



**DIRECTORIO
FACULTAD DE QUÍMICA**

MenC Wendy Fanny Brito Loeza
Directora

Q.F.B. José M. Marrufo Gómez
Secretaría Administrativa

Q.F.B. Vilma Beatriz Herrera Medina
Secretaría Académica



**Centro de Información
de Medicamentos**

Q.F.B. Víctor Raziel Castro Ramírez
Responsable

Q.F.B. David Z. Argáez Rivas
Colaboradores en este número

Universidad Autónoma de Yucatán
Facultad de Química
Tel. 922-57-11, 16 y 63 ext. 129
Fax. 922- 57-08 ext 112
Calle 41 No. 421
Col. Industrial
Mérida Yucatán, México C.P. 97150

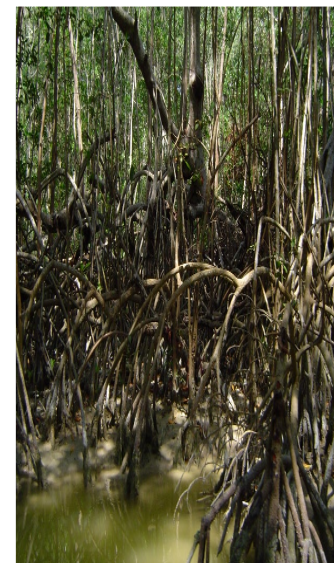
BOLETÍN

FARMACÉUTICO

julio de 2005 Año 2 No. 6

En este número

**MECANISMOS ANTIOXIDANTES
DEL ERITROCITO**



Manglar, Celestún, Yucatán

Mecanismos antioxidantes del eritrocito

Por: Q.F.B. David Z. Argáez Rivas

La hemoglobina (Hb) es una proteína sintetizada por los eritroblastos, de tal manera que cuando el eritrocito sale a la circulación sanguínea lleva su dotación completa la cual lo acompañará durante toda su vida.

La molécula de Hb está formada por cuatro cadenas globínicas, cuatro moléculas de protoporfirinas y cuatro átomos de hierro, a la unión de la protoporfirina y hierro se le denomina HEM o HEMO.

La unión de las cadenas globínicas le proporcionan a la Hb una estructura globular conocida como estructura cuaternaria de la Hemoglobina la cual dispone de unas cavidades donde se aloja el hierro. Estas cavidades son cercanas al exterior y están situadas equidistantes unas de otras. La distancia entre los átomos de hierro de los cuatro grupos hem varía dependiendo de si la Hb se encuentra oxigenada (oxi-Hb) o se encuentra desoxigenada (desoxi-Hb), en la región central de cada cavidad existe un espacio donde el 2-3difosfoglicerato realiza su función reguladora del transporte de oxígeno.

Como una proteína transportadora de gas, su función más importante es el transporte de oxígeno a los tejidos, esta función la realiza por su capacidad para fijar reversiblemente el oxígeno molecular que de esta forma es transportado desde los pulmones a los tejidos, así mismo transporta anhídrido carbónico desde los tejidos a los pulmones y contribuye a la regulación del pH sanguíneo.

La Hb oxigenada es de color rojo brillante, la carboxihemoglobina que es Hb con CO fijado en lugar de O_2 es de color rojo cereza, cuando un paciente no puede oxigenar toda su Hb (como en policitemia o neumonía) se torna cianótico, incrementa su concentración de desoxihemoglobina que es de color rojo oscuro lo que produce un color azulado en la piel. Pero la cianosis no solamente se manifiesta por aumento de desoxihemoglobina ya que también encontramos individuos cianóticos con incremento de metahemoglobina (MH). La Hb transporta hierro en estado ferroso (Fe^{++}) en contraste con la mayor parte del hierro de la MH que se encuentra en estado Férrico (Fe^{+++}) y por lo tanto no se comporta como proteína transportadora de gas. En la sangre normal el 1% de la Hb total se transforma en MH.

Lo primero que hay que establecer es si la cianosis es por incremento de desoxi-Hb o por MH. Ya comentamos que un paciente con desoxi-Hb no tiene capacidad para oxigenar toda su Hb pero posee Fe^{++} , mientras que en la MH se encuentra en estado Fe^{+++} incapaz de unirse al O_2 . Se puede distinguir la MH por su espectro de absorción o determinando el punto máximo de absorción de la Hb desoxigenada o bien por una forma muy sencilla, bastará con tomarle sangre in vitro burbujearle O_2 y la sangre se pondrá brillante si es desoxi-Hb.

Si el paciente presenta MH habrá que definir si ésta es tóxica o no, se deberá estudiar si tuvo antecedentes de cianosis, si presenta el cuadro al tomar medicamentos o bien desde edad temprana, en estos casos habrá que investigar si no se trata de una MH hereditaria, que es una deficiencia de Citocromo b5 Reductasa (Cb5R).

A la presencia de cantidades aumentadas de MH se le conoce como metahemoglobinemia y esto hace que la HB sea incapaz de ligar oxígeno con las presiones parciales fisiológicas produciendo cianosis. Existen dos formas de MH, la congénita, en la que diversas formas se transmiten como rasgos autonómicos recesivos, generalmente por un defecto o ausencia de la enzima NADH-Citocromo b5 Reductasa (Diaforasa), responsable de la reconversión de MH a HB y la adquirida (Tóxica), trastorno inducido por compuestos químicos o por drogas, (causado por derivados del benceno, citratos, nitratos, nitritos, anilina).

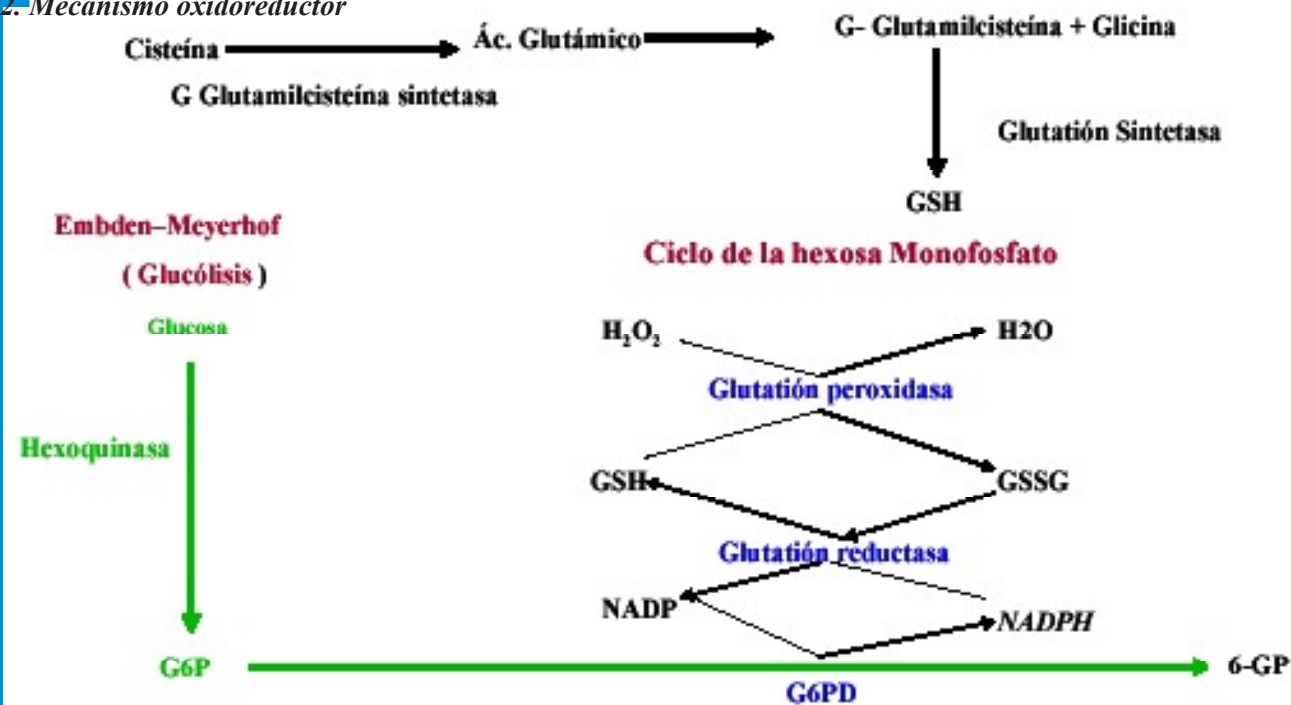
Los individuos homocigotos en los cuales se produce muy poca cantidad de la enzima, se presenta cianosis aún con los oxidantes basales del organismo aunque no estén aumentados.

Existe otra patología en el cual el hierro se mantiene parcialmente en el estado Fe^{+++} , debido a una mutación en las cadenas globínicas, manteniéndose siempre en el estado desoxigenado y originando cianosis, a esta patología se le conoce como hemoglobina M (Hb M).

Por lo tanto tendremos oxidación del grupo HEM

- Por ingestión de sustancias oxidantes.
- Deficiencia de Cb5R que es una enzima que convierte MH en Hb.
- Alteración en la estructura de las cadenas globínicas que hace que tengamos una oxidación irreversible del Fe.

Fig. 2. Mecanismo oxidoreductor



Cuando las cadenas globínicas de la Hb se oxidan, precipitan y el resultado es hemólisis, la oxidación de las globinas es irreversible.

Todas las proteínas están hechas de aminoácidos y dentro de estos aminoácidos existe uno particularmente sensible a la oxidación, es la cisteína, que se caracteriza por tener un grupo radical sulfhidrilo (SH). Supongamos que tengo una Hb y cerca una cisteína con su SH, vamos a suponer que tenemos proteínas de membrana eritrocitaria, proteínas del citoesqueleto, todas ellas con cisteínas y sus SH,

Fig. 1. Oxidación del glutatión



¿Qué pasaría si no tuviéramos un mecanismo antioxidante que protegiera a estas proteínas? Lo que sucedería es que en contacto con diferentes oxidantes que normalmente hay en el organismo o por haber ingerido medicamentos o alimentos, todos estos oxidantes al estar en contacto con estas proteínas los SH perderían sus H^+ y se formaría una unión covalente entre las globinas, proteínas de membrana, del citoesqueleto que se va a manifestar como un precipitado en la membrana del eritrocito (cuerpo de Heinz), como consecuencia de esto el eritrocito será destruido intra o extravascularmente.

Para evitar la oxidación de las cadenas globínicas el organismo cuenta con un mecanismo protector antioxidante del eritrocito, la base de este mecanismo es la molécula de Glutatión, el cual está formado por tres aminoácidos, ácido glutámico, cisteína con su grupo SH y lisina, su síntesis es independiente de la síntesis proteica, primero, una enzima, la glutamil cisteína sintetasa une al

ácido glutámico con la cisteína, una segunda enzima, la glutatión sintetasa les agrega la lisina a las anteriores y tendremos el tripéptido que es el glutatión ¿qué hace el glutatión ante los oxidantes? Se oxida protegiendo a las globinas de la oxidación.

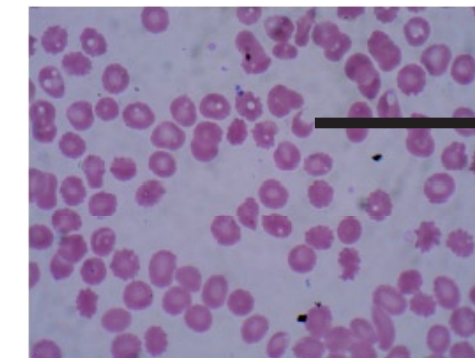


Fig. 3. Degmacito

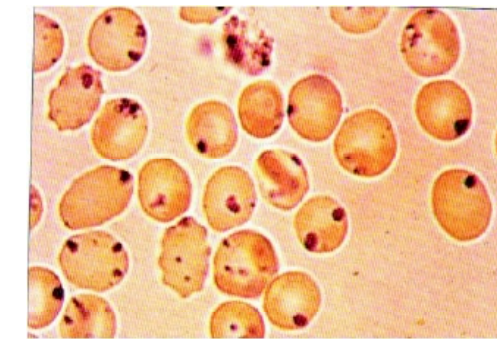


Fig. 4. Cuerpos de Heinz

La reacción es la siguiente (fig. 1): dos moléculas glutatión por exceso de oxidantes (2SGH) se transforman en GSSG (oxidado), si tomamos en cuenta que la vida del eritrocito es de 120 días y la producción in novo de glutatión es insuficiente para contrarrestar el exceso de oxidantes ¿cómo impedimos la oxidación de las globinas? El eritrocito posee una enzima que favorece la oxidación del glutatión (fig. 2) y se llama Glutatión peroxidasa, este glutatión necesita ser reducido porque la síntesis de novo no es suficiente, una segunda enzima reduce al GSSG, es la glutatión reductasa, solo que el glutatión ha perdido electrones, ¿quién se los proporcionará?, el NADPH, de dónde sale este NADPH, del ciclo de las pentosas, pero el NADP necesita ser reducido para que el ciclo siga funcionando ¿quién reduce al NADP para transformarlo en NADPH, un donador de electrones, la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6FD) que se oxida a fosfogluconato. Esta enzima es muy importante, en el mundo hay más de 300 millones deficientes de ella. Cabe mencionar que la deficiencia de cualquiera de las otras enzimas mencionadas puede ser causa de oxidación de las globinas.

Si al laboratorio de análisis clínicos llega una paciente con cianosis o con ictericia, y si no trae un diagnóstico presumible deberemos descartar la presencia de oxidantes, no hay que olvidar que muchos medicamentos pueden ser la causa, descartar si el evento es después de haber ingerido el fármaco o es desde siempre para conocer si es hereditario o adquirido.

Por lo tanto:

- Investigar la presencia de Hb-Desoxi, MH, HbM.
- Investigando si existe un proceso hemolítico observando en el frotis la presencia de degmacito (fig 3.) o induciendo a la formación de cuerpos de Heinz (fig. 4).

Algunos agentes metahemoglobinizantes.

- o Aminoderivados de hidrocarburos aromáticos:
 - Colorantes
 - Anilina
 - Medicamentos:
 - Antitermicos y analgésicos derivados de la anilina:
 - Acetanilida, fenacetina (intoxicación crónica)
 - Anestésicos locales:
 - Benzocaína (vía subcutánea); prilocaína (supositorios)
 - Productos industriales derivados de la anilina:
 - Toluidina.
- o Nitroderivados de hidrocarburos aromáticos:
 - Nitrobenceno, nitrofenol, dinitrofenol: Son tóxicos por vía inhalatoria y cutánea.
 - Sulfamidas (analogía química con la anilina)
- o Antipalúdicos sintéticos:
 - Primaquina y pamaquina
- o Fármacos antileproso que derivan de la dapsona (emparentados con las sulfamidas)
- o Antisépticos: permanganato potásico
- o Derivados del bencol:
 - Tetralina, desolina
 - Disolventes, compuestos de barnices, explosivos.
- o Insecticidas: naftalina
- o Gas incoloro: arsenamida.
- o Plaguicida: cloratos.
- o Nitratos y nitritos:
 - Beber agua contaminada (sobre todo en lactantes a los que se prepara el biberón con agua de pozo)
 - Medicamentos (nitritos por vía i.v.)
 - Intoxicación alimentaria por confusión con sal de cocina o azúcar.
 - Nitrito de amilo: utilizado para el tratamiento de la intoxicación por CNH y en ambientes gay, es usado como droga de abuso por vía inhalatoria (se conoce en el argot como popper).
- o Azul de metileno (a dosis > 7 mg/kg)