

## LOS ERITROCITOS COMO BIOMARCADORES DE ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS

**Autores:** Yisel González-Madariaga<sup>1</sup>, María de los A. Boffill Cárdenas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Doctora en Ciencias Médicas, Departamento de Ciencias Básicas Fisiológicas

<sup>2</sup> Doctora en Ciencias Médicas, Departamento de Ciencias Básicas Fisiológicas

Unidad de Toxicología Experimental, Unidad de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba.

e-mail: [yiselmadariaga@gmail.com](mailto:yiselmadariaga@gmail.com)

### Resumen

**Introducción:** Las enfermedades cardiometabólicas representan una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial. La identificación de biomarcadores tempranos es crucial para mejorar el diagnóstico, pronóstico y manejo de estas enfermedades. Este trabajo explora el potencial de estas células sanguíneas como herramientas diagnósticas y pronósticas en enfermedades cardiometabólicas.

**Métodos:** Se realizó una revisión documental utilizando como motor de búsqueda el Google Académico. Se utilizaron las bases de datos generales Scopus y Web of Science, así como las bases de datos específicas para las temáticas de medicina, PubMed y Scielo. Fueron revisadas 120 trabajos en idioma inglés y 35 en español en el período comprendido entre los meses de enero de 2021 y marzo del 2025.

**Resultados y Discusión:** Se seleccionaron 30 referencias bibliográficas para la confección del artículo. Fueron analizadas las alteraciones en la estructura, función y composición molecular, así como la relación de estos aspectos con la fisiopatología de las enfermedades

cardiometabólicas y su relevancia en la investigación biomédica actual.

**Conclusiones:** Los eritrocitos se vislumbran como candidatos potenciales debido a su papel en el metabolismo oxidativo, la inflamación y la disfunción endotelial, factores que promueven el desarrollo de las enfermedades cardiometabólicas.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiometabólicas (ECM) son un conjunto de trastornos interrelacionados que incluyen resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y aterosclerosis.(1) Son causas importantes de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. A pesar de los avances en prevención y tratamiento, las tendencias recientes muestran un estancamiento en la reducción de la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares, acompañado de un aumento en las tasas de factores de riesgo de las mismas en adultos jóvenes, lo que subraya la importancia de las evaluaciones de riesgo en esta población.(2) Si bien las ECM suelen aparecer en la edad adulta, el desarrollo de estas enfermedades comienza mucho antes, lo que ha llevado a los científicos a cuestionar si los biomarcadores moleculares podrían mejorar las puntuaciones del riesgo pronóstico actual.(3)

El eritrocito carece de núcleo y de los orgánulos característicos de la mayoría de las células, pero está estructurado para realizar la función esencial de transportar oxígeno y eliminar dióxido de carbono de las demás células. Por otra parte, su estructura peculiar soporta la tensión de cizallamiento impuesta por la navegación de pequeños vasos y sinusoides. (4, 5) Los eritrocitos, más allá de su función principal en el transporte de oxígeno, desarrollan otras vías metabólicas, en ocasiones asociadas a procesos inflamatorios, (5) lo que los convierte en posibles indicadores de estrés oxidativo y disfunción metabólica, aspectos relacionados con la etiopatogenia de diversas alteraciones cardiometabólicas.(6)

Los eritrocitos son particularmente sensibles a los cambios patológicos en el contexto del estrés oxidativo y la inflamación sistémica, (7) lo que contribuye

a evaluar el estado metabólico del organismo. Enfermedades como la diabetes y la obesidad se acompañan de desbalance oxidativo que contribuye al daño de las membranas celulares, incluidas las eritrocitarias. Este incremento de las especies reactivas de oxígeno (EROS) provoca peroxidación lipídica en las membranas de los eritrocitos, alterando su fluidez y función.(8) También se promueven las modificaciones en proteínas clave, como la hemoglobina glicosilada (HbA1c), utilizada como marcador de control glucémico.(9) El estado prooxidante sistémico también puede constatarse por la disminución de la actividad de enzimas antioxidantes eritrocitarias como la superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa (CAT).(10)

Diferentes estudios metabolómicos han identificado perfiles alterados en eritrocitos de pacientes con síndrome metabólico.(11) La resistencia a la insulina y la hiperglucemia promueven la glicación de proteínas del citoesqueleto, lo cual puede contribuir a la disfunción microvascular.(12)

En la actualidad se han desarrollado técnicas innovadoras que emplean a los eritrocitos en el diagnóstico de diversas enfermedades. La espectroscopía Raman detecta cambios bioquímicos en eritrocitos y se emplea en el diagnóstico de cáncer y malaria. (13) El empleo de algoritmos en Inteligencia Artificial analizan imágenes de eritrocitos para identificar anomalías en anemias o trastornos genéticos. (14)

A pesar del potencial de los eritrocitos para ser empleados como biomarcadores en las ECM, se requieren más estudios de proteómica y metabolómica que permitan estandarizar las metodologías de análisis. De igual forma es necesario validar la correlación entre las alteraciones eritrocitarias y la progresión de las ECM. Por lo que el objetivo del trabajo es realizar un análisis de estudios previos para profundizar en las alteraciones del GR y la progresión de las ECM.

## **MÉTODOS**

Se realizó una revisión documental minuciosa de la literatura científica actualizada sobre el tema. Utilizando como motor de búsqueda Google

Académico y como bases de datos específica para las temáticas de medicina el PubMed, Scielo y como bases de datos generales Scopus y la Web of Science. Se revisaron 155 artículos, 120 en idioma inglés y 35 en español, en el período comprendido entre enero del 2021 y marzo del 2025. Las palabras claves utilizadas fueron eritrocitos (o glóbulo rojo) como biomodelo, enfermedades metabólicas, alteraciones morfológicas del eritrocito (o glóbulo rojo) y alteraciones funcionales del eritrocito (o glóbulo rojo).

Se seleccionaron 30 referencias bibliográficas para la confección del presente trabajo. El criterio de selección de la bibliografía tuvo en cuenta la actualización de las mismas, el nivel de impacto de las revistas citadas, la fiabilidad de la fuente, la no presencia de información reiterada y la calidad científica de la referencia.

## **DESARROLLO**

### **Eritrocitos: estructura, metabolismo y fisiología**

Los eritrocitos son células altamente especializadas encargadas del transporte de oxígeno y dióxido de carbono. Su función depende de propiedades estructurales, como la deformabilidad y la estabilidad de la membrana. En condiciones patológicas como la obesidad, la resistencia a la insulina y la dislipidemia; los eritrocitos experimentan cambios morfológicos y bioquímicos que pueden contribuir a la disfunción microvascular y al desarrollo de ECM.(8, 15)

La membrana plasmática de los eritrocitos está compuesta por una bicapa lipídica rica en colesterol, fosfolípidos y proteínas integrales como la banda 3 (intercambiador  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ) y la glicoforina, implicada en la adhesión celular. (4, 5) La estructura bicóncava, resultado de un citoesqueleto constituido por las proteínas espectrina, actina y anquirina, le confiere a la célula resistencia mecánica y elasticidad. (16) En los eritrocitos maduros, la integridad del citoesqueleto es esencial, para alcanzar un alto grado de deformabilidad y estabilidad principalmente en la microcirculación. Los defectos en el citoesqueleto afectan la viabilidad celular y las propiedades reológicas.(5, 17, 18)

Los eritrocitos al carecer de mitocondrias dependen exclusivamente de la glucólisis anaeróbica para generar adenosin trifosfato (ATP). Esta energía es clave para mantener la integridad de la membrana y la forma celular. Además se produce Nicotinamida Adenina Dinucleotido reducido(NADH), metabolito utilizado por la enzima metahemoglobina reductasa para reducir el hierro férrico ( $Fe^{3+}$ ) a ferroso ( $Fe^{2+}$ ) en la hemoglobina.(10) En el eritrocito también se genera Nicotinamida Adenina Dinucleotido Fosfato (NADPH) por la vía de la derivación de la hexosa monofosfato o vía de las pentosas. En el eritrocito estos equivalentes de reducción se utilizan para reducir el glutatión, lo que contribuye a la protección contra el estrés oxidativo. Otra vía metabólica característica de los eritrocitos es la producción 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG) a través del ciclo de Rapoport-Luebering. Este metabolito modula la afinidad de la hemoglobina por el  $O_2$ , facilitando su liberación en los tejidos. (5, 10)

Tanto la diabetes mellitus I (DM1) como la diabetes mellitus II (DM2) suelen provocar un aumento de la rigidez de la membrana en los glóbulos rojos. Esta alteración se debe principalmente al alto contenido de colesterol, la glicación de proteínas, el estrés oxidativo y los cambios en la composición de los ácidos grasos. Estos factores interrelacionados comprometen la integridad estructural y funcional de las membranas celulares, contribuyendo a la fisiopatología de la DM y sus complicaciones.

### **Eritrocitos y estrés oxidativo.**

El eritrocito es un modelo celular ampliamente utilizado en estudios que evalúan mecanismos de daño oxidativo y toxicidad en biomembranas, debido a su susceptibilidad al estrés oxidativo (EO). La sensibilidad del eritrocito al daño oxidativo se debe al oxígeno molecular que transporta la hemoglobina, al elevado contenido de ácidos grasos poli-insaturados y proteínas en su membrana celular que pueden ser blanco de las especies reactivas de oxígeno (ERO), a la alta concentración celular de metales de transición como los iones ferrosos y la oxihemoglobina, un promotor potencialmente poderoso para los procesos oxidativos. (19)

Los productos finales de las EROs incluyen malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal (4-HNE), ambos marcadores de daño oxidativo y con capacidad para formar aductos con proteínas. El incremento de las EROs también promueven la oxidación de grupos sulfhidrilo (-SH) en las proteínas, lo que conduce a la formación de puentes disulfuro aberrantes. Esto provoca alteración de la estructura y función de componentes clave del citoesqueleto eritrocitario (Bandas 3 y 4.1) cuya oxidación compromete la deformabilidad celular. La bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, es otro de los blancos que se afecta por el desbalance oxidativo lo que altera el equilibrio iónico. El metabolismo energético de la célula también se compromete por la oxidación del GLUT-1, transportador de glucosa en el eritrocito. (5, 19)

El empleo de eritrocitos como biomarcadores periféricos del estado redox del organismo está documentado en recientes estudios sobre Alzheimer. (20) En pacientes con síndrome metabólico o DM2, se ha observado una disminución de la plasticidad de los eritrocitos, lo cual se relaciona con la acumulación de las ERO y el incremento de los productos finales de glicación avanzada (AGEs). En ambos se promueve la interaccionan con proteínas del citoesqueleto. De esta manera, se favorece la obstrucción microvascular, reduciendo la perfusión tisular y exacerbando la resistencia a la insulina (21).

Las ECM también transcurren por estados de desbalance oxidativo. Sería lógico pensar que dependiendo del nivel de instauración de la enfermedad, el grado de estrés oxidativo será correlacionable a los cambios estructurales y funcionales de los eritrocitos. Los eritrocitos son sensibles al daño por radicales libres en síndrome metabólico y en las enfermedades cardiovasculares (ECV). (22, 23). Biomarcadores como malondialdehído (MDA) y la actividad de enzimas antioxidantes (SOD y CAT) en eritrocitos se correlacionan con la progresión de la aterosclerosis. (10)

Sin embargo, los eritrocitos no son blancos pasivos del desbalance oxidativo. También son amplificadores del daño al liberar factores prooxidantes y proinflamatorios que afectan múltiples sistemas. (24, 25)

### **Eritrocitos y disfunción metabólica**

Es conocido que la hiperglucemia crónica induce glicación de proteínas eritrocitarias. El ejemplo más ilustrativo es la HbA1c. Este producto se forma por la unión irreversible de la glucosa a la hemoglobina y refleja el nivel promedio de glucosa en sangre durante los últimos dos a tres meses. Se correlaciona con complicaciones crónicas de la diabetes, sin embargo no es sensible para los estadios previos. (26)

La disfunción metabólica, provocada por la resistencia a la insulina y la dislipidemia consecuente, también se asocia a las alteraciones en la membrana eritrocitaria. Los lípidos pueden acumularse dentro de estas células y contribuir a los cambios en su deformabilidad y otras funciones fisiológicas. (15, 21) Los cambios en la viscosidad de la membrana eritrocitaria afectan la interacción con la insulina, exacerbando la resistencia a esta hormona. Estas alteraciones se correlacionan con un mayor riesgo de aterosclerosis y eventos cardiovasculares. (24)

### **Eritrocitos y riesgo cardiovascular**

El incremento de la viscosidad sanguínea provocado por los cambios en la membrana eritrocitaria y la pérdida de la plasticidad de los eritrocitos al pasar por capilares estrechos, contribuye a la hipertensión arterial, microangiopatías diabéticas e isquemia tisular.(23) En estas condiciones los eritrocitos liberan menos óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador, lo que contribuye a la hipertensión arterial. (25)

La adhesión anormal de eritrocitos al endotelio vascular, mediada por moléculas como la selectina-P y el factor tisular, incrementa el riesgo de trombosis.(27) La rigidez eritrocitaria provocada por los cambios en el patrón lípido y proteico de las membranas citoplasmáticas en primer lugar, se asocia a riesgo de trombosis en pacientes con aterosclerosis, así como a mayor riesgo de eventos isquémicos. (28)

Las alteraciones en la deformabilidad de los eritrocitos pueden estar asociadas a la inflamación sistémica y microtrombosis. (7) Herramientas de

inteligencia artificial han analizado a través de algoritmos de machine learning, patrones de deformabilidad eritrocitaria para predecir riesgo de trombosis o hipertensión arterial. (29) Estudios recientes, en pacientes con síndrome metabólico, demuestran la fuerte asociación entre la resistencia a la insulina y el incremento en la viscosidad sanguínea y agregabilidad de los glóbulos rojos.(30)

Futuras investigaciones deberán estar enfocadas en validar el uso de los eritrocitos como biomarcadores para la detección temprana del riesgo cardiometabólico. Otra área de desarrollo se enfoca en nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar la función eritrocitaria, a partir de lograr el correcto balance antioxidante y modular la fluidez e integridad de las membranas eritrocitarias.

## CONCLUSIONES

Los eritrocitos representan una fuente valiosa de biomarcadores en ECM, ofreciendo información sobre el estrés oxidativo, la disfunción metabólica y el riesgo cardiovascular. Su estudio integrado podría mejorar las estrategias de diagnóstico temprano y tratamiento personalizado en estas patologías.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villota P, Moreano A, Tufiño A. Enfermedades cardiometabólicas: Cardiometabolic diseases. LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades. 2024;5(5):331-9.
2. Zaki R, Ma R, El-Osta A. Epigenomic biomarkers of cardiometabolic disease: How far are we from daily practice? . Cardiovasc Diabetol. 2024;23(1):400.
3. Tahir U, Gerszten R. Molecular Biomarkers for Cardiometabolic Disease: Risk Assessment in Young Individuals. Circ Res. 2023;132(12):1663-73.
4. Barger A. Erythrocyte morphology. Schalm's veterinary hematology. 2022:188-97.
5. Olver C. Erythrocyte structure and function. Schalm's veterinary hematology. 2022:158-65.
6. Panic A, Stanimirovic J, Sudar-Milovanovic E, Isenovic E. Oxidative stress in obesity and insulin resistance. Exploration of Medicine. 2022;3(1):58-70.
7. Jacob C, Piyasundara L, Bonello M, Nathan M, Kaninia S, Varatharaj, et al. Erythrocyte deformability correlates with systemic inflammation. . Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2024;109:102881.

8. Pitocco D, Hatem D, Riente A, Giulio M, Rizzi A, Abeltino A, et al. Evaluating Red Blood Cells' Membrane Fluidity in Diabetes: Insights, Mechanisms, and Future Aspects. *Diabetes Metab Res Rev.* 2025; 41(1):e70011.
9. Wronka M, Krzeminska J, Mlynarska E, Rysz J, Franczyk B. The influence of lifestyle and treatment on oxidative stress and inflammation in diabetes. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(24):15743.
10. Chatzinkolaou P, Margaritelis N, Paschalis V, Theodorou A, Vrabs I, Kyparos A, et al. Erythrocyte metabolism. *Acta Physiologica.* 2024;240(3):e14081.
11. Sevilla V, García D, Acurio E, López J, Jiménez E. Factores de estrés y su asociación con los biomarcadores del síndrome metabólico. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna.* 2024;11(1):18.
12. Mantskava M, Chkhitauri L, Shekiladze E, Tskhvediani N, Kalmakhelidze S, Momtselidze N, et al. Impact of different severity hyperglycemia on erythrocyte rheological properties. *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* 2024;87(2):271-81.
13. Stepanenko T, Sofińska K, Wilkosz N, Dybas J, Wiercigroch E, Bulat K, et al. Surface-enhanced Raman scattering (SERS) and tip-enhanced Raman scattering (TERS) in label-free characterization of erythrocyte membranes and extracellular vesicles at the nano-scale and molecular level. *Analyst.* 2024;149(3):778-88.
14. Navya K, Keerthana P, Brij M. Análisis de glóbulos rojos a partir de imágenes de frotis de sangre periférica para la detección de anemia: una revisión metodológica. *Ingeniería Biomédica Computación.* 2022;60(9):2445-62.
15. Sot J, García-Arribas AB, Abad B, Arranz S, Portune K, Andrade F, et al. Erythrocyte membrane nanomechanical rigidity is decreased in obese patients. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(3):1920.
16. Vallese F, Kim K, Yen L, Johnston J, Noble A, Calì T, et al. Architecture of the human erythrocyte ankyrin-1 complex. *Nature structural & molecular biology.* 2022;29(7):706-18.
17. NiGRsa A, Casale C, Santander V. Human erythrocytes: cytoskeleton and its origin. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(9):1681-94.
18. Paradkar S, Gambhire P. The Role of Cytoskeleton of a Red Blood Cell in Its Deformability. *Journal of the Indian Institute of Science.* 2021;101(1):39-46.
19. Daraghmeh D, Karaman R. The Redox Process in Red Blood Cells: Balancing Oxidants and Antioxidants. *Antioxidants.* 2024;14(1):36.
20. Amagai R, Hosoi R, Yoshioka S, Maruyama T, Kawai T, Yagihashi S, et al. The potential of erythrocyte  $\alpha$ -synuclein to differentiate dementia with Lewy bodies from Parkinson's and Alzheimer's diseases. *The Journal of Biochemistry.* 2025.
21. Ebenuwa I, Violet P, Tu H, Lee C, Munyan N, Wang Y, et al. Altered RBC deformability in diabetes: clinical characteristics and RBC pathophysiology. *Cardiovascular Diabetology.* 2024;23(1):370.

22. Pernow J, Yang J. Red blood cells: a new target to prevent cardiovascular disease? *European Heart Journal*. 2024;45(40):4249–51.
23. Mahmood A, Samad S, Haider H, Hassan W, Mushtaq, Perwaiz A, et al. Association of Red Blood Cell and Platelet Parameters with Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of 170,000 Patients. *Hormone and Metabolic Research*. 2024;56(07): 517-25.
24. Bianchetti G, Cefalo CMA, Ferreri C, Sansone A, Vitale M, Serantoni C, et al. Erythrocyte membrane fluidity: A novel biomarker of residual cardiovascular risk in type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Investigation*. 2024;54(3):e14121.
25. Gajecki D, Gawryś J, Szahidewicz-Krupska E, Doroszko A. Role of erythrocytes in nitric oxide metabolism and paracrine regulation of endothelial function. *Antioxidants*. 2022;11(5):943.
26. Chao G, Zhu Y, Chen L. Role and risk factors of glycosylated hemoglobin levels in early disease screening. *Journal of diabetes research*. 2021;2021(1):6626587.
27. Golubeva M. Role of P-Selectin in the Development of Hemostasis Disorders in COVID-19. *Biology Bulletin Reviews*. 2022;12(4):406-13.
28. Bettoli A, Galora S, Argento F, Fini E, Emmi G, Mattioli I, et al. Erythrocyte oxidative stress and thrombosis. *Expert reviews in molecular medicine*. 2022;24:e31.
29. Molčan S, Smiešková M, Bachratý H, Bachratá K. Computational study of methods for determining the elasticity of red blood cells using machine learning. *Symmetry*. 2022;14(8):1732.
30. Das D, Shruthi N, Banerjee A, Jothimani G, Duttaroy A, Pathak S. Endothelial dysfunction, platelet hyperactivity, hypertension, and the metabolic syndrome: molecular insights and combating strategies. *Frontiers in nutrition*. 2023;10:1221438.

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.