

SECCIÓN XI.

ESPECIFICIDADES BIOQUÍMICAS DE ALGUNOS TEJIDOS

Introducción a la sección

En las secciones precedentes que tratan del metabolismo de los diferentes grupos de compuestos, se estudian aquellos procesos más generales. No obstante, en los distintos tipos de células tienen lugar reacciones químicas y procesos metabólicos completos que pueden ser exclusivos de un tipo celular. Estas especificidades bioquímicas son las que le confieren la especialización a los diversos órganos y tejidos del cuerpo.

En la presente sección se agrupan en 7 capítulos los aspectos bioquímicos especiales por tejidos. Se incluyen aquellos más relevantes, toda vez que el total de particularidades bioquímicas que encontramos en nuestro organismo es en extremo extenso y, además, no siempre de justificado interés.

La sangre es el primero de los campos tratados en la sección. A pesar de su especificidad, y debido a las funciones que cumple este medio, sus peculiaridades son de interés general. La sangre desempeña, sobre todo, una función de transporte, ya sea de nutrientes, productos de excreción, hormonas y otras sustancias reguladoras. Como consecuencia, los procesos bioquímicos que le son privativos y que le confieren la capacidad funcional que le es propia van a repercutir en muchos de los fenómenos biológicos de todo el organismo. De ahí que dentro de las especificidades bioquímicas de los tejidos, las de este medio fluido sean de las que más necesita conocer el profesional en el campo de la salud humana.

La sección continúa con un capítulo sobre la bioquímica del tejido nervioso. Si en las neuronas yacen las bases materiales de la función biológica más elevada: el pensamiento humano, es razonable esperar que en estas células exista una enorme cantidad de transformaciones bioquímicas y de biomoléculas específicas.

Desgraciadamente, queda mucho por investigar y esclarecer en cuanto a la base bioquímica de las múltiples y complejas funciones del tejido nervioso. A pesar de ello, las bases moleculares de la transmisión nerviosa, la naturaleza y el modo en que realizan su función los diversos neurotransmisores y las peculiaridades del metabolismo cerebral, son algunos de los hechos conocidos en buena parte y de indiscutible interés que se exponen aquí.

El fenómeno de la visión y el órgano receptor encargado de ella, el ojo, se han incluido en esta sección por ser ricos en particularidades bioquímicas y, además, por ser el marco apropiado para el estudio de la fotoquímica de la visión, la cual -por sus rasgos esenciales- constituye un aspecto fundamental en la comprensión de una de las formas en que se establece la transición entre el mundo físico (la energía luminosa) y el mundo vivo y consciente (el impulso nervioso originado en la retina).

Si la visión, por su propia naturaleza, reclama un espacio en este marco de especificidades, por lógica, otro tanto sucede con el movimiento. En nuestro organismo ocurren diversos tipos de movimiento en relación con proteínas especiales. En el tejido muscular encontramos la expresión más acabada de este dispositivo motriz. En el capítulo dedicado a este tejido se describe la base bioquímica del movimiento muscular.

Los 3 capítulos que completan la sección tienen que ver con los tejidos aparentemente inertes. En una aproximación superficial se puede considerar al tejido adiposo como un simple receptáculo de sustancia de reserva energética, al tejido conectivo como un estático medio de soporte y a los tejidos dentarios, limitados de igual modo, a una función meramente mecánica. Por el contrario, la bioquímica específica de estos tejidos es rica y su conocimiento contribuye mucho a tener una visión más real y completa de su complejidad.

Los adipocitos son células mucho más activas de lo que se suponía al principio y el recambio metabólico que constantemente se lleva a cabo en ellas es mantenido por una alta actividad de enzimas específicas. La lipogénesis y la lipólisis son 2 vertientes metabólicas de significación general para el organismo, que tienen su expresión cuantitativamente más significativa en el tejido adiposo.

En el tejido conectivo, los proteoglicanos y las proteínas estructurales que en él se encuentran no cumplen una función pasiva. En el capítulo correspondiente se expone cómo las biomoléculas de la sustancia intercelular del tejido conectivo le confieren a ésta sus particularidades bioquímicas funcionales.

En la sección se incluye un capítulo de Bioquímica Dental, de interés especial para el estudiante de Estomatología, en el que además de exponer las características bioquímicas de la saliva y los tejidos del diente, se hacen consideraciones acerca de la patogenia y las posibilidades de prevención de la caries dental, fundamentadas desde el punto de vista molecular.

63

CAPÍTULO

La sangre

La evolución de los organismos unicelulares hacia la complejidad creciente de los pluricelulares trajo consigo el establecimiento de medios apropiados para el intercambio de sustancias de los diferentes órganos y tejidos con el medio exterior y entre ellos mismos. La sangre es el más importante de estos medios. El plasma es el sobrenadante que resulta de la centrifugación de la sangre, a la cual se le ha impedido coagular. En el precipitado se recolectan las células sanguíneas. Por otra parte, un líquido amarillento se separa de la sangre coagulada: el suero sanguíneo. Se diferencia del plasma en que no contiene fibrinógeno, proteína precursora de la fibrina, que es la que constituye la estructura reticular del coágulo (Fig. 63.1). El color amarillo del suero y del plasma proviene de la bilirrubina, así como de otros pigmentos biliares y de los carotenoides.

La sangre cumple, sobre todo, una función de transporte, ya sea de los nutrientes, los productos de excreción, las hormonas y otras sustancias reguladoras. En muchos de estos casos dispone de moléculas y hasta de células muy especialmente evolucionadas para el transporte específico de determinado elemento. La hemoglobina y los eritrocitos son los ejemplos más evidentes en el transporte del oxígeno, pero en este capítulo y en otras secciones encontraremos muchos ejemplos de transporte especializado por componentes sanguíneos.

Otras funciones de la sangre son la de defensa, y la regulación térmica y de los equilibrios hídrico y ácido-básico.

El volumen total de la sangre se aproxima al 8 % del peso corporal, lo que en el adulto representa alrededor de 5 L. En la tabla 63.1 se presentan otras características de este líquido.

Son múltiples los dispositivos orgánicos que contribuyen al mantenimiento de la composición sanguínea dentro de determinados límites compatibles con la vida. El sistema digestivo y los pulmones permiten incorporar las sustancias que el organismo consume constantemente para su provisión de energía y otras necesidades. Los riñones, el intestino, la piel y los pulmones aseguran los distintos modos de depurar la sangre de las sustancias de desecho.

Las células y las múltiples proteínas sanguíneas, así como las hormonas que en ella se encuentran, son producidas por diferentes órganos del cuerpo, los cuales contribuyen a mantener su composición característica.

Se comprende fácilmente que de ordinario la más sutil anomalía en algún sitio del organismo se refleja en alguna alteración de la composición habitual de la sangre. No en vano una muestra de ella es el medio más socorrido en la medicina actual, para el diagnóstico y seguimiento de la mayor parte de las enfermedades.

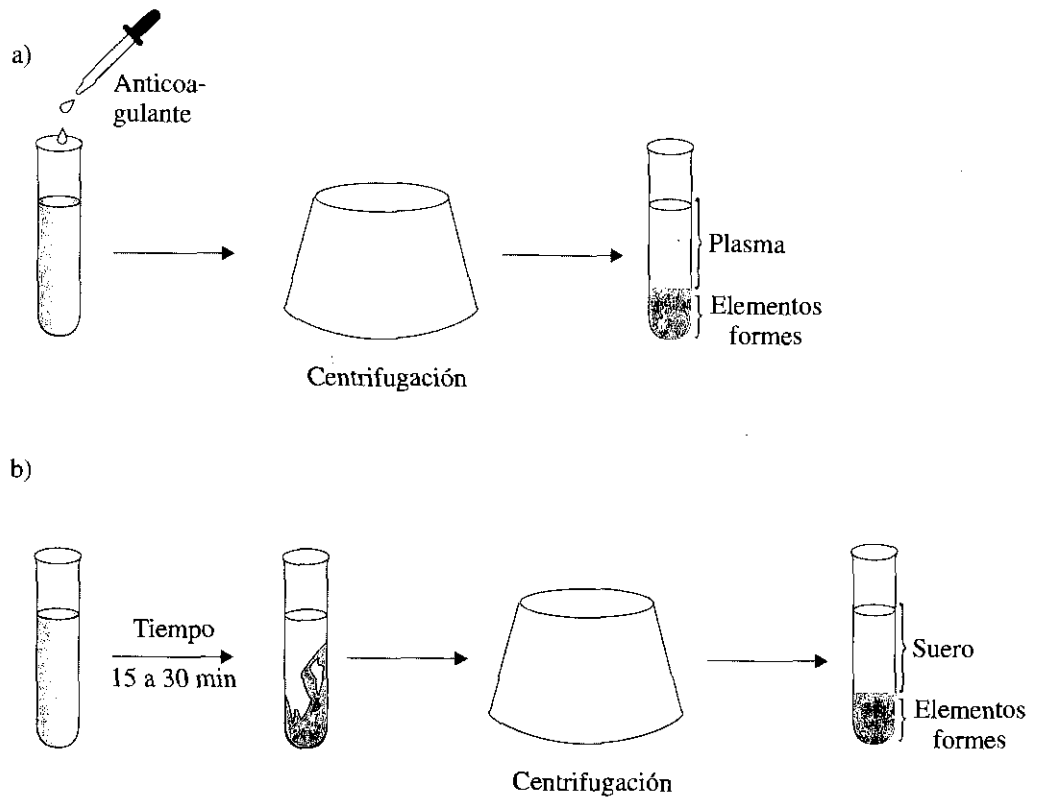


Fig. 63.1. Separación de los elementos formes de la sangre: a) obtención del plasma; b) obtención del suero.

Tabla 63.1. Algunas características físicas de la sangre

Sangre	6-8 % del peso corporal 66-78 mL·kg ⁻¹ peso 2 000-2 900 mL·(m ²) ⁻¹ Densidad: 1,060 Viscosidad: 3,6-5,3 pH: 7,4 Punto de congelación: -0,55 °C
Células sanguíneas	40-45 % del volumen
Plasma	50-60 % del volumen Sólidos: 8-9 % Densidad: 1,026 Viscosidad: 1,7- 2 (agua=1) Punto de congelación: -0,55 °C Presión osmótica a 37 °C: 7,6 atm pH: 7,4

Composición

Las células constituyen del 40 al 45 % del volumen total de la sangre; el volumen restante corresponde al plasma, en el que está presente una amplia gama de compuestos químicos, cuyas concentraciones normales varían de acuerdo con el estado en que se encuentre el organismo. Naturalmente, no va a existir igual concentración de ácido

láctico, por ejemplo, en la muestra de sangre proveniente de un sujeto en reposo, que en la de uno sometido a un ejercicio intenso y prolongado.

Las concentraciones de muchos constituyentes se afectan grandemente durante el período absorptivo. Debido a esas variaciones, y para que los resultados tengan significado válido al establecer comparaciones, la toma de muestras de sangre debe realizarse en determinadas condiciones definidas. Lo más común es obtener la muestra entre las 12 y 14 h posteriores a la última comida y con el sujeto en reposo. En la mañana, antes del desayuno, es el momento apropiado para que se den estas condiciones.

Los sólidos presentes en el plasma ocupan del 8 al 9 % de su volumen. La mayor parte corresponde a las proteínas, pero aparecen decenas de otros compuestos orgánicos. En la tabla 63.2 se relacionan estos constituyentes y los rangos de sus valores normales.

Tabla 63.2. Algunos componentes orgánicos del plasma

Sustancia	mg · dL ⁻¹
Acetona	0,3-2,0
Ácido acetilacético	0,2-1,0
Ácido láctico	5,0-20
Ácido úrico	2,7-7,8 (varones) 2,0-6,4 (hembras)
Ácidos grasos libres	300-480
Aminoácidos	35-65
Amoníaco	40-80
Bilirrubina	0,1-1,2
Colesterol total	150-250
Ésteres de colesterol	65-75 % del total
Creatinina	0,6-1,2
Fenilalanina	0,4-4,0
Glucosa	70-110
Grasas neutras	0-200
Lípidos totales	400-800
Ácido pirúvico	0,3-0,9
Urea	20-30
Alanina	2,5-7,5
Cistina	0,8-5,0
Ácido glutámico	0,4-4,4
Glutamina	4,5-10,0

Proteínas plasmáticas

Al separar las proteínas del suero por electroforesis en papel o acetato de celulosa se obtienen 5 fracciones bien diferenciadas, que en el ordeu de mayor migración hacia el ánodo corresponden a la alhúmina, alfa globulinas (alfa₁ y alfa₂), beta globulinas y gamma globulinas.

Una vez revelado el electroferograma se visualizan las fracciones en bandas coloreadas (Fig. 63.2h). De éste se puede obtener un gráfico con la ayuda de un densitómetro. El soporte utilizado se transparenta con aceite mineral u otros medios y se coloca en el equipo, de modo semejante a un colorímetro. La intensidad de la luz que atraviesa la muestra (en este caso, en vez de una solución se trata de una capa delgada del soporte que se utilizó) es proporcional a la intensidad del color en cada banda y el equipo está diseñado para trazar una curva correspondiente a cada banda, según el ancho y la densidad óptica de ella (Fig. 63.2a).

Cou la excepción de la fracción de albúmina, en las distintas bandas se hallan mezclas de decenas de proteínas. Procedimientos más específicos permiten separar e

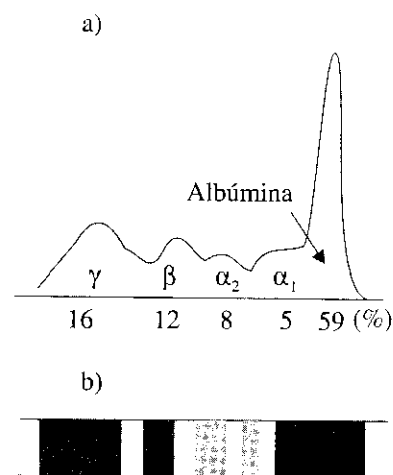


Fig. 63.2. Electroforesis de las proteínas del suero: a) gráfico obtenido por densitometría; la dirección de la migración es de izquierda a derecha (hacia el ánodo); b) bandas de las 5 fracciones visibles en electroforesis sobre papel, de la cual se obtuvo el gráfico por densitometría.

identificar las proteínas individuales que componen cada fracción. La inmuno-electroforesis aprovecha las propiedades inmunológicas de las proteínas, lo cual le confiere gran especificidad. Por este método se ha identificado la mayor parte de las proteínas plasmáticas.

En el adulto normal, el total de las proteínas del plasma se encuentra en un rango de 5,7 a 8 g . dL⁻¹. A continuación consideramos, por separado, cada una de las fracciones principales.

Albúmina

Constituye algo más de la mitad del total, pues su concentración normal varía entre 3,5 y 4,5 g . dL⁻¹. Está compuesta por una sola cadena polipeptídica y numerosos puentes disulfuros intracatenarios. Con un peso molecular de 66 000 D y de aproximadamente 580 residuos de aminoácidos, la albúmina está entre las más pequeñas de todas las proteínas plasmáticas y es de las pocas que no es glicoproteínas.

Sus principales funciones son 2: la relacionada con el efecto osmótico y su papel como proteína transportadora de diversas sustancias. Por ser la proteína más abundante, por su pequeño peso molecular y por el hecho de poseer un total de 18 cargas negativas por molécula, a pH fisiológico de 7,4, le confieren la propiedad de ser el factor determinante en la presión oncótica del plasma. El término se refiere precisamente al efecto osmótico que se deriva de la presencia de proteínas.

La albúmina contribuye al efecto osmótico del plasma sanguíneo con casi el 80%. Es por ello que una de las primeras manifestaciones, por sus concentraciones anormalmente bajas, es el edema que se produce como consecuencia de un incremento en el líquido intersticial, al disminuir la capacidad de retención de agua en el lecho vascular. La causa física es la disminución de la presión oncótica, debida a la hipoalbuminemia.

En cuanto a su función de transporte, muchas sustancias escasamente solubles en agua viajan por la sangre unidas a la molécula de albúmina. Es relevante el caso de los ácidos grasos que se movilizan desde el tejido adiposo hacia los tejidos periféricos, unidos fuertemente a ella; la bilirrubina, las hormonas tiroideas y los esteroides también se transportan de este modo. Así mismo se hacen medicamentos como la penicilina y la aspirina, entre otros.

Alfa globulinas

A la fracción de las alfa globulinas pertenecen la proteína transportadora de retinol (RBP [*retinol bynding protein*]), la globulina transportadora de tiroxina (TBG [*tiroxin bynding globulin*]) y la transcortina, entre otras. La RBP, que tiene afinidad por el retinol, forma un complejo con otra proteína plasmática. Se cree que ello evita la excreción renal de la RBP libre, cuyo peso molecular es solamente de 22 000 D.

La alfa-feto globulina, la proteína más abundante en el plasma del feto, se halla también en el líquido amniótico. Al nacimiento su concentración cae, al tiempo que se eleva la de la albúmina. En el adulto se encuentra en concentraciones muy bajas, aproximadamente de 1 mg . dL⁻¹. En la sangre de embarazadas aparecen niveles elevados de esta proteína, en el curso de malformaciones congénitas por defecto del cierre del tubo neural. En los casos positivos, en los cuales se confirme la sospecha por ultrasonido, se determinará la alfa-feto proteína en el líquido amniótico, para evitar las graves consecuencias, mediante la práctica del consejo genético. En Cuba la determinación sanguínea se le realiza a todas las gestantes. La TBG y la transcortina se tratan en el capítulo 60.

Con la fracción de las alfa₂ globulinas migran la ceruloplasmina, la haptoglobina y varios inhibidores de proteasas. La ceruloplasmina transporta iones de Cu y posee 8 zonas, capaces de unirse al Cu⁺ o al Cu²⁺. La deficiencia de esta proteína se observa en la enfermedad de Wilson, al acumularse cantidades elevadas de Cu²⁺ en el hígado y el cerebro, con el consecuente daño hepático y neurológico.

La haptoglobina, que constituye la cuarta parte de las alfa₂ globulinas, forma complejos con la hemoglobina proveniente de la lisis de los eritrocitos. En el ser humano esta proteína se presenta en 3 tipos; su estructura la componen 2 pares diferentes de cadenas (alfa₂, beta₂). Los 3 tipos existentes se deben a variaciones en las secuencias de las cadenas alfa.

La alfa₂ macroglobulina inhibe a toda clase de proteasas y está compuesta por 2 subunidades idénticas. Al combinarse con la proteasa se hidrolizan enlaces peptídicos, lo que trae como consecuencia un cambio en la conformación de la proteína; se forma entonces un complejo proteasa-inhibidor inactivo, que posteriormente es incorporado por los macrófagos.

Beta globulinas

La transferrina es su principal componente. Su función es el transporte de Fe³⁺. Capta 2 átomos por molécula y en los sujetos normales suele estar saturada en la tercera parte de su capacidad, aproximadamente.

La hemopexina, otra beta globulina, se liga al hemo y evita su eliminación por la orina. La proteína C reactiva y la B₂ microglobulina también migran en esta fracción. La función de la primera es desconocida; la segunda está relacionada con los fenómenos de histocompatibilidad, que regulan el mecanismo de rechazo a los trasplantes de tejido.

Gamma globulinas

En esta fracción plasmática se hallan las inmunoglobulinas y entre ellas algunas **crioglobulinas**, que se denominan así porque se precipitan al enfriar el suero.

Se distinguen 5 grupos de inmunoglobulinas: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE. Las IgM son las que se producen primero, en respuesta a los antígenos. Las IgG se producen después y constituyen las principales inmunoglobulinas de la sangre. Este grupo es, además, el único tipo que traspasa la barrera feto-placentaria y provee de inmunidad al feto. Las IgA, que también se producen después de las IgM, actúan contra los microorganismos en sitios de entrada, como pueden ser los tractos respiratorio y digestivo. Las de los tipos IgD e IgE se hallan en la sangre, en concentraciones muy pequeñas, y la función de las primeras no está del todo clara. Las IgE se unen a los basófilos y a las células cebadas, productores de histamina y heparina. Las IgE están vinculadas a las reacciones de alergia.

En el capítulo 82 "Producción de anticuerpos", perteneciente a la sección XIV, se trata con mayor amplitud la estructura y función de las inmunoglobulinas.

Fibrinógeno

El fibrinógeno es una proteína soluble, con peso molecular de 340 000, que se polimeriza como resultado de un proceso de proteólisis parcial. La fibrina resultante de esta transformación es uno de los principales componentes del coágulo sanguíneo. Posteriormente, en este capítulo se tratará la coagulación y la función que realiza esta proteína en ese delicado proceso.

Bioquímica de los elementos formes

Eritrocitos

Los glóbulos rojos son de las pocas células cuyo tiempo de vida se conoce con certeza. Circulan en la sangre 120 días, como promedio. Estos eritrocitos son el producto altamente especializado de un órgano que existe temporalmente, conformado en un sitio del organismo, el cual recibe el nombre de **eritrón**. El término se refiere tanto a los eritrocitos circulantes, como a la masa total de células eritropoyéticas en la médula ósea, de las cuales se derivan aquéllos.

La célula pluripotencial, de la cual pueden derivarse las plaquetas, los leucocitos y los propios glóbulos rojos, en un momento determinado se torna sensible a la eritropoyetina, hormona sintetizada por los riñones y el hígado, y se convierte en el pronormoblasto, célula con un enorme núcleo que abarca el 80 % del espacio celular. Después se diferencia por divisiones sucesivas, en diversos tipos de normoblastos. El último tipo, el ortocromático, al perder el núcleo queda convertido en el precursor inmediato de los eritrocitos: el reticulocito. Esta célula se encuentra en la sangre circulante y en 24 a 48 h va madurando. Se completa la síntesis de hemoglobina, que durante las fases previas al reticulocito ya llegaba al 80 %, y los organelos subcelulares van disminuyendo en tamaño, hasta que finalmente son expulsados de la célula. Este sistema tiene capacidad en el adulto normal para producir 2,3 millones de glóbulos rojos por segundo.

De todo cuanto queda dicho, se comprende que el eritrocito carece de núcleo, mitocondrias, lisosomas, ribosomas, retículo endoplasmático y aparato de Golgi. Tiene forma de disco bicóncavo, de 7 micras de diámetro, con un espesor que en el centro es de 1 micra, pero en la periferia alcanza las 2,5 micras. Esta forma es importante para la supervivencia de la célula, como veremos posteriormente.

Composición química

Al igual que en el resto de las células, el principal catión es el K^+ y están presentes el Na^+ , el Ca^{2+} y el Mg^{2+} ; los principales aniones son el Cl^- , el HCO_3^- , la hemoglobina y los fosfatos orgánicos. De estos últimos, el componente más relevante es el ácido 2,3 bisfosfoglicéico.

La membrana y el citoesqueleto subyacente son determinantes en el mantenimiento de la forma funcional de los eritrocitos. Las diferentes proporciones de los lípidos de la membrana eritrocitaria se representan en la figura 63.3. De ellos, el colesterol y los glicolípidos se encuentran hacia el lado externo de la bicapa lipídica, así como la mayor parte de la fosfatidilcolina y la esfingomielina, mientras que hacia el lado interno se localiza más del 80 % de los fosfátidos de etanolamina y de serina.

Las proteínas de las membranas de los eritrocitos se han separado mediante electroforesis en gel de dodecilsulfato. Hay bandas correspondientes a las proteínas integrales de la membrana y otras que son las proteínas extrínsecas, las cuales se mantienen unidas no covalentemente a las proteínas integrales. Varias de estas proteínas extrínsecas forman el citoesqueleto subyacente de la bicapa lipídica, determinante en la forma que adopta el eritrocito.

Las proteínas extrínsecas mejor conocidas son la espectrina, de estructura y propiedades muy semejantes a la miosina del músculo; la actina, indistinguible de la actina muscular, y la ancrina. Estas proteínas se disponen en un entrecruzamiento que va unido a una proteína integral de la membrana, que es la que corresponde con la banda 3 de la electroforesis en dodecilsulfato.

La actina forma unos oligómeros de 10 monómeros, que se unen entre sí por tetrameros de espectrina. Estos complejos de actina y espectrina se unen a la ancrina (banda 2.1), que es la que establece la unión a la proteína integral de la membrana (banda 3) (Fig. 63.4).

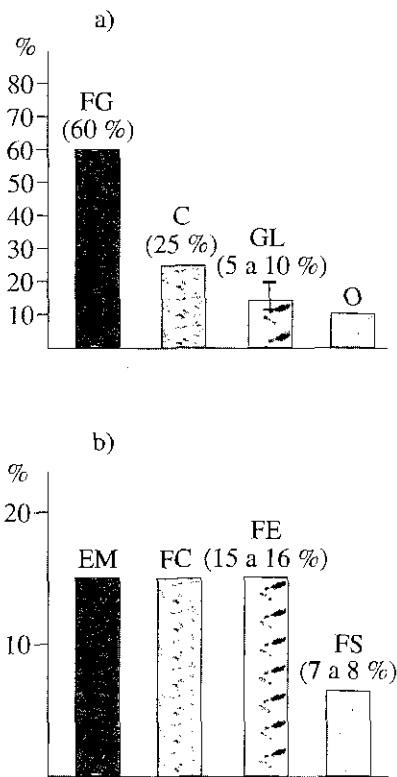


Fig. 63.3. Composición lipídica de la membrana eritrocitaria: a) (FG) fosfoacilglicéridos, (C) colesterol, (GL) glicolípidos, (O) otros que incluye ésteres de colesterol, ácidos grasos libres, sulfátidos y triacilglicéridos; b) proporción de las diferentes clases de fosfoacilglicéridos: esfingomielina (EM), fosfatidilcolina (FC), fosfatidiletanolamina (FE) y fosfatidilserina (FS).

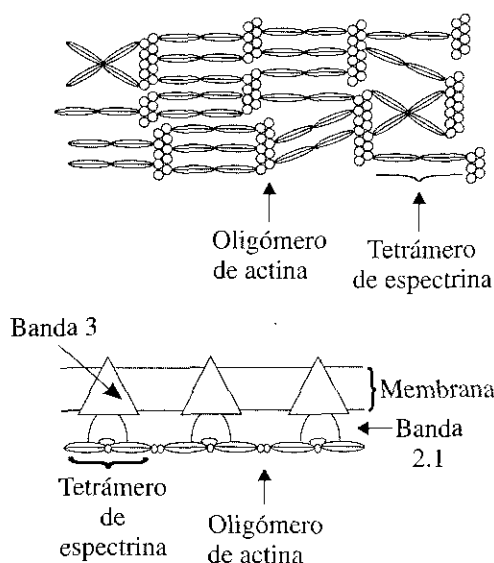


Fig. 63.4. Modelo del citoesqueleto y su unión a la membrana plasmática del eritrocito. Arriba, una vista del citoesqueleto, paralela al plano de la membrana. Abajo, vista de un corte transversal que muestra la orientación de la ancrina (banda 2.1) y la proteína integral de la membrana (banda 3).

La función de esta armazón proteínica, íntimamente asociada a la membrana, no sólo determina la forma del glóbulo rojo, sino que permite su necesaria deformación al pasar por capilares muy finos, en los que el eritrocito adopta conformaciones elipsoidales y otras variedades. Precisamente la pérdida de esta capacidad de deformación desempeña una función importante en el retiro, por las células reticuloendoteliales del bazo y del hígado, de los hematíes envejecidos.

Por su parte, las proteínas integrales con sectores de residuos hidrofóbicos establecen uniones sólidas con los fosfolípidos de la bicapa y fijan la proteína a la membrana. La banda 3, a la que hicimos referencia en su unión a la ancrina, representa el 25 % de estas proteínas integrales y es una glicoproteína. Otra glicoproteína integral es la glicoforina, que contiene 15 tetrasacáridos, unidos mediante el oxígeno, y un oligosacárido por enlace N-glicosídico. Mientras la proteína de la banda 3 se dispone con su sector NH_2 terminal hacia el lado citoplasmático y la porción del COOH terminal, que contiene los oligosacáridos hacia el exterior, la glicoforina lo hace con su extremo COOH terminal, rico además en residuos ácidos, hacia la porción interna de la membrana.

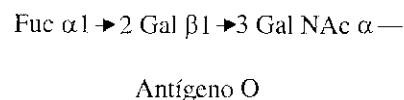
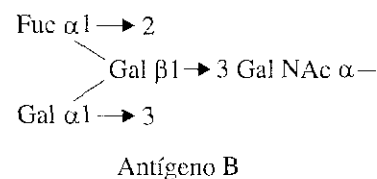
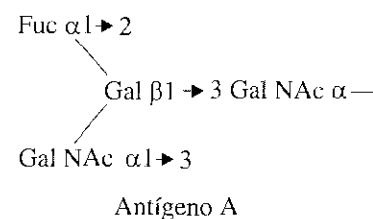
Antigenicidad de los eritrocitos. Grupos sanguíneos

Los diferentes grupos sanguíneos están determinados por la presencia -en la superficie de los eritrocitos- de diferentes antígenos.

Los grupos sanguíneos se reconocen por la capacidad que tienen los anticuerpos específicos para un antígeno dado, de aglutinar las células que lo contienen. Aunque existen 14 grupos sanguíneos bien definidos, que abarcan un aproximado de 100 antígenos diferentes, nos referiremos detalladamente al sistema A B O, el cual está relacionado con 3 sustancias, cuyos determinantes antigénicos se representan en la columna derecha.

Se puede observar que la diferencia entre estos 3 antígenos radica en la presencia de la galactosa o de la N-acetilgalactosamina en el enlace alfa 1-3, unida a la penúltima galactosa, o en su ausencia como ocurre con el antígeno O, de modo que los individuos con el antígeno A poseen la correspondiente enzima N-acetilgalactosamina transferasa; los del tipo B, la galactosil transferasa y los del tipo O carecen de ambas enzimas.

Como los individuos reconocen sus propios antígenos, producen anticuerpos para los antígenos extraños, de suerte que los individuos tipo O producen anticuerpos para los 2 antígenos A y B; los del tipo B producen anti-A y los del tipo A, anti-B. El tipo heterocigótico AB no produce ni anti-A, ni anti-B.



Otros antígenos bien caracterizados son los de Lewis, los cuales se hallan asociados con las lipoproteínas en forma de glicoesfingolípidos. Los grupos MN están presentes en la glicoforina, mencionada anteriormente, y difieren tanto en un aminoácido del sector NH₂ terminal, como en el glúcido asociado a ese extremo.

El conocido antígeno Rh aún no se ha caracterizado, en cuanto a su determinante químico específico.

Metabolismo

Es obvio que el metabolismo del glóbulo rojo maduro se halla muy limitado, si tenemos en cuenta que carece de organelos intracelulares. Si bien es cierto que requiere una cantidad menor de energía que otras células, necesita de ella y de su capacidad reductora para diferentes procesos.

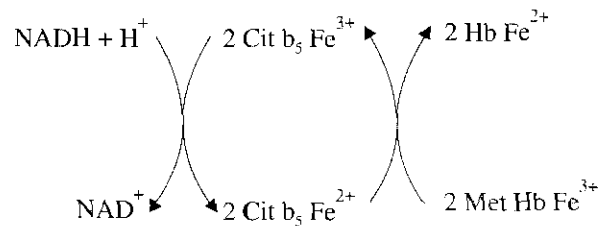
La mayor parte del ATP se consume para mantener las concentraciones de Na⁺ y Ca²⁺ relativamente bajas, y las de K⁺ elevadas en el interior celular, en contra del gradiente de concentración. Por otra parte, el potencial reductor se requiere para mantener el Fe²⁺ de la hemoglobina en su estado funcional, los grupos SH en la hemoglobina y otras proteínas al estado reducido, imprescindible para mantener la integridad de la membrana celular y del citoesqueleto.

La degradación anaerobia de la glucosa y la vía de oxidación directa satisfacen tanto las necesidades energéticas, como el potencial reductor.

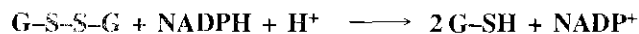
La glucosa penetra en el eritrocito por difusión facilitada, que no depende de la insulina. Además, la membrana cuenta con la actividad de ATPasas dependientes de Na⁺ y la dependiente de Ca²⁺.

El 0,5 % del total de la hemoglobina se convierte por autooxidación en metahemoglobina (Fe³⁺) y en determinadas condiciones puede ser considerablemente mayor por factores ambientales, entre ellos el humo de los fumadores.

El NADH⁺, producto de la etapa oxidativa de la glucólisis, es un cofactor de la metahemoglobina reductasa, enzima que cataliza la reacción que se contrapone al proceso referido y regenera la desoxihemoglobina funcional. En la reacción interviene, además, el citocromo b₅.



Se ha identificado otra metahemoglobina reductasa que trabaja con el NADPH⁺, pero su función fisiológica no está clara, debido a que actúa solamente en presencia de colorantes artificiales, como el azul de metileno. Sin embargo, el NADPH⁺ producido en la vía de oxidación directa se utiliza para mantener cantidades apropiadas de glutatión reducido. La enzima es una flavoproteína que cataliza la reacción siguiente:



Esta reductasa constituye una protección contra los peróxidos que se forman cuando la hemoglobina se transforma en metahemoglobina. El peróxido oxida al glutatión bajo la catálisis de la glutatión peroxidasa.

Ya se refirió la función del ácido 2,3 bisfosfoglicérico como modulador de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, y cómo se produce este metabolito en una derivación especial de la glucólisis en el eritrocito (capítulo I2).

Leucocitos

Los leucocitos conforman varias líneas celulares, con características específicas que los diferencian morfológica y funcionalmente. No obstante, en este último aspecto se distinguen 2 grupos: unos con actividad fagocítica frente a organismos extraños y sustancias tóxicas (neutrófilos y monocitos) y los linfocitos que utilizan tanto los anticuerpos humorales, como otras reacciones mediadas por células, en contra no sólo de microorganismos y sustancias extrañas, sino también frente a las alteraciones que ocurren en células propias del organismo. Por lo demás, todos los tipos de leucocitos poseen las vías metabólicas comunes a la mayor parte de las células del organismo.

Los leucocitos con actividad fagocítica se caracterizan por detectar y seguir gradientes mínimos de moléculas producidas en los sitios de inflamación; esta propiedad se conoce como **quimiotaxis**. El potencial quimiotáxico de los fagocitos les permite desplazarse del torrente sanguíneo a los sitios de inflamación localizados. Otras propiedades que les permiten participar en la reacción inflamatoria son la fagocitosis, la producción de radicales de oxígeno y la digestión intracelular.

La quimiotaxis se puede definir como el movimiento dirigido de una célula, en respuesta a un gradiente químico de concentración. Su estimulación da inicio a la secuencia de eventos, por los cuales las células fagocíticas ingieren y destruyen finalmente a materias extrañas. Una gama amplia de sustancias relacionadas estructuralmente estimula la quimiotaxis de los fagocitos. De estos factores quimiotáxicos, los mejor caracterizados son el C5 del sistema del complemento, el factor quimiotáxico inducido por cristal o CCF (*crystal-induced chemotactic factor*) y el denominado factor quimiotáxico derivado de linfocito (LDCF [*lymphocyte-derived chemotactic factor*]).

El CCF, con un peso molecular de 8 400 D, es un péptido producido por los polimorfonucleares en la fagocitosis de materias cristalinas, como el urato monosódico. Estos cristales aparecen en el líquido sinovial de pacientes con hiperuricemia y gota, lo que contribuye, probablemente, a la reacción inflamatoria en sus articulaciones. El LDCF, con un peso molecular de 12 000 D, es un péptido producido por los linfocitos, una vez que han tropezado con antígenos.

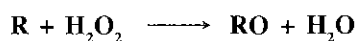
Un número de otras sustancias posee actividad quimiotáxica para los leucocitos, entre ellas varios péptidos que se derivan de la fibrina. Otra clase adicional está compuesta por determinados ácidos grasos, derivados del metabolismo del ácido araquidónico, por ejemplo, el ácido 5-hidroxi-6,8,11,14-eicosatetranoico (5-HETE), el 12-hidroxi-5,8,10-heptadecatrienoico (HHT) y los leucotrienos, derivados -junto con las prostaglandinas y los tromboxanos- de los ácidos grasos insaturados de 20 carbonos (capítulos 13 y 59).

Algunos leucotrienos participan en los procesos de anafilaxis, como el LTD₄, que es un componente del mediador de la anafilaxis, denominado sustancia anafiláctica de reacción lenta SRS-A (*slow reacting substance of anaphylaxis*); otros como el LTB₄ conducen a una pequeña liberación de las enzimas lisosomales.

Poco se sabe del proceso de quimiotaxis después de la interacción con los receptores específicos. Sin embargo, un aumento en el flujo de Ca²⁺ hacia el interior de los fagocitos podría ser un eslabón importante. El AMPc inhibe generalmente las respuestas quimiotáxicas, al igual que los agentes que incrementan sus niveles intracelulares, como las catecolaminas beta adrenérgicas y las prostaglandinas de la serie E.

Aparte de estimular la quimiotaxis, las sustancias efectoras, al interactuar con sus receptores, emiten otras respuestas. De esta manera, estimulan a los leucocitos a secretar enzimas lisosomales e inician la producción de iones superóxidos.

Los leucocitos con actividad fagocítica también se caracterizan por poseer un incremento en la actividad de algunas enzimas. Así, las peroxidasas leucocitarias catalizan la reacción siguiente:



Aquí R es cualquier sustrato oxidable. Esta enzima es importante en el proceso de destrucción de muchas bacterias y algunos hongos. También son capaces de llevar a cabo reacciones que generan peróxido de hidrógeno y el superóxido (O_2^{2-}) al que aludíamos anteriormente, aunque estas enzimas no se han caracterizado del todo.

La producción de energía depende de la glucólisis anaerobia, pero con el fenómeno de la fagocitosis se asocia un mayor consumo de oxígeno, el cual se convierte principalmente en H_2O_2 . Paralelo a ello, se metaboliza más glucosa por la vía de oxidación directa. Por esta razón algunos consideran que el NADPH así generado interviene en la síntesis de H_2O_2 . Otros atribuyen el origen de este último a la actividad de una oxidasa del NADH, que utiliza el producido en la glucólisis anaerobia.

De cualquier manera, se conoce que la acción metabólica del leucocito sobre el microorganismo patógeno varía, debido a las particularidades de éste. Algunos microorganismos requieren de O_2 , mientras que otros prescinden de este gas. Los hay que son sensibles a los ácidos y los hay que son acidófilos. Igualmente, no es constante la sensibilidad a la lisozima y otras enzimas entre las diferentes variedades de microorganismos.

Plaquetas

Las plaquetas se derivan de los megacariocitos de la médula ósea y carecen de pigmentos y núcleo. Si separamos las plaquetas de la sangre, ésta puede conservarse por períodos prolongados en envases siliconados; tan pronto le añadimos un extracto de plaquetas, se produce rápidamente la coagulación.

Por lo regular, las plaquetas tienen que ser activadas antes de participar en la coagulación. La trombina, la adrenalina, el colágeno, el ADP y algunos factores hísticos, pueden desencadenar la activación, la cual trae consigo cambios estructurales que permiten la liberación de constituyentes intraplaquetarios.

En la membrana plasmática de las plaquetas existen receptores específicos para varios de los factores de la coagulación, como el factor V y el VIII. También poseen sitios de unión al fibrinógeno, los que por acción del ADP y de la adrenalina son expuestos durante la agregación plaquetaria.

Las plaquetas intervienen en el fenómeno de la coagulación sanguínea que trataremos a continuación.

Coagulación sanguínea

La hemostasia es la acción de detener un sangramiento. La aplicación de un torniquete, el pinzamiento de un vaso -que realiza el cirujano durante una intervención quirúrgica- y la simple compresión que aplicamos en una pequeña cortadura son ejemplos de esta acción. Sin embargo, el propio organismo está dotado de su mecanismo de hemostasia, el cual se desencadena por sustancias presentes en la sangre; este proceso se conoce como coagulación sanguínea y consiste en la conversión de la proteína fibrinógeno en fibrina, la cual al polimerizarse conforma una malla reticular que constituye la armazón básica del coágulo sanguíneo.

Es obvio que la formación espontánea de coágulos constituiría un serio problema para la supervivencia y, por el contrario, la demora o la incapacidad para su oportuna aparición, en condiciones de hemorragia, también daría al traste con la vida en cuestión de minutos. De ahí que el fenómeno de la coagulación sanguínea esté sujeto a influencias reguladoras de diversa índole.

Antes de producirse la transformación crucial que da origen a la fibrina, se sucede una serie complicada de reacciones de activación, en las cuales intervienen numerosos factores. La mayoría de ellos son enzimas proteolíticas en forma de sus precursores inactivos, los zimógenos, pero también participan iones de Ca^{2+} y algunos fosfátidos

de glicerina. El proceso es similar a otros ya estudiados, que tienen lugar como una **secuencia** de acciones enzimáticas, en las que se va produciendo un fenómeno de **amplificación**, susceptible además de ser regulado en muy diversos niveles.

En la tabla 63.3 se resumen los diversos factores que intervienen en la coagulación. Al exponer las distintas etapas de este proceso, el lector podrá disponer de una fuente expedita donde identificar los participantes en cualquiera de las fases.

Tabla 63.3. Factores de la coagulación: caracterización

Nombre trivial (factor)	Plasma (mg/dL)	Peso molecular	*	Sinopsis funcional
Fibrinógeno (I)	300	340 000	4	Proteína soluble. La proteólisis por trombina lo polimeriza
Protrombina (II)	15	72 500	8	Zimógeno de trombina
Factor hístico (III) (Tromboplastina)	-	43 000	-	Con fosfolípidos presentes aumenta la velocidad de formación del coágulo en la vía extrínseca
Iones de calcio (IV)	0,5	-	-	Una factores dependientes de vitamina D a fosfolípidos de la membrana
Proacelerina (V)	1	330 000	?	Proteína en plasma que acelera la activación del factor X en la vía intrínseca
Proconvertina (VII)	0,05	45 000	-	Zimógeno plasmático del factor VIIa
Factor antihemofílico (VIII) (von Willebrand)	1,6	1-2x10 ⁶	15	Proteína en plasma que acelera la activación del factor IX en la vía intrínseca
Factor Stuart (X)	1,5	59 000	15	Precursor del factor Xa que convierte la protrombina en trombina
Antecedente en plasma de tromboplastina (XI)	0,6	160 000	12	Zimógeno del plasma que activado por VIIa, activa al factor IX
Factor Hageman (XII)	2,9	76 000	15	Zimógeno del plasma de la vía intrínseca que se activa por contacto
Factor estabilizante de la fibrina (XIII)	2,0	320 000	2,5	Zimógeno de transglutaminasa que activado por trombina entrecruza enlaces de fibrina y endurece el coágulo
Proteína C	?	62 000	-	Zimógeno que activado por trombina, inactiva a los factores V y VIII
Precalicerina	?	88 000	-	Zimógeno de calicerina que activa al factor XII en la vía intrínseca
Quininógeno de elevado peso molecular	?	150 000	-	Proteína accesoria en la activación de factores XII y XI
Plasminógeno	10-20	86 000	-	Zimógeno de plasmina que degrada a la fibrina, ya formado el coágulo

*Contenido glucídico expresado en tanto por ciento

Las primeras etapas de la coagulación se suelen separar en 2 componentes: las vías **intrínseca** y **extrínseca**. En ambas, la activación sucesiva de los diferentes zimógenos

es relativamente lenta sin el concurso de los factores accesorios, los cuales multiplican la velocidad del proceso en más de 10 000 veces. Son factores accesorios los iones de Ca^{2+} , los fosfolípidos ácidos que se derivan de la membrana de las plaquetas y de los tejidos dañados, y los cofactores proteínicos que participan en la activación de los zimógenos (sin ser ellos proteasas), como los factores V y VIII.

Para facilitar el estudio de este proceso presentamos primeramente una visión general con las transformaciones centrales, antes de describir todas las etapas con mayor detalle (Figs. 63.5 y 63.6).

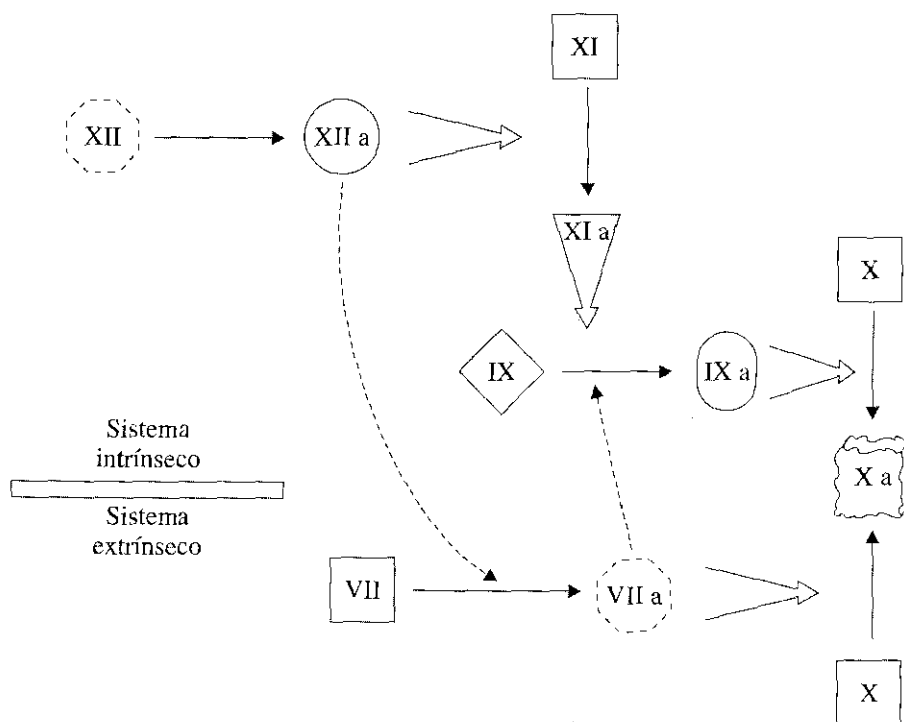


Fig. 63.5. Etapa inicial de la coagulación: visión general. La a de los diferentes factores indica su forma activa.

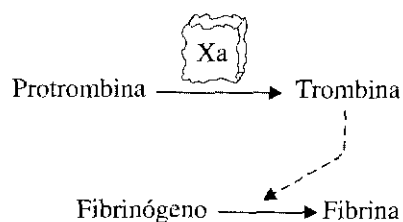


Fig. 63.6. Etapa final (común) de la coagulación.

A continuación analizaremos cada una de estas 3 fases con mayor detenimiento.

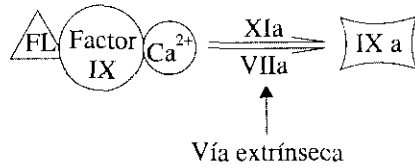
Vía intrínseca

La iniciación de esta vía parece deberse a un fenómeno de contacto. El factor XII, glicoproteína plasmática de una sola cadena polipeptídica, manifiesta una actividad catalítica *in vitro* cuando se adsorbe en superficies como el cristal, o *in vivo*, al colágeno o las membranas plaquetarias. El factor adsorbido convierte la precalicreína en calicreína y ésta, que es también una proteasa, cataliza a su vez la activación del factor XII libre.

El factor XIIa puede activar cantidades adicionales de precalicreína, en lo que constituye un proceso de activación recíproca, pero es, además, la proteasa activadora del siguiente elemento de la secuencia: el factor XI. En este paso participa como factor accesorio el quininógeno de elevado peso molecular (HMWK [*high molecular weight kininogen*]). Estos 2 pasos se resumen en la figura 63.7.

El factor XIa, producido como hemos visto en el proceso de contacto, activa al componente siguiente de la secuencia: el factor IX, una glicoproteína de cadena simple, igual que el factor XII, pero que contiene γ -carboxiglutámico en su región amino terminal. Este factor IX puede ser activado, además, por el factor VIIa, producido en la vía extrínseca. A diferencia de las activaciones de los factores XII y XI, consideradas

anteriormente, en el caso de la conversión del factor IX en IXa los fosfolípidos ácidos y el Ca^{2+} son factores accesorios que aceleran el proceso de activación.



Activación del factor X en el sistema intrínseco

El factor IXa es la proteasa encargada de la conversión del factor X en Xa. Participan como factores accesorios el Ca^{2+} , los fosfolípidos y el factor VIIIa. Este último es una glicoproteína plasmática que está ausente en la hemofilia clásica. Su acción accesoria es estimulada por la trombina, de modo que alguna trombina se ha formado antes de activarse el factor X, lo cual facilita la función del factor VIII. En la figura 63.8 se ilustra esta parte de la coagulación.

Vía extrínseca

El factor VII es una glicoproteína plasmática que posee residuos de carboxiglutámico en su región amino terminal. La activación de este factor puede ser el resultado de la acción catalítica de cualquiera de los 3 factores siguientes: Xa, XIIa o trombina (IIa).

El factor VIIa es un zimógeno con determinada actividad catalítica; esa actividad reducida se incrementa algo, por la liberación del factor hístico y de los fosfolípidos, después de un daño en los tejidos. Como consecuencia, el factor VII puede generar pequeñas cantidades de factor Xa o de trombina, que ya proporcionan la activación de cantidades significativas del propio factor VII. Este factor cataliza, como vimos en el esquema general, la activación del factor X en el sistema extrínseco. Las diversas interacciones descritas se resumen en la figura 63.9.

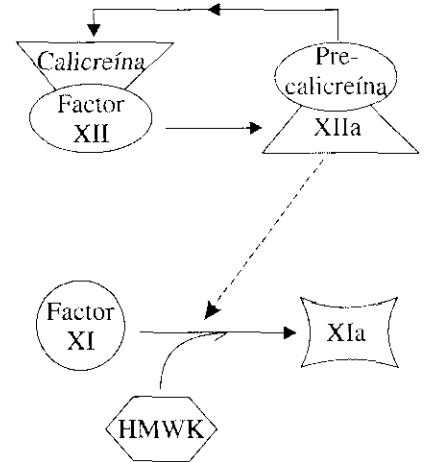


Fig. 63.7. Sistema intrínseco. Activación de los factores XII y XI. HMWK: quinínogeno de elevado peso molecular (*high molecular weight kininogen*).

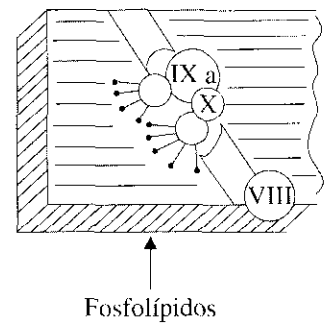


Fig. 63.8. Activación del factor X en el sistema intrínseco.

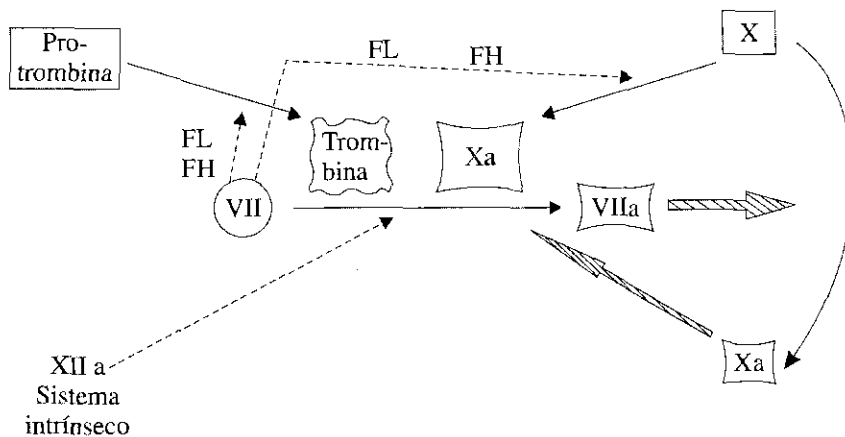


Fig. 63.9. Sistema extrínseco. Activación del factor VII. FL: fosfolípidos; FH: factor hístico.

Etapa común

Formación de trombina

La protrombina consiste en una sola cadena polipeptídica, con un contenido glucídico de aproximadamente un 11 % de oligosacáridos. La proteína, la cual se

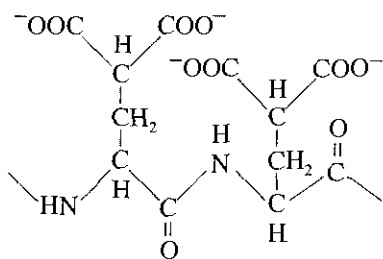


Fig. 63.10. Gamma-carboxyglutámico en la protrombina. Diez de los residuos del 6 al 33 en la protrombina humana son ácidos glutámicos carboxilados en el carbono gamma.

sintetiza en el hígado, experimenta la formación de una decena de γ -carboxyglutámicos en la región comprendida entre los residuos del 6 al 33. La carboxilasa que cataliza esta reacción se halla en la luz del retículo endoplasmático rugoso y requiere de vitamina K como factor imprescindible. La vitamina K lahiliza el átomo de hidrógeno en el carbono gamma del ácido glutámico, lo que permite la formación del derivado de carboxyglutámico por ataque del CO_2 (Fig. 63.10).

Otras proteínas también se modifican del mismo modo, incluyendo otros factores de la coagulación.

La activación de la protrombina se produce en una superficie cargada negativamente y formada por derivados lipídicos de las membranas plaquetarias o de células bísticas dañadas. Estos lípidos, como la fosfatidil serina, se hallan hacia el lado interno de las membranas plasmáticas y es por eso que no se exponen, si uo existe un daño celular. Esta localización del proceso de activación en la superficie cargada negativamente es común a todos los pasos de conversión de zimógenos.

La protrombina se une a los fosfolípidos cargados negativamente, una vez que son expuestos. En la unión intervienen los residuos de γ -carboxyglutámico, con la imprescindible participación de Ca^{2+} . El factor Xa también se liga a los fosfolípidos por un proceso dependiente de Ca^{2+} , y mediante sus propios residuos del derivado carboxilado del glutámico. Ahora bien, la activación acelerada de la protrombina se alcanza realmente cuando el factor Va se incorpora al complejo protrombina-Xa- Ca^{2+} (Fig. 63.11).

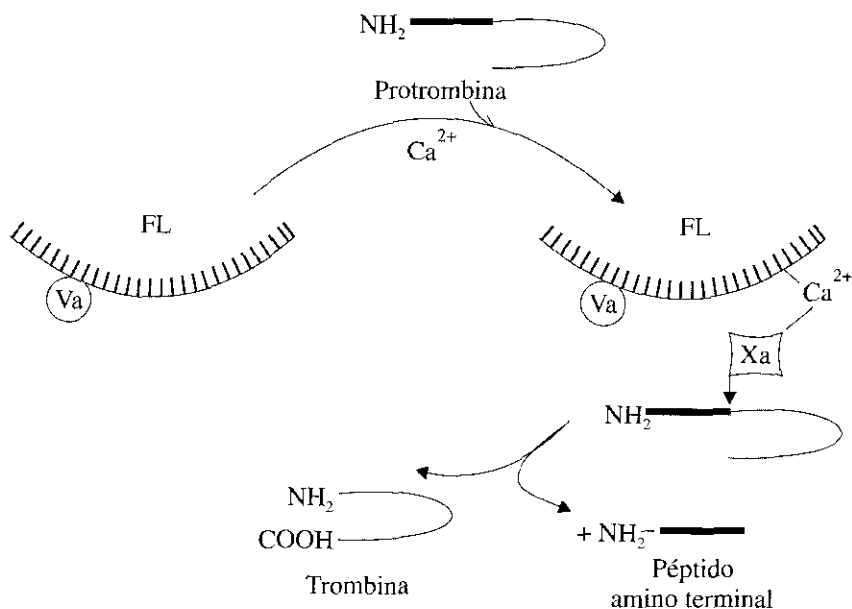


Fig. 63.11. Activación de la protrombina. FL: fosfolípidos.

El factor V es una cadena polipeptídica que contiene un Ca^{2+} firmemente unido, el cual es esencial en la acción del factor Va. Éste no tiene actividad proteolítica y es más bien un factor accesorio en la activación de la protrombina. Es curioso, pero el Va es el resultado de la acción de la trombina sobre el factor V, al hidrolizar, por lo menos, 2 enlaces peptídicos. Se considera que la trombina se va formando lentamente en ausencia del factor Va, y una vez que esto ocurre, ella convierte el factor V en Va, lo cual incrementa de manera notable el ritmo de su propia producción.

La activación de la protrombina *in vitro*, que es catalizada por el factor Xa, se acelera unas 50 veces por el Ca^{2+} y los fosfolípidos, y por el factor Va unas 350, pero todos los componentes del complejo Ca^{2+} -fosfolípidos-Xa-Va multiplican el ritmo de conversión que puede catalizar *in vitro* el factor Xa solo, nada menos que 20 000 veces. En resumen, el complejo produce en 1 min la misma trombina que tardaría 2 semanas en formarse por la acción del factor Xa.

Conversión del fibrinógeno en fibrina

El fibrinógeno consiste en 3 cadenas polipeptídicas diferentes, designadas alfa (α), beta (β) y gamma (γ). La transformación ocurre en 3 pasos: primero se produce la hidrólisis de un enlace peptídico en el sector amino terminal de las cadenas alfa y beta, catalizado por la trombina. En la segunda etapa la hidrólisis de esos enlaces peptídicos hace que se expongan sitios de unión complementarios, los cuales permiten a los monómeros de fibrina alinearse longitudinalmente, agregarse y precipitar en forma de coágulo blando. Por último, se forman enlaces entre las moléculas de fibrina, lo que da lugar al coágulo duro.

Es la propia trombina la que activa al factor XIII, presente en el plasma y las plaquetas. Se trata de una transglutaminasa, conocida también como factor estabilizante de la fibrina FSF, la cual cataliza la formación de enlaces covalentes entre las cadenas polipeptídicas de fibrina.

Los enlaces se establecen entre diferentes moléculas y participan las cadenas alfa y gamma, no así las beta. En la figura 63.12 se muestran los 3 pasos.

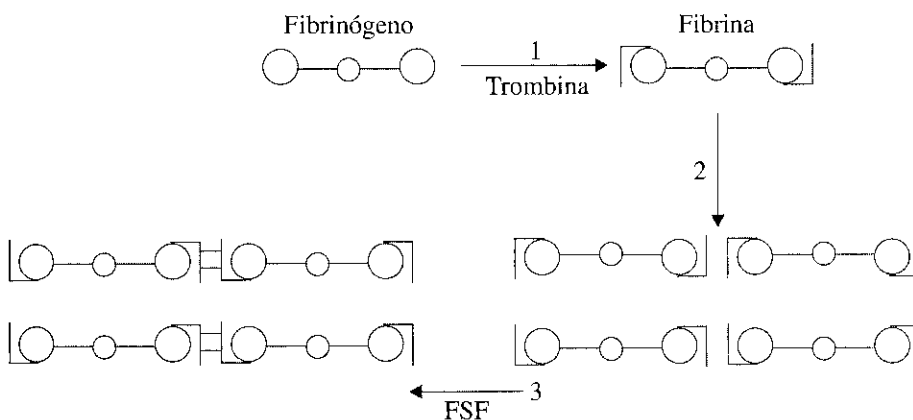
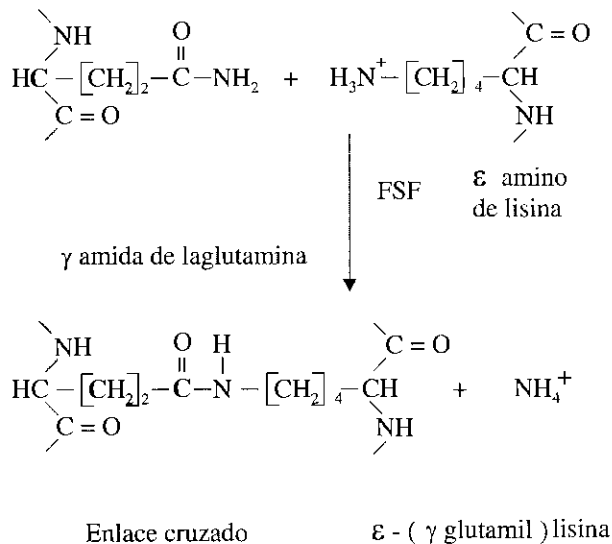


Fig. 63. 12. Activación del fibrinógeno. FSF: factor estabilizante de la fibrina.

Aunque tanto el factor XIII, de origen plaquetario, como el plasmático, son zimógenos que se activan por la acción proteolítica de la trombina, existen diferencias en ese proceso. Mientras el FSF plaquetario se activa directamente tras la acción peptidásica de la trombina, el plasmático precisa de la separación de 2 polipéptidos adicionales, en un paso que depende del Ca^{2+} . Por ello, la activación del factor VIII plaquetario es más rápida que la del plasmático.

En cualquier caso, FSFa es una enzima de tipo transglutaminasa que cataliza la formación de enlaces covalentes entre las cadenas polipeptídicas de las subunidades de fibrina, como se representa a continuación:



Trastornos de la coagulación

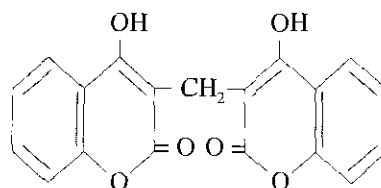
Los trastornos hemorrágicos pueden originarse por problemas de las plaquetas, fragilidad capilar, alteraciones en el mecanismo de la coagulación, o por la acción de anticoagulantes.

De los anticoagulantes que actúan *in vivo*, la heparina es el más significativo y desempeña una función en el control de la hemostasia; además, es una glicoproteína de elevado peso molecular, rica en un glicosaminoglicano particular (capítulo 10); ella inhibe varias proteasas de la coagulación y se encuentra en muchos tejidos, principalmente en las células cebadas del endotelio capilar.

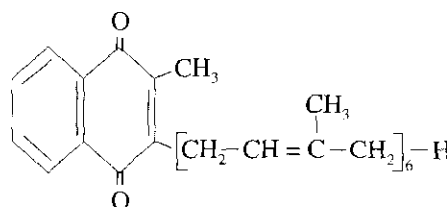
La heparina liberada se combina con la proteína antitrombina III, la cual se torna activa y puede unirse e inhibir a muchos de los factores de la coagulación: IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa y calicreína.

La acción de la heparina es catalítica, ya que después que un complejo antitrombina II-heparina se une e inhibe a una de las proteasas, ella se separa y es capaz de activar otras moléculas del inhibidor.

El dicumarol es un anticoagulante que se utiliza como veneno de ratas, y de manera terapéutica para contrarrestar la tendencia a la formación de trombos; su estructura química es similar a la de la vitamina K.



Dicumarol



Vitamina K₂

El dicumarol bloquea la reoxidación de la vitamina K por la enzima epóxido reductasa y paraliza así el ciclo de acción de la vitamina como cofactor en la formación de los residuos de gamma-carboxiglutámico, en varios de los factores de la coagulación, incluida la protrombina.

En relación con las alteraciones en el mecanismo de la coagulación, éstas pueden ser congénitas o adquiridas. Las primeras suelen afectar únicamente a un factor de la coagulación; las segundas pueden afectar a varios.

Los trastornos adquiridos con mayor frecuencia son los secundarios a enfermedades hepáticas, los cuales traen consigo una disminución en la síntesis de los factores de la coagulación que dependen de la vitamina K (II, VII, IX, y X), así como del factor V y del fibrinógeno.

En cuanto a las congénitas, su gravedad depende del grado de deficiencia del factor de la coagulación afectado. La hemofilia clásica, en la cual el factor VIII está ausente, puede originar sangramientos muy graves en los pacientes con menos del 1 % de la actividad normal del factor; en cambio, los pacientes que tienen el 10 % de dicha actividad no padecen hemorragias, a no ser que sufran traumas de consideración. La hemofilia tiene una frecuencia aproximada de 1 por cada 10 000 varones. Otros errores congénitos que afectan a diferentes factores se presentan poco.

Trastornos de la coagulación

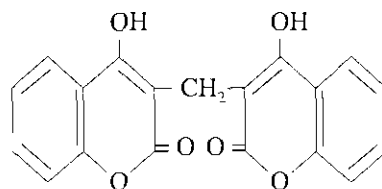
Los trastornos hemorrágicos pueden originarse por problemas de las plaquetas, fragilidad capilar, alteraciones en el mecanismo de la coagulación, o por la acción de anticoagulantes.

De los anticoagulantes que actúan *in vivo*, la heparina es el más significativo y desempeña una función en el control de la hemostasia; además, es una glicoproteína de elevado peso molecular, rica en un glicosaminoglicano particular (capítulo 10); ella inhibe varias proteasas de la coagulación y se encuentra en muchos tejidos, principalmente en las células cebadas del endotelio capilar.

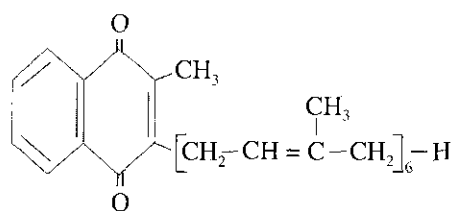
La heparina liberada se combina con la proteína antitrombina III, la cual se torna activa y puede unirse e inhibir a muchos de los factores de la coagulación: IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa y calicreína.

La acción de la heparina es catalítica, ya que después que un complejo antitrombina II-heparina se une e inhibe a una de las proteasas, ella se separa y es capaz de activar otras moléculas del inhibidor.

El dicumarol es un anticoagulante que se utiliza como veneno de ratas, y de manera terapéutica para contrarrestar la tendencia a la formación de trombos; su estructura química es similar a la de la vitamina K.



Dicumarol



Vitamina K₂

El dicumarol bloquea la reoxidación de la vitamina K por la enzima epóxido reductasa y paraliza así el ciclo de acción de la vitamina como cofactor en la formación de los residuos de gamma-carboxiglutámico, en varios de los factores de la coagulación, incluida la protrombina.

En relación con las alteraciones en el mecanismo de la coagulación, éstas pueden ser congénitas o adquiridas. Las primeras suelen afectar únicamente a un factor de la coagulación; las segundas pueden afectar a varios.

Los trastornos adquiridos con mayor frecuencia son los secundarios a enfermedades hepáticas, los cuales traen consigo una disminución en la síntesis de los factores de la coagulación que dependen de la vitamina K (II, VII, IX, y X), así como del factor V y del fibrinógeno.

En cuanto a las congénitas, su gravedad depende del grado de deficiencia del factor de la coagulación afectado. La hemofilia clásica, en la cual el factor VIII está ausente, puede originar saugramientos muy graves en los pacientes con menos del 1 % de la actividad normal del factor; en cambio, los pacientes que tienen el 10 % de dicha actividad no padecen hemorragias, a no ser que sufran traumas de consideración. La hemofilia tiene una frecuencia aproximada de 1 por cada 10 000 varones. Otros errores congénitos que afectan a diferentes factores se presentan poco.

Regulación del pH sanguíneo

Los sistemas amortiguadores sanguíneos se hallan en el plasma y los eritrocitos. En el plasma existen 3 importantes: $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$; $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ y *proteína/proteína*.

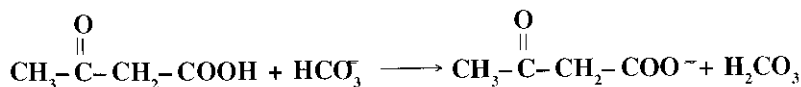
El sistema del bicarbonato/ácido carbónico es el más esencial en el mantenimiento del pH de la sangre dentro de límites normales. La relación $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ del plasma es normalmente de 20/1, lo cual representa un pH de 7,4.

De acuerdo con la ecuación de Handerson-Haselbach:

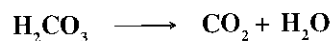
$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{pK} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{H}_2\text{CO}_3} \\ &= 6,1 + \log \frac{0,025}{0,00125} &= 6,1 + \log \frac{20}{1} \\ &= 6,1 + \log 20 - \log 1 &= 6,1 + 1,3 - 0 = 7,4 \end{aligned}$$

Los sistemas del fosfato y las proteínas del plasma son menos importantes, en comparación con el *buffer* del bicarbonato.

En los glóbulos rojos hay una gran capacidad amortiguadora de los cambios de pH, en parte por las grandes cantidades de hemoglobina que contienen y en parte por el sistema del bicarbonato, también presente en cantidades considerables en los eritrocitos. El sistema del bicarbonato es muy eficiente para amortiguar los cambios de pH que se producirían con la constante formación de ácidos en el cuerpo, como el sulfúrico, fosfórico, láctico, acetoacético, beta-hidroxibutírico y otros. Por ejemplo, consideremos lo que sucede cuando el ácido acetoacético reacciona con el bicarbonato:



El acetoacético hace que disminuya la concentración de bicarbonato y aumente la de ácido carbónico. El pH caería, de acuerdo con el cambio, en la proporción $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$. En la realidad no ocurre así porque el H_2CO_3 formado se elimina como CO_2 cuando la sangre que lo contiene llega a los pulmones:

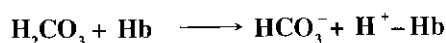


Los otros sistemas amortiguadores del organismo tienen componentes ácidos que no pueden ser eliminados de esta forma.

La función de la hemoglobina intracitocitaria se ejerce en conjunción con el sistema del bicarbonato.

Cuando aumenta la presión parcial de CO_2 en el plasma, difunde en mayor medida hacia el interior de los eritrocitos. Allí la reacción de formación de ácido carbónico es catalizada por la anhidrasa carbónica. La ecuación química que vimos en el ejemplo de los pulmones, ahora se produce en sentido inverso.

Con la concentración creciente de H_2CO_3 , la acción amortiguadora de la hemoglobina desempeña su función:



El bicarbonato sale hacia el plasma, lo que favorece la relación $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$.

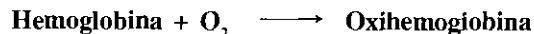
La disociación ácida de la hemoglobina presenta un pK de 7,3. Por ser éste el más cercano al pH fisiológico de 7,4, entre todos los sistemas amortiguadores sanguíneos, le confiere así su función significativa en estos mecanismos de amortiguación intrasanguíneos. Los grupos imidazoles de la histidina son los determinantes, por ser el pK de este grupo el más cercano al pH fisiológico entre todos los grupos de los aminoácidos presentes en las proteínas. Además, el pK del grupo imidazol de un residuo de histidina de las cadenas de globina, que se halla en las proximidades del sitio de unión con el oxígeno, cambia su constante de disociación cuando la hemoglobina pasa a oxihemoglobina. El pK de ese grupo es de 6,6 en la oxihemoglobina y de 7,9 cuando la molécula se desoxigena.

Como el paso a la sangre del CO_2 producido en los tejidos coincide con la liberación del oxígeno por la hemoglobina, la capacidad amortiguadora de la forma desoxigenada del pigmento es tan elevada que en la sangre sólo se produce una disminución de pH equivalente a 0,03 de unidad. Por el contrario, en la sangre oxigenada de los pulmones la concentración de CO_2 disminuye, y con ella la del ácido carbónico, por lo que el pH tendería a subir. Esta situación coincide con el máximo de oxigenación de la hemoglobina, que como se ha explicado la hace más ácida y se acrecienta de nuevo su eficacia amortiguadora del pH. No es despreciable, como elemento que determina la significación del sistema de la hemoglobina, la elevada concentración de la mencionada proteína en los eritrocitos, la cual puede llegar al 34 % de los sólidos presentes en estas células.

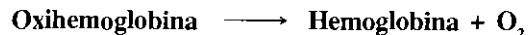
Se estima que la capacidad amortiguadora conjunta del sistema bicarbonato/ácido carbónico y la de los eritrocitos representan el 85 % del total.

Hemoglobina y metabolismo eritrocitario

La función básica de la hemoglobina es transportar oxígeno desde los pulmones, donde la presión de este gas es elevada, hasta la intimidad de los tejidos. Allí, debido al consumo celular, la presión de O_2 es menor y la molécula de hemoglobina lo cede, de modo que en los pulmones se verifica la reacción siguiente:



mientras que en los capilares hísticos ocurre la reacción inversa:



La molécula de hemoglobina es un tetrámero constituido por 2 cadenas alfa, 2 cadenas beta y el grupo prostético hemo, cuya síntesis se trató en el capítulo 58.

Las 2 cadenas alfa (de 141 aminoácidos cada una) y las 2 beta (con 146 aminoácidos) se asocian y cada una de las 4 cadenas posee un grupo hemo, alojado en un bolsón interno de su estructura. La totalidad de la molécula adopta una forma globular, como se puede apreciar en el modelo de la figura 63.13.

En cada bolsón el anillo porfirínico coplanar queda orientado con los grupos vinilo, dispuestos de manera que interactúen con los grupos apolares de los aminoácidos circundantes. Además de esta interacción apolar, el otro medio de fijación entre el hemo y las globinas está constituido por el enlace covalente coordinado que se establece entre el hierro del hemo y el nitrógeno de un anillo imidazólico de una histidina. Los grupos de ácido propiónico quedarán expuestos hacia la superficie de la molécula.

La conversión de la hemoglobina en oxihemoglobina se debe a la fijación reversible de la molécula de O_2 , específicamente por el átomo de hierro en forma de Fe^{2+} , que ocupa el centro del hemo. Este hierro central establece 6 enlaces de coordinación: 4 de ellos con los nitrógenos de los anillos pirrólicos del propio hemo,



Fuente: Stryer L.: Bioquímica, 2da. edición, Editorial Reverté, S.A., 1982.

Fig. 63.13. Tetrámero de la molécula de hemoglobina. En este modelo a baja resolución de la hemoglobina, las cadenas alfa se presentan en verde, las beta en morado y los grupos hemo en rojo.

uno ya referido que se establece con un residuo de histina próxima a este y la sexta valencia de coordinación, que es ocupada por una molécula de H_2O .

El O_2 penetra en el bolsón donde se halla colocado el grupo hemo y desplaza la molécula de H_2O de la sexta valencia de coordinación del ion ferroso. El ambiente hidrófobo, con una baja constante dieléctrica que prevalece en el bolsón, impide que el oxígeno oxide al ion.

La **metahemoglobina** es una ferriprotoporfirina idéntica a la hemoglobina, pero posee su átomo de hierro en un estado de oxidación de Fe^{3+} (férrico). En estas condiciones no es capaz de intercambiar O_2 y se anula su función. La conversión espontánea de una determinada cantidad de hemoglobina en metahemoglobina origina la necesidad de que el eritrocito disponga de mecanismos enzimáticos, referidos anteriormente, capaces de reducir a la metahemoglobina. Existen agentes químicos que propician la formación de la metahemoglobina, entre ellos los nitritos, las sulfonamidas y los salicilatos.

Veamos la relación que existe entre el metabolismo del eritrocito y la función de la hemoglobina. La afinidad de la hemoglobina pura en disolución por el oxígeno es tal, que lo cedería a los tejidos con mucha dificultad. La hemoglobina intraeritrocitaria no se comporta así, pues tiene una menor afinidad por el oxígeno, lo suficiente como para que continúe saturándose en el parénquima pulmonar, pero no tanta que lo retenga al pasar por los tejidos periféricos. Esto se debe al efecto de un metabolito, el ácido 2,3 bisfosfoglicérico (DPG), lo cual se puede apreciar en la figura 63.14.

Se conocía como peculiaridad del metabolismo eritrocitario la presencia de grandes cantidades del ácido 2,3 bisfosfoglicérico, del que en otras células sólo se hallaban cantidades mínimas. La enzima bisfosfoglicero mutasa resulta muy activa en el eritrocito y convierte considerables cantidades del ácido 1,3 bisfosfoglicérico, metabolito intermediario de la glucólisis (capítulo 44), en ácido 2,3 bisfosfoglicérico.

Actualmente se sabe que el DPG provoca cambios conformacionales en la hemoglobina, que determinan su influencia en la afinidad por el oxígeno. Estos cambios son de naturaleza alostérica y se ha podido localizar el sitio y la forma en que el DPG interactúa, como modificador alostérico, en la molécula de hemoglobina (Fig. 63.15).

Un DPG interactúa con una molécula de hemoglobina, de manera que su sitio alostérico se conforma por el tetrámero completo. Este metabolito refuerza la estructura cuaternaria de la hemoglobina por enlaces cruzados (a través de él mismo) entre las cadenas beta.

En la oxigenación el DPG se desplaza porque la cavidad central es demasiado pequeña; como consecuencia, para pasar de desoxihemoglobina a oxihemoglobina, en presencia de DPG, deben romperse los enlaces cruzados adicionales y en su ausencia no; es por ello que el DPG disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

El significado clínico del DPG no es despreciable. La sangre almacenada en los medios convencionales, como el de ácido cítrico-dextrosa, tiene una afinidad mayor por el oxígeno. Ahora sabemos que la afinidad aumenta con el tiempo de almacenamiento, porque van disminuyendo las existencias de DPG desde 4,5 mM a menos de 0,5 mM en sólo 10 días. Si se le da a un paciente un gran volumen de esta sangre, la cantidad de oxígeno desprendida en sus tejidos puede quedar comprometida. Es cierto que los glóbulos rojos, una vez transfundidos, pueden recuperar sus niveles de DPG en unas 24 h, pero éste puede ser demasiado tiempo para un enfermo crítico.

No es posible restituir el nivel de DPG al añadirlo a la sangre, porque el compuesto no atraviesa la membrana del eritrocito; sin embargo, sí se puede evitar que los eritrocitos almacenados experimenten la depleción de sus existencias de DPG. Si al medio se le adiciona inosina, es decir, el nucleósido de la hipoxantina, esta molécula no cargada puede atravesar la membrana de los hematíes. En el interior de la célula la inosina queda convertida en DPG por una serie de reacciones. De hecho, el nucleósido se ha utilizado para preservar la integridad funcional de la sangre almacenada.

En diversos estudios se ha comprobado la función del DPG en la adaptación a grandes alturas. Si una persona asciende hasta una altitud de miles de metros, su afinidad por el O_2 decrece, al tiempo que aumentan los niveles de DPG en los eritrocitos.

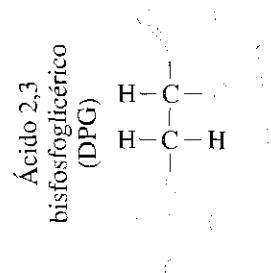
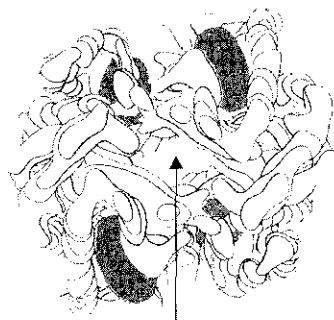


Fig. 63.14. Estructura del DPG. Este metabolito disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.



Centro de unión del DPG

Fuente: Stryer L.: Bioquímica, 2da. edición, Editorial Reverté, S.A., 1982.

Fig. 63.15. Sitio de unión para el DPG en la hemoglobina. El lugar de unión se halla en la cavidad central de la desoxihemoglobina.

Hemoglobina y transporte de óxido nítrico

El óxido nítrico (ON) interviene en la regulación de la presión y el flujo sanguíneos, y relaja la musculatura lisa de los vasos sanguíneos, entre otras muchas funciones, como son las siguientes:

1. Relaja la musculatura lisa de los vasos sanguíneos.
2. Inhibe la agregación y adhesión plaquetarias.
3. Interviene en la relajación del cuerpo cavernoso y el fundus gástrico.
4. Mecanismo de defensa en macrófagos.
5. Implicado en mecanismos de memoria y aprendizaje.
6. Modulador del estado de vigilia en el sistema nervioso central (SNC).
7. Como mediador en la percepción del dolor.
8. Mediador intracelular de agentes orexigénicos en el SNC.

En estudios experimentales en ratas se ha comprobado que la hemoglobina de la sangre arterial contiene ON, unido a sus residuos de cisteína (ON-S), en mucha mayor proporción que la sangre venosa. Se ha sugerido un ciclo de transporte de ON para la hemoglobina, semejante al de CO_2 y O_2 y basado también en cambios conformacionales de la proteína.

Resumen

La sangre es el medio más importante que resultó de la evolución en el intercambio de sustancias entre los diferentes órganos y tejidos de los organismos multicelulares con el medio exterior y entre ellos mismos.

La fase líquida es el suero o plasma, según haya coagulado o no. En la fase sólida se encuentran las células sanguíneas.

La sangre cumple una función de transporte, de defensa, de regulación térmica y de los equilibrios hídrico y ácido-básico.

En la composición del plasma hay de 6 a 8 g de proteína por 100 mL (o de 6 a 8 g/dL). Ellas se separan por electroforesis en las fracciones de albúmina, α_1 , α_2 , beta globulinas, fibrinógeno y gamma globulinas. La albúmina cumple una función de transporte de diversas sustancias y, además, contribuye mucho a la presión coloidosmótica. En las otras fracciones están presentes mezclas de múltiples proteínas con diferentes propiedades y funciones específicas.

Los elementos formos son los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas. Los primeros son células especializadas en el transporte de oxígeno y cuentan con altas concentraciones de hemoglobina en su interior. La integridad de la membrana y la forma de estos corpúsculos es básica para que cumplan su función de manera eficaz. La especificidad de los grupos sanguíneos radica en componentes glucídicos de la membrana eritrocitaria. El metabolismo de los eritrocitos tiene numerosas peculiaridades, ya que son células carentes de núcleo, mitocondrias, ribosoma y demás organelos. La glucólisis anaerobia y la vía de oxidación directa de la glucosa son sus fuentes de energía y potencial reductor; este último es vital para mantener la integridad de su membrana.

Los leucocitos se especializan en la función de defensa y su metabolismo, en parte, responde a esta capacidad. Destaca la alta actividad de enzimas que generan peróxido y O_2^{2-} .

Las plaquetas se derivan de los megacariocitos, en cuyas membranas existen receptores específicos para varios de los factores de la coagulación.

La coagulación consiste en una serie complicada de reacciones de activación, mayormente de enzimas proteolíticas en forma de sus precursores inactivos, que culminan con la conversión del fibrinógeno en fibrina. También participan iones Ca^{2+}

y algunos fosfátidos de glicerina. Comprende una vía intrínseca, una extrínseca y la etapa común, en la cual se activa la protrombina y se origina la trombina, que es la determinante en la transformación del fibrinógeno en el coágulo de fibrina.

En la regulación del pH sanguíneo participan varios sistemas amortiguadores. De ellos, el sistema del bicarbonato/ácido carbónico es el más importante en el mantenimiento del pH de la sangre, dentro de límites normales. La función de la hemoglobina intraeritrocitaria se ejerce en conjunción con el sistema del bicarbonato.

La molécula de hemoglobina cede en los tejidos el O_2 que ha captado en los pulmones. El O_2 se une a la sexta valencia de coordinación del Fe^{2+} del hemo; por tanto, cada molécula de hemoglobina es capaz de transportar 4 moléculas de O_2 .

La metahemoglobina es la hemoglobina no funcional con el hierro en forma férrica (Fe^{3+}).

El ácido 2,3 bisfosfoglicérico se forma en la glucólisis eritrocitaria en grandes cantidades, por la acción de una bisfosfoglicero mutasa; su unión con la hemoglobina favorece la conformación estable de la desoxihemoglobina, mediante enlaces cruzados entre las cadenas beta. Como consecuencia, disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y contribuye así a que el gas sea cedido a los tejidos.

La hemoglobina parece liberar en los tejidos extrapulmonares óxido nítrico, que contribuye a modular la presión y el flujo sanguíneos.

Ejercicios

1. Si en el síndrome nefrótico se producen cuantiosas pérdidas de albúmina por la orina, ¿cuál será una manifestación visible de este trastorno y por qué?
2. ¿Cuántas y cuáles son las proteínas plasmáticas que transportan hierro en una u otra forma?
3. Considere si las necesidades metabólicas de un fumador son iguales o no a las de los no fumadores. Fundamente su respuesta.
4. Analice comparativamente las consecuencias de la hipoxia en el metabolismo del eritrocito y del leucocito (granulocito).
5. ¿Existen puntos de contacto o interacción entre las vías extrínseca e intrínseca de la coagulación? ¿Cuáles son?
6. Hemos visto que en la conversión de la protrombina en trombina existe una gran diferencia en la velocidad, si la activación se lleva a cabo por el factor Xa sólo o si se trata del complejo Ca^{2+} -Fosfolípido-Xa-Va. Postule 2 mecanismos que justifiquen la mayor eficiencia del complejo.
7. ¿Intervienen los glóbulos rojos en la capacidad amortiguadora de los cambios de pH? En caso afirmativo, explique cómo lo hacen y en caso de que su respuesta sea negativa, analice los sistemas plasmáticos.