

El eritrón

(resumen bibliográfico)

Tercera parte

Rodolfo Bautista-Nava*

HEMOGLOBINA

La función de los eritrocitos es transportar oxígeno de los pulmones a los tejidos y retirar bióxido de carbono de estos últimos para transportarlos a los primeros. La hemoglobina (Hb) es la proteína líquida altamente especializada de los eritrocitos que se ocupa de este transporte gaseoso. Cada gramo de Hb puede transportar 1.34 ml de oxígeno. La Hb ocupa alrededor del 33 % del volumen del eritrocito y constituye aproximadamente el 90 % del peso seco de la célula, cada eritrocito del perro contiene de 19.5 a 24.5 pg de Hb, mientras que en el gato contiene entre 12.5 y 17.5 pg de Hb. En los estados anémicos la célula puede contener menos Hb con reducción de la capacidad sanguínea para el transporte de oxígeno. Tanto la membrana eritrocitaria como las vías metabólicas se encargan de la protección y conservación del estado funcional de la molécula de la Hb. Las anomalías de la membrana que modifican su permeabilidad o bien las alteraciones de los sistemas enzimáticos de las vías metabólicas pueden causar cambios en la estructura o función, o ambas, de la molécula de Hb, afectando su capacidad para ceder oxígeno (fig. 14).

Aunque la Hb es sintetizada desde la etapa de prurubricito, la mayor parte de la Hb producida durante las fases nucleadas del eritrocito ocurre durante la

etapa policromatófila. Aproximadamente el 65 % de la Hb total es celular es sintetizada antes de la extrusión del núcleo. La carencia de este organelo impide al reticulocito programar la formación de ARN nuevo para sintetizar proteínas; pero su ARN y mitocondrias residuales le permiten producir el 35 % restante de la hemoglobina celular. El eritrocito maduro no contiene núcleo ni mitocondrias y está incapacitado para sintetizar proteínas nuevas.

La concentración de Hb corporal es el resultado de un equilibrio fino entre la producción y destrucción de eritrocitos. Y dado que la concentración normal de un perro de 10 kg es de 16 g/100 ml, con

un volumen sanguíneo total de 1,200 ml, resulta que la masa total de Hb es de 192 g más o menos.

$$16 \text{ g/dl} \times 1,200 \text{ ml} \times 1 \text{ dl}/100 \text{ ml} = 192 \text{ g}$$

Siendo que la duración de promedio de la vida de un eritrocito canino es de 110 días, entonces se necesitan producir 1.74 g de Hb al día para mantener los valores normales.

$$192 \text{ g}/110 = 1.74 \text{ g/día}$$

Si cada eritrocito contiene 15 pg de Hb, deben producirse 1.16×10^{11} eritrocitos nuevos todos los días, lo cual equivale más o menos al 1.4 % de la población eritrocitaria normal por día, representada por la cuenta normal de reticulocitos de 0 a 1.2 %.

$$(1.74 \text{ g/día}) / (15 \text{ pg/cel}) \times 10^{12} \text{ pg/g} = 1.16 \times 10^{11} \text{ células/día}$$

Estructura

Una molécula de Hb está formada por cuatro subunidades, cada una de las cuales contiene un grupo HEM anidado en una grieta hidrofoba de una cadena proteínica, la globina. El hem es un anillo tetrapirrólico con un ion de hierro ferroso que se encuentra próximo al exterior del

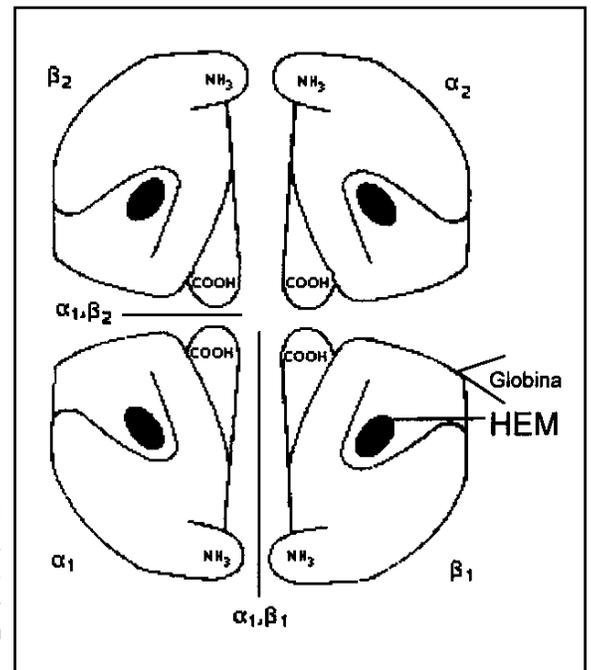


Figura 14. La Hb es una molécula compuesta de 4 subunidades. Cada unidad consta de una cadena de globina con un hem anidado en un surco hidrofobo. Las cadenas de globina pueden ser de varios tipos como ésta que se representa aquí (HbA humana).

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

anillo. El hierro se une de manera covalente al hem en la histidina F8 de la cadena globínica anexa. Hay dos pares idénticos de cadenas globínicas, cada una de las cuales está enrollada en ocho segmentos espirales o helicoidales y adherida por medio de segmentos cortos no helicoidales.

Los segmentos helicoidales se conocen por las letras A a H comenzando por el extremo amino. El plegamiento de las cadenas coloca al hem cerca del exterior de la molécula donde con facilidad puede combinarse con el oxígeno (fig. 15); cada hem puede transportar un mol de oxígeno, por tanto cada molécula de Hb puede acarrear 4 moles de oxígeno. La estructura del hem es igual en todas las cadenas de Hb aunque existen genes para los diversos tipos de cadenas globínicas en las diferentes especies.

Las cuatro cadenas de globina se unen por enlaces no covalentes en un ordenamiento tetraédrico que da a la molécula de Hb una forma casi esférica. Aunque hay escaso contacto entre cadenas iguales (α_1, α_2 y β_1, β_2), el contacto es estrecho entre cadenas desiguales. Los contactos entre α, β_1 o α_2, β_2 limitan bastante el movimiento entre las subunidades. Estos contactos son importantes para mantener la estabilidad de la molécula; sin embargo, es necesario cierto cambio de con-

formación molecular para que la Hb transporte y ceda oxígeno. Los contactos 1,2 y 2,1 son menos firmes y permiten este reordenamiento de la molécula cuando pasa de la forma oxigenada a la desoxigenada (fig. 14).

El Hem está compuesto de un anillo de porfirina con un átomo de hierro ferroso instalado en una bolsa hidrófoba cerca de la superficie. La formación del anillo de porfirinas se inicia en las mitocondrias, continuando en el citoplasma, para de nuevo regresar a las mitocondrias para la incorporación del hierro. El paso final en la síntesis de la Hb ocurre en el citoplasma; el hem abandona la mitocondria para combinarse con los dos pares de globina en el citoplasma.

Hem

La síntesis del hem comienza con la condensación de la glicina y la succinilcoenzima A (CoA) para formar ácido δ aminolevulínico (Δ -ALA). La reacción ocurre en la mitocondrias en presencia de fosfato de piridoxal, CoA, hierro ferroso y Δ -ALA-sintetasa (fig. 16).

Esta reacción es un sitio de control importante en la síntesis del hem. Fuera de las mitocondrias, dos Δ -ALA se condensan para formar el pirrol, porfobilinó-

geno. Esta reacción de deshidratación es catalizada por la enzima citoplásmica ALA deshidrasa. Después de que esta reacción ha ocurrido, cuatro moléculas de porfobilinógeno se condensan para formar un tetrapirrol lineal, que sufre ciclización para formar uropofirinógeno III. La reacción requiere uropofirinógeno-I-sintetasa y uropofirinógeno-III-cosintetasa. En ausencia de la cosintetasa sólo se forma el isómero simétrico de tipo I que no tiene actividad fisiológica. La descarboxilación de las cadenas laterales del uropofirinógeno, catalizada por la enzima citoplásmica soluble uropofirinógeno descarboxilasa, forma copropofirinógeno III. Dentro de la mitocondria, la enzima oxidativa copropofirinógeno descarboxilasa cataliza la desaturación del anillo de porfirina y la conversión del propionato de las cadenas laterales a grupos vinilo, formando protoporfirina IX. El paso final, que ocurre en las mitocondrias, es la quelación del hierro en el anillo de protoporfirina, catalizada por la ferroquelatasa.

Globinas

La síntesis de las cadenas peptídicas de globina se realiza en polirribosomas libres del citoplasma. El tipo de cadena sintetizada está bajo control genético. La mayor parte de las células producen cadenas α y β para la formación de la HbA (adulto). Las cadenas α -libres se unen con cadenas β cuando todavía están en el polirribosoma. Luego las unidades α, β son liberadas al citoplasma donde se unen de dos en dos para formar las tétradas de globina. El hem es insertado en la bolsa hidrófoba próxima a la superficie de cada cadena de globina.

Regulación

La Hb es una proteína conjugada compuesta de heme y globina (PM, 64,458), cada gramo de Hb contiene 3.34 mg de hierro y transporta 1.34 ml de oxígeno a saturación completa, y a una P_{O_2} de 100 mm Hg (P_{O_2} arterial aproximado) la Hb está saturada de oxígeno en casi 97.5 %.

Hem solamente es sintetizado en células de la línea eritrocítica que contengan organelos, por tanto los eritrocitos

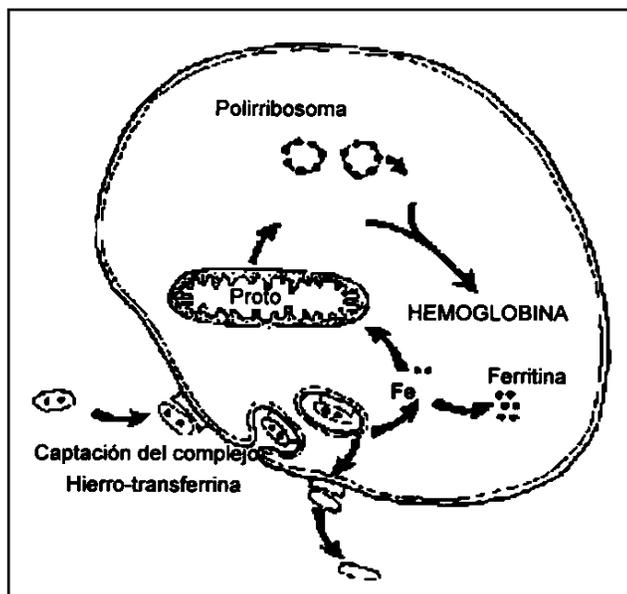


Figura 15. Vías intracelulares para la captación e incorporación del hierro en la Hb. El complejo hierro-transferrina es fijado por un receptor unido a la membrana e introducido a la célula por una invaginación y la formación de una vacuola intracitoplasmática. A continuación, el hierro es liberado y almacenado como ferritina intracitoplasmática o usado para sintetizar el hem, precursor de la Hb. El complejo transferrina-receptor regresa a la membrana celular donde la apoferritina es devuelta a la circulación.

maduros de los mamíferos que carecen de éstos no son capaces de sintetizarle. Al parecer el paso crítico limitante en la síntesis de hem es la reacción inicial de la glicina y succinilCoA para formar Δ -ALA, ya que el hem regula esta reacción suprimiendo la síntesis de la Δ -ALA-sintetasa. También tiene un efecto de inhibición por retroalimentación directa de en la actividad de Δ -ALA-sintetasa. Los estudios sobre las porfirias, trastornos caracterizados por aumentos en los precursores del hem, muestran que la supresión hémica de la síntesis de Δ -ALA-sintetasa es el mecanismo principal del control de la producción del hem. En forma inversa el incremento en la utilización o la demanda del hem inducirá un aumento en la síntesis de la enzima. La interferencia prolongada con la síntesis de hem a cualquier nivel se manifestará como una anemia microcítica hipocrómica, análoga a la observada en la deficiencia de hierro.

La tasa de síntesis de globina es gobernada de manera primaria por el índice al cual el código del ADN es transcrito a ARNm; pero lo modifican también el procesamiento del ARNm, los fenómenos de la traducción de éste y la estabilidad del ARNm de la globina. En forma normal las cadenas α , β son sintetizadas en cantidades iguales.

Función

La facilidad de entrega de oxígeno por la Hb al tejido circundante, se conoce como afinidad por el oxígeno. Un incre-

mento en dicha afinidad significa que la Hb no cede con facilidad su oxígeno y viceversa. La afinidad Hb-O es fisiológicamente ajustable, variando con el entorno de la molécula, en particular con la P_{O_2} , pH (H^+), P_{CO_2} , 2,3-DPG y temperatura. Los tejidos cuyo metabolismo es rápido producen CO_2 y ácido (H^+) y también calor, todos los cuales son promotores de la liberación de oxígeno por la Hb (reduciendo su afinidad por el oxígeno) en estas áreas de utilización masiva por el oxígeno. En cambio los valores altos de P_{O_2} y bajos de P_{CO_2} en los capilares alveolares de los pulmones, expulsan al CO_2 y ácido (H^+), promoviendo la captación de O_2 por la Hb (aumento de la afinidad). Así P_{O_2} , P_{CO_2} y (H^+) facilitan el transporte e intercambio de los gases respiratorios.

Los eritrocitos de muchas especies de mamíferos contienen 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) en altas concentraciones. Este compuesto se genera a partir de la vía del difosfoglicerato o Rapoport-leubering de glicólisis anaerobia. Este compuesto actúa como un regulador potencial de energía a través de la vía de Embden-Meyhof, pero también es importante en la regulación de la liberación o cesión de oxígeno por la Hb.

La afinidad de la Hb por el oxígeno generalmente expresada como P_{50} , presión a la cual la Hb está medio saturada de oxígeno. Los valores altos de P_{50} , indican una afinidad disminuida por el oxígeno de la Hb o los eritrocitos. Una desviación a la izquierda en la curva de diso-

ciación del oxígeno indica una afinidad por el oxígeno aumentada, así como una desviación a la derecha sugiere una entrega eficiente de oxígeno a los tejidos.

La afinidad por el oxígeno aumenta con las disminuciones en la temperatura, o la disminución de la concentración de 2,3-DPG, o los aumentos en el pH. Un aumento en el 2,3-DPG produce un decremento correspondiente en el pH intracelular, lo cual disminuye la afinidad de la Hb humana por el efecto de Bohr (la unión de más protones por desoxihemoglobina que por oxihemoglobina). Por tanto, más oxígeno puede ser entregado a los tejidos en situaciones como pueden ser la anemia, la hipoxia y el ejercicio.

La concentración de 2,3-DPG en los eritrocitos humanos tiene una correlación negativa con la concentración de Hb sanguínea; así, aumenta durante la anemia y disminuye durante la policitemia. El 2,3-DPG no tiene influencia en el aumento de la afinidad por el oxígeno encontrado en la Hb fetales.

El efecto del 2,3-DPG sobre las hemoglobinas animales es variable debido a las diferencias inter-especies en la reactividad relativa de las diferentes Hbs a este compuesto; la Hb canina reacciona fuertemente y los eritrocitos de esta especie tienen altas concentraciones de 2,3-DPG; en contraste, la Hb felina reacciona débilmente y tiene bajas concentraciones eritrocitarias de 2,3-DPG.

Hemoglobinas anormales

Estas son Hbs que han sido alteradas después de su translación; producen moléculas incapaces de transportar oxígeno causando así hipoxia o cianosis o ambas. El grado de hipoxia se relaciona con la disminución de la Hb normal, en tanto que el grado de cianosis se relaciona con la concentración de la Hb anormal.

Metahemoglobina

La metahemoglobina (MHb) es Hb con hierro en estado férrico que es incapaz de combinarse con el oxígeno. En condiciones normales, se forma 2 % de MHb por día. A esta concentración el pigmen-

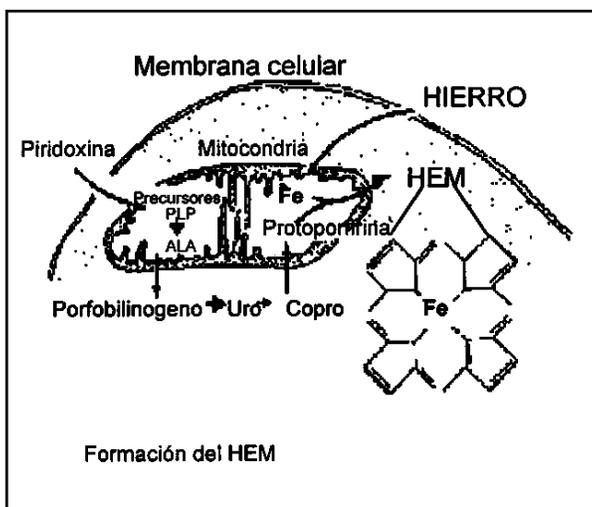


Figura 16. Formación del hem. La mitocondria se ocupa de la síntesis de protoporfirina, un proceso escalonado que comienza con la formación de ácido Δ -ALA a partir de glicina y succinil-CoA, con 5-fosfato de piridoxal (PLP) como cofactor esencial. A continuación hay formación en secuencia de porfobilinógeno, uroporfirina y coproporfirina en el citoplasma, seguido por el ensamble mitocondrial de protoporfirina y hierro para formar el hem.

to anormal no es nocivo debido a que la disminución en el transporte de oxígeno de la sangre es insignificante. Confiriendo una tonalidad café-parduzco a la sangre. La acumulación de concentraciones más altas se conserva bajo control por varios sistemas reductores: NADH Metahemoglobina reductasa I, ácido ascórbico, GSH, NADH Metahemoglobina reductasa II y NADPH Metahemoglobina reductasa. De estos sistemas el más importante, ya que se ocupa del 60 % de la reducción de la MHb producida, es el de NADH Metahemoglobina reductasa I.³⁹

La formación de MHb puede deberse a condiciones ambientales. Cuando un individuo está expuesto a ciertos oxidantes químicos o medicamentos, la concentración sanguínea de MHb aumenta. Si la noxa es eliminada, la MHb desaparece en 24 a 48 horas. La MHb es una forma inútil de la Hb debido a que sus iones férricos están siendo continuamente reducidos a su estado nativo ferroso por el sistema citocromo b₅ NADH citocromo reductasa y por el glutatión.

Un contenido elevado de nitritos en alimentos, medicamentos o agua puede causar la Metahemoglobinemia en las pequeñas especies, presentándose la cianosis cuando las concentraciones de MHb exceden de 10 %, en tanto que la hipoxia se produce a concentraciones mayores de 60 %. La MHb puede ser reducida por tratamiento con azul de metileno o ácido ascórbico, que aceleran su reducción enzimática con NADPH.

La sangre tendrá un color achocolatado y las mucosas se verán de color azul oscuro.

En humanos es posible observar Metahemoglobinemias hereditarias, siendo la más grave de este tipo la debida a la deficiencia de la NADH Metahemoglobina reductasa. En animales no se encuentran reportes de padecimientos de este tipo.

Sulfametahemoglobina

La sulfahemoglobina (SHb) es un compuesto estable formado cuando el azufre se combina con el hem de la Hb. El compuesto así formado es tan estable que

el eritrocito lo transporta hasta que este último desaparece de la circulación. La SHb no puede transportar oxígeno y no es reducida por el ácido ascórbico o el azul de metileno; sin embargo la SHb se combina con el monóxido de carbono para formar carboxisulfahemoglobina (CSHb). Las concentraciones normales de SHb no exceden del 2.2 %. La cianosis aparece cuando los valores exceden de 3 a 4 %. La sulfametahemoglobinemia casi siempre acompaña a la metahemoglobinemia que, por lo general, la precede.

En la sulfametahemoglobinemia el color de la sangre es lavanda, y las causales de la misma incluyen: la exposición a trinitrotolueno o acetanilida, fenacetina y sulfonamidas. También se eleva en estreñimiento grave y en la bacteremia con *Clostridium welchii*. Es común observarla en animales confinados en perreras extremadamente sucias, ya que los vapores emanados son capaces de combinarse con la Hb formando SHb.

El sulfuro de hidrógeno es intensamente tóxico y cantidades relativamente pequeñas causan la muerte.

La intoxicación se produce generalmente por la liberación de este gas a partir de las excretas animales en descomposición.⁴⁰

Gass (1971) señala que perros intoxicados presentaron sed, vómitos, accesos de tos, tialismo, deshidratación y anorexia, después de tratar los corredores de los alojamientos con escoria pulverizada conteniendo 0.85% de azufre en forma de sulfuro.⁴¹

La Hb reacciona con el sulfuro de hidrógeno para formar un derivado verdoso de la misma, esta SHb no es apta para unirse con el oxígeno pero sí lo es para combinarse con el monóxido de carbono para formar carboxisulfametahemoglobina, la cual no puede volver a reducirse permaneciendo en la célula hasta que ésta se destruye.

Carboxihemoglobina

La carboxihemoglobina (CHb) se forma cuando la Hb es expuesta al monóxido de carbono. La afinidad de la primera por el segundo es 218 veces mayor que por el oxígeno. La CHb es incapaz de transpor-

tar el oxígeno. Las concentraciones muy elevadas de CHb junto con valores elevados de desoxihemoglobina imparten un color rojo cereza a la sangre observándose las mucosas de color rosa intenso. En condiciones normales, la sangre contiene cantidades pequeñas de CHb formada con el monóxido de carbono que procede del catabolismo del hem; sin embargo la concentración normal de CHb varía según si el individuo está expuesto a un medio ambiente excesivamente contaminado, las variaciones en sus concentraciones por tanto dependerán de la localización geográfica de los animales en cuestión considerándose normales un 0.1 % en animales de campo y hasta un 6.9 % en animales en las ciudades.

La carboxihemoglobinemia aguda causa daño tisular irreversible y muerte por anoxia. La carboxihemoglobinemia crónica se acompaña de un incremento en la afinidad por el oxígeno y por politemia.

En pequeñas especies la sinología puede incluir ceguera y sordera. La fuente más común de esta intoxicación es la inhalación accidental de monóxido de carbono proveniente de combustibles sólidos, petróleo o gas natural.⁴²

Hemoglobina glicosilada

Este tipo de hemoglobina HbA, es un componente menor de la Hb normal del adulto (en caninos se presenta en un 7.1 % ± 1.1),⁴³ Este tipo de Hb resulta de la unión no enzimática post-sintética e irreversible de la glucosa a la hemoglobina de los eritrocitos. La medición de la HbA ha sido propuesta como un buen indicador de las concentraciones sanguíneas de glucosa en los diabéticos debido a que representa un valor tiempo-promedio de la glucosa en sangre. La HbA refleja los valores medios de glucosa durante las cuatro u ocho semanas precedentes a la medición. Observándose en perros diabéticos concentraciones de 10 a 15.4 % de HbA.⁴⁴

Hemoglobina C

Esta se presenta raramente en los gatos siameses ocasionando que los eritrocitos

tomen formas cuadradas o rectangulares y contengan cuerpos cristaloides, sin embargo esta anomalía hereditaria en la calidad de la Hb rara vez se puede relacionar con la presencia de anemia hemolítica, por lo que no es posible clasificarla como enfermedad de células falciformes.

DESTRUCCIÓN ERITROCITARIA Y DEGRADACIÓN DE LA HEMOGLOBINA

Destrucción eritrocitaria

La destrucción de los eritrocitos es normalmente el destino de las células decadentes dado que la restitución por síntesis de los constituyentes celulares no existe en el eritrocito maduro.

El envejecimiento de los eritrocitos se caracteriza por una declinación en los sistemas enzimáticos de la célula, en especial los de la vía glucolítica. La consecuencia es una producción escasa de ATP y la pérdida de los sistemas reductores adecuados. Por consiguiente la célula ya no posee la capacidad para mantener su forma, flexibilidad e integridad de la membrana. Alrededor del 90 % de la destrucción de los eritrocitos es extravascular y tiene lugar en los histiocitos (fagocitos) del bazo (fig. 17), hígado y médula ósea. El 10 % restante se cataboliza dentro de los vasos sanguíneos, con liberación de Hb directamente al torrente sanguíneo. Aunque todas las células del SMF, participan en la destrucción de los eritrocitos senescentes, las del bazo están situadas anatómicamente de modo tal que son los detectores más sensibles de cualquier anomalía eritrocitaria. La sangre atraviesa la malla de la pulpa esplénica desde las arteriolas terminales. El flujo a través de la pulpa roja 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 un orificio pequeño de 1.5 a 2.5 μ m en la pared sinusoidal. Esta es la prueba final de flexibilidad del eritrocito. Las células rígidas son atrapadas y fagocitadas por SMF esplénico. También se descubren y elimi-

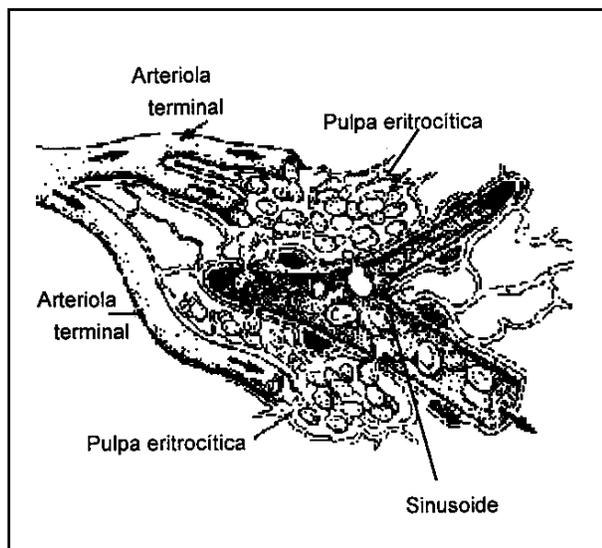


Figura 17. Estructura y función del bazo. El bazo se ocupa de descubrir los eritrocitos anormales y separarlos de la circulación. Los eritrocitos llegan al bazo procedentes de las arteriolas terminales y perfunden con lentitud a la pulpa roja (eritrocítica). Durante este tiempo el volumen del plasma disminuye, sometiendo al eritrocito a fuertes tensiones. A continuación los eritrocitos deben pasar por los estrechos orificios que conectan con los sinusoides para poder regresar a la circulación.

nan inclusiones celulares anormales. Siendo más evidente la falta de este control de calidad esplénico en los individuos esplenectomizados.⁴⁶ En estos pacientes es posible observar una serie de anomalías eritrocíticas incluyendo células que contienen remanentes nucleares (cuerpos de Howell-Jolly), inclusiones de Hb desnaturalizada (cuerpos de Heinz) (fig. 18), gránulos de hierro (siderocitos) y cierto número de células fragmentadas o distorsionadas (dianocitos, esquistocitos y dacriocitos).

Además de la prueba mecánica de flexibilidad celular, las células SMF esplénicas reconocen a los complejos Ag-Ab

en la superficie del eritrocito.⁴⁷ Las células SMF esplénicas tienen receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas y retiran y destruyen los eritrocitos recubiertos con IgG. Las células SMF de hígado y bazo reconocen al componente C3b del complemento en la superficie de una célula y, aun en ausencia de cambios en la flexibilidad, atrapan y fagocitan al eritrocito.⁴⁸

La destrucción del eritrocito por el SMF se conoce como destrucción extravascular. Esta destrucción es el método más eficiente para eliminar células viejas y recuperar los componentes esenciales como aminoácidos y hierro.⁴⁹

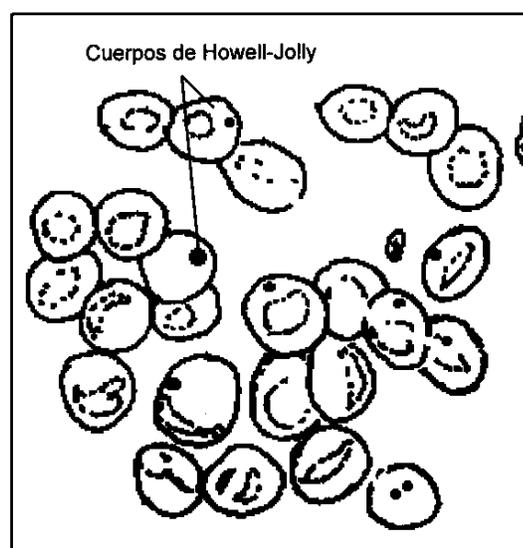


Figura 18. Cuerpos de Howell-Jolly en sangre de un paciente esplenectomizado (esquema).

Si bien la mayor parte de los eritrocitos viejos sufren destrucción extravascular, algunas células se degradan en la circulación. Esta *destrucción intravascular* normalmente constituye una pérdida menor del 10 % de eritrocitos, aunque puede aumentar de manera significativa en ciertos estados patológicos.

Degradación de la hemoglobina

Mecanismo extravascular (fig. 19)

Ya dentro del histiocito, la molécula de Hb se degrada a hierro, hem y globina. Los elementos esenciales hierro y globina, se conservan y se utilizan de nuevo para sintetizar más hemoglobina o para la síntesis proteínica. El hierro del hem puede ser almacenado como ferritina o como hemosiderina dentro del histiocito; pero la mayor parte sale de la célula para ser captado por una proteína de transporte, la transferrina. Este hierro acarreado por la ferritina es liberado en la médula ósea para ser utilizado en los normoblastos en formación.

Este intercambio interno del hierro representa alrededor del 80 % del catión que pasa a través del fondo común de la transferrina; por lo tanto, el hierro del proceso normal de envejecimiento de los eritrocitos es conservado y utilizado de nuevo. La porción globina de la molécula de Hb se degrada y pasa al fondo común de aminoácidos para ser reciclada. El hem se cataboliza y se excreta en las heces. El puente α -metano del anillo de la porfirina es escindido con producción de una mol de monóxido de carbono y biliverdina.

El monóxido de carbono pasa al torrente circulatorio donde es transportado por los eritrocitos como CHb a los pulmones y eliminado en la respiración. La porción remanente del anillo de porfirina, biliverdina, es reducido con rapidez dentro del histiocito a bilirrubina. Esta pasa a la sangre donde se combina con albúmina plasmática y es transportada al hígado. Aquí es conjugada a glucurónido de bilirrubina por la enzima bilirrubina UDP-glucuroniltransferasa,

que existe en el retículo endoplásmico de los hepatocitos. Una vez conjugada, la bilirrubina se vuelve polar e insoluble en lípidos. El glucurónido de bilirrubina se excreta en la bilis que lo transporta a las vías digestivas donde es convertido en urobilinógeno por la flora bacteriana intestinal. La mayor parte del urobilinógeno se excreta en las heces en donde con rapidez se oxida a urobilina o estercobilina. Una cantidad pequeña de urobilinógeno se reabsorbe del intestino, entra en la circulación portal y es excretada de nuevo al intestino por el hígado. Parte del urobilinógeno reabsorbido es excretado por el riñón y aparece en la orina.

Mecanismo intravascular (fig. 20)

La pequeña cantidad de hemoglobina liberada en el torrente sanguíneo periférico por la degradación intravascular de los eritrocitos es disociada a dímeros $\alpha\beta$. Estos dímeros se unen con rapidez a la proteína plasmática haptoglobina (Hp), en proporción 1:1 el complejo Hp-Hb impide que los dímeros de la Hb sean filtrados por el riñón debido a su gran tamaño. La

Hp migra en un campo electroforético como α -2 globulina y existe en el plasma en una concentración de 30 a 200 mg/100 ml (humanos). La Hp transporta los dímeros de la Hb al hígado donde son procesados dentro del hepatocito, en forma semejante a la destrucción extravascular de la Hb.

El complejo Hp-Hb es depurado con suma rapidez del torrente sanguíneo con una tasa promedio de desaparición en humanos de 10 a 30 minutos, encontrándose marcadas diferencias inter-especies. La concentración de Hp puede agotarse muy pronto en los estados hemolíticos agudos debido a que el hígado no logra sintetizarla a valores compensatorios. Sin embargo la haptoglobina es un reactivo de la fase aguda y su concentración se eleva en los estadios inflamatorios, infecciosos y neoplásicos. Por tanto los pacientes con anemia hemolítica a los que se agrega un proceso inflamatorio subyacente pueden tener concentraciones normales de Hp. Cuando ésta se agota, como sucede en la hemólisis intensa, dímeros $\alpha\beta$ libres pueden ser filtrados por el riñón y resorbidos por

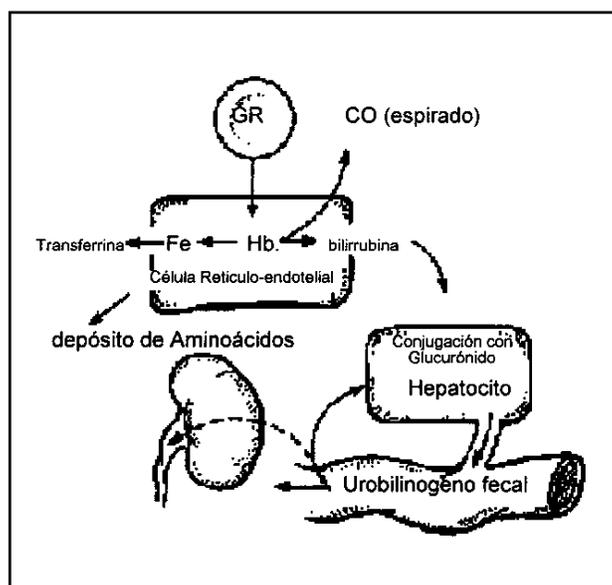


Figura 19. Destrucción de los eritrocitos por el SM-F. Normalmente los eritrocitos senescentes son fagocitados por el SM-F y la Hb es degradada a sus componentes esenciales. El Fe recuperado regresa a la transferrina para producción de eritrocitos nuevos y los aminoácidos de la porción globina de la molécula pasan al depósito general de aminoácidos. El anillo de protoporfirina del hem se parte a nivel del puente α -metano y su carbono α es exalado como CO. El tetrapirrol restante sale de la célula del SM-F como bilirrubina indirecta y es captado por los hepatocitos siendo conjugado y excretado hacia la bilis. En el intestino la bilirrubina conjugada es convertida a urobilinógeno y es excretado en heces y/u orina.

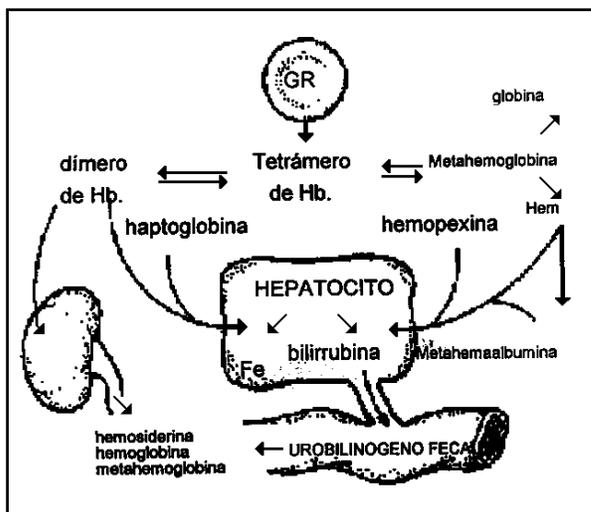


Figura 20. Hemólisis eritrocítica intravascular. Los eritrocitos pueden sufrir también hemólisis intravascular con liberación de Hb a la circulación. El tetrámero libre de Hb es inestable y se disocia con rapidez en dímeros $\alpha\beta$ que se unen a la Hb circulante y son eliminados por el hígado. Además la Hb puede ser oxidada a metahemoglobina y disociarse en sus fracciones globina y hem. Hasta cierto grado el hem libre puede ser fijado por la hemopexina, la albúmina o ambas para ser depurado por los hepatocitos. Estas vías ayudan a recuperar el Fe del hem que sirve para mantener la eritropoyesis. Una vez que la haptoglobina se ha agotado, los dímeros de Hb sin unir son excretados por el riñón como Hb libre, hemosiderina o metahemoglobina.

las células del túbulo proximal a un índice máximo de 3.4 mg/min. Los dímeros que pasan a través del riñón en cantidad excesiva para la capacidad de resorción de las células tubulares aparecerán en la orina como Hb libre. Los dímeros resorbidos por las células tubulares son catabolizados a bilirrubina y hierro, y pasan por último al fondo común plasmático. Sin embargo parte del hierro permanece en la célula tubular donde forma complejos con las proteínas para ser almacenado como ferritina o hemosiderina. Por último, las células tubulares renales cargadas con hierro se esfacelan y excretan en la orina.

Estas inclusiones de hierro en las células, observadas en el examen microscópico del sedimento urinario, pueden visualizarse con azul de Prusia; de este modo la presencia de hierro en la orina, hemosideruria, es un signo de aumento de la hemólisis intravascular.

En ausencia de Hp, la Hb no excretada por el riñón es depurada en forma indirecta por captación hepática, o bien puede ser oxidada a MHb y se une con avidéz a la glucoproteína b-globulina, hemopexina (Hmp). Esta última se sintetiza en el hígado y se combina con el hem en proporción 1:1, el complejo Hmp-hem

es depurado del plasma con más lentitud, 7 a 8 horas, que el complejo Hp-Hb.

Cuando la Hmp se agota, el hem oxidado disociado de la MHb se combina con la albúmina plasmática (Alb) en proporción 1:1 para formar metahemalbúmina (MAIb). La depuración por parte del hígado de este compuesto también es muy lenta (vida media 22 horas). La MAIb forma sólo una combinación temporal con el hem hasta que se dispone de más Hmp o Hp. Es posible que el hem sea transferido de la MAIb a la Hmp disponible para ser depurado por el hígado.

Cuando existen en gran cantidad la MAIb y el complejo Hmp-hem imparten un color pardusco al plasma.

Haptoglobina y hemopexina

Tanto la Hp como la Hmp, son glicoproteínas sintetizadas por el hígado. La Hp (PM 80,000 a 160,000 Kd) consta de 4 cadenas polipeptídicas y tiene una vida media plasmática de 2 a 4 días. La Hmp (PM 57,000 Kd) consiste de una cadena polipeptídica única y tiene una vida plasmática promedio de 7 días.

El tiempo de vida promedio de los complejos Hp-Hb varía en las diferentes especies; 10 a 30 minutos en humanos,⁵¹

1.5 horas en ratas, y 4 horas en cabras.⁵²

La Hb libre que queda en el plasma después de que la haptoglobina plasmática se ha saturado, se excreta por el riñón, produciéndose hemoglobinuria. Sin embargo algo del remanente de esa Hb libre en exceso se rompe en la circulación y libera hem, el cual es oxidado a hematina. Esta hematina se combina con la Hmp.

La concentración de Hp y Hmp se ven marcadamente reducidas en los casos de crisis hemolíticas y eritropoyesis ineficaz. Las concentraciones de Hp en los humanos están relacionadas con la edad, siendo mayores en los adultos (>60 años), y menores en los jóvenes; disminuyen durante la preñez, la malnutrición severa, el hiperparatiroidismo y la corticoterapia. La Hp es una importante proteína de fase reactiva, aumentando su síntesis marcadamente en los estados inflamatorios, ya sean agudos o crónicos. También se pueden apreciar aumentos postquirúrgicos y en los estados de malignidad hematopoyética.

Las concentraciones de Hp se observan marcadamente aumentadas en los procesos inflamatorios en perros⁵² y en gatos,⁵³ pudiéndose considerar que las causas de los aumentos de estas proteínas de fase reactiva puedan ser similares en estas especies a las observadas en humanos.

Bibliografía

1. Fordham EW, Ali A: Radionucleid imaging of bone marrow. *Sem Hematol* 18: 222, 1981.
2. Lichtman MA: The ultrastructure of the hematopoietic environment of the marrow; A review. *Exper hematol* 9:391, 1981.
3. Le Charpentier Y: Isolement de l'ilot erythroblastique. *Nou Rev. Francaise d'Hematol*, 15:119, 1975.
4. Bessis M: Living blood cells and their ultrastructure, New York, Springer-Verlag, 1973.
5. Quesenberry PJ: The concept of the hematopoietic stem cell. In Williams, WJ, et al (Eds): *Hematology*, ed 3. McGraw-Hill. New York, 129, 1983.
6. Jain CN: *Essentials of Veterinary hematology*; Lea & Febiger. Philadelphia, 133, 1993.

7. Zoumbos N, Gascon P, Young N: The function of lymphocytes in normal and suppressed hematopoiesis. *Blut*, 48:1, 1984.
8. Heckner F, Lehmann HP: *Practical Microscopic Hematology*; Lea & Febiger. Philadelphia, 10-12, 1994.
9. Heckner F, Lehmann HP: *Practical Microscopic Hematology*; Lea & Febiger. Philadelphia, 10-12, 1994.
10. Jain CN: *Essentials of Veterinary hematology*; Lea & Febiger. Philadelphia, 136, 1993.
11. McKensie SB: *Hematología clínica; El manual Moderno*. México, 25, 1991.
12. McKensie SB: *Hematología clínica; El manual Moderno*. México, 27, 1991.
13. Singer SJ, Nicholson GI: The fluid mosaic model of the structure of cell membrane. *Science*, 175:720, 1972.
14. Wolfe SI: *Biology of the cell*. Ed. Belmont, Wadsworth Publishing, 1981.
15. Williams JW, Beutler E, Erslev AJ, et al.: *Hematology* 4th. Ed. New York McGraw Hill, 373, 1990.
16. Tao M: Composition, structure and organization of mammalian cell membranes. In *membranes abnormalities and diseases*. Vol 1, edited by M. Tao. Boca Raton. CRC Press, 1982.
17. Smith JE: Erythrocyte membrane: structure, function and pathophysiology. *Vet Pathol*, 24:471, 1987.
18. Jain CN: *Essentials of Veterinary hematology*; Lea & Febiger. Philadelphia, 143, 1993.
19. Marchesi VT: The red cell membrane skeleton: recent progress. *Blood*, 61:1, 1983.
20. Fowler V: Spectrin plus band 4.1 cross link actin. *J Cell Biol*, 85:361, 1980.
21. McKensie SB: *Hematología clínica. El Manual Moderno*. México, 29, 1991.
22. Luzzato L: en Dacie, *Practical haematology*; Churchill Livingstone. Edinburgh, 199, 1991.
23. Jacob HS, Jandl JS: Increase cell membrane permeability; in pathogenesis of hereditary sferocytosis. *Journal of clinical investigation*, 43:1704, 1964.
24. Beutler E: Energy metabolism and maintenance of erythrocytes. in Williams, WJ et al (eds) *Hematology*, ed 3. Mc Graw Hill. New York, 331, 1983.
25. Maede Y, Amano Y, Nishida A et al.: Hereditary high-potassium erythrocytes with high Na. K-ATPase activity in Japanese Shiba dogs. *Res Vet Sci*, 50:123, 1991.
26. Degen M: Pseudohyperkalemia in Akitas. *JAVMA*, 190:541, 1987.
27. Wilson O, Dixon E: Erythrocyte cation content and sodium transport in Siberian Huskies. *Am J Vet Res*, 52:1427, 1991.
28. Kaneko JJ: *Clinical Biochemistry of domestic animals*. 4th. ed. San Diego. Academic Press, 1989.
29. Erslev AJ, Gabuzda TG: *Pathophysiology of Blood*, 3rd ed WB. Saunders Company Phil, 1985.
30. Erslev AJ, Caro J: Pathophysiology of erythropoietin. In *current concepts in erithropoiesis*. Edited by CDR. Dunn. New York. John Wiley and Sons, 1983.
31. Ikeda T, Inaba M, Maede Y: Serum erithropoietin level in normal dogs. *Jap. J Vet Sci*, 52:877, 1990.
32. Woodman DD: Erythropoietin. *Comp. Haematol. Int*, 2:1, 1992.
33. Jain CN: *Essentials of Veterinary hematology*. Lea & Febiger. Philadelphia, 138, 1993.
34. De Klerk G, Rosengarten PC et al.: Serum erithropoietin (ESF) titers in anemia. *Blood*, 58:1164, 1981.
35. Williams WJ, Beutler E: Energy metabolism and maintenance of erythrocytes. in Williams, WJ et al (eds) *Hematology*. ed 3. McGraw Hill. New York, 1983.
36. Metcalf D, Moore MAS: *Hematopoietic cells*. Amsterdam. North-Holland Publishing, 1971.
37. Eisevo KAN, Saror DI, Kolo MN et al.: Erythrocyte surface sialic acid in Ndama cattle. *J Comp Pathol*, 96:95, 1986.
38. Weiss DJ, Klausner JS: Neutrophil induced erythrocyte injury: A potencial cause of erythrocyte destruction in anemias with inflammatory disease. *Vet Pathol*, 25:450, 1988.
39. McKensie SB: *Hematología clínica. El manual Moderno*. México, 45, 1991.
40. Blaser E, Sweizer Arch, Thierhelik.: 88:401-403, 1946.
41. Gass H, *Kleintier Prax*: 16:49-51, 1971
42. Tutt JB: *Vet Rec*. 87:107-108, 1970.
43. Jain CN: *Essentials of Veterinary hematology*; Lea & Febiger. Philadelphia, 155, 1993.
44. Easley JR: Glycosilated hemoglobin in dogs; precision, estabilyand diagnostic utility. *Vet Clin Pathol*, 15:12, 1986.
45. Crosby WH: Structure and function of the spleen. in Williams, WJ et al (eds): *Hematology*, ed. 3 McGraw-Hill. New York, 89, 1983.
46. Eichner ER: Splenic function: Normal, too much and too little. *Am J Med* 66:311, 1979.
47. Frank M et al: Patophysiology of immune hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 87: 210, 1977.
48. Hillman RS, Finch CA: *El eritrocito. El Manual Moderno*, 19, 1987.
49. Bunn HF: Erythrocyte destruction and Hemoglobin catabolism. *Sem Hematol* 9:317, 1972.
50. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ et al.: *Hematology* 4th ed. New York. McGraw Hill, 1989.
51. Osada J, Nowacki W: Elimination of goat hemoglobin and its complexes with goat haptoglobin from goat and rat circulation. *Acta Biochim. Pol*, 36:365, 1989.
52. Solter PH, Hoffman WE et al.: Haptoglobin and ceruloplasmin as determinants of inflammation in dogs. *Am J Vet Res*, 52:1738, 1991.
53. Stoddart ME, Wicher JT: Cats inoculated with feline infectious peritonitis virus exhibit a biphasic acute plasma protein response. *Vet Rec*. 123:622, 1988.