

Bloque V. LA SANGRE



Contenido

Tema 22. Funciones y componentes de la sangre. Eritrocitos	5
22.1. Introducción	5
22.2. Funciones de la sangre	5
22.3. Composición de la sangre	6
22.3.1. Diferencia entre plasma y suero.....	7
22.3.2. Composición del plasma.....	7
22.3.3. Elementos formes de la sangre.....	8
22.4. Hematopoyesis	8
22.5. Eritrocitos	9
22.5.1. Anatomía y fisiología del eritrocito.....	10
22.5.2. Hemoglobina	10
22.5.3. Síntesis de eritrocitos. Eritropoyesis.....	11
22.5.4. Destrucción de los glóbulos rojos	13
22.5.5. Valoración de la serie roja.....	14
22.6. Grupos sanguíneos.....	15
22.6.1. Sistema AB0	15
22.6.2. Sistema Rhesus (rh)	16
Tema 23. Glóbulos blancos o leucocitos.....	18
23.1. Introducción	18
23.2. Formación de los leucocitos	18
23.3. Tipos celulares. Órganos linfáticos	19
23.4. Propiedades o características generales.....	19
23.5. Función de los leucocitos: Inmunidad. Tipos de inmunidad	20
23.6. Respuesta inmune inespecífica o innata.....	21
23.6.1. Proceso inflamatorio o inflamación	21
23.6.2. Células fagocíticas o fagocitos	22
23.6.3. Sistema del complemento.....	24
23.7. Respuesta inmune específica o adquirida.....	25
23.7.1. Inmunidad humoral. Linfocitos B.....	26
23.7.2. Estructura y tipos de anticuerpos	27
23.7.3. Inmunidad celular. Linfocitos T.....	29
23.8. Inmunidad artificial	30
23.9. Patologías. Aplicación clínica	31
Tema 24. Plaquetas. Hemostasia y coagulación.....	32
24.1. Introducción	32
24.2. Plaquetas o trombocitos.....	32
24.2.1. Funciones de las plaquetas.....	33
24.2.2. Estructura.....	33
24.3. Tapón plaquetario o trombo blanco	34
24.4. Coagulación o hemostasia secundaria	35
24.5. Fibrinolisis	37
24.6. Inhibidores de la coagulación.....	37
24.7. Valoración de la hemostasia	38

Exámenes de años anteriores.....39
Bibliografía.....40

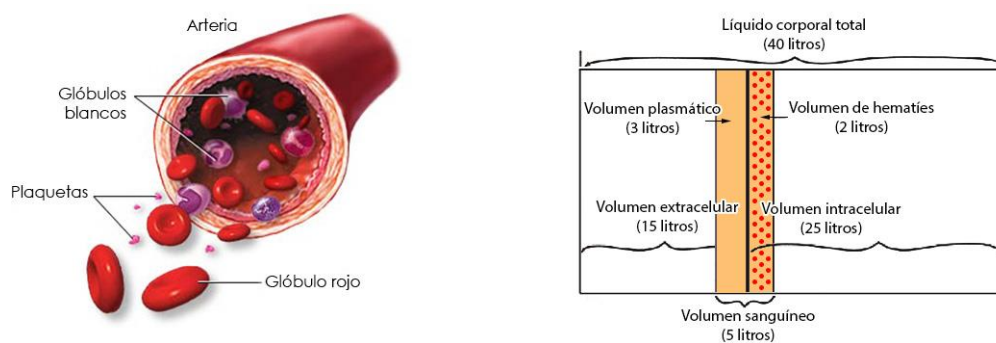
TEMA 22. FUNCIONES Y COMPONENTES DE LA SANGRE. ERITROCITOS

22.1. INTRODUCCIÓN

La sangre es un tejido líquido rojizo que constituye aproximadamente el 8% del peso corporal del individuo adulto, ocupando un volumen total de aproximadamente 5 o 6 L en un adulto de 70 Kg (*algo inferior en la mujer*). Forma parte del líquido extracelular. Tiene un pH medio de 7.4 y su temperatura es de aproximadamente 38 °C, ligeramente superior a la temperatura corporal media. Su osmolaridad es de 285-295 mOsm (≈ 300 mOsm).

La sangre es un tejido conectivo especializado compuesto por elementos formes: **eritrocitos** (o *hematíes* o *glóbulos rojos*) encargados de transportar oxígeno desde los pulmones a los tejidos; **leucocitos** (o *glóbulos blancos*) de los que hay 5 tipos: **neutrófilos**, **eosinófilos**, **basófilos**, **linfocitos** y **monocitos**, que están involucrados en la defensa del organismo frente a microorganismos y agentes extraños; y **plaquetas** (o *trombocitos*) que desempeñan un papel clave en las reacciones de hemostasia.

Estos elementos se encuentran suspendidos en una matriz extracelular líquida que recibe el nombre de **plasma**. La sangre está en contacto directo con las células a través del líquido intersticial y de la linfa.



22.2. FUNCIONES DE LA SANGRE

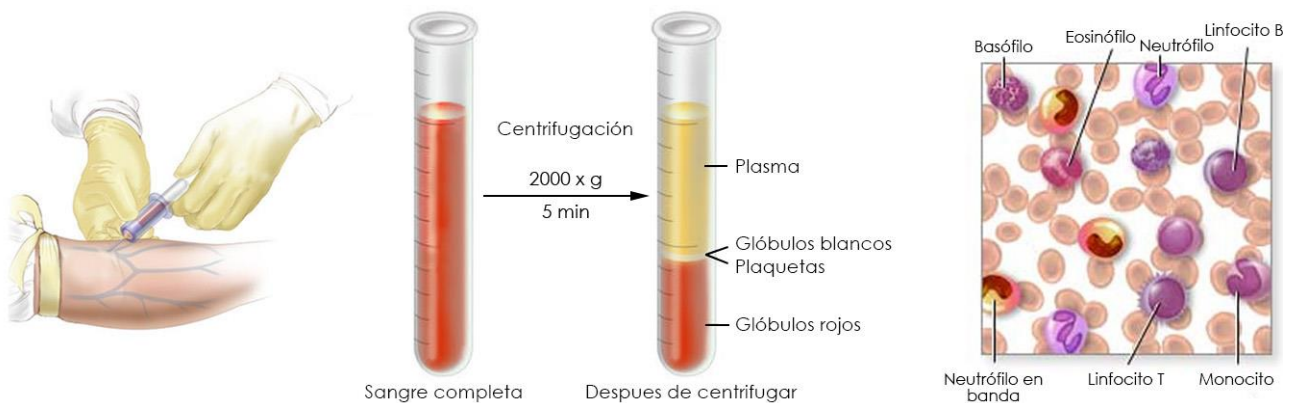
La sangre circula en el interior de los vasos sanguíneos y es el vehículo ideal para conectar entre sí a todas las células del organismo. Entre sus numerosas funciones se incluyen las siguientes:

- **Transporte (principal):** La sangre transporta el oxígeno desde el aire de los pulmones y los nutrientes desde el tracto gastrointestinal donde son absorbidos hasta las células. Por otro lado, recoge los productos de desecho del metabolismo celular (*dióxido de carbono, ácido úrico, urea, creatinina, bilirrubina, etc.*) transportándolos hasta sus órganos excretores (*pulmones, riñones e hígado*). Hay otros metabolitos producidos por las células, como hormonas y otras moléculas de comunicación celular que se transportan también en la sangre hasta sus destinos finales.
- **Protección:** La sangre es capaz de evitar su propia destrucción por vertido fuera del torrente circulatorio (*hemorragia*) gracias a la presencia de un mecanismo protector denominado **hemostasia** o **coagulación**, en el que intervienen las plaquetas y diversas proteínas plasmáticas. Protege además al organismo frente a las agresiones externas de bacterias, virus y toxinas gracias al sistema de defensa principal del organismo formado por los leucocitos y algunas proteínas plasmáticas como los anticuerpos y el sistema de complemento.
- **Homeostática**, para el agua, el pH, la temperatura y la concentración de electrolitos. Para que los millones de células que componen el organismo humano funcionen como un todo y permanezcan continuamente en equilibrio precisan de un vehículo que permita el intercambio constante de

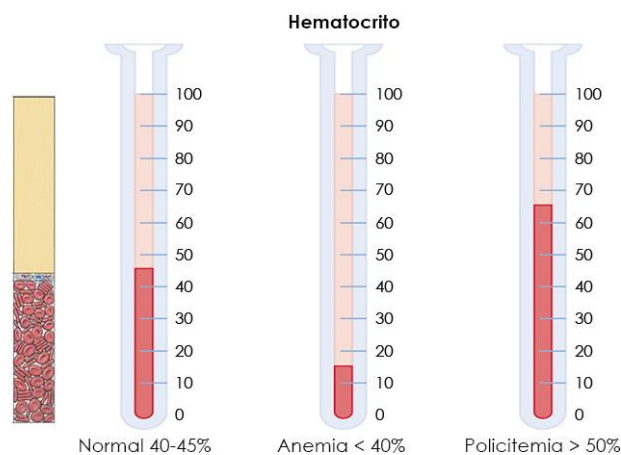
moléculas entre todas y cada una de las células por lejanas que se encuentren. Este intercambio es posible gracias a la sangre que está en contacto directo con las células a través del líquido intersticial y de la linfa. En el organismo, el intercambio constante de moléculas entre la sangre, el líquido intersticial y las células se halla en equilibrio dinámico. Por otro lado, muchas proteínas plasmáticas y otros solutos actúan como sistemas tamponadores, evitando cambios bruscos de pH que afectarían al funcionamiento normal de las células. Asimismo ciertas propiedades físicas de la sangre hacen que este líquido absorba el calor generado en las reacciones corporales sin que aumente apreciablemente su propia temperatura, y lo transporta desde el interior del cuerpo hacia la piel y los pulmones, donde se pueda disipar más rápidamente.

22.3. COMPOSICIÓN DE LA SANGRE

Cuando se extrae sangre del cuerpo, y se coloca en un tubo de ensayo, coagulará a menos que se le agregue al tubo un anticoagulante como la heparina. Al centrifugar esa muestra, los elementos formes (más pesados) sedimentan en el fondo del tubo, cubiertos por un líquido de color amarillento denominado **plasma**. El porcentaje aproximado de plasma es del 55% del total de la muestra, mientras que el volumen ocupado por los eritrocitos es del 45%, ese valor se denomina **hematocrito** (porcentaje del volumen total de la sangre ocupado por los elementos celulares).



- o **Anemia:** alteración en la cantidad o en la función de los glóbulos rojos. Puede haber anemia con un hematocrito normal. Cansancio, visión borrosa, falta concentración, etc.
- o **Policitemia** ($Hto > 50-55\%$): deshidratación, hipoxia, doping, tumores. Consecuencias: Aumenta la viscosidad de la sangre (*HTA, riesgo de infarto*).



22.3.1. DIFERENCIA ENTRE PLASMA Y SUERO

Cuando se realiza una extracción de sangre y se deja coagular en un tubo, tras centrifugarla se separarán los elementos formes, que se depositarán en el fondo del tubo, y un líquido sobrenadante que no es plasma, sino **suero**. El suero se diferencia del plasma en la ausencia de fibrinógeno y otras proteínas que se consumen durante la coagulación.

No hay que confundir el suero sanguíneo con el suero salino fisiológico o solución salina fisiológica.

22.3.2. COMPOSICIÓN DEL PLASMA

El principal componente del plasma es el agua, que constituye aproximadamente un 90% de su volumen. El 10% restante lo constituyen los diferentes solutos. Entre los diversos componentes del plasma se pueden distinguir componentes inorgánicos y orgánicos. Entre los primeros se encuentran diferentes electrólitos: cationes como sodio, potasio, calcio y magnesio; y aniones como cloruros, fosfatos, sulfatos y bicarbonato; fundamentales para mantener la presión osmótica del plasma. Entre los segundos se hallan vitaminas, glucosa, lípidos, hormonas, aminoácidos, productos del desecho del catabolismo y proteínas; estas últimas son el componente más abundante.

El plasma normal contiene un 7-8% de proteínas. La mayoría se sintetizan en el hígado. Dentro de estas proteínas se encuentran las siguientes:

- Albumina: constituye entre el 55-60% del total de las proteínas plasmáticas. Se sintetiza en el hígado y es la responsable mayoritaria de la presión oncótica del plasma. Transporta diferentes sustancias orgánicas como la bilirrubina, aminoácidos, hormonas, fármacos, etc.
- Globulinas (40%): Participan amortiguando el pH (*Hb*), transportando sustancias (*lípidos, hormonas, fármacos, tóxicos, etc.*), en la coagulación (*factores de la coagulación*) y la defensa (*gamma-globulinas, complemento*).
- Fibrinógeno (4%): forma parte de la etapa final de la cascada de la coagulación.

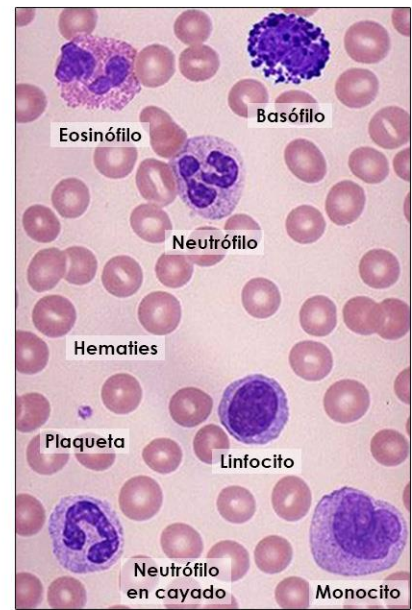
EL ANÁLISIS DE SANGRE NOS PROPORCIONA INFORMACIÓN CLÍNICA MUY VALIOSA

Clase	Sustancia	Concentración normal
Cationes	Sodio (Na ⁺)	135 – 145 mEq/L
	Potasio (K ⁺)	3,5 – 5 mEq/L
	Calcio (Ca ²⁺)	8,5 – 10,5 mg/dL
	Magnesio (Mg ²⁺)	1,5 – 2 mEq/L
	Hierro (Fe ³⁺)	50 – 150 µg/dL
	Cobre (Cu ²⁺)	100 – 200 µg/dL
	Hidrogenion (H ⁺)	35 – 45 nmol/L
Aniones	Cloruro (Cl ⁻)	100 – 106 mEq/L
	Bicarbonato (HCO ₃ ⁻)	23 – 28 mEq/L
	Lactato	0,6 – 1,8 mEq/L
	Sulfato (SO ₄ ²⁻)	0,9 – 1,1 mEq/L
	Fosfato (HPO ₄ /H ₂ PO ₄)	3 – 4,5 mEq/L

Clase	Sustancia	Concentración normal
Proteínas	Totales	6 – 8,5 g/dL
	Albumina	3,5 – 5 g/dL
	Globulina	2,3 – 3,5 g/dL
Grasas	Colesterol	120 – 220 mg/dL
	Triglicéridos	40 – 185 mg/dL
HC	Glucosa	70 – 120 mg/dL
Otras sustancias	Creatinina	0,6 – 1,5 mg/dL
	Ácido úrico	3 – 7 mg/dL
	Urea	7 – 18 mg/dL
	Bilirrubina total	0,2 – 1 mg/dL
	Transaminasa (AST/GOT)	8 – 20 U/L
	Transaminasa (ALT/GPT)	8 – 20 U/L

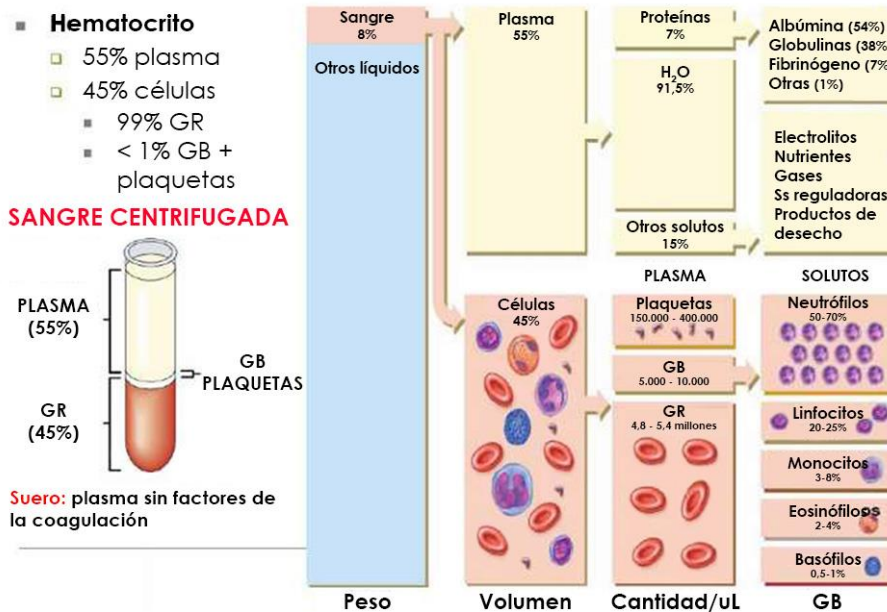
22.3.3. ELEMENTOS FORMES DE LA SANGRE

	Recuento (por mm ³)	Vida media	Función
Glóbulos rojos (hematíes, eritrocitos)	4,7 – 5,2 millones	120 días	Transporte de O ₂
Plaquetas (trombocitos)	150.000 – 400.000	7 – 15 días	Hemostasia
Glóbulos blancos (leucocitos)	4.000 – 11.000	Variable (días – años)	Defensa



Fórmula leucocitaria		
Grupo	Tipo	Porcentaje
Granulocitos o polimorfonucleares	Neutrófilos	60 – 70%
	Basófilos	0,5 – 1%
	Eosinófilos	2 – 4%
Agranulocitos	Linfocitos	20 – 25%
	Monocitos	3 – 7%

COMPONENTES DE LA SANGRE

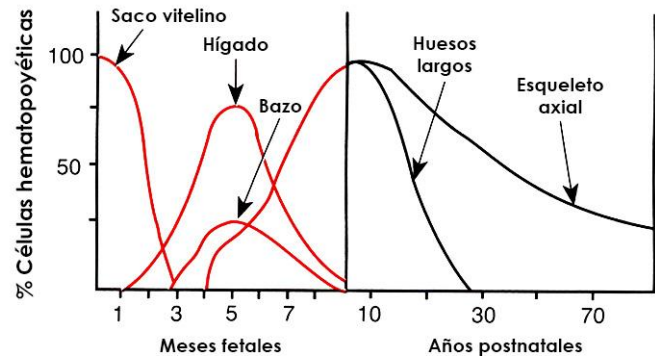


22.4. HEMATOPOYESIS

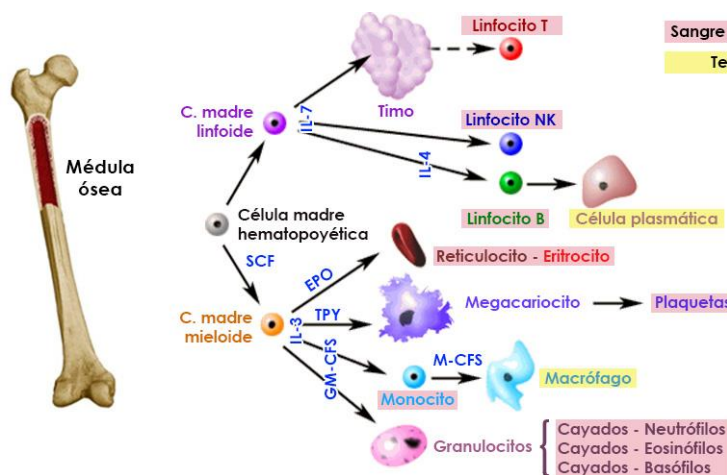
Las células sanguíneas circulantes proceden de una célula progenitora común indiferenciada no comprometida, denominada **célula madre hematopoyética** ("**stem cell**"), que se encuentra localizada en un tejido altamente especializado denominado hematopoyético.

El proceso de generación de las células de la sangre se denomina **hematopoyesis**. La localización del tejido hematopoyético en el organismo humano varía con el desarrollo. En individuos adultos sanos, la hematopoyesis se lleva cabo sólo en la médula ósea. En el feto, las células hematopoyéticas se encuentran en altas proporciones en el hígado, el bazo y la sangre. Inmediatamente después del nacimiento, la

producción de células sanguíneas se desplaza progresivamente hacia la médula ósea. En el recién nacido, el contenido de células hematopoyéticas en la sangre circulante es relativamente elevado; estas células también se encuentran, aunque en cantidades muy bajas, en la sangre del adulto. En el niño pequeño se encuentra médula hematopoyética activa tanto en el esqueleto axial (*cráneo, costillas, esternón, vértebras y pelvis*) como en los huesos de las extremidades. En los adultos la médula hematopoyética está limitada al esqueleto axial y a los extremos proximales del fémur y del húmero, mientras que el resto se ha ido reemplazando por tejido adiposo. En el interior de los huesos, las células hematopoyéticas germinan en sinusoides extravasculares dentro del estroma medular.



Este proceso de generación, crecimiento y diferenciación, así como la función de las células sanguíneas está controlado por una serie de factores de crecimiento hematopoyéticos o citocinas, también conocidos como **factores estimulantes de colonias (CFS)**. Por ejemplo: eritropoyetina (*EPO*), trombopoyetina, GM-CFS, otras citoquinas, etc. También requiere de factores exógenos como Fe^{2+} , vitaminas B y ácido fólico.



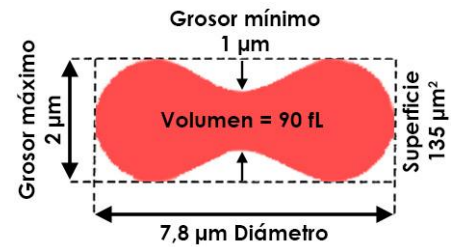
Control hematopoyético. Citoquinas involucradas en la hematopoyesis		
Nombre	Sitio donde se producen	Influye sobre el crecimiento y la diferenciación de
Eritropoyetina (EPO)	Células renales 90%	Glóbulos rojos
Trombopoyetina (TPO)	Principalmente en el hígado	Megacariocitos
Factores estimulantes de colonias, interleucinas, factor de células madre	Endotelio y fibroblastos de la médula ósea, leucocitos	Todos los tipos de células de la sangre; moviliza las células madre hematopoyéticas

22.5. ERITROCITOS

Los eritrocitos constituyen el 99% de los elementos formes de la sangre. Contienen en su interior hemoglobina, que es la proteína que transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos.

22.5.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL ERITROCITO

El eritrocito normal maduro es una célula anucleada. Tiene forma de disco bicóncavo con un diámetro aproximado de 7,8 μm y 2 μm de espesor en el borde, más ancho, y de 1 μm en el centro. Su volumen medio es de 90 a 95 femtolitros (μm^3). Esta forma le confiere una gran superficie en relación con su volumen, lo que ofrece dos ventajas funcionales. Por un lado se favorece el intercambio de gases a través de su membrana. Y por otro lado le proporciona una gran deformabilidad, por lo que puede cambiar mucho su forma cuando atraviesa los capilares, la membrana no se somete a grandes tensiones y en consecuencia se evita la rotura celular.

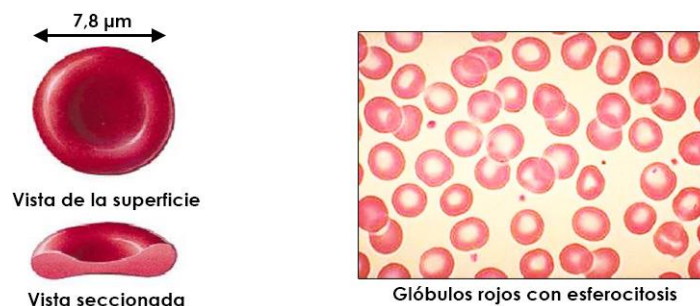


Carece de sistema de endomembranas, no tiene núcleo y no tiene mitocondrias, por lo que puede considerarse como un "saco" relleno de enzimas y hemoglobina (no es una célula). Contienen:

- La proteína hemoglobina (Hb), que transporta O_2 unido al Fe^{2+}
- La enzima anhidrasa carbónica para el transporte de CO_2
 - $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$
- Antígenos de superficie en su membrana: grupos sanguíneos (ABO y Rh)

El principal componente del citoesqueleto del eritrocito es la espectrina, proteína fibrosa flexible compuesta por dos cadenas (*alfa* y *beta*) enrolladas una sobre la otra. La espectrina se fija a la superficie interna de la membrana por medio de otra proteína periférica, llamada anquirina, que a su vez se une a la banda 3 de la membrana.

Se han descrito enfermedades genéticas que se atribuyen a mutaciones que alteran la estructura y función de la anquirina o la espectrina. En la **esferocitosis hereditaria**, la cantidad de espectrina está reducida, por lo que los glóbulos rojos adquieren forma esférica. Estas células son más frágiles, no pueden deformarse y al pasar a través de los sinusoides del bazo, se rompen fácilmente. Esto provoca una anemia (*déficit de hemoglobina*) de tipo hemolítico por destrucción acelerada de los glóbulos rojos.



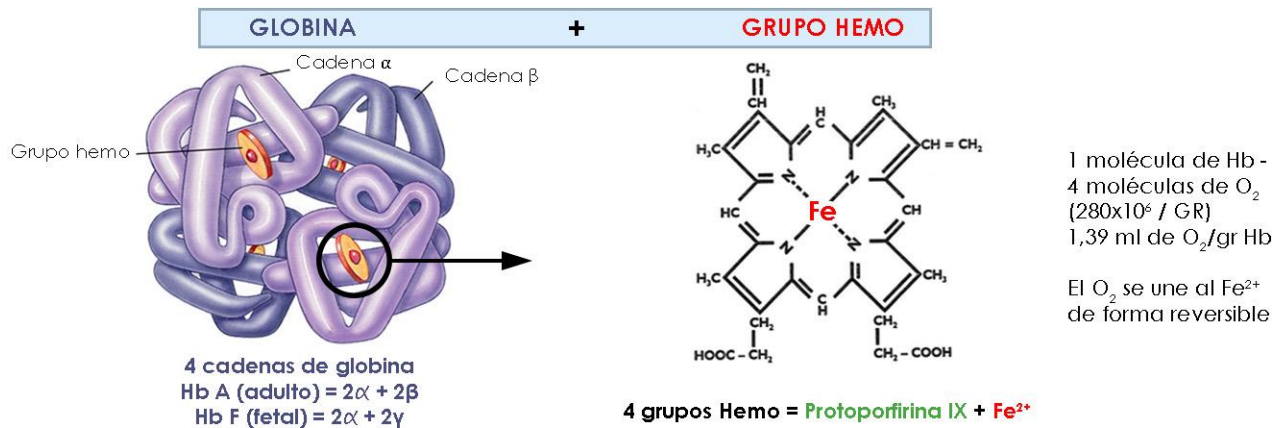
22.5.2. HEMOGLOBINA

En condiciones normales cada eritrocito tiene una alta concentración de hemoglobina, hasta unos 34 g/dL (*Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media. CHCM*). Este valor es similar en todos los eritrocitos y casi siempre cercano al máximo. Cuando el hematocrito y la CHCM son normales la sangre de los varones contiene una media de 16 g/dL de hemoglobina y la de las mujeres 14 g/dL. Cada gramo de hemoglobina pura es capaz de combinarse con aproximadamente 1,39 mL de O_2 .

Cada molécula de hemoglobina consta de dos partes. Una proteica llamada globina y un grupo prostético, el hemo, que contiene hierro (Fe^{2+}). Cada molécula de hemoglobina posee 4 cadenas

polipeptídicas, iguales dos a dos, que difieren en su composición y secuencia. La hemoglobina principal del adulto es de tipo A, formada por dos cadenas alfa y dos cadenas beta un átomo Fe^{2+} cada uno, que se combinan reversiblemente con una molécula de O_2 . En definitiva, una molécula de hemoglobina puede transportar 4 moléculas de oxígeno.

La naturaleza de las cadenas de hemoglobina determina la afinidad de unión por el oxígeno. Las alteraciones estructurales o funcionales de la hemoglobina causan problemas para oxigenar adecuadamente a los tejidos (*anemias*).



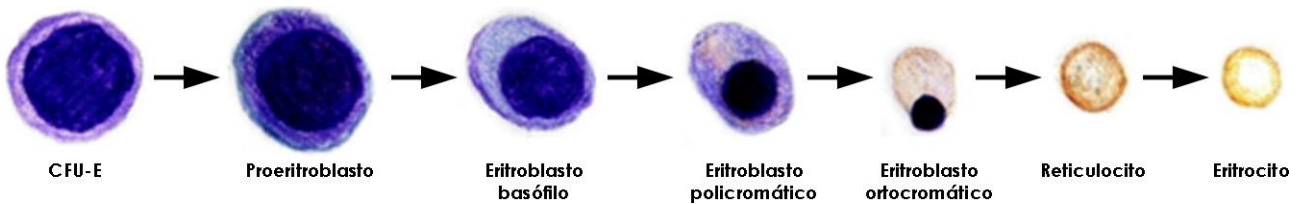
- **Oxihemoglobina:** Hemoglobina oxidada. Hb + O_2 (97-98,5% del O_2 ; 1,5-3 % disuelto en plasma). Es de color rojo brillante.
- **Desoxihemoglobina:** Hemoglobina reducida. Cuando la Hb llega a los tejidos se desprende del O_2 transformándose en desoxihemoglobina. Es de color rojo azulado.
 - Arterial 0,75 g/dL.
 - Venosa 4,75 g/dL.
- **Carbaminohemoglobina:** Una parte del CO_2 se transporta unido a Hb, en forma de carbaminohemoglobina.
 - Hb + CO_2 (27% del CO_2 ; 9% disuelto en plasma; 64% en forma de HCO_3^-). Color rojo oscuro.
- **Carboxihemoglobina:** Existen otras sustancias que también se unen a la hemoglobina bloqueando eficazmente el transporte de oxígeno. Por ejemplo el monóxido de carbono (CO) se une a la hemoglobina con mayor afinidad que el propio oxígeno, formando un compuesto estable denominado carboxihemoglobina.
 - Hb + CO (0,5% no fumadores y 4% fumadores; > 20% intoxicación por CO).
 - La afinidad de la Hb por el CO es 200 veces mayor que por el O_2 .
- **Metahemoglobina:** Los nitratos y otros productos químicos como colorantes de anilina y cloro (*pinturas, tinta y tintes*), oxidan el hierro de estado ferroso (Fe^{2+}) a férrico (Fe^{3+}) originando metahemoglobina. La metahemoglobina no es capaz de reaccionar con el oxígeno.

La **cianosis** es una coloración azulada de la piel que se asocia a la anoxia. Se hace evidente cuando la concentración de hemoglobinas reducidas supera los 5 mg/dL.

22.5.3. SÍNTESIS DE ERITROCITOS. ERITROPOYESIS

El proceso completo de formación de glóbulos rojos recibe el nombre de **eritropoyesis**. En el adulto, los eritrocitos comienzan su secuencia de maduración partiendo de unas células nucleadas residentes en la médula ósea, las ya mencionadas células madre pluripotenciales. Estas células se dividen por mitosis y

algunas se mantienen como células madre indiferenciadas, mientras que otras atraviesan diversas fases de desarrollo hasta transformarse en eritrocitos. El proceso de diferenciación hacia hematíe comienza con la aparición del **proeritroblasto**. La división mitótica de éstos produce **eritroblastos basófilos**. La siguiente división da origen a los **eritroblastos policromatófilos**, que ya sintetizan hemoglobina. Estas células pierden su núcleo, y por tanto su capacidad de dividirse y se transforman en **reticulocitos**. Una vez que han pasado a la sangre circulante, los reticulocitos pierden los restos del retículo endoplasmático y se transforman en eritrocitos maduros tras 24-36 horas. Todo el proceso de maduración requiere unos 4 días. En la sangre normal, alrededor del 0,5-1% del recuento de hematíes son reticulocitos. Una cifra inferior al 0,5% suele indicar un retraso en el proceso de formación de glóbulos rojos. Por el contrario, un recuento de reticulocitos superior al 1,5% suele indicar una aceleración de la eritropoyesis.

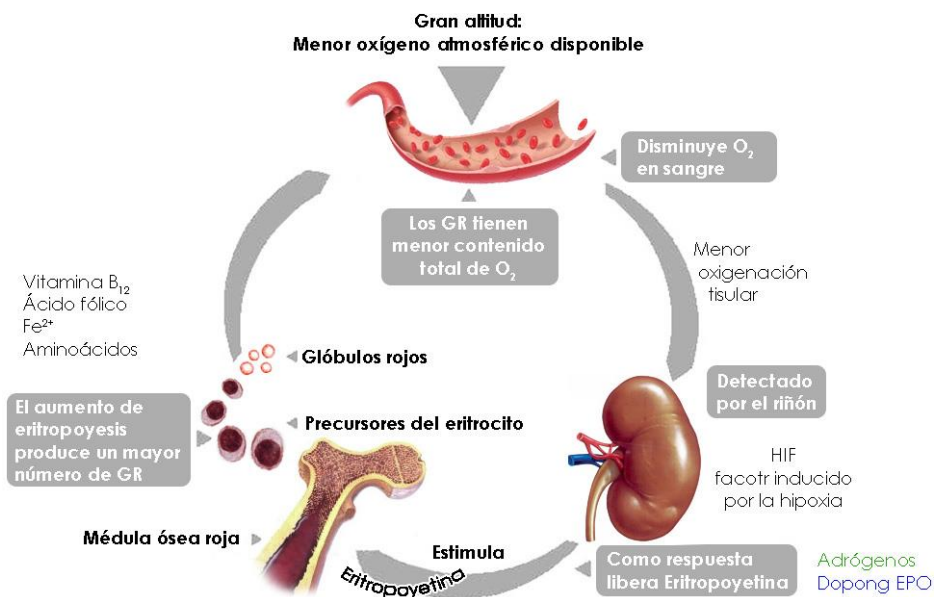


La eritropoyesis requiere la síntesis de ADN para la división celular. Para esta síntesis se requiere **ácido fólico** y **vitamina B₁₂ (cobalamina)**.

Para poder ser absorbida la vitamina B₁₂ se une a una glucoproteína secretada por las células parietales de la mucosa gástrica, llamada factor intrínseco gástrico (FI). La atrofia de la mucosa gástrica conlleva una falta de producción de factor intrínseco disminuyendo de forma permanente la absorción de vitamina B₁₂ de la dieta, dando como resultado la enfermedad conocida como **anemia perniciosa**. La síntesis disminuida de ADN debida a la deficiencia de ácido fólico y/o vitamina B₁₂ impide la producción de eritrocitos normales y causa **anemia megaloblástica**. Los eritrocitos que se forman son más grandes de lo normal, con una forma alterada.

Otro elemento imprescindible para llevar a cabo una eritropoyesis adecuada es el hierro (Fe²⁺). Si hay deficiencia de hierro se sintetizan cantidades inferiores de hemoglobina lo que hace que se formen glóbulos rojos con un volumen menor (**microcíticos**) y con un contenido de hemoglobina más bajo por lo que serán de un rojo más pálido (**hipocrómicos**), dando lugar a anemia ferropénica (*anemia más frecuente*).

Otras materias primas que intervienen en la síntesis de hemoglobina son los aminoácidos (*globina*) y la vitamina B₆ (*grupo hemo*).



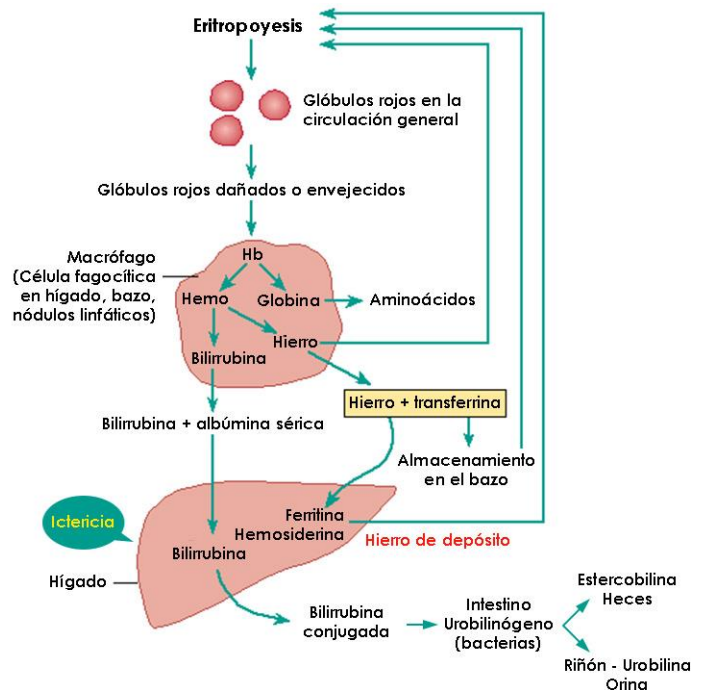
La producción de eritrocitos está regulada principalmente por una hormona llamada **eritropoyetina (EPO)**. La eritropoyetina es una glucoproteína producida principalmente en el riñón (90% riñón, 10% hígado). El estímulo para su síntesis y liberación es la concentración de oxígeno en la sangre que llega a los tejidos. La disminución de los niveles de O₂ (*hipoxia tisular*) es detectada por las células de una zona especial del riñón (*aparato yuxtglomerular*) que producen EPO, cuya función es estimular la eritropoyesis.

La hipoxia tisular se produce por tres causas fundamentales: disminución de hemoglobina como ocurre en la anemia; defecto en la oxigenación de la hemoglobina como sucede en algunas enfermedades pulmonares, grandes alturas, cardiopatías, etc.; o un aumento de las necesidades de oxígeno como ocurre en el ejercicio.

22.5.4. DESTRUCCIÓN DE LOS GLÓBULOS ROJOS

Debido a que los eritrocitos carecen de núcleo y orgánulos no pueden reparar los daños que se producen en su membrana, ni reponer las enzimas que se consumen durante su actividad. De esta forma la membrana se va haciendo cada vez más rígida y frágil. Los eritrocitos envejecidos son detectados y fagocitados por los macrófagos del **sistema retículo-endotelial** que se encuentran en el bazo, en el hígado y en la médula ósea. La hemoglobina, otras proteínas y los lípidos de membrana del eritrocito fagocitado, son catabolizados dentro del macrófago. La hemoglobina se disocia en el grupo hemo y en las cadenas de globinas, que son degradadas a sus aminoácidos. El hierro del grupo hemo pasa a formar parte de los depósitos en forma de ferritina y hemosiderina, o bien es transportado unido a la transferrina a otras zonas del organismo. El reciclado del hierro es bastante eficaz pero se pierde continuamente cierta cantidad de este elemento que se repone con la dieta. La otra porción del grupo hemo, la protoporfirina IX, sufre varias reacciones enzimáticas. En primer lugar se convierte en **biliverdina**, una sustancia de color verde, que posteriormente es reducida a **bilirrubina**. Ambas sustancias son conocidas también como **pigmentos biliares**.

Desde los macrófagos la bilirrubina es transportada hasta el hígado, unida a la albúmina, formando la **bilirrubina libre**. En los hepatocitos la bilirrubina libre se conjuga con el ácido glucurónico para aumentar su hidrosolubilidad formándose la **bilirrubina conjugada o soluble**. Una parte de esta bilirrubina conjugada pasa a la circulación y otra parte es excretada en la bilis al tubo digestivo. En el intestino grueso por acción de las bacterias intestinales la bilirrubina conjugada se transforma en **urobilinógeno**. Parte del urobilinógeno producido se excreta en las heces dándole su color pardo característico (*por lo cual recibe también el nombre de **estercobilinógeno***). Otra fracción puede ser reabsorbida por el intestino pasando a la circulación general, excretándose en la orina (*al oxidarse en presencia del aire el urobilinógeno se convierte en **urobilina***). Por tanto, en el sistema circulatorio podemos encontrar bilirrubina conjugada, urobilinógeno y bilirrubina libre.



En las anemias hemolíticas, la cantidad de bilirrubina que debe excretar el hígado aumenta rápidamente. Si la concentración plasmática de bilirrubina conjugada o libre se eleva mucho, este pigmento se acumula en la piel y en otros tejidos como la conjuntiva del ojo, confiriéndoles un tinte amarillento, que recibe el

nombre de **ictericia**. La ictericia aparece también cuando se obstruyen los conductos biliares o por la lesión de las células hepáticas que sucede durante la hepatitis.

ACLARACIÓN

Al obstruirse la vía biliar, la bilirrubina directa (BD) o conjugada (BC) no llegaba al intestino, y no habría urobilinógeno y, por tanto, las heces y la orina carecerían de color (*acolia* y *acoloria*, respectivamente). Esto es cierto para una obstrucción completa que no deje nada de paso de BC hacia el intestino.

Ahora bien, los riñones pueden eliminar pequeñas cantidades de BC que es muy soluble, pero no la unida a la albúmina (*bilirrubina indirecta* = BI). Entonces, cuando hay una obstrucción importante y crónica de la vía biliar, cantidades importantes de BC pasan a la orina porque se dilatan y/o rompen los conductos biliares intrahepáticos previos al lugar de la obstrucción y hay flujo retrógrado de bilis con BC hacia la sangre, y la BC sí la filtra el riñón. En este caso, se produce ictericia asociada con orina oscura o coluria (*debida a BC, no a urobilinógeno*) y heces poco pigmentadas (*acolia*).

La BI (*unida a la albúmina*) no se puede filtrar por el riñón, y, por tanto, su aumento, no produce coluria. En el caso de las anemias hemolíticas graves, se destruyen muchos eritrocitos y se producen grandes cantidades de BI que llegan al hígado, y aumenta la velocidad y cantidad de BC producida por él, y de manera análoga se forma mucho urobilinógeno por las bacterias intestinales. Hay ictericia, pero no suele haber coluria porque no hay BC en orina y sí heces pigmentadas.

RESUMEN

La ictericia o color amarillo de la piel se produce tanto por el aumento de BC como de BI. Si no hay urobilinógeno, las heces carecen de su color normal. La coluria u orina de color oscuro (*marrón*) se debe al aumento de BC en orina y no de urobilinógeno.

22.5.5. VALORACIÓN DE LA SERIE ROJA

- **Hematocrito.** Porcentaje de glóbulos rojos en la sangre:
 - Mujeres 38 - 46% (42%) (Anemia < 35 %)
 - Hombres 40 - 54% (46%) (Anemia < 39 %)
- **Recuento de hematíes.** 4.700.000 - 5.200.000 / mm³
- **Hemoglobina:** concentración de hemoglobina = 13 - 15 g/dL.
 - Según la OMS: anemia < 12 - 13 g/dL (*mujer - hombre*)
- **Índices eritrocitarios:**
 - **Volumen corpuscular medio** (VCM = 80 - 90 μm^3): volumen medio del hematíe ($\text{Hto}/n^\circ \text{Htes}$).
 - Clasificación de anemias: Normocíticas, macrocíticas, microcíticas.
 - **Hemoglobina corpuscular media** (HCM = 30 μg): cantidad de Hb por cada hematíe ($\text{Hb}/n^\circ \text{Htes}$).
 - Clasificación de anemias: Normocromía, hipocromía.
 - **Determinación de reticulocitos** (0,5 - 1,5%): % de reticulocitos en sangre periférica.

22.6. GRUPOS SANGUÍNEOS

Tanto los eritrocitos, como los leucocitos y las plaquetas, poseen en su membrana glucoproteínas que son antígenos de grupos sanguíneos, aunque por lo general, este término se emplea refiriéndose a los presentes en la membrana de los eritrocitos.

Se han encontrado en la membrana de los eritrocitos humanos, un mínimo de 30 antígenos comunes y varios cientos de antígenos menos frecuentes. La mayoría de estos últimos son débiles, y su importancia principal radica en el estudio de la herencia de los genes, ya que se encuentran bajo estricto control genético transmitiéndose de padres a hijos de acuerdo con las leyes de Mendel. Por esto se emplean para el establecimiento de la paternidad e investigaciones semejantes en medicina legal, antropología, en los trasplantes de órganos y en la terapéutica transfusional.

De todos los sistemas sanguíneos, hay dos grupos importantes de antígenos: el **sistema ABO** y el **sistema Rh**.

22.6.1. SISTEMA ABO

Fue descubierto por Landsteiner en 1900, comprobó que cuando se enfrentaba el suero de unos individuos con los eritrocitos de otros, en algunos, no en todos, se producía una reacción de aglutinación visible. Basándose en esto clasificó la sangre de las personas en 3 grupos diferentes: A, B ó 0. Lo que le permitió que se llevaran a cabo transfusiones sanguíneas con cierto éxito, cosa que hasta el momento no siempre se producía. El 4º grupo del sistema, el AB, fue descubierto posteriormente.

Este sistema antigénico se caracteriza porque el individuo presenta de forma natural anticuerpos para los antígenos que no posee en sus glóbulos rojos.

Los antígenos de este sistema son dos: el **antígeno A** y el **antígeno B**. Puesto que el tipo de reacción transfusional que se produce al poner en contacto sangres incompatibles es de aglutinación, a estos antígenos se les denomina también **aglutinógenos A** y **B**. Estos antígenos se encuentran presentes en la superficie de los eritrocitos, así como en casi todas las células del organismo (*salvo el tejido adiposo y el nervioso*). Por esto, debe tenerse en cuenta este sistema antigénico a la hora de efectuar trasplantes de órganos o de tejidos.

La presencia de estos antígenos en la membrana eritrocitaria determina el grupo sanguíneo al que pertenece el individuo:

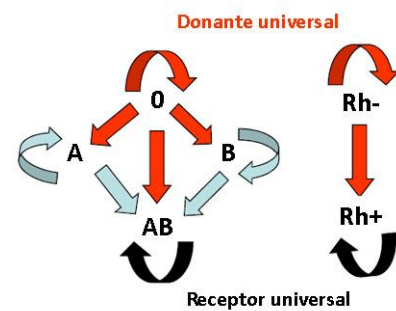
- Si presenta el antígeno A pertenece al **grupo sanguíneo A**.
- Si presenta el antígeno B pertenece al **grupo sanguíneo B**.
- Si presenta ambos antígenos A y B pertenece al **grupo sanguíneo AB**.
- Si no presenta ni antígeno A ni antígeno B pertenece al **grupo 0**.

Cuando los glóbulos rojos de un individuo expresan el aglutinógeno A, su plasma contiene anticuerpos frente al antígeno que no presenta en sus glóbulos rojos, denominados **aglutininas anti-B**. De la misma manera si el individuo pertenece al grupo sanguíneo B, expresa **aglutininas anti-A**. Si pertenece al grupo sanguíneo AB no presenta en su plasma ni anti-A, ni anti-B y si pertenece al grupo sanguíneo 0 presentará en su plasma aglutininas anti-A y anti-B.

Este tipo de aglutininas anti-A y anti-B son inmunoglobulinas de tipo M. Como ya se ha mencionado, estos anticuerpos se presentan de forma natural, sin necesidad de haber estado en contacto con eritrocitos que no sean de nuestro mismo grupo.

Antes de administrar una transfusión de sangre, es necesario determinar el grupo sanguíneo del receptor y el del donante. Esto es lo que se denomina tipificación de la sangre.

Grupo sang. (genotipo)	TIPO A (AA, AO)	TIPO B (BB, BO)	TIPO AB (AB)	TIPO O (OO)
Hemáties proteínas de superficie (fenotipo)	Antígenos A	Antígenos B	Antígenos A y B	Sin antígenos
Plasma anticuerpos (fenotipo)	Anticuerpos B	Anticuerpos A	NADA Sin anticuerpos	Anticuerpos A y B



Para tipificar la sangre, se colocan en portas a temperatura ambiente, los antiseros anti-A y anti-B, y a continuación, sobre ellos se añaden unas gotas de sangre, observando al microscopio si existe o no aglutinación. El grupo 0, al no tener aglutinógenos, puede donar sangre a cualquier individuo, por lo que se denomina **donante universal**. En cambio, el grupo AB es el **receptor universal**, ya que puede recibir sangre de cualquier tipo, puesto que no tiene aglutininas.

Si se realiza una transfusión errónea, por ejemplo, a un individuo del grupo sanguíneo B, se le administra sangre de tipo A, las aglutininas anti-A que posee el receptor reaccionan con los antígenos de los eritrocitos de la sangre transfundida, produciendo una reacción de aglutinación conocida como **reacción transfusional**. Si el volumen transfundido es pequeño, los complejos antígeno-anticuerpo son fagocitados por los macrófagos. Si el volumen transfundido es grande, se produce hemólisis intravascular y liberación de hemoglobina a la sangre. Al aumentar la hemoglobina que llega al hígado se produce un aumento de bilirrubina en la sangre, y aparece ictericia.

DETERMINACIÓN DE GRUPOS SANGUÍNEOS

Sistema ABO

Anti-A Anti-B

Grupo sanguíneo

A

B

AB

0

Sistema Rhesus

Anti-D (anti Rh₀) Anti-D (anti Rh₀)

Rh + Rh -

Aglutinación

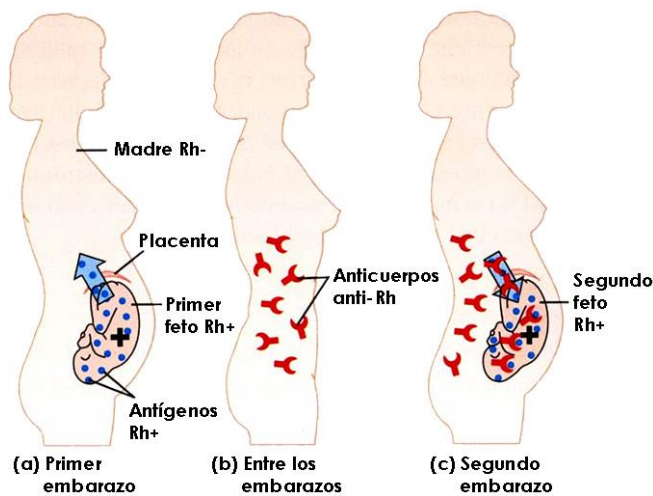
22.6.2. SISTEMA RHESUS (RH)

El sistema Rh (*Rhesus*) es un sistema complejo que comprende más de 40 antígenos diferentes, siendo el más importante el antígeno D, que fue el primero en ser descubierto. El antígeno D es muy abundante en la población, y también es mucho más antigénico que el resto de los antígenos. Por tanto, cualquier persona que tenga este tipo de antígeno es Rh+, mientras que los individuos que carezcan de éste serán Rh-. Los otros antígenos del sistema pueden producir reacciones transfusionales, aunque en general, mucho más leves.

Aproximadamente el 85% de todos los individuos de raza blanca son Rh+ y el 15% son Rh-. El mecanismo de herencia de este sistema no está claramente establecido. La principal diferencia entre este sistema y el anterior radica en que los antígenos del sistema Rh sólo están presentes en la membrana de los eritrocitos, y en que los anticuerpos de este sistema no están presentes de forma natural en las personas que carecen del antígeno. Estos anticuerpos aparecen en individuos Rh-, por lo general después de una transfusión de sangre. Si un individuo Rh- recibe hemáties que porten el antígeno Rh, empieza a producir anticuerpos anti-Rh (*de tipo Ig M, como corresponde con una respuesta inmunitaria primaria*), en mayor o menor cantidad en

función del volumen de sangre transfundido. Las aglutininas anti-Rh se desarrollan con lentitud. La primera transfusión de sangre Rh+ a un individuo Rh no le causa una reacción inmediata, pero se crea una inmunización permanente. De esta forma transfusiones siguientes de sangre Rh + a esta persona ya inmunizada provocarán una reacción inmunitaria secundaria con la producción de anti-Rh tipo Ig G, que le generarán reacciones postransfusionales que pueden llegar a ser tan graves como la descrita para el sistema ABO.

Además de formarse anticuerpos anti-Rh por transfusiones sanguíneas erróneas, también se pueden adquirir en los embarazos de madres Rh- cuando los fetos tienen sangre Rh+. El primer embarazo es normal, pero durante el parto, se produce el contacto entre la sangre materna y la fetal, de modo que los eritrocitos Rh+ fetales entran en la circulación materna y estimulan la producción de anticuerpos antiRh. Si se produce un segundo embarazo, en el que el feto vuelve a ser Rh+, los anticuerpos anti-Rh de la madre (que son Ig G) cruzan la barrera placentaria hacia la circulación fetal y reaccionan con los glóbulos rojos del feto, destruyéndolos. Esta enfermedad se denomina **eritroblastosis fetal** o **enfermedad hemolítica del recién nacido**. Esta patología puede producir un mortinato o el nacimiento de un niño con anemia hemolítica.



El tratamiento usual de esta enfermedad consiste en la extracción lenta de la sangre del recién nacido afectado y su reemplazo simultáneo por sangre Rh-. De esta forma, se extraen los anticuerpos anti-Rh y los eritrocitos atacados por dichos anticuerpos. Cuando los glóbulos Rh negativos sean sustituidos por los glóbulos del propio niño, en unas 6 o más semanas, los anticuerpos anti-Rh residuales procedente de la madre ya habrán sido destruidos. Es posible un enfoque profiláctico de la enfermedad. Para esto, se administran a la madre, tras el primer parto anticuerpos anti-Rh (a las 28 semanas y dentro de las 72 horas postparto) que reaccionan con los antígenos Rh+ que le lleguen del recién nacido, lo que impedirá que la madre produzca sus propios anticuerpos.

TEMA 23. GLÓBULOS BLANCOS O LEUCOCITOS

23.1. INTRODUCCIÓN

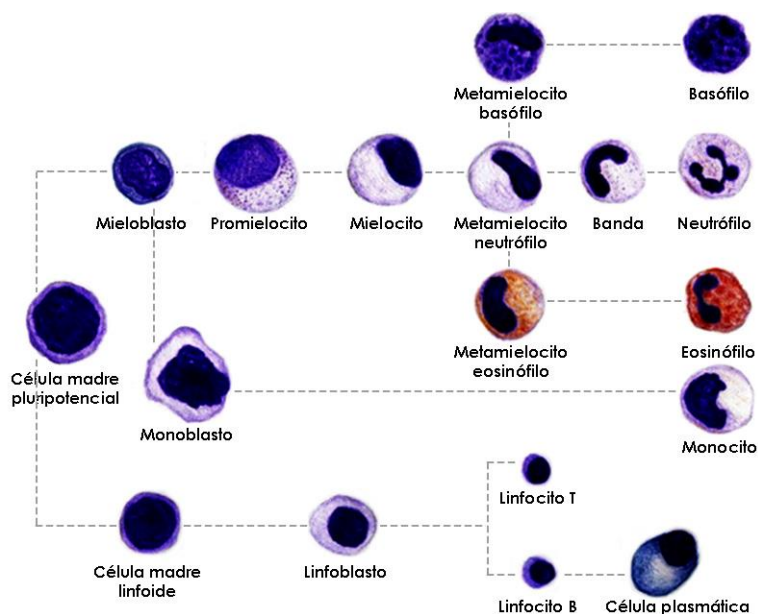
Hay varios tipos de glóbulos blancos o leucocitos, clasificados según la presencia o ausencia de gránulos y las características tintóreas de su citoplasma. Los **granulocitos** presentan grandes gránulos en su citoplasma y el núcleo segmentado en varios lóbulos, por ello reciben el nombre de **polimorfonucleares**. Se subdividen en **neutrófilos**, **eosinófilos** y **basófilos**. Existen dos tipos de agranulocitos (*leucocitos sin gránulos en el citoplasma*): **linfocitos** y **monocitos**.

Los granulocitos y los monocitos protegen al organismo frente a los microorganismos invasores de forma inespecífica, principalmente mediante la ingestión por fagocitosis. Los linfocitos son las células efectoras de las respuestas inmunitarias específicas frente a las sustancias reconocidas como extrañas, generando reacciones destinadas a neutralizarlo o destruirlo.

23.2. FORMACIÓN DE LOS LEUCOCITOS

Se dividen, disminuyen de tamaño, condensan el núcleo y adquieren las propiedades para realizar su función de defensa:

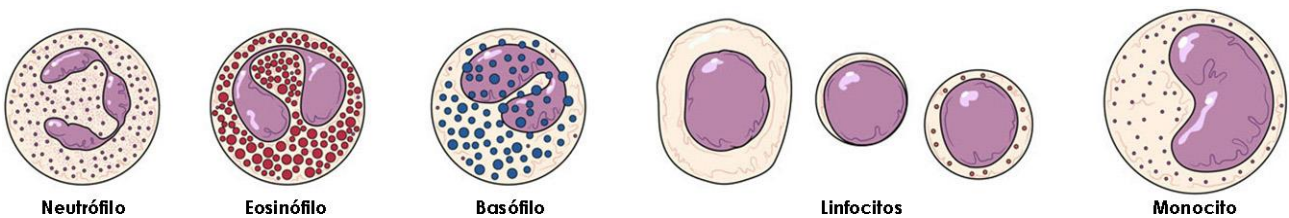
- Gránulos inespecíficos y específicos de cada tipo celular (*granulocitos*): Contienen agentes bactericidas y enzimas para destruir a agentes patógenos (*peroxidasa, lisozima, colagenasa, hidrolasa, elastasa, lipasas, etc.*), citoquinas y quimioquinas (*mediadores de la inflamación*).
- Propiedades para la quimiotaxis: secretan factores y tienen receptores.
- Expresan receptores para reconocer partículas marcadas con inmunoglobulinas y factores del complemento.
- Expresan antígenos de membrana para distinguir lo propio de lo extraño (*sistema HLA "Human Leucocyte Antigen" o CMH*).



23.3. TIPOS CELULARES. ÓRGANOS LINFÁTICOS

Los leucocitos son células de aspecto blanquecino, con núcleo y características específicas para realizar funciones de defensa. En condiciones normales hay unos 4.000 – 11.000 leucocitos/mm³. Tienen una vida media variable (días – años).

Fórmula leucocitaria		
Grupo	Tipo	Porcentaje
Granulocitos o polimorfonucleares	Neutrófilos	60 – 70%
	Basófilos	0,5 – 1%
	Eosinófilos	2 – 4%
Agranulocitos	Linfocitos	20 – 25%
	Monocitos	3 – 7%



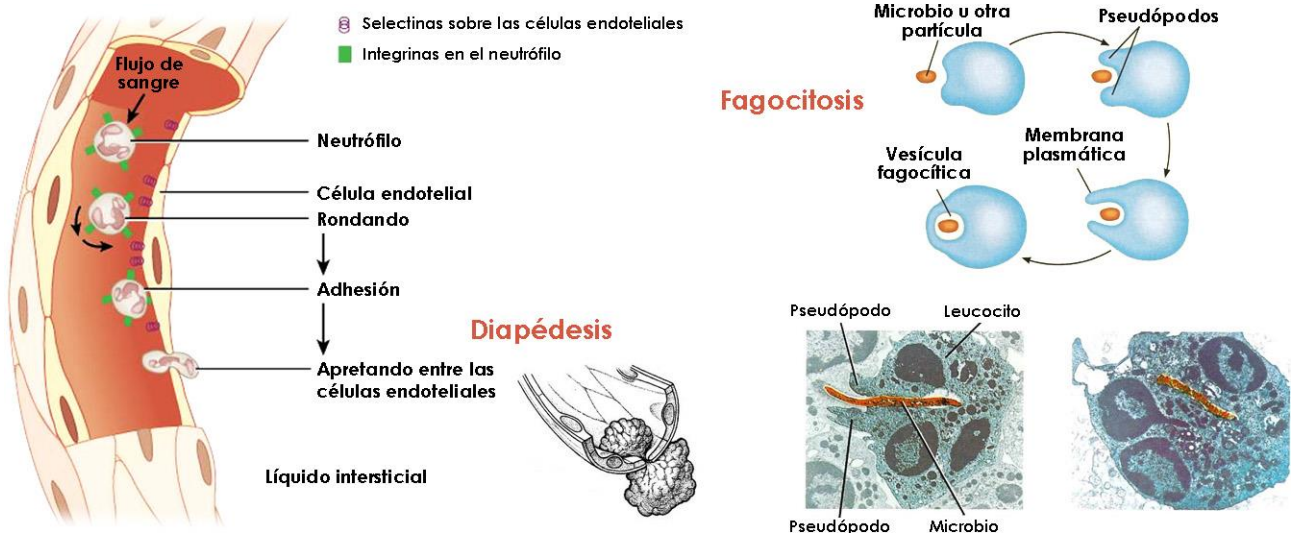
CIRCULACIÓN DE LOS LEUCOCITOS

Los leucocitos nacen en la médula ósea o en el tejido linfoide, desde aquí pasan a la sangre. Una vez en la sangre pueden alcanzar los tejidos y pasar a la linfa y tejido linfoide, y de aquí de vuelta a la sangre.



23.4. PROPIEDADES O CARACTERÍSTICAS GENERALES

- **Quimiotaxis.** Movimiento hacia una sustancia química. Es la atracción química de los fagocitos por los microorganismos. Entre las sustancias químicas que atraen a los fagocitos se encuentran los productos microbianos, los componentes de los leucocitos y de las células tisulares dañadas.
- **Diapédesis:** en respuesta a su contacto con los factores quimiotácticos, las células endoteliales y las células fagocíticas incrementan la síntesis de sus proteínas de adhesión y se vuelven más “pegajosas” entre sí. Esto propicia que los fagocitos se adhieran a las superficies de los endotelios y rueden sobre ellos hasta procurarse una salida entre las uniones de las células endoteliales.
- **Movimientos ameboides.** Es un movimiento característico de las amebas. Se produce por la formación de pseudópodos que se extienden y se retraen para desplazar la célula.
- **Fagocitosis:** los neutrófilos y macrófagos participan en la fagocitosis, pueden ingerir bacterias y desechos de materia inanimada.



23.5. FUNCIÓN DE LOS LEUCOCITOS: INMUNIDAD. TIPOS DE INMUNIDAD

La inmunidad es la capacidad que tiene el cuerpo humano de resistir las agresiones que puedan proceder del medio ambiente externo (*microorganismos* o *sus toxinas*), o del propio medio interno (*células neoplásicas*). El sistema inmunitario es el encargado de proteger al individuo de estas agresiones. Este sistema no sigue la estructura órganosaparatos-sistemas, se trata, más bien, de una red de células perfectamente coordinadas y distribuidas por todo el organismo con una gran movilidad. Estas células pueden organizarse en órganos como el ganglio, en tejidos como la pulpa blanca del bazo, o bien encontrarse dispersas en el seno de los tejidos pertenecientes a otros órganos o aparatos, como los linfocitos localizados en el tejido conjuntivo.

El sistema inmunitario precisa, para su correcto funcionamiento, de un alto grado de regulación interna. Ésta se basa en el hecho de que el sistema está compuesto por células con funciones muy diversas, incluso contrapuestas (*linfocitos T colaboradores* y *T supresores*), cuya interacción permite la existencia de un estado de equilibrio autorregulado.

Funcionalmente, el sistema inmunitario es capaz de desarrollar dos tipos de actitudes o mecanismos defensivos frente a los agentes extraños potencialmente patógenos: **inmunidad innata o inespecífica**, **inmunidad adquirida o específica**.

Tipos de inmunidad: colaboran y actúan de forma conjunta	
Inmunidad inespecífica o innata	Inmunidad específica o adquirida
Granulocitos y macrófagos	Linfocitos T y B
No requiere de conocimiento previo del agente agresor	Requiere un contacto previo con el agente agresor
Es innata	Es adquirida.
Es inmediata	Tiempo entre agresión – respuesta
No crea memoria	Crea memoria inmunológica específica para ese agente
	Rechazo de órganos
Linfocitos No T, No B o células NK (Natural Killer). 15%	Inmunidad humoral (linfocitos B, 15%) Inmunidad celular (linfocitos T, 70%)

- **Antígeno (Ag):** Sustancia, por lo general, extraña al organismo capaz de estimular al sistema inmune y provocar una respuesta inmune. Ej. Bacterias, Virus, Toxinas, proteínas estructurales.
- **Anticuerpos (Ac) inmunoglobulinas (Ig) o gammaglobulinas:** Moléculas proteicas que se unen específicamente al antígeno.

23.6. RESPUESTA INMUNE INESPECÍFICA O INNATA

La inmunidad innata se posee desde el nacimiento y no requiere un conocimiento previo de la sustancia extraña. Es una primera activación de urgencia que se pone en marcha inmediatamente, sin requerir tiempo de latencia entre la detección del invasor y el desencadenamiento de las acciones defensivas. Constituye una respuesta inmunitaria inespecífica y no inducible, es decir, no está programada o dirigida contra un agente patógeno en concreto, ni se amplifica como resultado de exposiciones previas a dicho agente. Además no crea **memoria inmunológica**. Aunque las características de la inmunidad innata y las de la adquirida difieren, para un funcionamiento óptimo cada sistema depende de los elementos del otro.

Los elementos del sistema inmunitario innato o natural, comprenden:

- 1) **Barreras externas mecánicas** (piel y mucosas) y **químicas** (secreciones: saliva, sudor, moco, lágrimas). Enzimas, anticuerpos, pH.
- 2) **Reacción de Inflamación**. (1º macrófagos, 2º neutrófilos, 3º monocitos). Conexión con inmunidad adquirida (linfocitos).
- 3) **Células fagocíticas**. Granulocitos y macrófagos. Tejidos.
- 4) **Células NK** (del inglés *Natural Killers*, *agresoras naturales*). Linfocitos no T no B (15%). Contienen gránulos (*granzimas* y *perforinas*). Actúan contra células invadidas por virus y células tumorales (*extrañas*).
- 5) **Interferón**: Interferón a (*leucocitos*), b (*no leucocitos*) g (*linfocitos T*). Inhibe la replicación vírica y activa a células NK.
- 6) **Complemento**.
- 7) **Fiebre** o aumento de temperatura corporal. IL-1, PGE₂.

23.6.1. PROCESO INFLAMATORIO O INFLAMACIÓN

Cuando se lesiona un tejido, ya sea por bacterias, un traumatismo, sustancias químicas, calor u otros fenómenos, éste libera múltiples sustancias que producen una serie de cambios secundarios en los tejidos (*agentes inflamatorios* y *citoquinas*). Este complejo número de cambios tisulares se denomina **inflamación**. La finalidad de la inflamación es eliminar al agente patógeno y reparar daños.

La inflamación va acompañada de una serie de síntomas o manifestaciones locales que varían según el lugar de la lesión y el agente que la provocó. Estos síntomas incluyen:

- Calor.
 - Eritema o enrojecimiento de la piel (*rubor*)
 - Dolor.
 - Hinchazón del tejido afectado (*tumor*).
 - Limitación de la función.
- } Vasodilatación
- } Aumento de la permeabilidad

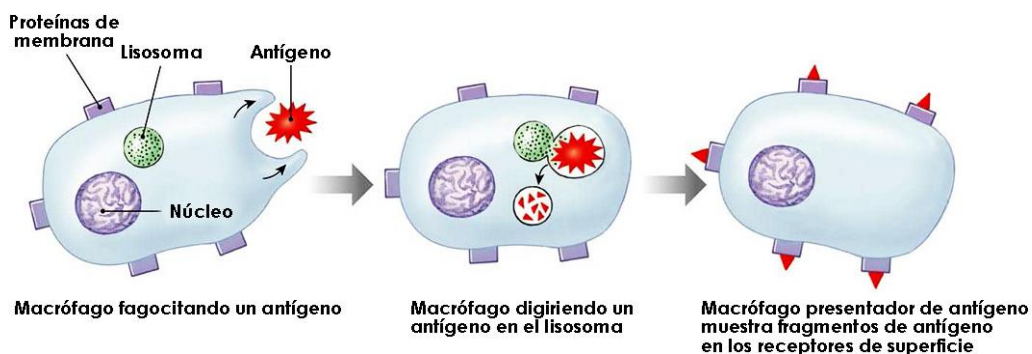
Tras producirse la lesión tisular, los vasos sanguíneos de la zona lesionada aumentan de calibre, fenómeno que se conoce como **vasodilatación**, lo que incrementa el flujo sanguíneo a la zona dañada. De esta forma aumenta el aporte de proteínas plasmáticas y células fagocíticas que se **marginan**, es decir, que se adhieren al endotelio de los vasos y los atraviesan por diapédesis para acceder a las zonas dañadas del tejido. En el sitio de la lesión son liberadas sustancias como histamina, bradicinina, serotonina y prostaglandinas que activan enérgicamente a los macrófagos tisulares que en pocas horas comienzan a fagocitar los tejidos destruidos. Estas sustancias también favorecen la vasodilatación y tienen efectos quimiotácticos, atrayendo a más células fagocíticas hacia el lugar de la lesión. Uno de los primeros resultados de la inflamación es la "tabicación" del área de la lesión mediante coágulos de fibrinógeno, de forma que las bacterias o los productos tóxicos no se diseminen.

En la inflamación aguda, inicialmente los neutrófilos y luego los macrófagos se acumulan en el tejido inflamado. En las primeras horas del proceso inflamatorio, el número de neutrófilos en la sangre puede aumentar hasta 4 o 5 veces sobre su número normal. La acumulación de macrófagos en la zona lesionada es menor, debido a que el número de monocitos almacenados en la médula también es menor y a que además necesitan varias horas para madurar y convertirse en macrófagos.

La reacción inflamatoria, como se ha descrito, genera potentes agentes citolíticos que pueden determinar la aparición de muchos efectos indeseables, entre los que se incluyen la lesión tisular extensa, la hinchazón y el dolor. Esto ha llevado a la búsqueda de distintos tipos de **agentes antiinflamatorios** para controlar dichos efectos. Estos agentes intentan bloquear algunas de las consecuencias de la respuesta inflamatoria sin restar su eficacia antimicrobiana. Actúan neutralizando algunas de esas sustancias mediadoras de la inflamación o evitando que las células inflamatorias liberen o respondan a los mediadores de la inflamación.

23.6.2. CÉLULAS FAGOCÍTICAS O FAGOCITOS

Son los granulocitos y los macrófagos. Como ya se ha mencionado, son células capaces de ingerir mediante fagocitosis microorganismos o cualquier otra partícula extraña. Intervienen en la respuesta inflamatoria, y también colaboran en la inmunidad adquirida, ya que fagocitan complejos antígeno-anticuerpo, y además los macrófagos funcionan como **células presentadoras de antígenos (CPA)**. Muchos patógenos pueden ser fagocitados directamente, ya que los fagocitos reconocen ciertas estructuras de la superficie bacteriana como extrañas. En otras ocasiones, antes de ser fagocitados, los patógenos precisan ser "marcados", bien mediante la unión del fragmento C3b del sistema de complemento, o bien mediante la unión de inmunoglobulinas específicas a sus antígenos de superficie. Este proceso es conocido como **opsonización**. Los neutrófilos y los macrófagos presentan en sus membranas receptores para la fracción constante (Fc) de las inmunoglobulinas de tipo G que han reaccionado con la bacteria, receptores para el fragmento C3b del complemento. Estos receptores les permiten reconocer al patógeno como extraño y adherirse a su superficie. Tras adherirse, la membrana de los fagocitos emite **pseudópodos** (evaginaciones de la membrana) alrededor de la partícula extraña, que queda englobada en una vacuola, denominada **fagosoma** o **vacuola fagocítica**. Esta vacuola se fusionará con los lisosomas y otros gránulos específicos de estas células que destruyen y eliminan el microorganismo.



MONOCITOS MACRÓFAGOS

Los monocitos son las células sanguíneas circulantes más grandes y las de mayor capacidad bactericida. Ingeren hasta 100 bacterias durante su vida. Su proceso de formación en la médula ósea dura unos 2 - 3 días, y permanecen en la circulación no más de 36 horas antes de emigrar hacia los tejidos, donde se diferencian en macrófagos (*histiocitos*) y forman un **sistema de macrófagos tisulares (SMF o SRE)**. Los macrófagos tisulares tienen una vida media de meses o años y un aspecto variable según el tejido en el que se instalen (*células de Kupffer en el hígado, células de glía en la retina, etc.*). Tienen capacidad de dividirse, aunque su proliferación no contribuye de forma importante a la renovación de la población tisular de

macrófagos. Ésta depende principalmente de la emigración continuada de monocitos procedentes de la circulación.

Los macrófagos son fagocitos ávidos y como miembros del sistema mononuclear fagocitan y destruyen las células muertas o envejecidas (como los eritrocitos), al igual que los complejos formados por un antígeno (elemento extraño) unido a un anticuerpo y las partículas extrañas (como bacterias). Las múltiples funciones de los macrófagos incluyen:

- Formar la primera línea de defensa tras la piel en la reacción inflamatoria.
- Actuar como células presentadoras de antígenos a otras células del sistema inmune.
- Modular la actividad de los linfocitos en la respuesta inmunitaria, mediante la liberación de citoquinas.
- Intervenir en la inflamación.

NEUTRÓFILOS

Toman su nombre del hecho de que los gránulos de su citoplasma se tiñen de color púrpura claro con los colorantes neutros. Tardan en madurar en la médula ósea unos 7 días y ya maduros permanecen en ella alrededor de 3 días antes de pasar a la sangre, y abandonan ésta atravesando el endotelio capilar a través de pequeños poros (*diapédesis*), para pasar a los tejidos cuando detectan la presencia de bacterias. Son los primeros en acumularse en la inflamación aguda (*pus*).

Los neutrófilos normalmente ingieren y matan 3-20 bacterias durante su expectativa de vida (*días*). Los neutrófilos son atraídos por las bacterias, por las toxinas bacterianas y por los agentes quimiotácticos (*compuestos químicos con capacidad de atraer hacia ellos determinado tipos celulares*) liberados por los propios neutrófilos y por otras células del sistema inmunitario. Una vez allí destruyen los microorganismos por fagocitosis y descarga de enzimas hidrolíticas. También elaboran y producen leucotrienos, sustancias que ayudan a iniciar el proceso inflamatorio.

En las primeras horas del proceso inflamatorio, el número de neutrófilos en la sangre puede aumentar hasta 4 o 5 veces sobre su número normal. A este aumento se denomina **neutrofilia**.

BASÓFILOS

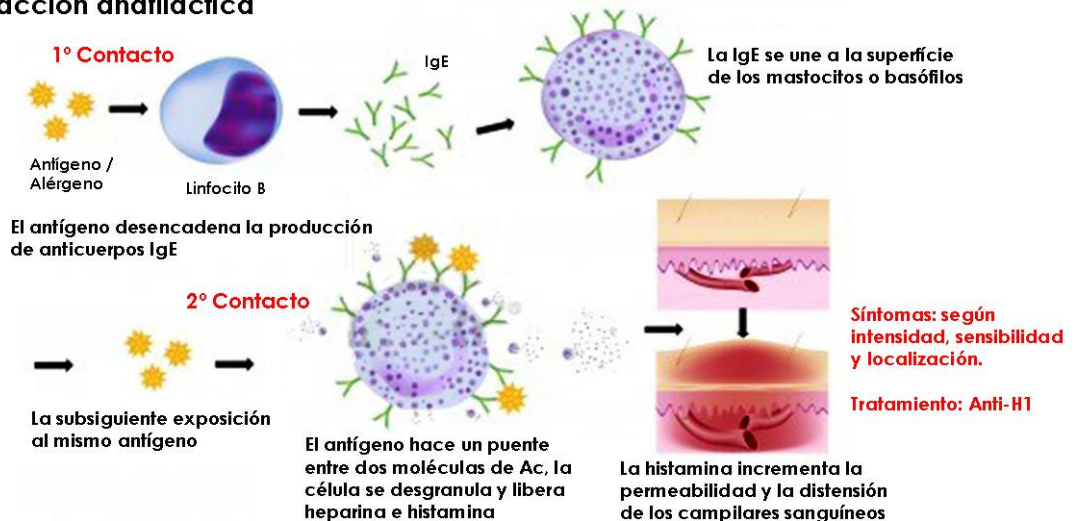
Los basófilos constituyen menos del 1% de la población total de leucocitos. Su tiempo de formación en la médula ósea es de aproximadamente 3 días, y su tiempo de permanencia en sangre de unas horas. Al igual que los otros dos tipos de polimorfonucleares, pasan a los tejidos donde ejercen su acción, aunque su destino en los tejidos no está claro. Presentan escasa fagocitosis y son poco móviles.

En su proceso de maduración los basófilos adquieren diversos receptores de superficie sobre su membrana, entre ellos **receptores para la IgE**. Poseen gránulos específicos que contienen **heparina, histamina, bradiquinina, serotonina**, y factor quimiotáctico de los eosinófilos y de los neutrófilos.

Los basófilos juegan un papel muy importante en las reacciones alérgicas agudas, en las cuales, la sustancia que provoca la reacción alérgica (*el alérgeno*) interacciona con una inmunoglobulina de tipo E unida por su fracción constante a los basófilos. Éstos se activan y liberan el contenido de sus gránulos, incluyendo la histamina, que actúa como mediadora de las **reacciones alérgicas**. La liberación masiva del contenido de sus gránulos puede causar un shock anafiláctico que puede llegar hasta la muerte si no es controlado.

Una célula vinculada a los basófilos, que se encuentra en los tejidos es el mastocito o célula cebada. Los mastocitos también derivan de una célula troncal de la médula, pero no derivan de los basófilos. Los mastocitos son abundantes en el pulmón, la piel, el tejido linfoide y las capas submucosas del aparato digestivo.

Reacción anafiláctica



EOSINÓFILOS

Contienen numerosos gránulos citoplasmáticos grandes que se tiñen de naranja con los colorantes ácidos, por ejemplo, la eosina. Tienen un tiempo de permanencia en sangre muy corto, siendo más abundantes en los tejidos, donde se calcula la existencia de 100 eosinófilos por cada uno circulante.

Su principal función es la detección y fagocitosis de **larvas de parásitos**. También ejercen un papel defensivo en las reacciones alérgicas. Al igual que los neutrófilos tienen capacidad quimiotáctica y fagocítica de bacterias pero en mucho menor grado.

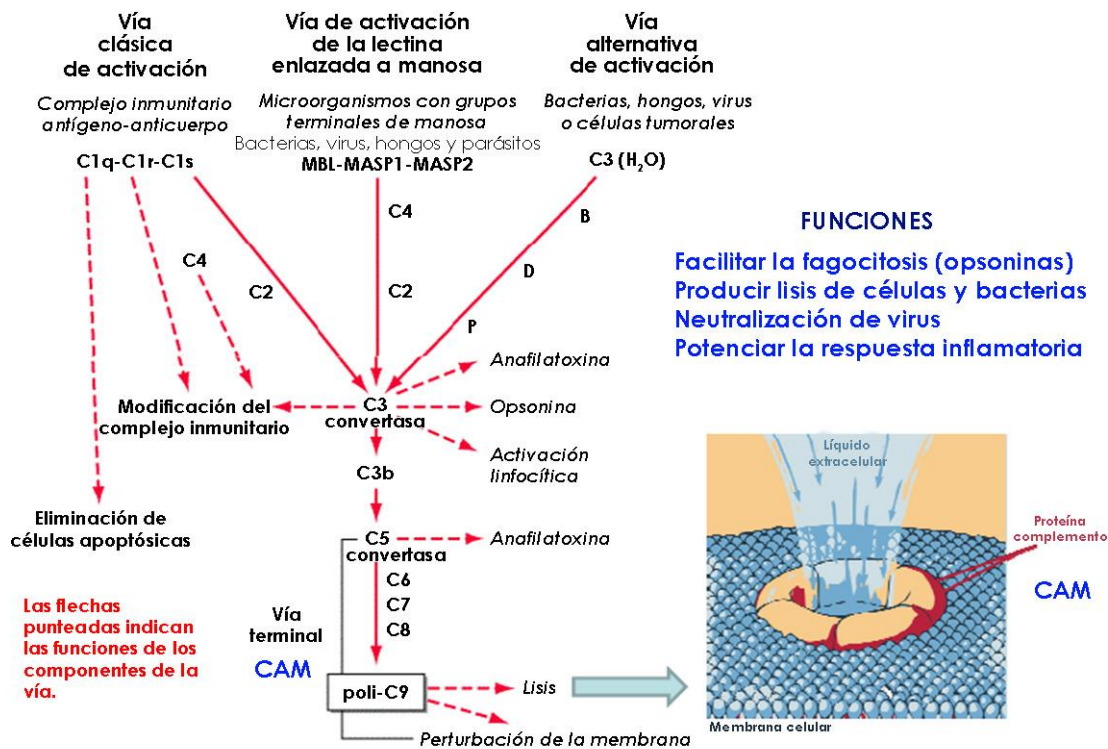
Contienen en sus gránulos específicos sustancias que paralizan y degradan las larvas, ingeridas por neutrófilos y macrófagos.

Los eosinófilos se acumulan en un elevado número en los tejidos con reacciones alérgicas, donde modulan la respuesta evitando que se exacerbe. Esto es debido a que contienen **histaminasa**, una enzima que degrada a la histamina liberada por los mastocitos y basófilos, últimos responsables de la reacción alérgica en los tejidos. Aumentan en enfermedades producidas por parásitos, en las alergias y en el asma (**eosinofilia**).

23.6.3. SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Consiste en un complejo sistema de proteínas (*más de 30 componentes*) algunas de ellas plasmáticas y otras de la superficie celular. Las proteínas plasmáticas son tanto enzimas, que viajan en el plasma inactivadas, como proteínas de unión. La activación de este sistema desempeña un papel central en la eliminación de los microorganismos invasores, mediante la lisis y/o su eliminación por las células del sistema fagocítico. Se han empleado tanto números como letras y distintos nombres para identificar los componentes de este sistema. El hígado es el órgano principal de síntesis de la mayoría de los componentes plasmáticos del complemento.

Se conocen dos vías para la activación del sistema de complemento: la **vía clásica** y la **vía alternativa**. Las dos vías conducen a la formación de un complejo terminal de componentes del complemento, denominado **complejo de ataque de membrana (CAM)** que lisa las membranas biológicas. Ambas vías funcionan tras su activación como un sistema de amplificación y ambas confluyen en el paso de activación de C3 y nuevamente en el paso de activación de C5.



23.7. RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA O ADQUIRIDA

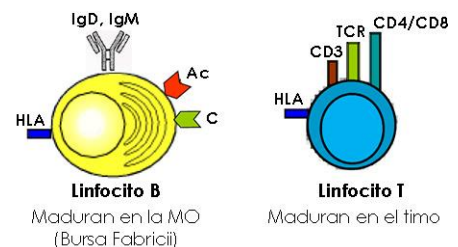
La inmunidad innata y la adquirida funcionan conjuntamente y con una gran interdependencia. Se describen de forma individualizada para facilitar su estudio, pero no se debe olvidar que están en constante conexión. La respuesta inmunitaria adquirida se caracteriza por el reconocimiento específico de un determinado **antígeno** entre un amplio espectro de agentes infecciosos y por conferir **memoria inmunológica**, que acelera y potencia las respuestas siguientes ante el mismo agente extraño. El reconocimiento específico se basa en que existen células, como los linfocitos B y los T, que tienen moléculas capaces de unirse a antígenos concretos de una forma específica, como una llave y su cerradura.

La respuesta inmunitaria adquirida puede ser de dos tipos, **humoral** y **celular**. Ambas respuestas están mediadas por linfocitos: la respuesta humoral por **linfocitos B** y la celular por **linfocitos T**. Los linfocitos T constituyen aproximadamente el 70% de los linfocitos sanguíneos. Los linfocitos B representan alrededor de un 15%. El 15% restante lo constituyen linfocitos no B no T, como por ejemplo las células NK.

- **Linfocitos T (70%)**

- La subpoblación de **linfocitos colaboradores** o **helper** con antígeno **CD4+**, representan el 65% de los linfocitos T.
- La subpoblación de **linfocitos citotóxicos/supresores** presentan antígeno de superficie **CD8**. Representan el 35% de los linfocitos T.

- **Linfocitos B (15%).**



Los linfocitos reconocen moléculas localizadas en superficies celulares extrañas a nuestro organismo:

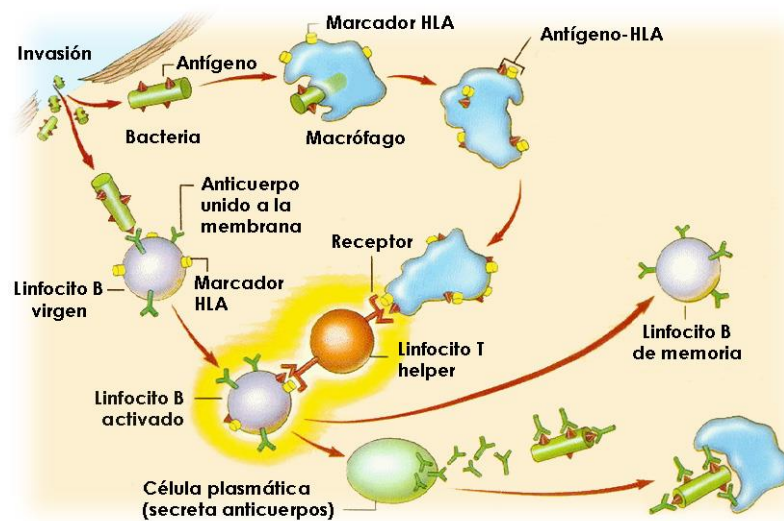
- Células tumorales, infectadas por virus, hongos y ciertas bacterias.
- Células de otro individuo (*rechazo de trasplantes, injertos*) y células propias (*enfermedades autoinmunes*).

Bajo una agresión específica, se dividen y crean clones de células hijas que defienden al organismo frente a esa misma agresión de forma más potente y rápida (**memoria inmunológica**).

23.7.1. INMUNIDAD HUMORAL. LINFOCITOS B

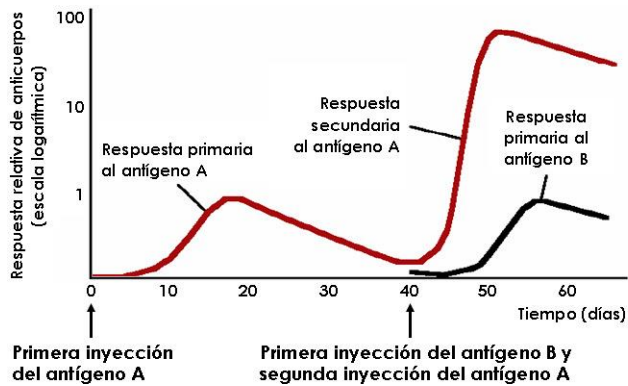
Cuando un antígeno entra en el organismo y se encuentra con un **linfocito B maduro** o **inmunocompetente**, acontecimiento que puede tener lugar en los órganos linfoides secundarios, se desencadena una respuesta inmunitaria humoral que conduce a la formación de **anticuerpos específicos** contra ese antígeno. Los linfocitos B inmunocompetentes expresan en su membrana moléculas de inmunoglobulina, capaces de reconocer sólo a un único tipo de antígeno, lo que marca a esos linfocitos como miembros de un **clon** (*familia de células idénticas que proceden de una célula única*). Existe una enorme cantidad de clones de linfocitos B, más que posibles antígenos, incluso existen clones de linfocitos B que presentan anticuerpos para antígenos que no existen.

Antes de exponerse a un antígeno específico, los clones de linfocitos B, permanecen inactivos en los órganos linfoides. Cuando entra un antígeno, los macrófagos lo fagocitan, lo procesan y después lo exponen en su superficie para presentárselo tanto a los linfocitos B adyacentes, como a los linfocitos T colaboradores. La diferencia entre linfocitos B y T, en este punto, es que los primeros no precisan que el antígeno vaya asociado a moléculas HLA de clase II para ser reconocido, mientras que los linfocitos T sí lo necesitan. La mayoría de los linfocitos B específicos necesitan la ayuda de los linfocitos T colaboradores para activarse, proliferar y diferenciarse hacia células plasmáticas. A su vez los linfocitos B tras reconocer el antígeno con su Ig de superficie lo procesan y unido a las moléculas de HLA de clase II lo presentan al linfocito T colaborador activándolo. De esta forma, colaboran la inmunidad celular y la humoral y se amplifica la respuesta inicial, produciéndose gran número de células plasmáticas.



Algunos de los linfocitos activados del clon en lugar de formar células plasmáticas, se mantienen como células de memoria, que al igual que los anticuerpos circulan por el organismo para poblar todo el tejido linfóide, aunque desde el punto de vista inmunitario permanecen inactivas hasta que son activadas de nuevo por el antígeno. Las células B de memoria no secretan anticuerpos por sí mismas, pero si más tarde se ven expuestas al antígeno que provocó su formación, se transforman en células plasmáticas y secretan anticuerpos que puedan combinarse con el antígeno iniciador. Gracias a estas células de memoria podemos diferenciar la **respuesta primaria** y la **respuesta secundaria**. Cuando un antígeno entra en contacto por primera vez con el organismo se produce una respuesta inmunitaria, que se denomina primaria. Por el contrario, cuando al cabo de un tiempo el mismo antígeno vuelve a activar el sistema inmunitario, se produce una respuesta que se denomina secundaria. Ambas respuestas son cuantitativa y cualitativamente

diferentes. La respuesta primaria se alcanza tras un largo periodo de latencia desde la exposición al antígeno, es más débil, predomina la Ig M y la duración de la acción es de sólo unos días. Mientras que la respuesta secundaria comienza rápidamente tras la exposición al antígeno, es más intensa, predomina la Ig G y la duración de la acción puede alcanzar meses.



Respuesta humoral primaria

- Tras el primer contacto con el antígeno es débil
- Aparece en unas dos semanas
- Dura días
- Los anticuerpos son IgM

Respuesta humoral secundaria

- $\geq 2^\circ$ contactos con el mismo antígeno
- Es muy intensa
- Dura meses
- Los anticuerpos son de tipo IgG

Resumen: Es más rápida, intensa y duradera que la primaria

Esta mayor potencia y duración de la respuesta secundaria es el fundamento de las **vacunas**. La vacunación pretende la inmunización de forma artificial mediante la administración de preparados antigénicos no virulentos de modo que puedan estimular la formación de anticuerpos específicos, pero no provoquen la aparición de la enfermedad. De esta forma, se consigue una inmunización activa. En esta primera exposición al antígeno administrado como vacuna conseguiremos generar células B de memoria, de forma que la respuesta secundaria ante una infección por el agente microbiano sea más eficaz y por tanto capaz de evitar el desarrollo de la enfermedad.

23.7.2. ESTRUCTURA Y TIPOS DE ANTICUERPOS

Los anticuerpos son glucoproteínas que constituyen alrededor del 20% del total de las proteínas plasmáticas. Son segregadas por las células plasmáticas y tienen la capacidad de unirse al determinante antigénico que induce su secreción. Cada molécula de anticuerpo tiene forma de "Y". Está formado por cuatro cadenas polipeptídicas, dos **cadenas pesadas** idénticas entre sí y dos **cadenas ligeras**, también idénticas, unidas por puentes disulfuro; de modo que el tallo de la "Y" está compuesto sólo por cadenas pesadas, y las ramas están formadas tanto por cadenas pesadas como por ligeras. Cada cadena posee a su vez un **dominio variable (Fab)** con una secuencia de aminoácidos determinada, ya que es la porción de la inmunoglobulina que se combina específicamente al antígeno para el que ha sido diseñada.

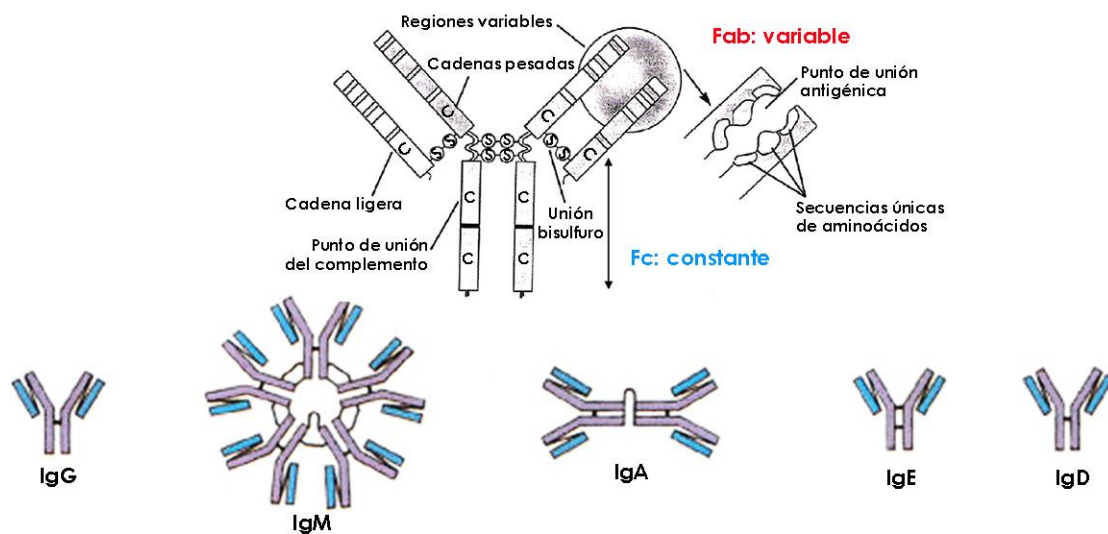
Cada molécula de anticuerpo tiene 2 puntos de unión antigénica, uno por cada extremo de la región variable. Posee asimismo una **fracción constante (Fc)**, región altamente conservada a la que debe el anticuerpo características como difusibilidad, capacidad para activar el sistema de complemento, capacidad para atravesar las membranas y otras propiedades biológicas de la inmunoglobulina.

Existen cinco clases de inmunoglobulinas (Ig):

- **Ig G:** Es el anticuerpo que se encuentra en mayor concentración en el suero. Normalmente constituye aproximadamente el 75% de todos los anticuerpos presentes en sangre. Es la inmunoglobulina predominante en la respuesta secundaria. Gracias a su capacidad de difundir a través de las membranas, atraviesa la placenta y le confiere inmunidad pasiva al recién nacido. La región Fc de esta inmunoglobulina tiene capacidad de unirse a receptores específicos presentes en macrófagos y neutrófilos favoreciendo la ingestión y la destrucción por fagocitosis de microorganismos infecciosos que han sido cubiertos por Ig G (*proceso denominado opsonización*). Esta Ig es capaz también de activar el sistema de complemento.
- **Ig M:** Es la clase de anticuerpo predominante en la respuesta primaria ante un antígeno. Es también el primer tipo de anticuerpo producido por los linfocitos B en desarrollo. Tiene una estructura

pentamérica, compuesto por 5 unidades como las descritas anteriormente, por lo que posee 10 sitios de unión para el antígeno. Esta Ig es también capaz de activar el sistema de complemento. Como desventaja, por su gran peso molecular, la Ig M no difunde fuera de los vasos, es exclusivamente intravascular. La Ig M es la aglutinina más importante.

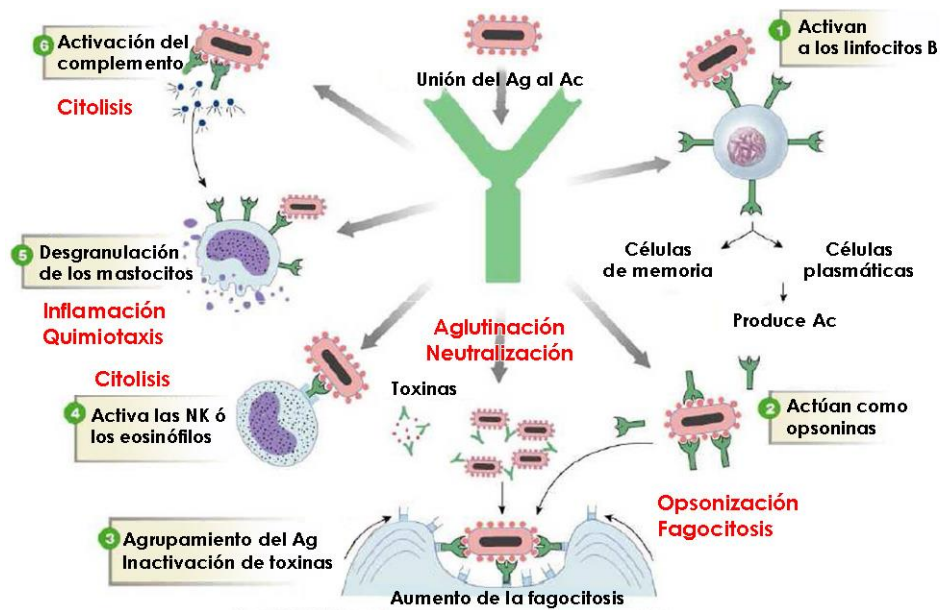
- **Ig A:** Es la principal inmunoglobulina presente en las secreciones glandulares (*saliva, las lágrimas, la leche, etc.*) y mucosas. Su estructura típica es dimérica.
- **Ig E:** Se caracteriza por su capacidad de unirse con gran afinidad a los receptores de la Fc, presentes en células cebadas y basófilos. La desgranulación de estas células y la liberación de estos compuestos se produce cuando la Ig E, unida a un antígeno específico por su región variable, se une a estas células por su región Fc. Los compuestos liberados son los responsables en gran medida de las manifestaciones clínicas de la mayoría de las reacciones alérgicas. Se ha propuesto que esta clase de Ig sea importante en el desarrollo de inmunidad contra parásitos helmintos.
- **Ig D:** Es la inmunoglobulina de menor concentración sérica. Generalmente se encuentra en la superficie de los linfocitos B. Su función exacta en el suero todavía no se conoce.



FUNCIÓN DE LOS ANTICUERPOS

Tras la formación de los anticuerpos, éstos se unen a los antígenos a los que son complementarios desencadenándose cualquiera de las siguientes reacciones destinadas a inactivar el agente invasor mediante cualquiera de estos mecanismos:

- **Agglutinación:** Debido a la naturaleza bivalente de los anticuerpos y a los múltiples lugares antigénicos de la mayor parte de los agentes invasores, los anticuerpos pueden unirse a varios antígenos aglutinándolos. La Ig M es la aglutinina más importante, ya que, recordemos que es pentamérica y tiene por tanto no solo dos sino diez sitios de unión con el antígeno.
- **Precipitación:** El complejo molecular del antígeno soluble se une al anticuerpo y se hace tan grande que se vuelve insoluble y precipita.
- **Neutralización:** En la que los anticuerpos bloquean los lugares tóxicos del antígeno.
- **Lisis:** Como ya se ha mencionado, los anticuerpos tipo Ig G e Ig M activan el sistema de complemento, que es capaz de lizar las células.



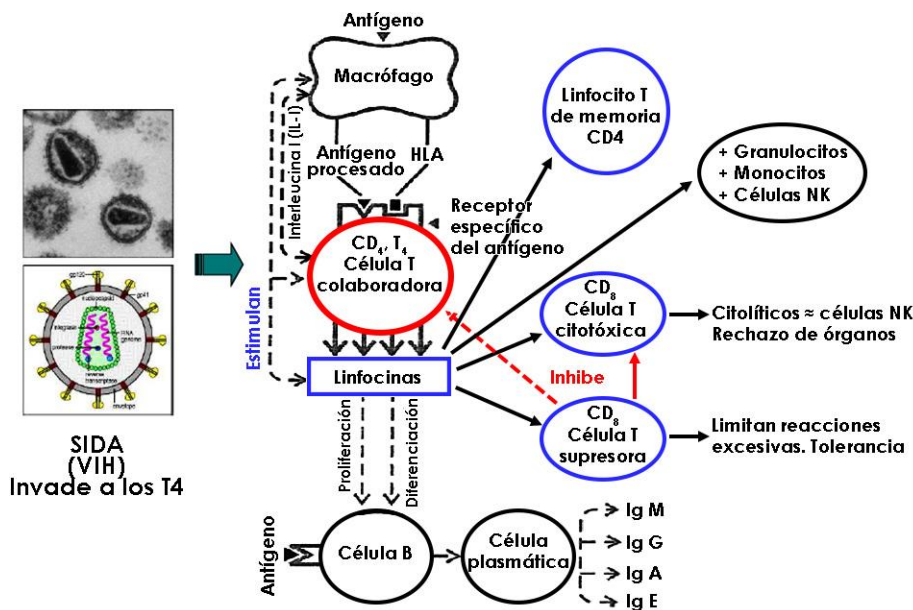
23.7.3. INMUNIDAD CELULAR. LINFOCITOS T

Los principales responsables de este tipo de inmunidad son los linfocitos T. Este tipo de inmunidad es más complejo, debido a los diferentes tipos y funciones de células T. Como ya se ha visto existen diferentes subpoblaciones de linfocitos T con funciones inmunorreguladoras y efectoras:

- **Linfocitos T colaboradores** (*helper*, *T4*, *CD4+*). Estos linfocitos ayudan a las células B, a otros linfocitos T, a las células NK y a los macrófagos a activarse y a proliferar. Para ello sintetizan y liberan una serie de mediadores químicos como linfocinas, FSGM (*factor estimulante de los granulocitos y los monocitos*) e interferón γ .
- **Linfocitos T citotóxicos** (*CD8+*). Son células de ataque directo, capaces de matar microorganismos e incluso células del propio organismo. Cuando se unen a través de su receptor específico al antígeno (*asociado a HLA de clase I*), liberan unas proteínas denominadas perforinas, que abren verdaderos agujeros en la membrana de las células atacadas. En este momento, el linfocito libera además enzimas citotóxicas y digestivas que al llegar a través de los poros a la célula atacada le producen la muerte. Estos linfocitos T pueden atacar muchas células. Los linfocitos T citotóxicos destruyen especialmente células parasitadas por virus. También desempeñan un papel importante en la destrucción de células cancerígenas, de las células del tejido trasplantado y de otros tipos de células reconocidas como "extrañas" por el organismo.
- **Linfocitos T supresores** (*CD8+*). Son distintos de los dos anteriores. Se conoce mucho menos sobre sus funciones. Parecen poder suprimir las funciones de los linfocitos T tanto citotóxicos como colaboradores. Se cree que esta función está encaminada a evitar que se produzcan reacciones inmunitarias excesivas que podrían ser lesivas para nuestro propio organismo. Es muy probable que estas células T supresoras jueguen un papel muy importante en la limitación de la capacidad del sistema inmunitario para atacar a sus propios tejidos. Ese reconocimiento de lo "propio" frente a lo ajeno se denomina **tolerancia inmunológica**. Cuando se pierde esa tolerancia a los propios tejidos aparecen enfermedades autoinmunes, en las que se generan linfocitos B y T que atacan a los tejidos propios.

Cuando un antígeno llega al organismo es fagocitado y procesado por los macrófagos para ser presentado a los linfocitos T cooperadores en presencia del HLA de clase II. Una vez que el receptor reconoce el antígeno junto con el HLA de clase II, los linfocitos T del clon seleccionado se activan. La activación del linfocito colaborador por un antígeno requiere el apoyo de una citoquina secretada por los macrófagos presentadores que es la interleucina 1 (*IL-1*). Esta *IL-1* hace que las células activadas por el antígeno se transformen y desarrollen receptores para un factor de crecimiento, la interleucina 2 (*IL-2*), que

ellos mismos van a secretar. La activación de estos linfocitos conlleva la activación de los genes de las linfocinas que se han mencionado (*IL-2*, *IL-3*, etc.). El resultado final de este proceso es la proliferación y expansión del correspondiente clon de linfocitos T colaboradores. De esta forma se activan y se liberan a la sangre y a la linfa células T activadas que se distribuirán por todo el organismo durante meses o años.



El **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**, responsable del **SIDA** (*Síndrome de inmunodeficiencia adquirida*) infecta y destruye las células T colaboradoras que, como se ha visto, juegan un papel clave en el sistema inmunitario, al activar tanto la inmunidad humoral, como la celular. Como consecuencia de ello, la vida de los pacientes con SIDA se ve amenazada por innumerables infecciones, que en otras circunstancias son banales.

La activación de los linfocitos T citotóxicos, se inicia por la interacción de su receptor con el antígeno, aunque en esta ocasión necesita ser presentado junto con el HLA de clase I. Por esto cualquier célula, no sólo los macrófagos, que presente en su membrana esta molécula puede hacer interaccionar el antígeno con esta subpoblación de linfocitos T. Los linfocitos T citotóxicos activados desarrollan la capacidad lítica explicada y adquieren receptores para la IL-2. Así, el linfocito T citotóxico adquiere la capacidad de responder a la estimulación por los linfocitos T colaboradores, y por otras células, por ejemplo los macrófagos.

Al igual que para los linfocitos B, se generan también linfocitos T de memoria que están programados para reconocer al antígeno que desencadenó su formación, de manera que ante una segunda exposición al mismo, la respuesta secundaria sea mucho más eficaz.

23.8. INMUNIDAD ARTIFICIAL

La mayor potencia y duración de la respuesta inmunitaria secundaria es el fundamento de las vacunas. La vacunación pretende la inmunización de forma artificial mediante la administración de preparados antigénicos no virulentos de modo que puedan estimular la formación de anticuerpos específicos, pero no provoquen la aparición de la enfermedad. De esta forma, se consigue una **inmunización activa**. En esta primera exposición al antígeno administrado como vacuna conseguiremos generar células B de memoria, de forma que la respuesta secundaria ante una infección por el agente microbiano sea más eficaz y por tanto capaz de evitar el desarrollo de la enfermedad. Según su composición, las vacunas se pueden clasificar en: **atenuadas**, en las que se utilizan cepas avirulentas de microorganismos vivos; **inactivadas**, en las que se utilizan microorganismos muertos, bien completos o porciones de ellos; y los **toxoides**, que emplean una

forma alterada de toxinas bacterianas. La inyección del toxoide imparte protección frente a las toxinas, mientras que la administración de vacunas lo hace frente a los gérmenes patógenos y los virus.

Además de vacunas y toxoides se pueden administrar: también soluciones que contienen anticuerpos elaborados (*inmunoglobulinas*), obtenidas de sangre humana utilizando abundantes reservas de plasma. De esta forma se consigue una **inmunización pasiva** que no confiere inmunidad permanente. El efecto es inmediato, pero de corta duración.

23.9. PATOLOGÍAS. APLICACIÓN CLÍNICA

Patologías		
	Leucocitosis	Leucopenia
Neutrófilos	Infección bacteriana, estrés, enfermedades autoinmunes	Irradiación, fármacos
Linfocitos	Infección por virus e infección bacteriana crónica (TBC, Sífilis), leucemias	Anemia aplásica, inmunosupresores
Monocitos	Lupus, artritis reumatoide	Corticoides, Leucemias
Eosinófilos	Asma bronquial y parasitosis	Tifus, brucelosis, Corticoides
Basófilos	Alergias: polen, alimentos, fármacos, etc.	Enfermedad de Cushing, hipertiroidismo,

TEMA 24. PLAQUETAS. HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN

24.1. INTRODUCCIÓN

Es un sistema encargado de impedir la extravasación de sangre cuando se rompe algún vaso (**hemorragia**). Asimismo se encarga de mantener la integridad de la pared vascular y de restablecer la circulación cuando un vaso se obstruye por algún coágulo.

El sistema hemostático se puede dividir en tres partes que no son independientes, sino interrelacionadas. Es decir, las tres se activan simultáneamente.

- a) **Hemostasia primaria:** Se activa en los primeros minutos de una hemorragia. Depende principalmente de los vasos (*vasoespasm reflejo*) y de las plaquetas. Da lugar a la formación del trombo plaquetario.
- b) **Coagulación o hemostasia secundaria:** Compuesto por proteínas plasmáticas específicas (**factores de la coagulación**) que se activan en cascada y acaban transformando la sangre en estado sólido, produciendo un coágulo que obstruye el vaso sanguíneo, evitando la pérdida posterior de sangre. Hay dos vías:
 - **Vía extrínseca.** Daño severo, coagulación hasta en 15 segundos. (*Rápida*).
 - **Vía intrínseca.** Lesiones más leves. Lenta (*1-6 minutos*).
- c) **Fibrinólisis:** Proceso que se encarga de la disolución enzimática del coágulo restableciendo la circulación una vez que éste ha cumplido su función. El sistema de fibrinólisis está compuesto por diversas proteínas plasmáticas que se activan a la vez que el proceso de coagulación, por lo que sirve de mecanismo de defensa cuando se forma fibrina en exceso o sin daño vascular previo.

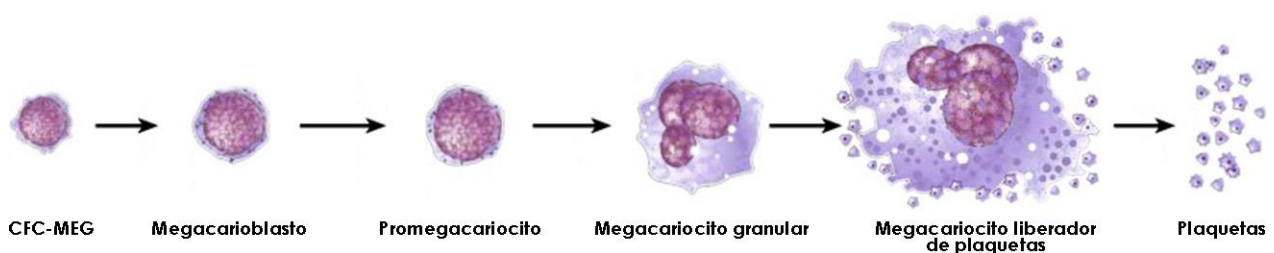
24.2. PLAQUETAS O TROMBOCITOS

Las plaquetas son elementos formes, anucleados, discoideos, con un diámetro de 2 a 4 μm . Poseen actividad contráctil y secretora. Tienen una vida media de alrededor de 7 días. Su número en sangre periférica oscila entre 130.000 y 400.000/ mm^3 .

Las plaquetas se originan por fragmentación de los megacariocitos de la médula ósea. El proceso de trombopoyesis dura aproximadamente 7 días. Se inicia a partir de una célula progenitora multipotencial común a las series eritroide, mieloide y megacariocítica. La producción de plaquetas está regulada por la **trombopoyetina**.

Una vez en la circulación periférica un tercio de las plaquetas se acumulan en el bazo, formando lo que se conoce como pool esplénico. Los dos tercios restantes permanecen en la sangre circulante. Existe libre circulación de plaquetas entre el compartimento esplénico y el sanguíneo.

Las plaquetas tienen una vida media de 7-10 días. Su destrucción se realiza fundamentalmente en hígado y bazo por los macrófagos.



24.2.1. FUNCIONES DE LAS PLAQUETAS

- Impedir la extravasación de sangre (*hemostasia*): se adhieren rápidamente al lugar de ruptura del vaso.
- Activar factores de coagulación para formar un coágulo definitivo (*Factor plaquetario 3: FP3*).
- Liberar factores que inician la reparación del vaso (*PDGF: Platelet-Derived Growth Factor*).

24.2.2. ESTRUCTURA

El **citoesqueleto** de la plaqueta está formado por un sistema de microtúbulos que sirve de soporte a la plaqueta, junto con un sistema de microfilamentos formados por trombostenina, responsable de la capacidad contráctil y de la emisión de pseudópodos.

En el Interior de la plaqueta se sitúan orgánulos como mitocondrias, lisosomas y dos tipos de **gránulos de secreción**:

- **Gránulos densos**, que contienen calcio, serotonina, ATP y ADP;
- **Gránulos alfa**, que contienen fibrinógeno (*factor I*), factor 4 Plaquetario (*FP4*), factor Von Willebrand (*factor VIII*), Factor XIII, PAF y PDGF.

Estos gránulos son muy importantes en la amplificación de la hemostasia primaria y en el inicio de la coagulación.

Su **membrana** posee una capa externa (*glucocálix*) formada por **glucoproteínas** muy importantes para la adhesividad y agregación plaquetaria. Receptores de factores de coagulación y moléculas de adhesión y agregación:

- Gp Ib: unión con el colágeno subendotelial. Es necesario factor de Von Willebrand.
- Gp IIb/IIIa: son receptores para fibrinógeno.
- Gp VI: colágeno subendotelial.

Los **fosfolípidos** que componen la bicapa juegan un papel importante en la cascada de la coagulación y son el origen del tromboxano A2.

- Factor plaquetario 3 (*FP3*): + coagulación.
- TXA2, PGI2.

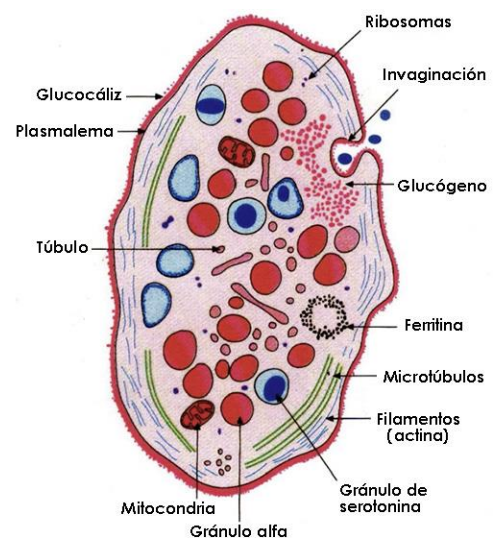
Otros

Óxido Nítrico (*NO*)

Endotelio

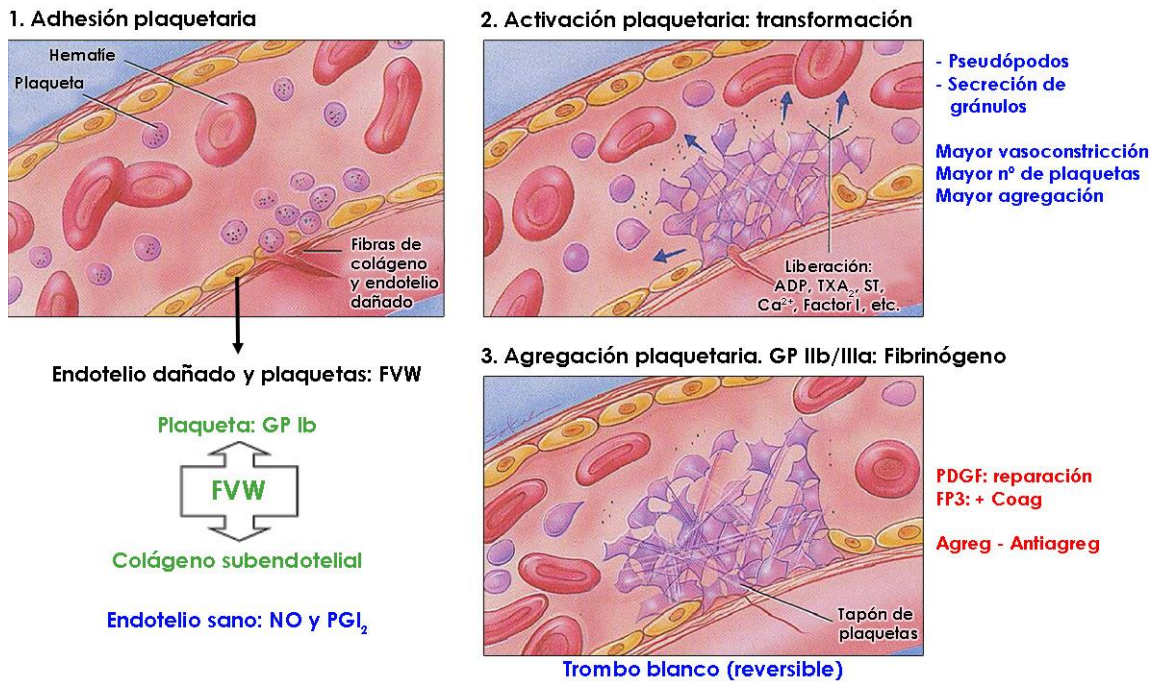
Sano: Óxido Nítrico (*NO*), Prostaciclina (*PGI2*)

Dañado: FVW.



24.3. TAPÓN PLAQUETARIO O TROMBO BLANCO

La formación del trombo plaquetario incluye tres fenómenos que ocurren de forma simultánea pero que se comprenderán mejor si se estudian de forma diferenciada. Son la **adhesión**, la **agregación** y la **activación** plaquetarias.



ADHESIÓN

Las plaquetas se adhieren al colágeno del subendotelio que queda al descubierto cuando se daña la pared vascular. El colágeno con mayor capacidad para inducir la adhesión plaquetaria es el colágeno tipo III. La unión con el colágeno se hace a través de la **glucoproteína Ib (GP Ib)**, que forma parte del glucocáliz de la plaqueta. Para que se produzca la adhesión plaquetaria es necesario el **factor de Von Willebrand**, una proteína que se produce en las células endoteliales y en las plaquetas (*gránulos alfa*). Este factor de Von Willebrand media la unión entre la GP Ib y el colágeno subendotelial.

AGREGACIÓN

Las plaquetas activadas se adhieren unas a otras a través de las glucoproteínas de membrana **GP IIb** y **GP IIIa**, que son receptores para el **fibrinógeno**. El fibrinógeno extracelular sirve de intermediario en la unión entre una plaqueta y otra. El proceso de agregación requiere de calcio, ADP y fibrinógeno extracelulares, sustancias que son liberadas desde los gránulos alfa de la plaqueta.

ACTIVACIÓN

Tras el contacto de la plaqueta con el colágeno o bien con otra plaqueta, ésta se activa produciéndose alteraciones morfológicas y bioquímicas que requieren de energía y, que en definitiva, autoperpetúan y amplifican el fenómeno desencadenado. Por un lado adquieren forma esférica y emiten pseudópodos, merced a su capacidad contráctil. De esta forma se aumenta la superficie de contacto favoreciendo la unión de unas con otras. Se produce la liberación del contenido de los gránulos plaquetarios, secretándose: calcio, ADP, fibrinógeno, serotonina y factor plaquetario 4 (*F4P*) con capacidad de reclutar más plaquetas y

aumentar su actividad agregante. Por otra parte se exponen los fosfolípidos de la membrana plaquetaria que en condiciones normales están ocultos por la capa externa glucoproteica. Estos fosfolípidos conocidos como factor 3 Plaquetario (*F3P*) juegan un papel importante como mediadores de la cascada de la coagulación.

A partir del ácido araquidónico de la membrana plaquetaria se forma tromboxano A₂ (*TXA₂*). El *TXA₂* favorece la agregación plaquetaria estimulando la desgranulación de la plaqueta. El *TXA₂* también produce vasoconstricción. Otro derivado del ácido araquidónico es la prostaciclina (*prostaglandina I₂*, *PGI₂*). Este compuesto se forma en el endotelio vascular y tiene un efecto antagónico al del *TXA₂*, ya que tiene una acción vasodilatadora y antiagregante. El equilibrio estable entre *PGI₂* y *TXA₂* limita la formación del trombo plaquetario a las zonas lesionadas del endotelio vascular donde los niveles de *PGI₂* son menores que los de *TXA₂*.

- **Proagregantes plaquetarios**

- *TXA₂*, ADP, Trombina

- **Antiagregantes plaquetarios**

- Fisiológicos: Óxido nítrico (*NO*); Prostaciclina (*PGI₂*)
- Farmacológicos: Salicilatos (*Aspirina®*): A dosis bajas inhiben a la ciclooxigenasa plaquetaria, inhibiendo la formación de *TXA₂*.

24.4. COAGULACIÓN O HEMOSTASIA SECUNDARIA

La coagulación es el conjunto de fenómenos bioquímicos que transforman la sangre en estado sólido. Esta transformación es debida a que una proteína soluble, el fibrinógeno, se convierte en una **red de fibrina insoluble**. La molécula de fibrinógeno se rompe por la acción proteolítica de la **trombina**, una enzima que se activa en el proceso de coagulación.

La coagulación está mediada por la activación secuencial por proteólisis de una serie de factores que se encuentran en el plasma de forma inactiva. Esta activación secuencial se conoce como **cascada de la coagulación**. Tiene un efecto de amplificación biológica, de forma que un mínimo estímulo inicial se transforma en la producción explosiva de trombina, que rompe el fibrinógeno originando fibrina.

La cascada de la coagulación se puede activar por dos mecanismos, los estadios finales son comunes a ambas vías.

- **Vía intrínseca:** En la que sólo actúan elementos de la sangre. Es un proceso lento.
- **Vía extrínseca:** En la que interviene como desencadenante un factor tisular. Es un proceso más rápido.
- **Vía común:** Ambas vías activan el factor X, compartiendo los procesos finales de la cascada hasta la formación de fibrina.

Ante la rotura de un vaso ambas vías se activan de forma simultánea.

VÍA INTRÍNSECA

Se inicia con la activación del sistema de contacto por la exposición de la sangre a superficies extrañas con cargas negativas (*vidrio, endotelio lesionado, placas de ateroma, etc*). Comienza con la activación del **factor XII**. Todos sus componentes están en la sangre.

Se producen varias reacciones en cascada (*amplificación*). Esta vía es muy eficaz y relativamente lenta (*de 1 a 6 minutos*).

VÍA EXTRÍNSECA

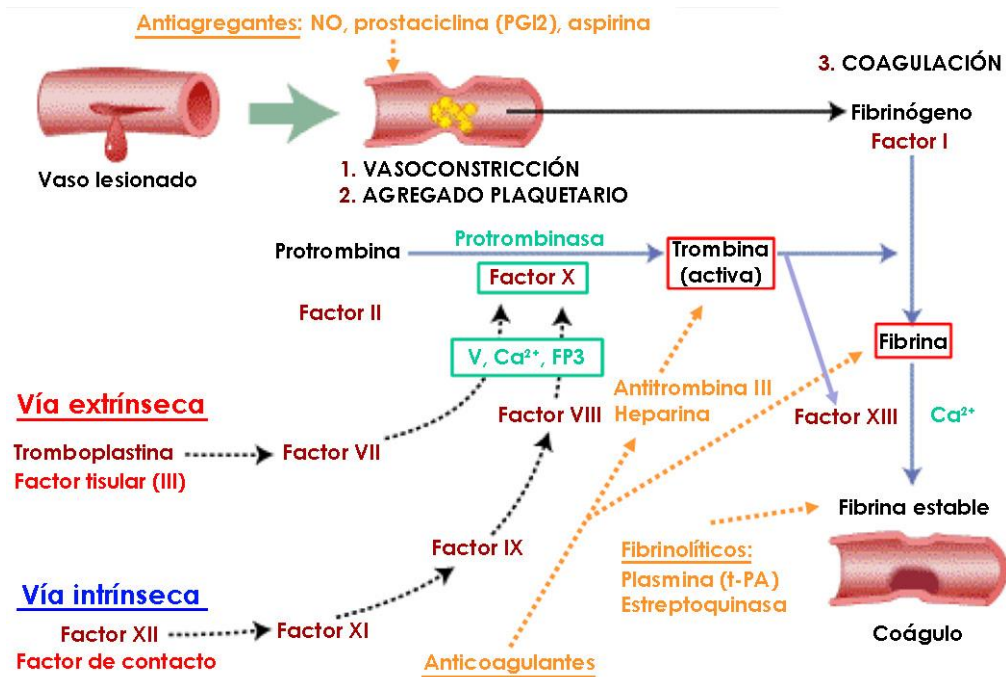
Es mucho más rápida (15 – 20 segundos) y necesita de un factor tisular procedente de los tejidos adyacentes a la lesión, conocido como **tromboplastina tisular** o **factor III**. La tromboplastina se libera de los tejidos y células dañadas.

Es una vía muy corta (*poca amplificación*) y menos eficaz.

VÍA COMUN

Las dos vías desembocan en la vía común que origina **trombina**, o sea la enzima que convierte el **fibrinógeno** en polímeros de fibrina insolubles. Estas fibras de fibrina forman parte del coágulo.

El resultado final de la coagulación es la conversión del fibrinógeno en fibrina, y esta reacción es catalizada por la enzima trombina. Las fibras de fibrina se entremezclan con el tapón plaquetario y atrapan glóbulos rojos dentro de su malla.



FACTORES NECESARIOS PARA LA COAGULACIÓN

- **Calcio (factor IV):** necesario en varios pasos de la cascada de la coagulación.
- **Factores dependientes de vitamina K:** son los factores II, VII, IX y X. No se consumen durante la coagulación. Dependen para su síntesis en el hígado de vitamina K.
- **Factor VIII** (*antihemofílico A*)
- **Factor IX** (*antihemofílico B*)

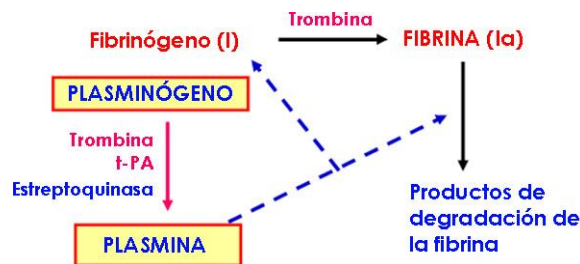


24.5. FIBRINOLISIS

Es el proceso lento que se encarga de la disolución enzimática del coágulo, eliminando los depósitos de fibrina y estableciendo la circulación del vaso una vez que el coágulo ha cumplido su función. El equilibrio entre la formación de fibrina y su destrucción, contribuye a limitar la formación del coágulo a la zona lesionada, evitando una coagulación generalizada. Se activa al mismo tiempo que la coagulación y el balance determina el predominio de una u otra.

La enzima responsable de la fibrinólisis es la **plasmina**. La plasmina es una enzima creada a partir del plasminógeno por la trombina y el **activador del plasminógeno tisular (t-PA)**. El t-PA se produce en el endotelio sano. Limita el coágulo al tejido sano.

La plasmina rompe la red de fibrina y degrada también a otros factores de la coagulación.



24.6. INHIBIDORES DE LA COAGULACIÓN

De forma natural. Una vez que comienza la coagulación hay dos factores que limitan la extensión de la coagulación dentro de un vaso: la inhibición de la adhesión plaquetaria y la inhibición de la coagulación y la producción de fibrina. Como se mencionó, ciertos factores como la prostaciclina presentes en el endotelio del vaso sanguíneo y el plasma se ocupan de que el tapón plaquetario quede limitado al área lesionada.

Además, las células endoteliales secretan compuestos químicos llamados **anticoagulantes**, que impiden el desarrollo de la coagulación.

- **Fibrina** al atrapar trombina.
- **Antitrombina III.** En plasma, forma un complejo irreversible con la trombina inactivándola.
- **Heparina:** En tejidos. Acelera o potencia (100-1000 veces) la actividad de la anterior.

De forma artificial. Los fármacos anticoagulantes se pueden indicar a individuos con alto riesgo de formación de coágulos pequeños que podrían bloquear vasos importantes en el encéfalo, el corazón o los pulmones.

- **Heparina sintética.**
- **Quelantes del calcio (Ca²⁺):** **EDTA** (*Ethylenediaminetetraacetic acid*), **Citrato**. Eliminan Ca²⁺ del medio. El calcio es un factor esencial de la coagulación, lo que implica que sin calcio no se puede desarrollar este proceso. Pero en el ser vivo las concentraciones de calcio nunca disminuyen hasta niveles que puedan interferir con la coagulación.
- **Antagonistas de la Vitamina K:** anticoagulantes orales cumarínicos (*ejemplo-Sintron®*). Compiten por la Vitamina K y crean déficit de los factores dependientes de ella (II, VII, IX, X).

24.7. VALORACIÓN DE LA HEMOSTASIA

- **Recuento de plaquetas:** 150.000 – 400.000 mm³
- **Fragilidad capilar (prueba del lazo, Rumpel-Leed):** antebrazo del paciente a una presión intermedia entre la sistólica y la diastólica durante 5 minutos. Normal, menos de 6 petequias. Valora hemostasia primaria: plaquetas.
- **Tiempo de hemorragia (prueba de Ivy):** incisión en lóbulo de la oreja (6 min), o en el antebrazo y presión de 40 mm Hg (7 min). Valora hemostasia primaria.
- **Tiempo de coagulación:** Sangre en un tubo de vidrio y sin anticoagulantes, y se agita cada 30 seg. Se activa el factor de contacto (XII). Coagulación 6-10 min.
- **Tiempo de protrombina (TP) o índice de Quick:** estudio de la vía extrínseca. Añadir a la sangre tromboplastina (Factor tisular, III) y Ca²⁺. Normal (12-15 seg). **Índice Internacional Normalizado (INR = TP prueba/TP control = 0,9-1,3)**. Control de tratamiento con cumarínicos, INR = 2-3.
- **Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA):** estudio de la vía intrínseca. Se añade cefalina (fosfolípido) y caolín (activador del XII) y Ca²⁺ (revertir el citrato). Entonces se mide el tiempo hasta que se forma un coágulo. Normal: 30"-40".

EXÁMENES DE AÑOS ANTERIORES

Examen 23 de Mayo de 2012	
<p>1. Señale cuál de los siguientes son dos anticoagulantes producidos por el cuerpo:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Prostaciclina y plasmina.b) Tromboxano y prostaciclina.c) Heparina y antitrombina III.d) Prostaciclina y plasmina.	<p>2. Una de las siguientes sustancias no es necesaria para la eritropoyesis:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Bilirrubina.b) Hierro.c) Vitamina B₁₂.d) Hemoglobina.
<p>3. Con respecto a la respuesta inmunitaria, es falso que:</p> <ul style="list-style-type: none">a) La inmunidad inespecífica se posee desde el nacimiento.b) Los linfocitos son las células responsables de la inmunidad específica.c) Los linfocitos B se transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos.d) Los linfocitos NK (no T, no B), la fiebre y el interferón forman parte de la inmunidad inespecífica.e) La respuesta humoral primaria es más rápida e intensa que la secundaria.	<p>4. La eritropoyesis aumenta cuando:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Aumentan los niveles de oxígeno en sangre.b) Aumentan los volúmenes de albúmina en sangre.c) Disminuyen los niveles de CO₂ en sangre.d) Se produce hipoxia renal.e) Ninguna de las anteriores.
Examen 29 Junio de 2009	
<p>5. La aspirina se utiliza en pacientes con antecedentes de trombos porque:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Es un estimulante de la fibrinólisis.b) Porque es barato e inhibe la contracción de los vasos.c) Porque disminuye los lípidos plasmáticos.d) Porque inhibe la agregación plaquetaria al inhibir la formación de TXA₂.e) Nada de lo anterior.	<p>6. Uno de los siguientes no es un anticoagulante:</p> <ul style="list-style-type: none">a) EDTA.b) Citrato sódico.c) Heparina.d) Trombina.e) Antagonistas de la vitamina K.
<p>7. Para la síntesis de glóbulos rojos necesito (señalar la más cierta):</p> <ul style="list-style-type: none">a) Vitamina B₁₂.b) Vitamina C.c) Ácido fólico.d) Vitamina D.e) Vitamina B₁₂ y ácido fólico.	<p>8. ¿Qué significa un aumento de reticulocitos en el recuento celular?</p> <ul style="list-style-type: none">a) Que la médula ósea ha aumentado la velocidad de producción de glóbulos rojos.b) Que el hematocrito ha aumentado.c) Una infección.d) Una alteración de la función renal.e) Que los leucocitos no son normales.
Otras	
<p>9. Señale cuál de las siguientes afirmaciones sobre los procesos de inmunidad es correcta:</p> <ul style="list-style-type: none">a) La inmunidad específica depende de los leucocitos polinucleares.b) Los monocitos producen anticuerpos.c) La inmunidad de base humoral depende de los leucocitos polinucleares.d) Los macrófagos producen anticuerpos.e) La inmunidad específica celular depende de los linfocitos T.	<p>10. Señale cuál de las siguientes afirmaciones sobre el factor Rh es falsa:</p> <ul style="list-style-type: none">a) El grupo Rh- se hereda con carácter recesivo.b) El suero anti-D contiene anticuerpos anti-Rh+.c) La enfermedad hemolítica del recién nacido se produce en fetos Rh- de madres Rh+ sensibilizadas.d) El factor Rh+ se hereda con carácter dominante.e) La administración de suero anti-D evita que madres Rh- se sensibilicen durante el parto contra hematíes Rh+ procedentes del feto.

1	C
2	A
3	E
4	D
5	D
6	D
7	E
8	A
9	E
10	C

BIBLIOGRAFÍA

Dee Unglaub Silverthorn. Fisiología humana: un enfoque integrado. 4º Ed. Editorial médica panamericana. 2009

Beatriz Gal Iglesias. Bases de la fisiología. 2º Ed. Editorial Tébar. 2007.