

Nacimiento, vida y muerte de los glóbulos rojos. El glóbulo rojo visto por un ingeniero

Production, life and death of red blood cells.
The red blood cell as seen by an engineer

Luis Berga Csasafont. Dr. Ingeniero de Caminos, Canales y Puertos
Catedrático de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos de Barcelona. UPC.
Presidente de la Comisión Internacional de Grandes Presas. ICOLD. lluis.berga@upc.edu

Resumen: La sangre es el medio interno que tiene como misión el transporte de oxígeno y de diversas sustancias metabólicas a las células de los órganos y sistemas del cuerpo humano. Igualmente sirve como fluido de comunicación, y ejerce las funciones de defensa frente a las intrusiones extrañas al organismo, así como desarrolla los mecanismos de inmunidad. Una de las células sanguíneas que desempeña un papel fundamental son los glóbulos rojos, hematíes o eritrocitos.

En este artículo se describe el nacimiento, vida y muerte de los glóbulos rojos. Los hematíes nacen en la médula ósea, que produce cientos de miles de millones de glóbulos rojos cada día. De allí pasan al torrente circulatorio, donde viven unos 120 días desarrollando su función de abastecimiento de oxígeno a las células, y recogida de CO₂ y otros productos de desecho del metabolismo celular. Para realizar esta función los hematíes tienen que sortear diversos obstáculos en la circulación, entre los que destacan los conductos estrechos de los capilares de la microcirculación, y el paso a través del filtro esplénico. Así, es fundamental que posean una adecuada deformabilidad, que viene dada, entre otros factores, por su forma única de discocito bicóncavo. Por ello los discocitos son un excelente ejemplo de la relación biológica entre forma y función.

Se analizan las funciones del bazo como órgano de control de la viabilidad eritrocitaria, y sus especiales características de filtro de los glóbulos rojos, mostrándose la tipología especial que presenta la circulación de la sangre en el bazo.

En resumen, se presenta una forma diferente de análisis de los glóbulos rojos, desde un punto de vista morfológico mediante microscopía electrónica, y con una visión más bioingenieril, destacándose la incidencia que tienen las propiedades mecánicas de los hematíes y fundamentalmente su deformabilidad en la viabilidad eritrocitaria, para así poder cumplir los objetivos básicos que tiene que desarrollar durante su corta vida en la circulación sanguínea.

Palabras Clave: Bioingeniería; Hemorreología; Glóbulos rojos; Deformabilidad eritrocitaria

Abstract: Blood is the internal fluid that delivers oxygen and various metabolic substances to the cells of organs and systems in the human body. Blood also serves as a communication fluid and provides defence against outside intrusions on our organism while developing immune mechanisms. One of the blood cells which takes on a fundamental role is that of the red blood cells, or erythrocytes.

This article describes the production, life and death of these red blood cells. The erythrocytes develop in the bone marrow which produces hundred of thousands of millions of red blood cells each day. Then they pass into the blood stream where they live for about 120 days, performing their function of supplying oxygen to the body tissues and collecting carbon dioxide and other waste products from the cellular metabolism. In order to perform this function the red cells have to overcome diverse obstacles in the circulation and particularly the narrow branches of the microcirculation capillaries and their passage through the spleen filter. It is then essential that they possess a suitable degree of deformability, this being given, among other factors, by their unique form as flexible biconcave disks. These disks subsequently serve as an excellent example of the biological relationship between shape and function.

The article examines the functions of the spleen as a control organ of erythrocyte movement and its special characteristics as a filter of the red blood cells, which then reveals the particular form of the blood circulation through the spleen.

By way of summary, the article presents a different form of analysis of red blood cells and one seen from a morphological focus by electronic microscopy and taken from a bioengineering standpoint. This standpoint underlines the importance of the mechanical properties of the red cells and essentially their deformability during erythrocyte movement in order to comply with the basic objectives they have to perform during their short life in the blood stream.

Keywords: Bioengineering; Hemorrheology; Red blood cells; Erythrocyte deformability

Se admiten comentarios a este artículo, que deberán ser remitidos a la Redacción de la ROP antes del 30 de abril de 2009.

Recibido: diciembre/2008. Aprobado: diciembre/2008

1. Introducción

La bioingeniería es la aplicación de los conocimientos científicos y técnicos de la ingeniería a la materia viva, y en particular al cuerpo humano. Entre sus ramas se encuentran la biorreología, que es la ciencia que estudia la deformación y el flujo de la materia viva, y la hemorreología, que trata del flujo de la sangre humana y sus alteraciones (1). La sangre es el fluido interno que sirve de transporte y conexión entre todos los órganos del cuerpo, y al fluir por las arterias y capilares riega todas las células para que puedan desarrollar y organizar la vida. Se la considera como un órgano, tejido o sistema pero con harta escasa frecuencia se piensa que la sangre es un fluido, es decir un líquido en movimiento continuo que circula constantemente por el árbol celular. Un fluido, cuyos componentes son sometidos a corrientes y turbulencias, por lo que deben ser capaces de sortear numerosos obstáculos, principalmente a través de los estrechos desfiladeros de la microcirculación. Para que puedan lograrlo, las células sanguíneas, en especial los glóbulos rojos, deben ser muy deformables, es decir, poseer adecuadas condiciones de elasticidad y viscosidad.

La ingeniería de Caminos, Canales y Puertos, da una buena formación tecnológica, y trata con especial interés los complejos temas dedicados al agua, el fluido más universal. Por ello, necesita conocer bien la mecánica de fluidos, en todos sus aspectos. Y entre sus aplicaciones se encuentran los fluidos biológicos, la sangre y su comportamiento reológico. En España la investigación básica en bioingeniería esta poco desarrollada, y en algunos campos es todavía muy incipiente. Yo quisiera con este artículo animar a los ingenieros a que penetren en este fascinante campo de la biorreología, y en particular al estudio del flujo sanguíneo.

2. La sangre: el medio interno

Los primeros estudios de la circulación sanguínea se remontan a la mitad del Siglo XIII, cuando el eminente médico egipcio Ibn al-Nafis descubrió y describió la circulación pulmonar, el flujo de la sangre a través de los pulmones. Sin tener conocimiento de los hallazgos de al-Nafis, el médico y teólogo

1. Introduction

Bioengineering is the application of scientific and technical principles of engineering to living matter and particularly the human body. The branches of this discipline include biorheology, the science that studies the deformation of flow of living matter, and hemorreology, the study of human blood flow and its alterations (1). Blood is the internal fluid that serves as transport and communication between all the body organs and, on flowing through the arteries and capillaries, supplies all the cells, allowing these to develop and organize life. It has been considered as an organ, a tissue or system, but is rarely considered as a fluid, that is to say a liquid in continuous movement that constantly circulates through the cellular tree. A fluid whose components are subject to currents and turbulence and one which must, subsequently, be capable of overcoming all manner of obstacles, particularly in the narrow passageways in the microcirculation system. In order to surpass these obstacles, the blood cells, and particularly the red blood cells, have to be very deformable and possess a suitable degree of elasticity and viscosity.

Civil engineering provides a good technological training and pays particular attention to complex aspects related to water, the most universal of all fluids. This then requires a thorough knowledge of fluid mechanics in all its aspects. These studies may then be applied to biological fluids, the blood and its rheological behaviour. Basic research in bioengineering is still somewhat underdeveloped in Spain and, in certain fields, only tentative steps have been made. With this article I would like to encourage engineers to look further into the fascinating field of biorheology and particularly the study of the blood flow.

2. Blood: the internal medium

The first studies into blood circulation date back to the mid-thirteenth century, when the eminent Egyptian doctor Ibn al-Nafis discovered and described pulmonary circulation, the flow of blood through the lungs. Unaware of the findings of al-Nafis, the Spanish doctor and theologian Miguel Servet suggested in 1553 that blood flowed from one side of the heart to the other through the pulmonary

español Miguel Servet Sugirió en 1553 que la sangre fluye desde un lado del corazón al otro a través de la circulación pulmonar y no entre las paredes de los ventrículos como propugnaba Galeno. Servet fue quemado en la hogera, no por este importante descubrimiento, sino por hereje al negar el misterio de la Santísima Trinidad.

Pero para comprender el esquema general de la circulación sanguínea hay que esperar al año 1628, cuando el medico ingles William Harvey publico su obra maestra "EXERCITATIO ANATOMICA DE MOTU CORDIS ET SANGUINIS IN ANIMALIBUS" (TRATADO ANATÓMICO SOBRE EL MOVIMIENTO DEL CORAZÓN Y LA SANGRE EN LOS ANIMALES), en el que estableció como se realiza el flujo sanguineo a través del cuerpo, bajo el impulso del corazón.

Se especula que fue Jan Swammerdam, un microscopista holandés el que realizo la primera observación de los glóbulos rojos, en el año 1658. Posteriormente en 1661, usando un microscopio rudimentario, el anatomista italiano Marcello Malpighi observo el sistema capilar de la circulación sanguínea, la red de vasos muy delgados que conecta las arterias y las venas. Pero fue en 1674 cuando Anton van Leeuwenhoek, un holandés fabricante de paños de lino convertido en un hábil microscopista, fabrico un microscopio mas potente, y dio una descripción mas precisa de los glóbulos rojos, con descripciones cuantitativas de su tamaño, unas 25.000 veces mas pequeños que un grano fino de arena.

La sangre es un fluido esencial para la vida. En numerosas ocasiones los ingenieros comparamos el agua con la sangre. También el agua es vida, y los ríos son semejantes a las arterias, transportando el agua sobre la tierra y proporcionando bienestar al hombre y a los ecosistemas.

La sangre es el medio interno que tiene como misión el transporte de oxígeno y de diversas sustancias metabólicas a las células de los órganos y sistemas del cuerpo humano, así como la recogida de los productos del metabolismo celular, entre los que destaca el anhídrido carbónico. Igualmente sirve como fluido de comunicación, y ejerce las funciones de defensa frente a las intrusiones extrañas al organismo, desarrollando diversos mecanismos de inmunidad. La sangre esta formada por el plasma sanguíneo, y los elementos formes o células sanguíneas: Los glóbulos rojos, hematíes o eritrocitos

circulation and not between the walls of the ventricles as propounded by Galeno. Servet was burned at the stake, not on account of this important discovery, but for the heresy of rejecting the mystery of the Holy Trinity.

However, the general arrangement of the blood circulation was not fully understood until 1628 when the English doctor William Harvey published his masterpiece "Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus" (An Anatomical Exercise Concerning the Motion of the Heart and Blood in Animals), in which he established how blood was pumped from the heart throughout the body.

The Dutch microscopist Jan Swammerdam has been attributed with the first observation of red blood cells in 1658. Three years later, in 1661, the Italian anatomist Marcello Malpighi employed a rudimentary microscope to observe the capillary system of the blood circulation, the network of very thin vessels connecting the arteries and the veins. However, it was in 1674 that Antonie van Leeuwenhoek, a Dutch linen draper turned skilful microscopist, manufactured a more powerful microscope and gave the first detailed description of red blood cells, with quantitative descriptions of their size, these being established as some 25,000 times smaller than a fine grain of sand.

Blood is an essential fluid for life and on numerous occasions engineers compare water to blood. Water is also life and rivers may be compared to the arteries carrying water over the earth and providing wellbeing to mankind and the ecosystems.

Blood is the internal fluid that delivers oxygen and various metabolic substances to the cells of organs and systems in the human body, while collecting products from the cellular metabolism, and particularly carbon dioxide. Blood also serves as a communication fluid and provides defence against foreign intrusions on our organism while developing immune mechanisms. Blood is formed by blood plasma and the blood form elements or cells: the red blood cells, haematids or erythrocytes; the white blood cells or leukocytes and the platelets or thrombocytes (Fig 1). Humans have some 4.5 to 5 litres of blood in their circulatory system and the normal concentrations of blood cells are: RED CELLS $4.5 - 5.9 \times 10^6 / \text{mm}^3$; LEUKOCYTES $4-10 \times 10^3 / \text{mm}^3$ and PLATELETS $2 - 4 \times 10^5 / \text{mm}^3$. In this article we shall primarily refer to red blood cells, these performing a fundamental role in the function of the blood as an internal medium.

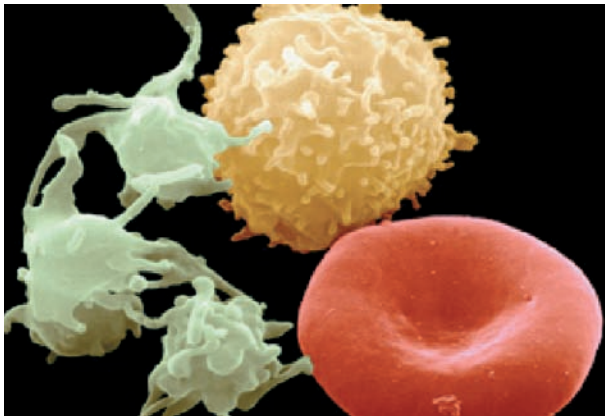


Fig. 1. Glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas de la sangre humana/Red and white blood cells and platelets of human blood.

tos, los glóbulos blancos o leucocitos y las plaquetas o trombocitos (Fig 1). El hombre tiene unos 4,5-5 litros de sangre en su sistema circulatorio, y las concentraciones normales de células sanguíneas son las siguientes: HEMATIES: $4,5-5,9 \cdot 10^6 /\text{mm}^3$, LEUCOCITOS: $4-10 \cdot 10^3 /\text{mm}^3$, y PLAQUETAS: $2-4 \cdot 10^5 /\text{mm}^3$. En este artículo nos vamos a referir principalmente a los glóbulos rojos que desempeñan un papel fundamental en la función de la sangre como medio interno.

El hombre es multimillonario en glóbulos rojos, con unos $22 \cdot 10^{12}$ hematias. En hematología se usan diferentes parámetros para cuantificar los glóbulos rojos en la sangre: Su número por mm^3 , el volumen del paquete celular de hematias o valor Hematúrico (H_t), el volumen corpuscular medio de los hematias (VCM), la concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH), la hemoglobina corpuscular media (HCM), etc. Todos ellos indicadores de la

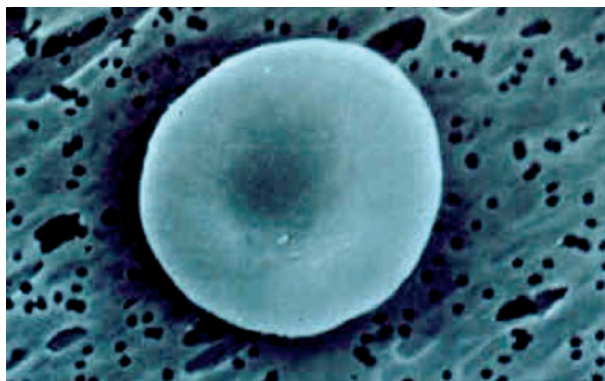


Fig. 2. Glóbulos rojos. Vista tridimensional (MeB, arriba), y corte transversal (Met, abajo)/Red blood cells. Three-dimensional view (SEM above) and cross-section (TEM below).

The human is a multi-millionaire in terms of red blood cells, having some 22×10^{12} erythrocytes. Different parameters are employed in haematology to quantify the red blood cells in the blood: their number per mm^3 ; the volume of the cellular bundle of haematids or the Hematocyte value (H_t); the mean corpuscular volume (MCV) of the red cells; the mean corpuscular concentration of haemoglobin (MCCH); the mean corpuscular haemoglobin (MCH), etc. All of these are indicators of the presence of cells in the blood and the quantity of haemoglobin they possess to perform their basic function of transporting oxygen.

Red blood cells have a unique and characteristic form among living cells (Fig. 2). These take the form of biconcave disks, known as DISCOCYTES, with a diameter of some $7.5 \mu\text{m}$, a maximum thickness of $2.0-2.5 \mu\text{m}$, a diameter/thickness ratio of ~ 3.4 , a volume (referred to as mean corpuscular volume) of $85-95 \mu\text{m}^3$ and a surface of some $140 \mu\text{m}^2$.

One may well ask the reason for the very distinctive shape of red blood cells and here it may be indicated that in biology, the shapes of plants, animals, organs, systems and cells tend to be directly related to function. Form and function are two inseparable elements and the cells have perfectly adapted shapes to perform their assigned function in the most efficient and optimum manner.

The diverse biological forms have been copied by mankind on numerous occasions for different technological developments. These forms should be considered as a constant reference in engineering and serve to underline the need to consider the form function binomial prior to conducting any design. However, there are not always such clear correlations in engineering and in order to comply with certain objectives and functions, the engineer normally has a much wider range of forms from which to choose from in accordance with many other prevailing conditions (technological, economical, social, aesthetic and, in some cases, political).

The discocyte form of red blood cells gives them a large surface area in relation to their volume. In this way they are capable of performing efficient interchanges with their exterior and, subsequently, release an optimum quantity of oxygen to the cells. The quantification of the cellular form is, in the case of the red blood cells, conducted by a shape factor established by the ratio between the erythrocyte surface and volume. Normal red blood cells have a

presencia de glóbulos en la sangre y de la cantidad de hemoglobina que poseen para desarrollar su función básica de transporte de oxígeno.

Los glóbulos rojos presentan una forma única y característica entre todas células vivas (Fig.2). Son un disco bicóncavo, que recibe el nombre de DISCOCITO, con un diámetro de unas 7,5 μm , un espesor máximo de unas 2,0-2,5 μm , una relación diámetro/espesor de $\sim 3,4$, un volumen (denominado volumen corpuscular medio) de 85-95 μm^3 , y una superficie de unos 140 μm^2 .

Cabe preguntarse el porque de esta forma discocitaria tan peculiar de los glóbulos rojos? Y es que en biología en la mayor parte de los casos la forma de las plantas, animales, órganos, sistemas y células esta directamente relacionada con la función. Forma y función son dos elementos inseparables, y las células presentan formas perfectamente adaptadas a poder desarrollar de la manera mas optima y eficiente la función que tienen que desempeñar.

Las diversas formas biológicas, que han sido copiadas en numerosas ocasiones por el hombre para diferentes desarrollos tecnológicos, deberían ser una referencia constante en la ingeniería, y constituir una indicación para que siempre antes de realizar los diseños fuera necesario plantearse el binomio forma-función. Sin embargo, en ingeniería no existen correlaciones tan claras, y para cumplir unos objetivos y unas funciones, el ingeniero normalmente tiene un abanico mucho más amplio de formas para elegir, en función de otros muchos condicionantes (tecnológicos, económicos, sociales y estéticos, y también en algunos casos políticos).

La forma discocitaria de los glóbulos rojos hace que estos tengan abundante superficie con relación a su volumen. Así, son capaces de realizar intercambios eficientes con su exterior, y por lo tanto liberar la cantidad optima de oxígeno a las células. La cuantificación de la forma celular se realiza en el caso de los glóbulos rojos mediante el factor de forma, que es la relación entre la superficie y el volumen eritrocitario. En el caso de los glóbulos rojos normales este factor de forma tiene un valor de 1,56, es decir es alto. Esto significa que los discocitos tienen un exceso de membrana con respecto a su volumen, lo que en sentido mecánico se interpreta como una capacidad de poder variar su for-

high shape factor of 1.56. This means that the discocytes have excess membrane with regards to volume which, in mechanical terms, allows them to change form without increasing surface and, subsequently, to undergo a large degree of deformation in the blood circulation. This highly deformable nature of the red blood cell allows it to change shape rapidly when subject to stress states. (2)

At the other end of the scale are the "spherocytes" which are spherical red blood cells that appear in an erythrocyte pathology associated with haemolytic anemia and known as hereditary spherocytosis. Spheres are forms that have the same surface area for a given volume and, in the case of the red blood cell spheres or spherocytes, the volume is 90 μm^3 and the surface some 97 μm^2 , thus giving a minimum shape factor of 1.08. In this case the spherical form, in addition to being less efficient with respect to function, means that it cannot change shape without increasing its surface. This then means that the red blood cell spherocyte is highly resistant to changes in form and is subsequently rigid and barely deformable.

The shape of red blood cells varies in different pathologies as may be best observed by Scanning Electronic Microscopy (SEM) (fig. 3). This electronic microscopy allows the observation of a three-dimensional image of the red blood cells and provides a better description of the erythrocyte morphology, allowing a reinterpretation of the forms provided by conventional optic morphology. The SEM then serves as a very useful tool to evaluate the different shapes of the red blood cells in numerous pathologies and serves to aid the diagnosis of erythrocyte pathologies.

3. Production of red blood cells

Red blood cells are produced in the bone marrow, this being the seed of the blood. There, a cell with erythroblast nucleus, proceeding from the mother cell of the erythropoietic series, goes through various stages of differentiation, maturation and proliferation before giving rise to the immediate predecessor of the red blood cell, the reticulocyte. In this process the factor of proliferation is 2^4 , which implies that each erythroblast produces 16 reticulocytes. This process takes about one week. The bone marrow machinery is

ma sin aumento de superficie, lo que les permite sufrir grandes deformaciones en la circulación sanguínea. De esta manera el glóbulo rojo tiene una gran deformabilidad con una capacidad de cambiar rápidamente de forma cuando se le somete a un estado tensional.(2)

En el otro extremo están los "Esferocitos" , que son glóbulos rojos esféricos que se presentan en una patología eritrocitaria que cursa con una anemia hemolítica denominada esferocitosis hereditaria. Las esferas son formas que tienen la mínima superficie para un volumen dado. En el caso de los glóbulos rojos esféricos, o esferocitos el volumen es de $90 \mu\text{m}^3$ y la superficie de unos $97 \mu\text{m}^2$, con lo que el factor de forma es mínimo con un valor de 1,08. Esta forma esférica en este caso, además de ser poco eficiente con respecto a la función, no puede experimentar cambios de forma sin aumento de su superficie, por lo que presenta gran resistencia a los cambios de forma, lo que hace que el glóbulo rojo esferocítico sea rígido y poco deformable.

En diversas patologías se presentan diversas formas anómalas de glóbulos rojos, que pueden observarse mejor mediante la Microscopía Electrónica de Barrido (MEB) (Fig.3). Esta microscopía Electrónica permite observar la imagen tridimensional de los glóbulos rojos, con lo que se obtiene una mejor descripción de las morfologías eritrocitarias y se pueden reinterpretar las formas de la morfología óptica convencional. Por ello el MEB es una herramienta muy útil para la evaluación de las diversas formas de los glóbulos rojos en numerosas patologías, y sirve de ayuda al diagnóstico de las patologías eritrocitarias. (3).

3. Nacimiento de los glóbulos rojos

Los glóbulos rojos tienen su origen en la médula ósea, que es la semilla de la sangre. Allí, un célula con núcleo denominada eritroblasto, que procede de la célula madre de la serie eritropoyética, pasa por diferentes estadios de diferenciación, maduración y proliferación, y da lugar al antecesor más próximo del glóbulo rojo que es el reticulocito. En este proceso el factor de proliferación es de 24, lo que significa que de cada eritroblasto se producen 16 reticulocitos. Este proceso tarda alre-

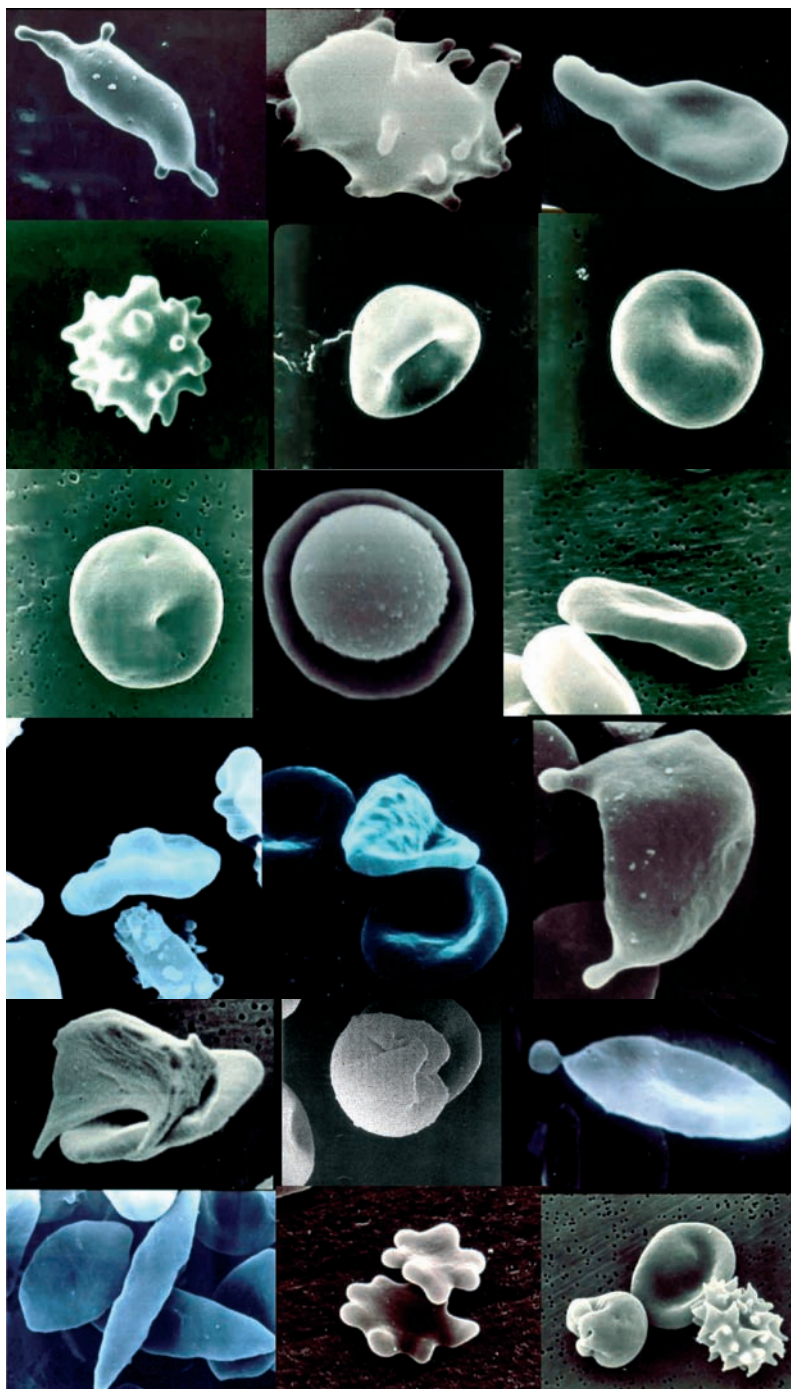


Fig. 3. Variedad de formas de los glóbulos rojos en diversas patologías eritrocitarias/Variety of shape of red blood cells under different erythrocytic pathologies.

very productive and produces some 200,000 million red blood cells each day.

The production of the haematids is extravascular, that is to say within the haematopoietic compartment of the bone marrow, outside the blood stream, (Fig. 4).

At the end of the maturation stage, the late erythroblast expels the nucleus by nuclear extrusion, which implies a high degree of cellular stress with

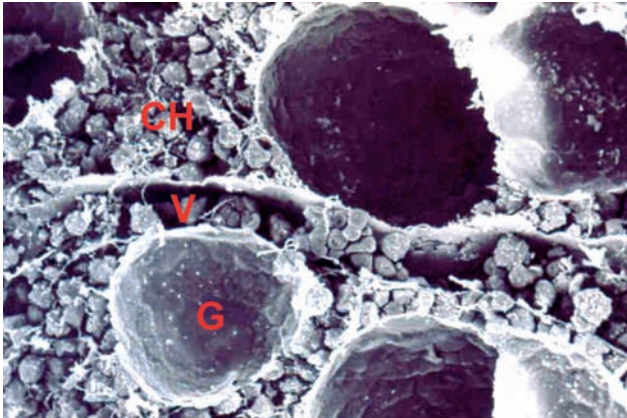


Fig 4. Producción de los glóbulos rojos en la médula ósea en el compartimento hematopoyético (CH). Compartimento vascular de los vasos sanguíneos de la médula (V). Células grasas medulares (G)/Production of red blood cells in the haematopoietic compartment (HC) of the bone marrow. Vascular compartment (V) of the blood vessels of the bone marrow. Medullary fat cells (F).

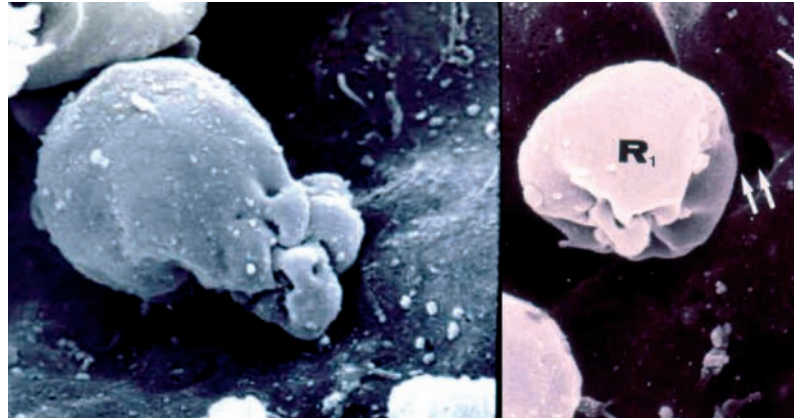


Fig. 5. Extrusión nuclear. Reticulocitos R1 (sin núcleo), precursores inmediatos de los glóbulos rojos/Nuclear extrusion. Reticulocytes R1 (without nucleus), immediate predecessors of the red blood cells.

dedor de una semana. Esta maquinaria medular es muy productiva y da lugar cada día a unos 200.000 millones de glóbulos rojos.

La producción de los hematíes es extravascular, es decir se realiza en el interior del compartimento hematopoyético de la médula ósea, fuera del torrente circulatorio. (Fig. 4).

Al final de la etapa de maduración el eritroblasto tardío expulsa el núcleo, mediante la extrusión nuclear, lo que supone un gran estrés celular con profundas invaginaciones de la membrana celular, y da lugar ya a una célula anucleada, el reticulocito tipo 1, Fig.5, que se convertirá en el glóbulo rojo, de forma discocitaria y sin núcleo.

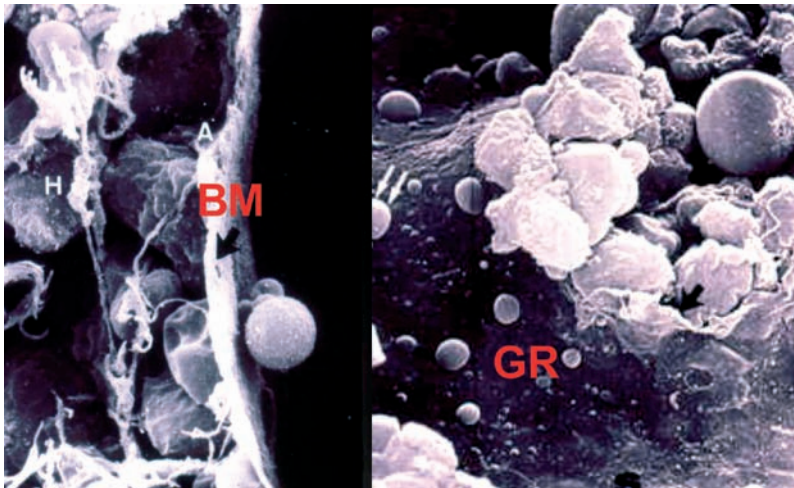
Tal como se ha indicado el proceso de producción de los glóbulos rojos es extravascular. Una vez producidos los hematíes, estos tienen que pasar al torrente circulatorio, por lo que tienen que atravesar la barrera medular, que separa el compartimento de producción hematopoyética de los vasos de la médula. Esta barrera medular está formada por unas células endoteliales muy aplanadas y de pequeño espesor de unas 0.2-0.4 μm , que tapizan completamente los senos medulares, y que tienen unas uniones a solapadas interdigitantes y deslizantes. El paso de las células sanguíneas recién nacidas es intraendotelial, a través de las células endoteliales, produciendo aperturas de paso de 1 a 5 μm . De esta manera la barrera medular ejerce, en condiciones normales, un control de calidad de las células sanguíneas producidas, liberando en los glóbulos rojos a la sangre para que ejerzan su función vital. Fig. 6. El tráfico celular de la ba-

deep invagination in the cellular membrane, and gives rise to an anucleate cell, the reticulocyte type 1, Fig. 5, which will later convert into the red blood cell of discocyte shape without nucleus.

As indicated previously, the production process of red blood cells is extravascular. Once the haematids have been produced, these then have to pass into the blood stream through the bone marrow barrier which separates the haematopoietic production compartment from the medullary blood vessels. This bone marrow barrier is formed by a thin layer (0.2 – 0.4 μm) of very flat endothelial cells that completely cover the medullary sinuses and have overlapping interdigitant and sliding joints. The passage of the newly developed blood cells is intraendothelial, that is through the endothelial cells, and produce passageways of 1 to 5 μm . In this way the bone marrow barrier ensures, under normal conditions, a quality control of the blood cells produced and releases the red blood cells into the blood so that they may perform their vital function. Fig. 6. The cellular movement through the barrier is very intense with some 200,000 million red blood cells, 10,000 million granulocytes and 400,000 million platelets passing on average each day. (4).

4. Life and death of red blood cells

The red blood cell has an average life of 120 days, during which time it travels some 300 km through the blood circulation, driven by the pumping



rrera es muy intenso con medias diarias de 200.000 millones de glóbulos rojos, 10.000 millones de granulocitos y 400.000 millones de plaquetas.(4).

4. Vida y muerte de los glóbulos rojos

El glóbulo rojo tiene una vida media de 120 días, durante los cuales recorre unos 300 Km a través de la circulación sanguínea, impulsados por la fuerza de la bomba que es el corazón. Gran parte de su recorrido lo realiza por las arterias y arteriolas de tamaños superiores a unas 50 μm , que suponen los conductos vasculares de transporte, y que permiten un tráfico fluidos de los eritrocitos. Pero, para realizar su función de aporte de oxígeno y nutrientes a las células los glóbulos rojos deben aproximarse a los tejidos celulares, por lo que tiene que adentrarse dentro de los estrechos desfiladeros de la microcirculación capilar. Allí, los capilares van disminuyendo de tamaño, hasta llegar a diámetros de 3 a 4 μm , Fig.7. El glóbulo rojo se adapta a estos estrechos conductos vasculares, cambiando de forma y sufriendo grandes deformaciones. Para que esto sea posible es esencial que el eritrocito, con unas 7.5 μm de diámetro, tenga una gran deformabilidad. Fig. 8. Así pues, la deformabilidad eritrocitaria es esencial para un adecuado nivel de oxigenación de los tejidos, y es consecuencia de las características geométricas y físico-químicas de los glóbulos rojos.

La deformabilidad eritrocitaria es la capacidad que posee el glóbulo rojo de cambiar rápidamente de forma cuando se le somete a un estado tensional. La deformabilidad del hematíe depende fundamentalmente de tres factores:

Fig 6. Barrera medular (BM). paso de los glóbulos rojos a la circulación sanguínea (GR)/ Bone marrow barrier (BM), passage of the red blood cells into the blood circulation (RBC).

force of the heart. A large part of its passage is through the arteries and the arteriole of sizes of over 50 μm which provide the vascular passageways and allow a fluid traffic of erythrocytes. However, in order to provide oxygen and nutrients to the cells, the red blood cells have to reach the cellular tissues, which means they have to enter the narrow passageways of the capillary microcirculation. Once there, the capillaries decrease in size down to diameters of 3 to 4 μm , Fig. 7. The red blood vessel adapts to these narrow vascular channels, changing shape and undergoing large deformation. To make this possible. It is essential that the 7.5 μm diameter erythrocyte be highly deformable. Fig. 8. This deformability of the erythrocyte is then essential to ensure a suitable level of oxygenation to the tissues and is the result of the geometrical and physicochemical characteristics of the red blood cells.

Erythrocyte deformability is the capacity of the red blood vessel to change shape rapidly when subjected to states of stress. The deformability of the haematid essentially depends on three factors:

1. **SHAPE FACTOR.** Provided by the shape of the biconcave discocyte. This is quantified by the shape factor which is the ratio between surface and volume.
2. **VISCOSITY OF THE INTERNAL MEDIUM OF THE ERYTHROCYTE,** which depends on the corpuscular concentration of haemoglobin and the physicochemical state of the haemoglobin dissolution.
3. **VISCOELASTIC PROPERTIES OF THE MEMBRANE,** largely determined by the cytoskeleton of the haematid formed by an actin-spectrin network.

During their passage through the blood stream the haematids have to pass through the spleen. The human spleen is a very vascularised organ, with a high blood flow, of some 300 ml/min, which represents around 6% of the cardiac flow.

The spleen has a very particular and characteristic structure and the red blood vessels have to pass through the screen formed by the endothelial cells of the splenic sinuses. The endothelial cells totally cover the vascular channels of the splenic sinuses, without any type of junction, these being anastomosed together, Fig. 9.

1. FACTOR DE FORMA. Dado por la forma del discocito bicóncavo. Se cuantifica por el factor de forma, que es la relación superficie/volumen.
2. VISCOSIDAD DEL MEDIO INTERNO ERITROCITARIO, que depende de la concentración corpuscular de hemoglobina, y del estado físico-químico de la disolución de hemoglobina.
- 3.- PROPIEDADES VISCOELÁSTICAS DE LA MEMBRANA, determinadas en gran parte por el citoesqueleto del hematíe formado por una red de actina-espectrina.

Además los hematíes, en su transcurrir por el torrente circulatorio, deben de pasar a través del bazo. El bazo humano es un órgano muy vascularizado, con un flujo sanguíneo alto, de unos 300 ml/min, lo que representa alrededor de un 6% del flujo cardíaco.

El bazo tiene una estructura muy singular y característica, y los glóbulos rojos deben atravesar el tamiz que forman unas células endoteliales de los denominados senos esplénicos. Las células endoteliales recubren totalmente los conductos vasculares que son los senos esplénicos, sin ningún tipo de unión, anastomosadas entre sí. Fig.9.

Los glóbulos rojos durante su circulación por el bazo deben de atravesar esta barrera endotelial, pasando entre las células endoteliales, paso interendotelial, de calibre de unas 0.2-0.4 μm . Esta dinámica de paso por estos estrechos conductos, constituye un verdadero filtro para los glóbulos rojos, una prueba de la viabilidad eritrocitaria, ya que únicamente los hematíes deformables pueden superar el filtro esplénico. Fig.10. (5).

Así pues, mediante este proceso, el bazo tiene la función de filtro y eliminación de hematíes patológicos, y también la de eliminación de inclusiones y pa-

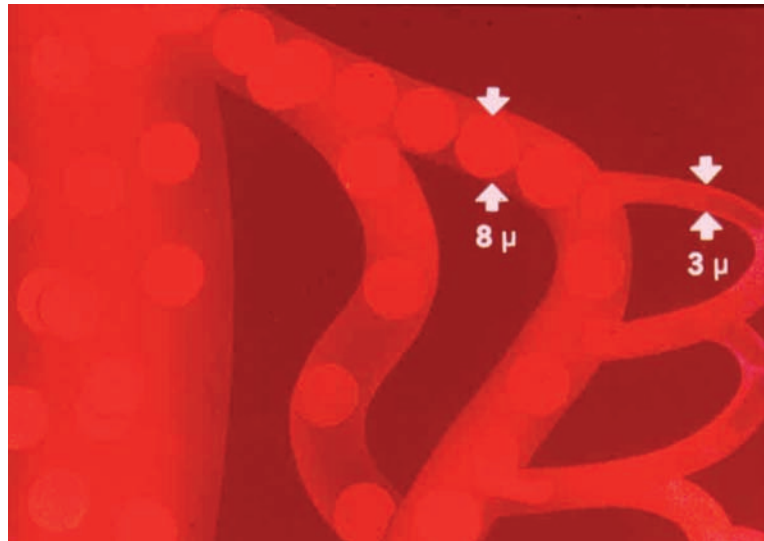


Fig. 7.
Microcirculación capilar/Capillary microcirculation.

During their circulation through the spleen, the red blood cells have to pass through this endothelial barrier, passing between the endothelial cells, the interendothelial passage, with a opening of some 0.2 - 0.4 μm . The dynamics of passing through these narrow openings serve as a filter for the red blood cells and a test of erythrocyte viability as only the deformable haematids may pass through this splenic filter. Fig. 10. (5).

Through this process the spleen has the function of filtering and eliminating pathological haematids and of eradicating intraerythrocyteic parasites and inclusions, thereby ensuring that only the deformable red blood cells may rapidly pass through the barrier posed by the splenic filter.

In diverse haemolytic anemias the red blood cells are pathological and only slightly deformable.

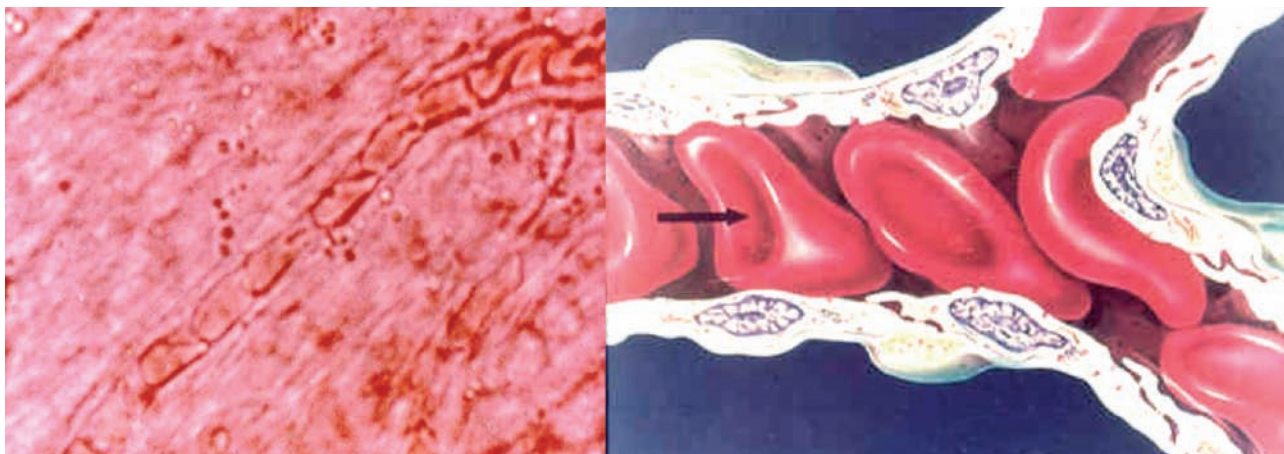


Fig 8. Gran deformación de los glóbulos rojos a su paso por la microcirculación capilar/Large deformation of the red blood cells on passing through the capillary microcirculation.

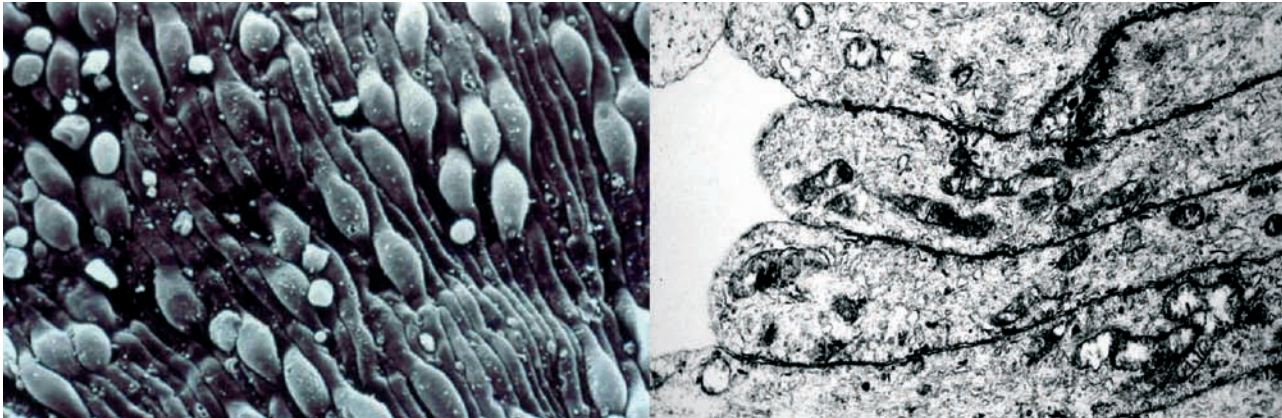


Fig. 9. Pared vascular de los senos esplénicos formada por las células endoteliales que recubren totalmente la pared. Visión tridimensional (izquierda MEB). Corte transversal (derecha MET)/Vascular wall of the splenic sinuses formed by endothelial cells that totally cover the wall. Three-dimensional view (SEM left). Cross-section (TEM right).

rásitos intraeritrocitarios, de tal manera que solo los glóbulos rojos deformables pueden atravesar con rapidez la barrera que supone el filtro esplénico.

En diversas anemias hemolíticas los glóbulos rojos son patológicos y poco deformables. Por ejemplo, en la esferocitosis hereditaria los glóbulos rojos tiene la forma esférica, son esferocitos, por lo que tal como se ha señalado son muy poco deformables. Por ello no pueden superar la barrera del filtro esplénico y son retenidos y destruidos en el bazo. Fig. 11. (6).

Al final de esta azarosa vida de 120 días, después de ser puesto a prueba en múltiples ocasiones y contrastada ampliamente su deformabilidad para realizar su función esencial, el glóbulo rojo envejece. Sufre varios cambios bioquímicos progresivos, disminuye su actividad enzimática, se altera su deformabilidad, pero fundamentalmente se producen cambios en los antígenos

By way of example and as indicated above, in hereditary spherocytosis the red blood cells are spherical or spherocytes and do not deform readily. This then means that they cannot pass through the barrier of the splenic filter and are retained and destroyed in the spleen. Fig. 11. (6).

Towards the end of this hazardous 120 day life and after their capacity to deform has been verified and put to the test on numerous occasions in order to comply with their essential function, the red blood begins to age. While suffering various progressive biochemical changes, a reduction in enzymatic activity and a loss of deformability, the main changes may be seen in the antigens on its surface that reveal this as an aging haematid and one subsequently phagocytosed by the macrophages of the bone marrow, where it then disappears (Fig. 12).

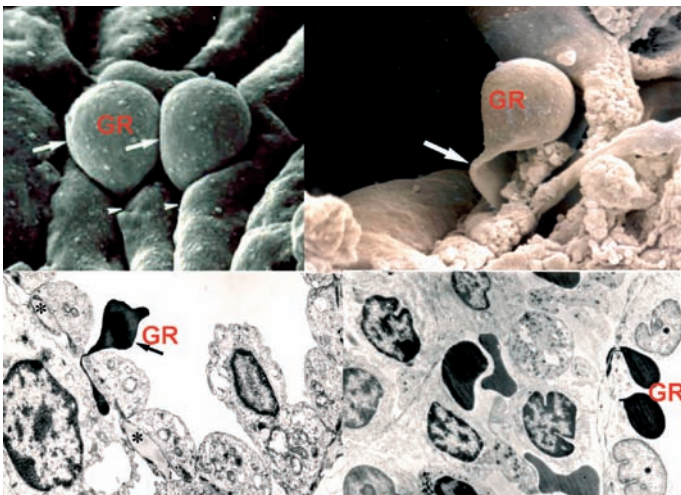


Fig. 10. Paso e los glóbulos rojos a través del filtro esplénico. Gran deformación de los glóbulos rojos (GR). Visión tridimensional (arriba MEB). Corte transversal (abajo MET)/Passage of red blood cells through the splenic filter. Large deformation of red blood cells (RBC). Three-dimensional view (SEM above). Cross-section (TEM below).

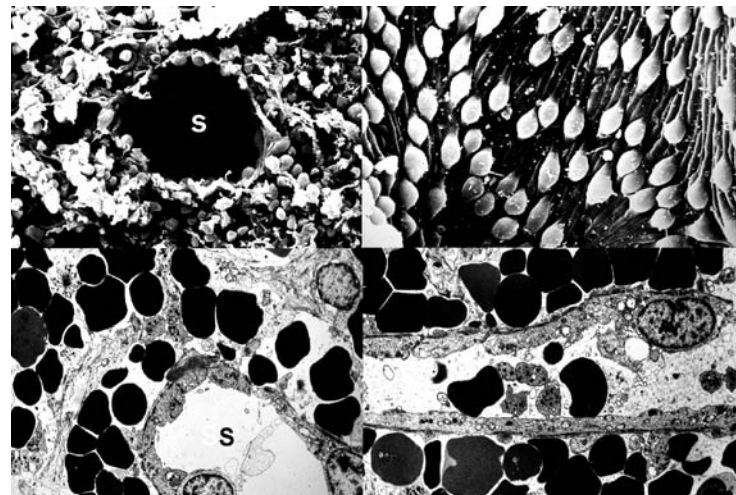
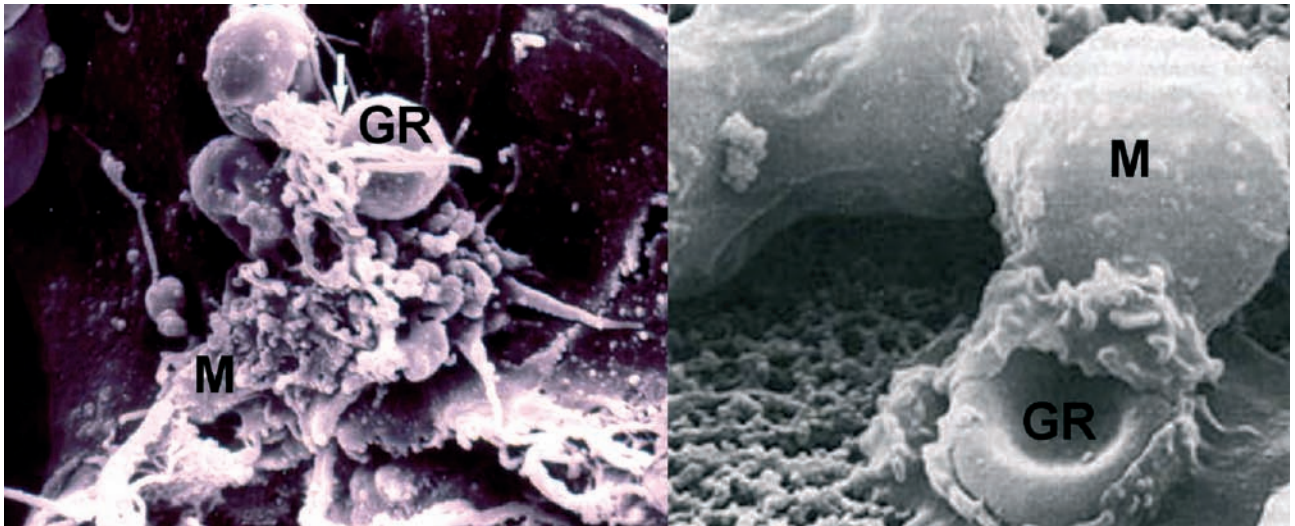


Fig. 11. Esferocitosis hereditaria. Retención de los glóbulos rojos en el bazo. Senos esplénicos (S) vacíos. Visión tridimensional (arriba MEB). Corte (abajo MET)/Hereditary spherocytosis. Retention of red blood cells in the spleen. Empty splenic sinuses (S). Three-dimensional view (SEM above). Cross-section (TEM below).

Fig.12. Muerte de los glóbulos rojos (GR) en la médula ósea. Fagocitosis por los macrófagos (M)/Death of red blood cells (RBC) in the bone marrow. Phagocytosis by macrophages (M).



de su superficie que lo delatan como un hematíe viejo, y por ello es fagocitado por los macrófagos de la médula ósea, y desaparece (Fig. 12). Muere en el mismo sitio donde nació, la médula ósea, y su material es reciclado para formar nuevos glóbulos rojos, una espléndida renovación.

La sangre y sus componentes han sido y son uno de los fluidos biológicos mejor investigados por su fácil accesibilidad. El glóbulo rojo ha sido analizado desde numerosas perspectivas: Citológica (con la microscopía óptica, de contraste de fases, electrónica de transmisión (MET) y de barrido (MEB)), hematológica, inmunológica, así como también desde los enfoques de la biología molecular, de la reología y de las ciencias físico-químicas y matemáticas. En este artículo se presenta otra perspectiva más ingenieril, una visión del glóbulo rojo desde el punto de vista de la bioingeniería. Otra forma diferente de análisis de los glóbulos rojos, desde un punto de vista morfológico y reológico, lo que supone una contribución morfológica y bioingenieril al conocimiento de los glóbulos rojos. El conjunto de esta perspectivas, con visiones holísticas, siempre representan un avance para la integración de la realidad vista desde diversas facetas. ♦

The erythrocyte dies in the same place where it was born, the bone marrow, and its material is recycled to produce new red blood cells in a splendid form of renovation.

The blood and its components have and continue to be one of the best investigated biological fluids on account of its ready accessibility. The red blood cell has been analysed from numerous perspectives: from cytological (with phase contrast optical microscopy, transmission electronic (TEM) and scanning electronic microscopy (SEM)), haematological and immunological perspectives as well as from the focus of molecular biology, rheology, physicochemical science and mathematics. In this article a further, more engineering perspective is presented and one offering a view of the red blood cell from the focus of bioengineering. This offers a different form of analysis of red blood cells, from a morphological and rheological point of view and provides a morphological and bioengineering contribution to the knowledge of red blood cells. The combination of these perspectives, with holistical visions, always represents an advance in the amalgamation of reality as seen from diverse facets. ♦

Referencias/References:

-1. BERGA,L., VIVES-CORRONS, J. L., FELIU,E., WOESSNER, S., ROZMAN,C. Hemorreología. Bases teóricas y aplicaciones clínicas. Salvat Editores. Barcelona 1983.
-2. BERGA, L., FELIU,E., VIVES-CORRONS, J.L. Deformabilidad eritrocitaria y ane-

mias hemolíticas. ROP,825-838,Noviembre 1989.
-3. ROZMAN, C., WOESSNER,S., FELIU, E.,LAFUENTE,R., BERGA,L. Cell Ultrastructure for hematologists. Ediciones Doyma.Barcelona 1993.
-4. BERGA,L., FELIU,E.,FERRAN, M.J., ROZMAN,C. Contribución de la microscopía

electrónica de barrido al estudio estructural de la médula ósea humana. Sangre 27(3),3939,1987.
-5. ROZMAN,C., BERGA,L.,FELIU,E. El bazo como órgano filtrador. En "O Baço".Ed. M.Jamra.Brasil 1988.
-6. BERGA,L. Bazo y hemólisis. Medicina Clínica, 85,273-275,1985.