



Hemólisis: mecanismos fisiológicos y su rol en el reciclaje de glóbulos rojos

Hemolysis: physiological mechanisms and their role in red blood cell recycling

Hemólise: mecanismos fisiológicos e o seu papel na reciclagem de glóbulos vermelhos

Lesly Nayli Romero Suntaxi ^I
leslysuntaxi@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-0092-8517>

Nayely Mikaela Gomez Amaya ^{III}
nayelymikaelagomez@ute.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0002-7403-6498>

Denisse Samantha Sánchez Martínez ^V
dennissamantha1201@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-8289-5065>

Kelly Dayana López Rogel ^{II}
kellyloro14@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0005-0862-7419>

Rita Paola Moya Ponce ^{IV}
ritamoya2004@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0007-1934-1103>

Andy Paul Parra Guaman ^{VI}
andiparra571@outlook.es
<https://orcid.org/0009-0002-9695-533X>

Correspondencia: leslysuntaxi@hotmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 26 de mayo de 2025 * **Aceptado:** 24 de junio de 2025 * **Publicado:** 17 de julio de 2025

- I. Universidad UTE, Medicina, Ecuador.
- II. Universidad UTE, Medicina, Ecuador.
- III. Universidad UTE, Medicina, Ecuador.
- IV. Universidad UTE, Medicina, Ecuador.
- V. Universidad UTE, Medicina, Ecuador.
- VI. Universidad UTE, Medicina, Ecuador.

Resumen

La hemólisis fisiológica es un proceso esencial que permite la eliminación controlada de eritrocitos senescentes y el reciclaje eficiente de sus componentes, particularmente el hierro. Este trabajo analiza el ciclo de vida de los eritrocitos, desde la eritropoyesis en la médula ósea hasta su degradación por macrófagos del sistema mononuclear fagocítico en órganos como el bazo, hígado y médula. Se detalla la participación de señales moleculares como la externalización de fosfatidilserina y la pérdida de CD47 en la identificación de eritrocitos envejecidos, así como el papel de la hemoxygenasa-1 (HO-1) en la degradación del hemo y la liberación de biliverdina, monóxido de carbono y hierro ferroso. Además, se profundiza en la regulación del metabolismo del hierro a través de la hepcidina y su efecto sobre la ferroportina, modulando la disponibilidad férrica según las demandas fisiológicas. El documento contrasta la hemólisis fisiológica con la patológica, destacando las consecuencias clínicas de una disfunción en estos mecanismos, como la anemia de enfermedades crónicas o la sobrecarga férrica secundaria. Comprender estos procesos resulta crucial para el abordaje diagnóstico y terapéutico de diversas patologías hematológicas y metabólicas.

Palabras Clave: Hemólisis fisiológica; Eritropoyesis; Sistema mononuclear fagocítico; Metabolismo del hierro; Hepcidina.

Abstract

Physiological hemolysis is an essential process that allows the controlled elimination of senescent erythrocytes and the efficient recycling of their components, particularly iron. This work analyzes the erythrocyte life cycle, from erythropoiesis in the bone marrow to their degradation by macrophages of the phagocytic mononuclear system in organs such as the spleen, liver, and bone marrow. The role of molecular signals such as phosphatidylserine externalization and CD47 loss in the identification of aged erythrocytes is detailed, as well as the role of heme oxygenase-1 (HO-1) in heme degradation and the release of biliverdin, carbon monoxide, and ferrous iron. Furthermore, the regulation of iron metabolism through hepcidin and its effect on ferroportin, modulating ferric availability according to physiological demands, is explored in depth. The document contrasts physiological with pathological hemolysis, highlighting the clinical consequences of a dysfunction in these mechanisms, such as anemia of chronic disease or

secondary iron overload. Understanding these processes is crucial for the diagnostic and therapeutic approach to various hematological and metabolic pathologies.

Keywords: Physiological hemolysis; Erythropoiesis; Phagocytic mononuclear system; Iron metabolism; Hepcidin.

Resumo

A hemólise fisiológica é um processo essencial que permite a eliminação controlada dos eritrócitos senescentes e a reciclagem eficiente dos seus componentes, particularmente o ferro. Este trabalho analisa o ciclo de vida dos eritrócitos, desde a eritropoiese na medula óssea até à sua degradação pelos macrófagos do sistema mononuclear fagocítico em órgãos como o baço, o fígado e a medula óssea. É detalhado o papel de sinais moleculares como a externalização da fosfatidilserina e a perda de CD47 na identificação de eritrócitos envelhecidos, bem como o papel da heme oxigenase-1 (HO-1) na degradação do heme e na libertação de biliverdina, monóxido de carbono e ferro ferroso. Além disso, a regulação do metabolismo do ferro pela hepcidina e o seu efeito sobre a ferroportina, modulando a disponibilidade férrica de acordo com as exigências fisiológicas, são explorados em profundidade. O documento contrasta a hemólise fisiológica com a patológica, destacando as consequências clínicas de uma disfunção nestes mecanismos, como a anemia de doença crónica ou a sobrecarga secundária de ferro. A compreensão destes processos é crucial para a abordagem diagnóstica e terapêutica de diversas patologias hematológicas e metabólicas.

Palavras-chave: Hemólise fisiológica; Eritropoiese; Sistema mononuclear fagocítico; Metabolismo do ferro; Hepcidina.

Introducción

La duración estimada de vida de los eritrocitos, que es de aproximadamente 120 días, es un dato muy relevante en la fisiología de la sangre, y durante este tiempo, dichas células realizan labores críticas en el transporte de oxígeno y dióxido de carbono, así como en la regulación del equilibrio ácido-base, por lo que conocer su ciclo vital es importante para entender cómo el organismo es capaz de mantener la homeostasis y reciclar los elementos celulares de una manera tan eficiente(1). Los eritrocitos son formados en la médula como resultado de eritropoyesis, en donde las células madre se dividen en células madre hematopoyéticas en las que se diferencian en precursores eritroides y posteriormente en eritrocitos maduros, cuyo proceso dura aproximadamente una

semana y es influido por la eritropoyetina (EPO), la cual es producida en su mayor parte en los riñones y de acuerdo con la oferta de oxígeno que hay en los tejidos(1).

Ya en circulación, los eritrocitos deben atravesar infinidad de estrechos capilares, donde su forma biconcava, así como la flexibilidad de su membrana, permiten que se deformen y facilitan el paso de estos a los vasos de pequeño calado, y mientras sean funcionales, esas células acumulan oxidación y estrés mecánico, lo que posteriormente les merma su deformabilidad y funcionalidad(2).

Los eritrocitos al envejecer sufren diversos cambios en su membrana, como la neoantigenización y la exposición de fosfatidilserina, tales cambios son percibidos por los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico, a los cuales de manera predominante se encuentran en el bazo y el hígado, dando lugar a la fagocitosis y posterior degradación llamada eritrofagocitosis(2).

La producción y destrucción de eritrocitos deben mantenerse en equilibrio para la homeostasis hematológica y para asegurar la adecuada distribución de oxígeno a los tejidos, ya que este equilibrio fluido permite que la cantidad de glóbulos rojos en circulación se mantenga en niveles estables y prevenir así la anemia o la policitemia(3).

La producción de eritrocitos, conocida como eritropoyesis, ocurre en la médula ósea y está regulada principalmente por la hormona EPO, secretada por los riñones en respuesta a niveles bajos de oxígeno en los tejidos. Este mecanismo de retroalimentación negativa permite ajustar la producción de glóbulos rojos según las necesidades del organismo(4).

Simultáneamente, la destrucción de eritrocitos envejecidos o dañados se lleva a cabo principalmente en el bazo, el hígado y la médula ósea por macrófagos del sistema mononuclear fagocítico, lo que se denomina eritrofagocitosis y permite la recuperación y reutilización de componentes esenciales como el hierro y los aminoácidos(4).

Factores como deficiencias nutricionales (hierro, vitamina B12, ácido fólico), enfermedades crónicas y trastornos hormonales pueden afectar la eritropoyesis y, por ende, el equilibrio entre producción y destrucción de eritrocitos. La regulación precisa de este equilibrio es, por tanto, crucial para la salud y el funcionamiento óptimo del organismo(5).

El reciclaje de componentes eritrocitarios, en particular del hierro, es un proceso esencial para mantener la homeostasis del hierro en el organismo, y dado que aproximadamente el 90% del hierro necesario para la eritropoyesis proviene de la degradación de eritrocitos envejecidos, la eficiencia de este sistema es crucial para evitar tanto la deficiencia como la sobrecarga de hierro(6).

Cuando los eritrocitos alcanzan el final de su vida útil, son reconocidos y fagocitados por macrófagos especializados, principalmente en el bazo y el hígado, y durante este proceso, la hemoglobina se descompone, liberando hemo, que es posteriormente degradado por la enzima hemo oxigenasa-1 (HO-1) en biliverdina, monóxido de carbono y hierro libre, el cual puede ser almacenado en forma de ferritina o exportado al plasma mediante la ferroportina, para su reutilización en la síntesis de nuevos eritrocitos(7).

La regulación de este reciclaje es fundamental. La hepcidina, una hormona producida por el hígado, controla la actividad de la ferroportina, modulando así la liberación de hierro al plasma. En condiciones de inflamación o sobrecarga de hierro, los niveles de hepcidina aumentan, reduciendo la exportación de hierro y su disponibilidad para la eritropoyesis(8).

Alteraciones en este delicado equilibrio pueden tener consecuencias clínicas significativas, como por ejemplo, en el envejecimiento, se ha observado una disminución en la capacidad de los macrófagos para reciclar hierro, lo que contribuye a la anemia común en personas mayores, asimismo, en enfermedades como la hemocromatosis, la regulación defectuosa de la hepcidina conduce a una absorción y acumulación excesiva de hierro, causando daño a diversos órganos(8).

Para hacer un diagnóstico y tratamiento adecuado de hemólisis, es fundamental distinguir si esta es fisiológica o patológica, ya que la primera es un componente metabólico normal asociado al eritrocito, mientras que la segunda señala una anomalía que suele necesitar un tratamiento médico, por lo que comprender a fondo estos procesos permite a los profesionales diseñar planes óptimos que enferman la salud y soberanía de los eritrocitos(9,10).

La meta del presente trabajo es estudiar los procesos que ocurren a nivel fisiológico sobre la hemólisis y su importancia dentro del sistema de los eritrocitos, especialmente en lo referente a la recuperación del hierro, para así, realizar un análisis completo del ciclo de vida de los glóbulos rojos, la relación entre su producción y destrucción, y el rendimiento del sistema mononuclear fagocítico en la preservación de las estructuras fundamentales que son sometidas a destrucción celular.

Metodología

Este trabajo se fundamentó en una revisión bibliográfica complementada con elementos de la revisión integrativa, lo que permitió abordar de manera amplia y profunda la hemólisis fisiológica desde distintas perspectivas teóricas, lo cual fue adecuado para sintetizar el conocimiento disponible sobre los mecanismos de destrucción eritrocitaria y el reciclaje de componentes

celulares, especialmente el hierro, integrando hallazgos tanto en humanos como en modelos animales, cuya búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos científicas reconocidas utilizando descriptores MeSH y palabras clave como “hemolysis”, “erythrocyte turnover”, “iron recycling”, “macrophages” y “heme metabolism”.

Se incluyeron artículos publicados entre 2005 y 2025 que trataran directamente procesos fisiológicos relacionados con la hemólisis, el metabolismo del hierro, el sistema mononuclear fagocítico y la eritropoyesis, dando preferencia a revisiones sistemáticas, estudios experimentales y artículos originales con evidencia relevante, donde se excluyeron estudios centrados únicamente en hemólisis patológica, salvo aquellos que ofrecieran comparaciones con mecanismos fisiológicos, delimitando así el análisis a procesos normales del organismo, siendo una selección que garantizó un enfoque riguroso y coherente sobre la destrucción eritrocitaria y el aprovechamiento eficiente de sus componentes.

DESARROLLO

5.1. Ciclo de vida de los eritrocitos

Producción en médula ósea

La producción de eritrocitos, conocida como eritropoyesis, es un proceso fundamental que ocurre en la médula ósea roja y es responsable de mantener niveles adecuados de glóbulos rojos en la circulación sanguínea, el cual comienza con células madre hematopoyéticas pluripotenciales, que se diferencian en progenitores mieloides comunes que dan lugar a unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E), las cuales se desarrollan en proeritroblastos, marcando el inicio de la serie eritroide, y a medida que las células maduran, atraviesan varias etapas como eritroblasto basófilo, eritroblasto policromatófilo y eritroblasto ortocromático, experimentando una reducción progresiva en el tamaño del núcleo y un aumento en la concentración de hemoglobina, para que finalmente el núcleo sea expulsado, dando lugar a reticulocitos que, tras completar su maduración en la médula ósea, ingresan al torrente sanguíneo como eritrocitos maduros(11).

La eritropoyesis está regulada principalmente por la EPO, una hormona producida por los riñones en respuesta a niveles bajos de oxígeno en los tejidos. La EPO estimula la proliferación y diferenciación de las células progenitoras eritroides en la médula ósea. Además, la eritropoyesis requiere de nutrientes esenciales como hierro, vitamina B12 y ácido fólico, que son necesarios para la síntesis de hemoglobina y la maduración celular(4).

Maduración y senescencia

La maduración de los eritrocitos es un proceso complejo que culmina en la formación de células especializadas para el transporte de oxígeno, donde durante la eritropoyesis, las células progenitoras experimentan una serie de cambios morfológicos y bioquímicos que incluyen la reducción del tamaño celular, la condensación y eventual expulsión del núcleo, y la acumulación de hemoglobina en el citoplasma, lo que también implica la pérdida de orgánulos como mitocondrias y ribosomas, confirmando al eritrocito su característica forma bicóncava y su capacidad para deformarse al pasar por capilares estrechos, esto ocurre en el torrente sanguíneo y dura aproximadamente uno o dos días(11,12).

Una vez maduros, los eritrocitos circulan en la sangre durante un promedio de 120 días y a medida que envejecen, sufren cambios estructurales y funcionales que marcan su senescencia, los cuales incluyen la pérdida de elasticidad de la membrana, la acumulación de productos de oxidación y la externalización de fosfatidilserina en la superficie celular, siendo signos reconocidos por macrófagos del sistema mononuclear fagocítico, principalmente en el bazo y el hígado, que fagocitan y eliminan los eritrocitos senescentes (ver anexo 1) (1,11).

Mecanismos fisiológicos de hemólisis

Señales de envejecimiento eritrocitario

A medida que los eritrocitos envejecen, experimentan una serie de cambios estructurales y bioquímicos que marcan su senescencia y los preparan para su eliminación por el sistema mononuclear fagocítico, donde uno de los indicadores más significativos es la externalización de la fosfatidilserina (PS), un fosfolípido que normalmente se encuentra en la cara interna de la membrana plasmática, ya que en los eritrocitos envejecidos, la PS se transloca hacia la superficie externa de la membrana, actuando como una señal para que los macrófagos reconozcan y fagociten estas células senescentes(13).

Además de la externalización de la PS, los eritrocitos envejecidos presentan una pérdida de elasticidad y deformabilidad de la membrana, lo cual se debe a modificaciones en las proteínas del citoesqueleto y a la acumulación de productos de oxidación, lo que compromete la capacidad de los eritrocitos para atravesar los capilares estrechos y los sinusoides esplénicos, dando como resultado su retención y eliminación en el bazo(14).

Otro marcador de senescencia eritrocitaria es la disminución de la expresión de CD47, una proteína de membrana que actúa como una señal de "no me comas" para los macrófagos. La reducción de

CD47 en los eritrocitos envejecidos facilita su reconocimiento y eliminación por parte del sistema inmunitario(15).

Reconocimiento por macrófagos del sistema mononuclear fagocítico

El reconocimiento de eritrocitos envejecidos por los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico (SMF) es un proceso crucial para mantener la homeostasis hematológica, el cual está compuesto por monocitos circulantes y macrófagos tisulares, y se encarga de eliminar células senescentes y restos celulares, asegurando así la renovación celular y el equilibrio del organismo(16).

Un factor importante en el reconocimiento de eritrocitos envejecidos es la disminución de la expresión de CD47, una proteína de membrana que actúa como señal de "no me comas" al interactuar con el receptor SIRP α en los macrófagos, ya que la reducción de CD47 en los eritrocitos senescentes elimina esta señal inhibitoria, permitiendo que los macrófagos los fagociten sin activar una respuesta inflamatoria(16).

Una vez reconocidos, los eritrocitos envejecidos son fagocitados por los macrófagos en órganos como el bazo, el hígado y la médula ósea, lo cual es conocido como eritrofagocitosis y permite la degradación controlada de los eritrocitos y el reciclaje eficiente de sus componentes, especialmente el hierro, que es reutilizado en la síntesis de nuevos glóbulos rojos(16).

Fagocitosis eritrocitaria

Una vez reconocido el eritrocito senescente, el macrófago extiende sus pseudópodos alrededor de la célula, englobándola y formando una vesícula intracelular denominada fagosoma, para posteriormente fusionar el fagosoma con lisosomas, organelos que contienen enzimas hidrolíticas, dando lugar al fagolisosoma, donde los componentes del eritrocito son degradados en un ambiente ácido, permitiendo la liberación y posterior reciclaje de elementos esenciales como el hierro(17).

El hierro liberado durante la degradación de la hemoglobina es almacenado temporalmente en forma de ferritina o exportado al plasma mediante la proteína ferroportina, para ser reutilizado en la síntesis de nuevos eritrocitos. Este reciclaje eficiente del hierro es crucial, ya que el organismo reutiliza aproximadamente el 90% del hierro necesario para la eritropoyesis a partir de la degradación de eritrocitos envejecidos(17).

Reciclaje de componentes eritrocitarios

Hemo - biliverdina - bilirrubina

La degradación del grupo hemo es un proceso esencial en el metabolismo de los eritrocitos, que permite la eliminación de componentes potencialmente tóxicos y el reciclaje de elementos útiles como el hierro. Este proceso ocurre principalmente en los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico, localizados en el bazo, hígado y médula ósea(18).

Cuando los eritrocitos envejecidos son fagocitados, la hemoglobina se descompone en globina y hemo. La globina se hidroliza en aminoácidos reutilizables, mientras que el grupo hemo, una estructura tetrapirrólica con un átomo de hierro central, es degradado por la enzima hemo oxigenasa (HO). Esta enzima cataliza la apertura del anillo del hemo, produciendo biliverdina, hierro ferroso (Fe^{2+}) y monóxido de carbono (CO). La biliverdina es un pigmento verde que, posteriormente, es reducido a bilirrubina, un pigmento amarillo, por la acción de la enzima biliverdina reductasa, utilizando NADPH como cofactor(18).

La bilirrubina producida, conocida como bilirrubina no conjugada o indirecta, es lipofílica y, por tanto, insoluble en agua. Para su transporte en el plasma hacia el hígado, se une de manera reversible a la albúmina. En el hígado, la bilirrubina es captada por los hepatocitos y conjugada con ácido glucurónico mediante la enzima UDP-glucuroniltransferasa, formando bilirrubina conjugada o directa, que es hidrosoluble y puede ser excretada en la bilis(18).

Liberación de hierro y transporte por transferrina

Durante la degradación de los eritrocitos senescentes por los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico, el hierro contenido en el grupo hemo de la hemoglobina es liberado y reutilizado eficientemente por el organismo. Este proceso es fundamental para mantener la homeostasis del hierro y asegurar un suministro adecuado para la eritropoyesis(15).

Una vez liberado, el hierro puede seguir dos destinos principales: almacenarse intracelularmente en forma de ferritina o ser exportado al plasma mediante la proteína ferroportina. La ferroportina es la única proteína conocida que transporta hierro desde el interior de las células hacia el plasma. Una vez en el plasma, el hierro se une a la transferrina, una glicoproteína sintetizada en el hígado que transporta el hierro a los tejidos que lo requieren, como la médula ósea para la síntesis de hemoglobina en los eritroblastos(17).

La transferrina posee dos sitios de alta afinidad para el hierro férrico (Fe^{3+}) y circula en el plasma en diferentes formas: apotransferrina (sin hierro), monoférrica (con un átomo de hierro) y diférrica

(con dos átomos de hierro). En condiciones fisiológicas, aproximadamente una tercera parte de la capacidad de unión al hierro de la transferrina está ocupada(17).

Las células que requieren hierro expresan receptores específicos para la transferrina (TfR1) en su superficie. El complejo transferrina-hierro se une a estos receptores y es internalizado por endocitosis. Dentro de los endosomas, el hierro es liberado de la transferrina y transportado al citosol mediante el transportador de metales divalentes 1 (DMT1), mientras que la apotransferrina y el receptor son reciclados de vuelta a la superficie celular(17).

Rol de la hemooxigenasa-1 (HO-1)

La hemooxigenasa-1 (HO-1) es una enzima clave en el catabolismo del grupo hemo, desempeñando un papel esencial en el reciclaje de componentes eritrocitarios y en la protección celular frente al estrés oxidativo. Esta enzima cataliza la degradación del hemo en tres productos principales: biliverdina, monóxido de carbono (CO) y hierro ferroso (Fe^{2+}). La biliverdina es posteriormente reducida a bilirrubina por la acción de la biliverdina reductasa, mientras que el CO actúa como una molécula señalizadora con propiedades antiinflamatorias y vasodilatadoras. El hierro liberado es reutilizado en la síntesis de nuevos eritrocitos o almacenado en forma de ferritina para prevenir la toxicidad asociada al hierro libre(18).

La expresión de HO-1 es inducible y responde a diversos estímulos, incluyendo el estrés oxidativo, la hipoxia y la presencia de metales pesados. Su regulación está mediada por factores de transcripción como Nrf2, que, al activarse, promueve la transcripción del gen HMOX1, incrementando así la producción de la enzima. Esta respuesta adaptativa permite a las células enfrentar condiciones adversas, minimizando el daño oxidativo y manteniendo la homeostasis intracelular(18).

En el contexto del reciclaje de eritrocitos, HO-1 se expresa predominantemente en los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico, especialmente en el bazo, hígado y médula ósea. Estos macrófagos fagocitan los eritrocitos senescentes, liberando el hemo que es posteriormente degradado por HO-1. Este proceso no solo facilita la eliminación de células envejecidas, sino que también asegura la recuperación eficiente de hierro y la producción de moléculas con funciones antioxidantes y antiinflamatorias(18).

5.4. Regulación del metabolismo del hierro

Hepcidina y su control sobre ferroportina

La hepcidina es una hormona peptídica sintetizada principalmente por los hepatocitos y desempeña un papel central en la regulación sistémica del metabolismo del hierro y su función principal es controlar la cantidad de hierro que entra en la circulación, modulando tanto la absorción intestinal como la liberación desde los depósitos celulares mismo que se ejerce a través de su interacción con la ferroportina, la única proteína exportadora de hierro conocida en las células humanas(19).

La ferroportina se localiza en la membrana basolateral de los enterocitos del intestino delgado, en los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico y en los hepatocitos, tiene como función exportar hierro desde el interior celular hacia el plasma, donde se une a la transferrina para su transporte a tejidos que lo requieren, como la médula ósea para la eritropoyesis, aquí cuando los niveles de hierro en el organismo son elevados o en presencia de inflamación, la producción de hepcidina aumenta y se une a la ferroportina, induciendo su internalización y posterior degradación lisosomal, lo que reduce la exportación de hierro al plasma y, por ende, disminuye su disponibilidad sistémica (Ver anexo 2) (20).

Este mecanismo de regulación es esencial para mantener la homeostasis del hierro y prevenir tanto la deficiencia como la sobrecarga de este metal, y que en condiciones de deficiencia de hierro o aumento de la demanda, como durante la eritropoyesis intensificada, la síntesis de hepcidina se suprime, permitiendo una mayor liberación de hierro desde los depósitos celulares y una absorción intestinal incrementada, pero por otro lado, en situaciones de inflamación crónica, la producción de hepcidina se ve estimulada por citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6, lo que puede conducir a una disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis y contribuir al desarrollo de anemia de enfermedades crónicas(20).

Balance entre almacenamiento (ferritina) y reutilización

El equilibrio entre el almacenamiento y la reutilización del hierro es fundamental para mantener la homeostasis férrica en el organismo, donde la ferritina, una proteína intracelular, desempeña un papel crucial en este proceso al actuar como el principal reservorio de hierro, la cual está compuesta por 24 subunidades que forman una estructura esférica capaz de almacenar hasta 4500 átomos de hierro en su núcleo, lo cual le da capacidad que permite que el hierro esté disponible para los procesos celulares cuando se necesita y, al mismo tiempo, mantiene el metal en una forma no tóxica, evitando la generación de radicales libres que podrían dañar las células(21).

El hierro almacenado en la ferritina puede ser liberado según las necesidades del organismo. Cuando hay una demanda aumentada, como en la eritropoyesis activa, el hierro es movilizado desde la ferritina y transportado por la transferrina hacia los tejidos que lo requieren, especialmente la médula ósea para la producción de nuevos eritrocitos. Este sistema de reciclaje es altamente eficiente, ya que aproximadamente el 90 al 95% del hierro necesario diariamente proviene de la degradación de eritrocitos senescentes y su posterior reutilización(4,21).

La regulación de este equilibrio también está influenciada por la hepcidina, una hormona hepática que modula la actividad de la ferroportina, la única proteína conocida que exporta hierro desde las células al plasma. En condiciones de exceso de hierro o inflamación, la hepcidina se eleva, promoviendo la degradación de la ferroportina y reduciendo la liberación de hierro al plasma. Esto favorece el almacenamiento de hierro en forma de ferritina. Por el contrario, cuando hay una deficiencia de hierro o una necesidad aumentada, la hepcidina disminuye, permitiendo una mayor liberación de hierro desde los depósitos hacia la circulación(21).

5.5. Comparación con hemólisis patológica

Hemólisis intravascular vs extravascular

La hemólisis patológica puede clasificarse en dos tipos principales según el sitio donde ocurre la destrucción de los eritrocitos: intravascular y extravascular. Ambos mecanismos tienen implicaciones clínicas y diagnósticas distintas, y su comprensión es esencial para el manejo adecuado de las anemias hemolíticas(22).

La hemólisis intravascular se produce dentro de los vasos sanguíneos, donde los eritrocitos se destruyen directamente en la circulación, misma que puede ser causado por factores como traumatismos mecánicos (por ejemplo, prótesis valvulares defectuosas), toxinas, infecciones (como la malaria), o activación del sistema del complemento en enfermedades inmunológicas, donde la destrucción de los glóbulos rojos libera hemoglobina libre al plasma, lo que puede llevar a hemoglobinemia y hemoglobinuria si la capacidad de unión de la haptoglobina se ve superada, y además, la presencia de hemosiderina en la orina es un hallazgo característico de la hemólisis intravascular crónica, adicional a la existencia de niveles disminuidos o ausentes de haptoglobina en sangre debido a su consumo en la unión con la hemoglobina libre(22).

Por otro lado, la hemólisis extravascular ocurre principalmente en los órganos del sistema reticuloendotelial, como el bazo, el hígado y la médula ósea. En este proceso, los macrófagos reconocen y fagocitan eritrocitos envejecidos o anómalos, como aquellos recubiertos por

anticuerpos o con defectos estructurales. La degradación de los eritrocitos en estos órganos libera hemoglobina, que es metabolizada a bilirrubina no conjugada, la cual se transporta al hígado para su conjugación y excreción. Clínicamente, la hemólisis extravascular se asocia con ictericia y esplenomegalia, pero rara vez con hemoglobinuria, ya que la hemoglobina liberada no entra directamente en la circulación(22).

Alteración del reciclaje y carga férrica en patologías

En enfermedades como las anemias hemolíticas hereditarias, incluyendo la esferocitosis hereditaria y la talasemia mayor, la destrucción acelerada de eritrocitos incrementa la liberación de hierro. Este exceso de hierro puede superar la capacidad de almacenamiento de la ferritina y la regulación por la hepcidina, resultando en una acumulación de hierro en órganos vitales como el hígado, corazón y páncreas. Este fenómeno se conoce como sobrecarga de hierro secundaria y puede conducir a complicaciones como cirrosis hepática, miocardiopatía y diabetes mellitus(23).

Además, en pacientes que requieren transfusiones sanguíneas frecuentes, como aquellos con talasemia mayor o anemia falciforme, cada unidad de sangre administrada aporta aproximadamente 250 mg de hierro. Dado que el organismo no posee un mecanismo eficiente para excretar el exceso de hierro, este se acumula progresivamente, exacerbando la sobrecarga férrica y aumentando el riesgo de daño orgánico(23).

DISCUSIÓN

A lo largo del presente trabajo se ha evidenciado que los mecanismos fisiológicos que regulan la hemólisis y el reciclaje de los eritrocitos forman un sistema altamente especializado y finamente equilibrado, cuya eficacia es indispensable para la homeostasis sistémica, donde la eritropoyesis, la senescencia eritrocitaria, la fagocitosis por parte de los macrófagos y el reciclaje de hierro no son procesos aislados, sino que responden a un circuito biológico interconectado que actúa con precisión temporal y funcional, siendo uno de los aspectos más notables la capacidad del organismo para identificar selectivamente los eritrocitos envejecidos mediante señales bioquímicas específicas, como la externalización de fosfatidilserina o la pérdida de CD47, lo que permite su eliminación sin comprometer células funcionales, y aunque este proceso se considera altamente eficiente, no está exento de limitaciones fisiológicas, especialmente bajo condiciones de estrés oxidativo, inflamación crónica o alteraciones metabólicas(1,2).

El sistema mononuclear fagocítico desempeña un papel protagónico, ya que no solo degrada los eritrocitos, sino que además transforma sus componentes en productos reaprovechables, evitando

pérdidas energéticas y materiales., donde la actividad de la hemooxigenasa-1 (HO-1) destaca no solo por facilitar la catabolización del hemo, sino también por proveer protección antioxidante y contribuir al balance del hierro, asimismo, la regulación hormonal mediante la hepcidina es clave para que la reutilización del hierro ocurra sin causar sobrecarga férrica ni deficiencia, siendo mecanismos que al trabajar en conjunto revelan la sofisticación del cuerpo humano para gestionar recursos celulares, aunque también dejan ver su vulnerabilidad ante disfunciones puntuales o prolongadas(18,19).

Mantener un reciclaje eficiente del hierro derivado de la degradación eritrocitaria es fundamental para evitar tanto su acumulación tóxica como su deficiencia funcional, ya que el hierro es un micronutriente esencial pero potencialmente peligroso: en su forma libre, puede catalizar la formación de radicales libres mediante reacciones de tipo Fenton, promoviendo daño oxidativo en membranas, proteínas y ADN, por ello, el organismo ha desarrollado mecanismos estrictos para almacenar y transportar el hierro de forma segura, entre ellos la unión a proteínas como la transferrina y la ferritina, ya que si este delicado equilibrio se rompe y el reciclaje falla, las consecuencias clínicas pueden ser severas(16,17).

Por un lado, una deficiencia en el reciclaje puede conducir a anemia por falta de hierro disponible, incluso cuando los depósitos corporales sean suficientes, esta situación se observa, por ejemplo, en contextos de inflamación crónica donde el aumento de hepcidina impide la liberación de hierro desde los macrófagos; y por otro lado, cuando el hierro liberado tras la eritrofagocitosis no se gestiona adecuadamente, puede acumularse en órganos vitales, produciendo toxicidad tisular y afectando su funcionalidad, teniendo una sobrecarga que puede pasar desapercibida en etapas tempranas, pero con el tiempo genera complicaciones progresivas y, en ocasiones, irreversibles(16,18).

Un reciclaje controlado y eficiente, por tanto, no solo garantiza la disponibilidad de hierro para la síntesis de nuevos eritrocitos, sino que también previene el daño sistémico que podría derivarse de su mal manejo, siendo una de las piedras angulares de la salud hematológica y metabólica del ser humano(20,21).

Las implicancias clínicas derivadas de la disfunción en los mecanismos fisiológicos de hemólisis y reciclaje del hierro son diversas y abarcan un amplio espectro de patologías hematológicas y sistémicas, donde uno de los ejemplos más ilustrativos es el de las anemias hemolíticas, en las cuales la destrucción acelerada de eritrocitos supera la capacidad de la médula ósea para reponerlos,

ya que en estos casos, aunque el reciclaje de hierro se incrementa, su utilización puede verse limitada por mecanismos reguladores como el aumento de la hepcidina inducido por inflamación, lo que agrava el cuadro anémico a pesar de contar con reservas férricas adecuadas, lo que es típico en la anemia de enfermedades crónicas, donde la disponibilidad de hierro funcional se ve restringida por factores inmunometabólicos(16,17).

Además, defectos en los mecanismos de reconocimiento y eliminación de eritrocitos senescentes pueden favorecer la persistencia de células disfuncionales en la circulación, lo que altera la calidad del transporte de oxígeno y contribuye a estados de hipoxia tisular, lo cual subraya la necesidad de comprender y preservar el funcionamiento adecuado del sistema de hemólisis fisiológica y reciclaje eritrocitario para garantizar una salud sistémica equilibrada(17,18).

A pesar de los avances significativos en la comprensión de los mecanismos que rigen la hemólisis fisiológica y el reciclaje del hierro, aún persisten vacíos importantes en el conocimiento que limitan una visión integral del proceso, y uno de los aspectos menos comprendidos es la señalización molecular exacta que marca el inicio de la senescencia eritrocitaria, ya que aunque se han identificado señales como la externalización de fosfatidilserina, la pérdida de CD47 y la oxidación de proteínas de membrana, el conjunto completo de eventos intracelulares que determinan el momento preciso de la eliminación aún no ha sido totalmente caracterizado, lo que impide desarrollar biomarcadores específicos y terapias dirigidas que puedan modular el proceso en contextos patológicos(22,23).

Del mismo modo, la regulación fina de la actividad de la hemoxygenasa-1 (HO-1) en diferentes tejidos y su papel dual como protector antioxidante y como posible generador de sobrecarga férrica en ciertas condiciones sigue siendo un campo de investigación activo. Comprender cómo se modula su expresión en distintos estados fisiológicos o patológicos podría tener implicaciones terapéuticas importantes, especialmente en enfermedades neurodegenerativas o cardiovasculares donde el metabolismo del hierro juega un papel relevante (16,17).

También es limitada la comprensión sobre cómo factores sistémicos, como el envejecimiento o la microbiota intestinal, interfieren en el reciclaje del hierro y en la expresión de reguladores clave como la hepcidina. Estos vacíos muestran la necesidad de investigaciones multidisciplinarias que integren la biología molecular, la clínica y la bioinformática para cerrar las brechas existentes y avanzar hacia una medicina más predictiva y personalizada en el manejo de trastornos relacionados con el metabolismo eritrocitario.

Conclusiones

La hemólisis fisiológica representa un mecanismo altamente regulado y esencial para el mantenimiento del equilibrio del hierro en el organismo, y a diferencia de la hemólisis patológica, este proceso ocurre de manera controlada al final del ciclo de vida normal de los eritrocitos, aproximadamente a los 120 días, en la que su función no se limita únicamente a eliminar células envejecidas, sino que permite conservar y reaprovechar recursos fundamentales, especialmente el hierro, evitando su pérdida innecesaria y manteniendo la eficacia del sistema hematológico, permitiendo cubrir la mayor parte de la demanda diaria de hierro requerida para la eritropoyesis, sin depender en exceso de la absorción intestinal, lo que resulta particularmente importante, dado que el hierro es un elemento de difícil excreción y su exceso o deficiencia puede derivar en complicaciones clínicas graves.

El sistema mononuclear fagocítico desempeña un papel central en la hemólisis fisiológica, actuando como el principal responsable de la identificación, fagocitosis y degradación de los eritrocitos senescentes, este se encuentra compuesto por macrófagos distribuidos principalmente en el bazo, hígado y médula ósea, y no solo reconoce señales de envejecimiento en los glóbulos rojos, como la externalización de fosfatidilserina y la disminución de CD47, sino que también procesa sus componentes de manera eficiente, y a través de enzimas como la hemooxigenasa-1, los macrófagos transforman el hemo en biliverdina, bilirrubina, monóxido de carbono y hierro que es almacenado o liberado para su reutilización.

El hierro liberado durante la degradación de los eritrocitos envejecidos es reutilizado con notable eficiencia, permitiendo cerrar de forma funcional el ciclo eritrocitario, y una vez procesado por los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico, este hierro se une a proteínas de transporte como la transferrina y es dirigido principalmente hacia la médula ósea, donde será incorporado en la síntesis de hemoglobina para nuevos eritrocitos, siendo un mecanismo de reutilización que no solo minimiza la necesidad de absorber hierro de la dieta, sino que también previene la pérdida del metal, cuya recuperación es vital debido a su limitada excreción fisiológica.

El hierro liberado tras la fagocitosis de eritrocitos senescentes no se desperdicia, sino que es estratégicamente reutilizado, cerrando de forma eficiente el ciclo eritrocitario, ya que es exportado desde los macrófagos mediante la ferroportina y se une a la transferrina en el plasma, que lo transporta hacia los tejidos hematopoyéticos, especialmente la médula ósea, donde será incorporado en la síntesis de hemoglobina en los nuevos eritrocitos, siendo un proceso altamente

conservador que permite que el cuerpo recicle hasta el 95% del hierro requerido diariamente, minimizando la necesidad de absorción intestinal y garantiza la continuidad de la eritropoyesis, evitando tanto la deficiencia férrica como su acumulación tóxica.

Referencias

1. Campuzano. Utilidad clínica del extendido de sangre periférica: los eritrocitos [Internet]. Medicina & Laboratorio. 2008 [citado 22 de mayo de 2025]. Disponible en: https://med.libretexts.org/Bookshelves/Anatomy_and_Physiology/Anatomy_and_Physiology_%28Boundless%29/16%3A_Cardiovascular_System_-_Blood/16.2%3A_Red_Blood_Cells/16.2C%3A_RBC_Life_Cycle
2. Thiagarajan P, Parker CJ, Prchal JT. How Do Red Blood Cells Die? *Frontiers In Physiology* [Internet]. 2021;12. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.655393>
3. Lecumberri R, Rocha E. Sistema hematopoyético. Anemias. Leucemias [Internet]. Disponible en: <https://www.creosltda.com/creos2/images/PDF/2015anemialeucemia.pdf>
4. Gerber GF. Producción de eritrocitos [Internet]. Manual Merck Versión Para Profesionales. 2024 [citado 22 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/abordaje-del-paciente-con-anemia/producci%C3%B3n-de-eritrocitos>
5. Universidad de Cantabria. Tema 2. Glóbulos rojos, eritrocitos o hematíes [Internet]. 2017. Disponible en: <https://ocw.unican.es/mod/page/view.php?id=516>
6. Slusarczyk P, Mleczko-Sanecka K. The Multiple Facets of Iron Recycling. *Genes* [Internet]. 2021;12(9):1364. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes12091364>
7. Vogt ACS, Arsiwala T, Mohsen M, Vogel M, Manolova V, Bachmann MF. On Iron Metabolism and Its Regulation. *International Journal Of Molecular Sciences* [Internet]. 2021;22(9):4591. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22094591>
8. Slusarczyk P, Mandal PK, Zurawska G, Niklewicz M, Chouhan K, Mahadeva R, et al. Impaired iron recycling from erythrocytes is an early hallmark of aging. *eLife* [Internet]. 2023;12. Disponible en: <https://doi.org/10.7554/elife.79196>
9. López N. Indicaciones de terapia quelante de hierro. *Asociación Mexicana de Medicina Transfusional* [Internet]. 2009;40(4):S75-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/transfusional/mt-2009/mts091v.pdf>
10. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis [Internet]. *AAFP*. 2018 [citado 18 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0915/p354.html>

11. Grosso R, Salassa B, Tonelli A, Fader C. Eritropoyesis: Mecanismos moleculares que favorecen la maduración eritroide. Revista Facultad de Odontología UNCuyo [Internet]. 2017; Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/60964>
12. Romero JG. La senescencia del Eritrocito humano y su relación con el transporte de calcio y potasio. Acta Cient Venez [Internet]. 2005;56(4):126-30. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-537160>
13. Quintana M, Calderón J. Eriptosis, la apoptosis del eritrocito. Revista de Educación Bioquímica [Internet]. 2006;25(3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=40262>
14. Cabrera E. Estudio de proteínas de la membrana del glóbulo rojo en pacientes pediátricos con esferocitosis hereditaria de la Fundación Hospital de la Misericordia [Internet] [Tesis de grado]. Universidad Nacional de Colombia; 2007. Disponible en: <https://achop.org/wp-content/uploads/2018/10/PROTEINAS-DE-LA-MEMBRANA-DEL-GLOBULO-ROJO.pdf?>
15. Descripción de marcadores de senescencia eritrocitaria: revisión narrativa [Internet] [Tesis de grado]. Universidad El Bosque; 2020. Disponible en: <https://repositorio.unbosque.edu.co/server/api/core/bitstreams/faa018c2-7c1c-46bb-a9e4-fb8b44ea40e7/content>
16. Tepán J. Determinación de valores de referencia en hemograma y química sanguínea en caninos hembras en condiciones de altitud [Internet] [Tesis de grado]. Universidad Salesiana; 2017. Disponible en: <https://dspace.ups.edu.ec/handle/123456789/14476>
17. Mena J. Descripción de marcadores de senescencia eritrocitaria: revisión narrativa [Internet] [Tesis]. Universidad El Bosque; 2020. Disponible en: <https://repositorio.unbosque.edu.co/items/528d7fe1-7949-4155-8d64-c29dd81bca6f>
18. Orozco-Ibarra, Pedraza-Chaverrí. Hemo oxigenasa: aspectos básicos y su importancia en el sistema nervioso central. Archivos de Neurociencias [Internet]. 2010;15(1):47-55. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=26443>
19. Nucifora E. Hepcidina: la llave del metabolismo del hierro. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana [Internet]. 2017;51(3):375-8. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53553013012>

20. Páez M, Cioccia A. Papel de la hepcidina y la ferroportina en la regulación hormonal de la homeostasis del hierro. *Vitae: Academia Biomédica Digital* [Internet]. 2014;(59). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6463028>
21. García, Eandi, Feliú, Musso A. Conceptos actuales sobre fisiología y patología del hierro. *Hematología* [Internet]. 2010;14(2):48-57. Disponible en: <https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/vol14.n2.48-57.pdf>
22. Flegel WA. Pathogenesis and mechanisms of antibody-mediated hemolysis. *Transfusion* [Internet]. 14 de julio de 2015;55(S2). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/trf.13147>
23. Soler G, González M, Forrellat M. Diagnóstico diferencial de las anemias hemolíticas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [Internet]. 2020;36(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000400003