de la metahemoglobina reductasa es un ramal de la de Embden-Meyer-hof, y es esencial para mantener el hierro del heme en estado reducido Fe²⁺. La Hb con hierro en estado férrico Fe³⁺, se conoce como metahemoglobina. En ausencia de este sistema el 2 %

de metahemoglobina que se forma cada día alcanzaría valores de hasta el 20 o 40 %, lo que limitaría grandemente la capacidad de transporte del oxígeno en la sangre.

Vía de Rapoport-Luebering

La vía de Rapoport-Luebering es también una derivación de la de Embden-Meyer-hof, en ésta se esquiva la formación directa de 3-fosfoglicerato a partir de 1,3 difosfoglicerato para formar 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG). Las concentraciones altas de DPG facilitan la cesión de oxígeno a los tejidos al causar una reducción en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Teniendo así el eritrocito un mecanismo integrado que regula la entrega de oxígeno a los tejidos.

En los animales, comparativamente a lo que sucede en los humanos, se presentan pocas anomalías eritrocitarias relacionadas con un metabolismo deficiente de los mismos. Sin embargo, es importante el reconocer que las deficiencias enzimáticas en la vía de E-M, causan anemias hemolíticas sin la presencia de cuerpos de Heinz, a diferencia de lo que sucede en las deficiencias de enzimas involucradas en la vía de la hexosa-monofosfato, en las cuales debido al daño oxidativo que se causa a la Hb se presentan anemias hemolíticas con presencia de cuerpos de Heinz.

Algunos ejemplos de enfermedades metabólicas de los eritrocitos en los animales domésticos incluyen:

1. Deficiencia de fosfofructocinasa (FFC) asociada a anemia hemolítica persistente compensada de los Springer Spaniel Ingleses.
2. Deficiencia de piruvatoquinasa, asociada a anemia hemolítica hereditaria de los Beagles y los Basenjis.
3. Deficiencia de la reductasa de la NADH-metahemoglobina, la cual se observa en numerosas razas de perros asociada a estados de metahemoglobinemia.²⁸

Cuadro 5
Concentración de cationes en el eritrocito humano en comparación con el plasma humano

Catión	Eritrocito (mmoles/Lt.)	Plasma (mmoles/Lt.)
Sodio	5.4-7.0	135-145
Potasio	98-106	3.6-5.0
Calcio	0.0059-0.019	21-26.5
Magnesio	3.06	0.65-1.05

tará en la aparición gradual de núcleos picnóticos incapaces de síntesis ulterior de ADN. Ocasionalmente, en la médula ósea normal y en médulas óseas con eritropoyesis acelerada, la última división puede ser incompleta, lo que provoca la formación de núcleos en hoja de trébol, o de cuerpos satelitales (cuerpos de Howell-Jolly). En los no mamíferos este núcleo es llevado por los eritrocitos como una inclusión inerte. Sin embargo en los

mamíferos éste es extruido de la célula por una combinación de presiones extracelulares y demarcación celular. Por lo general, este remanente es extraído de la célula cuando se le fuerza a pasar por los estrechos sinusoides de salida a la circulación en la médula ósea y el bazo. Este núcleo por lo general está rodeado de un pequeño remanente de citoplasma que contiene Hb, siendo ésta la causa de cierto grado de aumento de las bilirrubinas cir-

culantes en los pacientes con eritropoyesis acelerada.

Una vez que el núcleo ha sido extruido de la célula, la síntesis de Hb continúa desacelerándose por tres o cuatro días más. La célula va perdiendo los receptores membranales para la transferrina-férrica. las mitocondriás se reducen en número y los polirribosomas se van disgregando. Al desaparecer los ribosomas, la célula modifica sus propiedades tintóreas policromatófilas (reticulocito) para aparecer como una célula madura (ortocromática), la membrana se modifica para aparecer lisa, el tamaño se reduce, junto con la viscoelasticidad.

Eritropoyesis eficaz e ineficaz

La eritropoyesis normal requiere de un mínimo de 4 mitosis –una de rubriblasto a prorrubricito, otra de prorrubricito a rubricito y dos más hasta obtener el estado de rubricito basofílico–, el rubricito eosinofílico continúa madurando hasta rubricito policromático, el cual madura hasta convertirse en un metarrubricito, ocasionalmente el rubricito policromático puede dividirse, la denucleación del metarrubricito conduce a la formación de un reticulocito, el cual finalmente llegará a alcanzar el estado de eritrocito.

El proceso completo de la formación de un eritrocito se conoce con el nombre de eritropoyesis eficaz y se realiza en un lapso de 7 a 8 días.

Un número reducido de células eritroides jóvenes no alcanzan a completar este proceso debido a muerte prematura, cuando esto ocurre se denomina entonces al proceso como eritropoyesis ineficaz. Un aumento en la eritropoyesis ineficaz, por tanto, conducirá a la presentación de anemia, como es el caso de la intoxicación por plomo en los perros. La eritropoyesis ineficaz debe sospecharse cuando el número de reticulocitos circulantes es normal o está disminuido en relación a la hiperplasia eritroide encontrada en médula (fig. 12).

El grado de la eritropoyesis eficaz, puede estimarse a partir de la relación mieloide/eritroide en médula interpretada en conjunción con la cuenta reticulo-

citaria en sangre periférica y en médula ósea. Un método alternativo y más exacto es el uso de radioisótopos (^{59}Fe y ^{51}Cr) para medir la tasa de eritropoyesis.

Nutrientes esenciales

La eritropoyesis para ser adecuada requiere de un suplemento adecuado de nutrientes, vitaminas y minerales; la deficiencia de alguno de estos factores por cualquier causa conducirá a la presentación de anemia. La causa más común de este tipo de anemias nutricionales tanto en los humanos como en los animales es la deficiencia de hierro, sin embargo la deficiencia de proteína, vitamina B₁₂, folatos, niacina, vitamina E, selenio, cobre y cobalto, también son capaces de causarla.

Eritropoyetina

La eritropoyetina (EPO), es una hormona renal glucoproteica termoestable no dializable, con un peso molecular de 39,000 daltons, que estimula la eritropoyesis en la médula ósea. La eritropoyetina es secretada por el riñón en respuesta a la hipoxia celular. La señal de hipoxia es detectada por los sensores de oxígeno localizados en los riñones.

Este control por retroalimentación de la eritropoyesis es el mecanismo que permite al cuerpo el mantener una masa eritrocitaria óptima para la oxigenación tisular. La eritropoyetina ha sido definida en términos biológicos como que tiene actividad de 7,000 unidades (U) por mg de proteínas.³⁰ El plasma normal humano contiene de 3 a 18 mU de EPO por ml, mientras que en el perro, basados en ensayos por cultivos celulares en bazos murinos, es de 88.2 ± 30.7 mU/ml y en el gato 39.4 ± 5.4 mU/ml. Los cachorros de caninos tienen niveles más altos de EPO sérica que los adultos de 1 a 7 años, pero los adultos de entre 8 a 13 años tienen niveles más bajos que los anteriores.³¹

El tiempo de vida media de la EPO es de 7 a 10 horas en el perro y de 3 a 6 horas en los humanos; al ser una molécula grande, no tiene posibilidad de cru-

zar la barrera placentar. A estas fechas la eritropoyetina humana ha sido clonada y se puede conseguir en el mercado para el tratamiento de las anemias EPO responsivas.

La eritropoyetina de las diferentes especies muestra una reactividad cruzada antigénica débil, sin embargo tiene actividades biológicas similares (fig. 13).

La EPO estimula la eritropoyesis a varios niveles, iniciando desde la diferenciación de las células progenitoras a rubriblastos, estimulando las mitosis de las células eritroides, reduciendo su tiempo de maduración e incrementando la entrega de reticulocitos y células juveniles a la sangre periférica, esto debido a sus acciones sobre varios receptores presentes en la superficies de las células responsivas a ella.³²

La eritropoyetina puede también encontrarse en la orina en concentraciones proporcionales a las medidas en el plasma, alrededor de $\frac{1}{4}$ veces orina/plasma. Pudiendo encontrarse también en leche, otros fluidos corporales e incluso líquido amniótico.³³

En la anemia el título real de la EPO se relaciona con la concentración de la Hb y con la fisiopatología de la anemia. Los pacientes con aplasia pura eritrocitaria muestran títulos de EPO cuatro veces más altos que los de pacientes con deficiencia de hierro y diez veces mayores de aquellos con anemia megaloblástica, aunque la concentración de Hb en los tres tipos de anemia puede ser semejante.³⁴ Los valores séricos de EPO son significativos ya que no sólo reflejan la producción de la hormona, sino también su desaparición en la sangre o la utilización por médula ósea. Bastan 10 mU de EPO para mantener el equilibrio normal de la eritropoyesis, toda vez que se requieren de 2,000 a 5,000 mU/ml de EPO para incrementar la eritropoyesis a diez veces de lo normal, lo cual requeriría de la presentación de un cuadro de hemorragia intensa o anemia hemolítica grave.

Los individuos con enfermedad renal o nefrectomía están anémicos pero continúan produciendo eritrocitos y cantidades limitadas de EPO, en respuesta a la hipoxia; aun los sujetos anéfricos presen-

tan títulos, aunque bajos, de EPO, sugiriéndose con esto una producción extrarrenal de EPO; sin embargo los estudios con ratas anémicas han demostrado que la capacidad del tejido extrarrenal para producir EPO en estos animales sólo se limita a un 20% de la concentración total.

La acción más importante de la EPO es la estimulación de las células madre restringidas, UFC-E, a proliferar y diferenciarse. La médula ósea normal puede incrementar la eritropoyesis cinco a diez veces en respuesta a la estimulación apropiada por EPO, si se dispone de hierro suficiente. Es por esto que en las anemias hemolíticas, sobre todo las extravasculares, en donde el cuerpo dispone fácilmente del hierro producido por la ruptura celular, se aprecia un incremento sostenido de la eritropoyesis. Sin embargo

se sabe de otros factores/substancias que también la influncian. Así, es conocido que la testosterona la estimula, lo que puede explicar en parte las diferencias intersexuales y por edades en los valores normales de Hb, sin embargo las investigaciones han demostrado que la testosterona no puede estimular la eritropoyesis en los ratones nefrectomizados. Por tanto es probable que la testosterona estimule la producción renal de EPO y no directamente a la célula madre unipotencial en la médula ósea.³⁵

Las hormonas de tiroides, hipófisis y suprarrenal también en las anemias por pérdida de sangre, donde el hierro sale del cuerpo, la tasa de eritropoyesis depende de las reservas corporales del ion.

El principal factor que afecta a la eritropoyesis. Los pacientes anémicos con hipopituitarismo, hipotiroidismo e

insuficiencia suprarrenal muestran respuesta al tratamiento cuando la hormona deficiente apropiada es administrada. La reducción de EPO en el hipotiroidismo es con toda probabilidad el resultado de la disminución en la demanda de oxígeno celular por el tejido metabólico inactivo o hipoactivo.

La estimulación hipotalámica puede causar un incremento en la liberación de EPO renal, lo que en parte podría explicar la relación entre la policitemia y los tumores cerebelosos.³⁶

Las concentraciones de EPO se elevan durante la anemia hemolítica y hemorrágica, pero disminuyen en las anemias por enfermedad crónica renal (riñón terminal). Sin embargo la eritropoyesis es más intensa en las anemias hemolíticas que en las anemias hemorrágicas, no pudiéndose discernir la causa, sin embargo pudiera deberse a la disponibilidad de hierro sérico diferente en ambas.

Supervivencia y destrucción

Los eritrocitos de cada especie en particular tienen un tiempo de vida intravascular determinado (68 días para el gato y 110 días para el perro), la pérdida de eritrocitos senescentes está balanceada por la liberación de células jóvenes y reticulocitos de la médula ósea. La destrucción de los eritrocitos puede ocurrir tanto intravascular como extravascularmente. La destrucción intravascular envuelve fenómenos relacionados con cambios en la permeabilidad de la membrana eritrocitaria, así como de fragmentación celular. Mientras que la destrucción extravascular está más relacionada con la fagocitosis por macrófagos en el SMF. La deformabilidad del eritrocito es un factor muy importante en la supervivencia de la célula: dependiendo ésta de tres factores: 1) mantenimiento de la forma celular, 2) fluidez interna normal de la Hb y 3) propiedades viscoelásticas internas de la membrana.

Los eritrocitos pueden ser destruidos también cuando pierden sus componentes metabólicos esenciales para generar energía necesaria para el mantenimiento

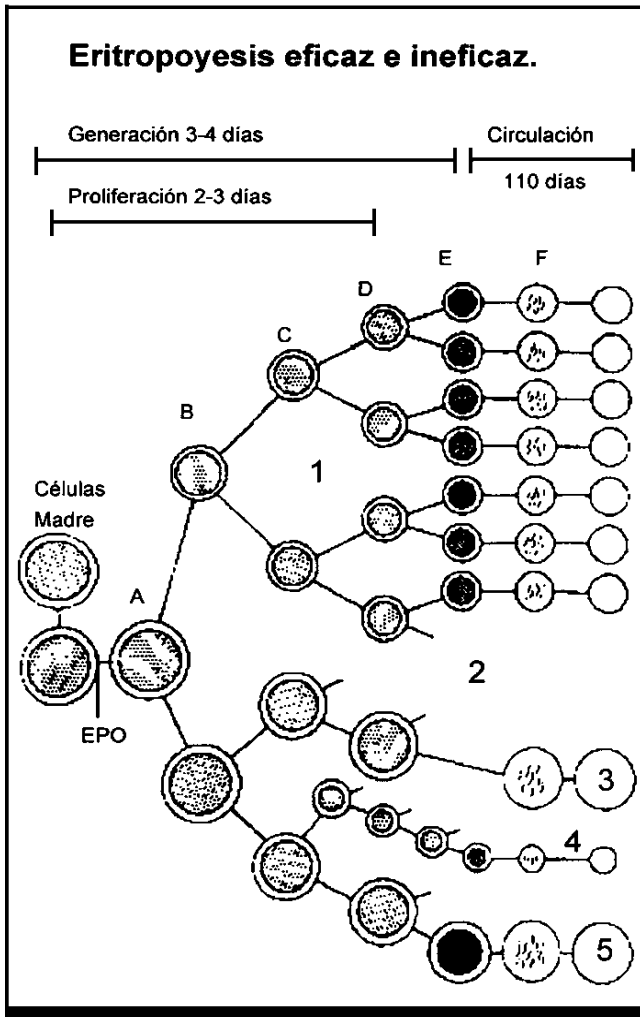


Figura 12. Formas de desarrollo y maduración de las células eritroides en la salud y la enfermedad. La eritropoyesis en la salud es en su mayoría efectiva y balanceada (1). Ejemplos de eritropoyesis alterada; Inefectiva (2), Acelerada (3) como la vista en anemia responsiva (macrocitosis), Retardada (4) en deficiencia de hierro (microcitosis), y Desbalanceada (5) deficiencia de vitamina B-12 y folatos (falta de maduración). (A) Rubriblasto, (B) Prorubricito, (C) Rubricito, (D) Metarubricito, (E) Reticulocito y (F) Eritrocito.¹

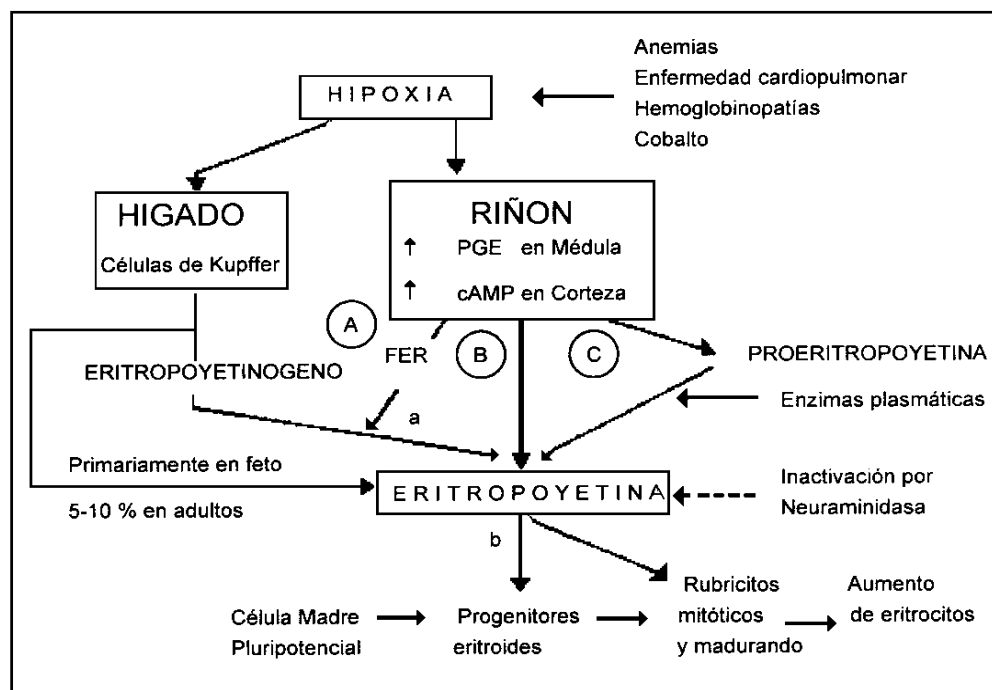


Figura 13. Varias vistas (A,B,C) de la síntesis de EPO en respuesta a varios estímulos. Sitios primarios de estimulación de precursores eritroides por EPO y de inhibición por estrógenos. También se muestran los sitios de estimulación por EPO (a) a dosis altas, y (b) a bajas dosis. (FER) Factor eritropoyético renal.

de la forma celular, el balance iónico, o bien para proteger a la Hb o la capa bilipídica de daños oxidativos.

La pérdida gradual de las cargas de superficie debidas a la pérdida de los residuos de ácido siálico, durante el envejecimiento normal del eritrocito, pueden ser la causa de la destrucción normal eritrocítica. Se ha podido demostrar que la reducción acelerada del ácido siálico causada por el rompimiento producido por las sialidasas, se asocia con tiempos de supervivencia eritrocitaria disminuida en varias especies (anemia hemolítica de los cebúes infectados con *Tripanosoma vivax*).³⁷

Los cambios en la permeabilidad membranal a los electrolitos, aumentan la fragilidad osmótica eritrocitaria y son causa de un acortamiento en la supervivencia eritrocitaria. La fragilidad osmótica puede verse influenciada por varios factores, siendo el más importante de éstos la relación lineal que existe entre el tamaño celular (MCV) y el volumen crítico hemolítico que una célula puede alcanzar antes de sufrir lisis. Así los esferocitos observados en AHAI de perros y gatos tienen una fragilidad osmótica aumentada, debido a que alcanzan su volumen crítico hemolítico de mane-

ra más temprana que las células normales. Esto debido a que la expansión máxima de los esferocitos está comprometida como resultado del volumen celular disminuido causado por la reducción del volumen celular debida a la pérdida de superficie membranal a través de la eritrofagocitosis parcial por el SMF.

La fragmentación eritrocitaria a causa de trauma microcirculatorio repetido (es decir el daño causado a la célula por su paso repetido a través de los pequeños capilares de la microcirculación), es otro mecanismo de destrucción intravascular eritrocitaria.

La destrucción eritrocitaria debida a fagocitosis por macrófagos ocurre principalmente en el bazo y en el hígado, sin embargo también en médula ósea puede ocurrir. Se ha demostrado que una IgG antiereitrocítica (100 a 600 moléculas) se une selectivamente a un antígeno edad-específico, presente en los eritrocitos senescentes marcándolos para iniciar la fagocitosis. El antígeno edad-específico se ha podido relacionar antigénicamente con las proteínas de banda 3 de la membrana eritrocitaria,

La destrucción acelerada de eritrocitos puede suceder por varias causas; ya sean anomalías en los lípidos mem-

branales, o las proteínas esqueléticas, o bien en las interacciones lipoprotéicas que produzcan alteraciones en la forma eritrocitaria y por tanto un aumento en la sensibilidad a la lisis osmótica. La posible asociación de la Hb con las proteínas internas eritrocitarias especialmente con la espectrina, se incrementa en los eritrocitos viejos, pudiéndose aumentar los daños por oxidación. Los eritrocitos recubiertos con IgGs o bien con C3b son susceptibles a la fagocitosis por macrófagos, o bien pueden ser destruidos por los sinusoides esplénicos debido a aumentos en su fragilidad osmótica.

La activación de las vías alternas del sistema complemento (C5 a C9) pueden formar CAM (complejos de ataque a la membrana) que pueden romper la integridad de la membrana eritrocitaria produciendo pequeños agujeros (poros) por los cuales se pierde Hb.

Los neutrófilos activados pueden alterar las propiedades antigénicas de la membrana eritrocitaria a través de la generación de radicales oxigenotóxicos y promoviendo la fijación de Igs a la membrana celular. Este mecanismo pudiera ser una de las causas de la destrucción eritrocitaria en las anemias de la enfermedad inflamatoria.³⁸ De la misma for-

ma, el incremento en la actividad del SMF, como ocurre en la esplenomegalia y el hiperesplenismo, puede causar una fagocitosis aumentada de eritrocitos con la consecuente anemia. La fragmentación

eritrocitaria, ya sea por agentes térmicos, físicos o enzimáticos, se asocia con una supervivencia eritrocitaria disminuida. La fosfolipasa C, encontrada normalmente en *Clostridium welchi*, así como las

fosfolipasa, presentes en el veneno de la cobra, inducen la hemólisis por el rompimiento de los puentes fosfato glicerol de la lecitina membranal.