

Tema 3: Líquidos corporales

El agua corporal se distribuye en el compartimento intracelular y el extracelular. El extracelular representa entre el 35 y 40% del agua corporal, y el intracelular entre el 60 y 65% del agua corporal. Los compartimentos se dividen en subcompartimentos respectivamente.

Líquidos extracelulares

- *Líquido plasmático*: está contenido en los vasos o cavidades cardíacas. Es la porción líquida de la sangre. Está contenido dentro del sistema cardiovascular y representa el 5% del peso corporal. Es la fuente principal de líquidos y solutos de todos los compartimentos (de los demás líquidos orgánicos).
- *Intersticial*: comprende a los líquidos de los espacios que rodean las células que recibe el nombre de intersticial propiamente dicho o tisular. También incluye a la linfa circulante y a los líquidos de los tejidos conectivos o conjuntivo denso y hueso. Es el líquido que baña las células. Está en el exterior de los vasos sanguíneos. Posee en su composición aniones y cationes (Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , K^+ , fosfatos y proteínas). Siempre existen diferencias entre este líquido y el líquido intracelular, lo que permite los gradientes (químicos y eléctricos) por los cuales son posibles las funciones celulares como son el intercambio de sustancias entre la célula y su medio. Existen diferencias entre el intersticial y el plasma y existen intercambios entre este líquido y el plasma e viceversa. Esto permite que al intersticial le llegue oxígeno y nutrientes desde la sangre y que libere a la sangre CO_2 y sustancias de desecho. En condiciones normales y en reposo el gradiente dentro de las células es negativo y en el exterior positivo. La *linfa* es también líquido intersticial pero que ha penetrado en los vasos linfáticos. El tejido conectivo denso también es líquido intersticial pero debido a la naturaleza del tejido en el que se encuentra, el H_2O se intercambia muy lentamente y funciona como si estuviera en un compartimento separado.
- *Transcelular*: se caracteriza por encontrarse separado del plasma, no solo por las paredes de los vasos, sino también por una pared continua de células epiteliales. Representa el 2,5% del agua corporal. No es un compartimento uniforme. Cada uno de los líquidos que pertenecen a él presentan unas características y composición diferente del resto. El subcompartimento incluye las secreciones digestivas y urinarias y los líquidos contenidos en las serosas.

Líquidos serosos

- *Líquido sinovial*: se encuentra en bolsas o vainas de los músculos esqueléticos, en las cavidades articulares y en las vainas tendinosas. Contiene una gran cantidad de mucopolisacáridos que le dan viscosidad aumentan su función lubricante.
- *Líquido cefalorraquídeo (LCR)*: sostiene el cerebro en la cavidad craneana y también protege o rodea a la médula espinal. Se encuentra en las meninges.
- *Perilinfia o líquido periótico*: llena el laberinto óseo del oído interno. Está en comunicación con el cefalorraquídeo por medio del conducto perilinfático. Se considera como un filtrado de la sangre. Tiene una concentración alta en sodio y pobre en potasio.

- *Endolinfa o líquido ótico*: está en el laberinto membranoso y es secretado por células de la estría que están situadas rodeando al conducto coclear. También es secretado por células neuroepiteliales del vestíbulo del oído. Tiene una composición alta en potasio y pobre en sodio.
- *Intraocular*: estos líquidos están situados en la cavidad ocular. Mantienen una presión adecuada a nivel del ojo para que este se encuentre distendido. Se divide en 2 tipos:
 - Humor acuoso: se encuentra en frente y a ambos lados del cristalino. Es un líquido transparente y muy móvil y es secretado por procesos ciliales. Tiene una composición semejante a la de un filtrado plasmático. Va a fluir por los ligamentos que sostienen el cristalino la cámara anterior del ojo. No tiene un sistema especial de drenaje, ya que el drenaje se hace mediante venas acuosas y mediante el canal de Schlemm.
 - Humor vítreo: tiene consistencia de gel, debido a la existencia de una red fibrilar transparente de naturaleza proteica. Está situado entre cristalino y retina. Se forma y se elimina por difusión lenta.
- *Líquidos pleurales*: se sitúan en la cavidad pleural y es necesario para lubricar los movimientos respiratorios.
- *Líquido pericárdico*: rodea el corazón y su misión es lubricar los movimientos cardíacos.
- *Líquido peritoneal*: es seroso. Se filtra a través de las membranas peritoneales parietal y visceral. Se reabsorbe a través de ellas. La cavidad peritoneal presenta acumulación de líquidos y el drenaje se realiza mediante los vasos linfáticos.

El intercambio de agua y de solutos entre los distintos compartimentos líquidos del organismo es continuo. El agua se intercambia libremente y este proceso solo está regulado por fuerzas pasivas como la ósmosis y filtración (depende de la presión de filtración, y esta a su vez de la presión sanguínea). Los solutos se mueven o intercambian por difusión o debido a resultados de procesos activos.

Tema 4: La sangre

Es un tejido conectivo que tiene un material intercelular líquido denominado plasma. En él se encuentran suspendidos células o estructuras similares a células llamadas elementos formes o figurados. Es un fluido más o menos rojo (dependiendo de la cantidad de hemoglobina), más espeso que el agua, con una temperatura superior a la de la piel (38 °C) y con un pH entre 7,35 y 7,45; es decir, ligeramente básico. El plasma forma parte de los líquidos extracelulares y representa poco volumen, pero es muy dinámico (debido al movimiento de sus constituyentes). La sangre representa el 8% del peso corporal (5 o 6 litros en un hombre de 70 Kg de peso; y 4,5 a 5,5 litros en una mujer). El plasma es el 55-57% del volumen de la sangre y los elementos formes son el 43-45%.

Funciones de la sangre

Transporte

Se basa en que el plasma es líquido, y por lo tanto puede disolver y suspender numerosos materiales, llevándolos a las células y retirándolos de ellas. Esto es posible ya que el plasma, además de ser líquido, circula. Transporta aminoácidos, lípidos, hidratos de carbono, vitaminas, enzimas y minerales desde el gastrointestinal a las células, en donde se van a utilizar. También transporta O₂ de los pulmones a las células y CO₂ en sentido contrario. Además, transporta calor celular, que es llevado desde las células al lugar de eliminación (piel y pulmones). También transporta el agua excesiva, que es llevada a los lugares de excreción (riñones, sistema respiratorio y piel). Se pueden incluir otro tipo de sustancias como hormonas que salen de las células y son transportadas por el plasma para actuar en otro lugar del cuerpo.

Regulación de la homeostasis

- Regular el volumen del compartimento intersticial, ya que los lípidos de este compartimento se derivan de la filtración que ocurre a nivel capilar. El retorno osmótico de líquidos de este compartimento depende de las proteínas plasmáticas. El intercambio de agua y de solutos de este compartimento depende de la composición de la sangre.
- Regula la temperatura corporal. El agua del plasma absorbe mucho calor de la actividad metabólica normal con cambios pequeños de su temperatura interna (calor específico), por eso es transportado para ser eliminado.
- Regula el pH. La sangre tiene amortiguadores de pH (proteínas, hemoglobina, fosfatos y bicarbonatos). Se resisten a los cambios de pH. Pueden transportar ácidos y bases para su eliminación sin variar a penas su propio pH.
- Protección frente a infecciones. Hay células en la sangre que son fagocíticas, pueden englobar y digerir partículas extrañas. También transportan células muertas y participan en la cicatrización de una lesión. En la sangre hay proteínas especiales, los anticuerpos, que son capaces de neutralizar sustancias extrañas.
- Protección contra la pérdida de la propia sangre. Proceso de hemostasia de coagulación, en el que participan elementos formes y plasma y que impide la pérdida excesiva de sangre.

Componentes de la sangre

Pruebas

- ✚ Si introducimos una muestra de sangre habiendo añadido un anticoagulante en un tubo de ensayo y lo centrifugamos, obtenemos dos fracciones: elementos formes y plasma.
 - Los elementos formes están depositados en el fondo del tubo porque la centrifugación los empaqueta y forma una columna que representa entre el 43 y el 45% del volumen de sangre. Esta relación que existe entre elementos formes y plasma se llama hematocrito (volumen de células empaquetadas) y es el tanto por ciento de sangre total ocupado por los elementos formes. Lo normal es ese porcentaje, aunque disminuye en la anemia y aumenta en la policitemia.
 - El líquido que queda nadante es el plasma. Existe diferencia entre plasma y suero. Plasma es el sobrenadante que obtenemos cuando a la sangre le hemos puesto un anticoagulante. Suero es el sobrenadante cuando no hay anticoagulante. El suero es plasma sin fibrinógeno.

- ✚ Podemos introducir la sangre en un tubo especial graduado con anticoagulante, y dejarla sedimentar. Así se mide la velocidad de sedimentación globular (VSG). Indica el tiempo que tardan los eritrocitos en separarse de la sangre completa si centrifugación. Depende de varios factores:
- De la forma de las células. Las anormales no forman rollos (la velocidad disminuye).
 - De la concentración de proteínas plasmáticas que facilitan la formación de rollos (la velocidad aumenta a mayor concentración).
 - De la presencia de infecciones, anemias y toxemias (la velocidad aumenta).

Es una prueba de laboratorio que no diagnostica ninguna enfermedad. Pero valora el estado, el proceso de recuperación, etc. En recién nacidos lo normal son 2 mm/hora; en un hombre 3-7 mm/hora; y en una mujer 3-15 mm/hora.

Los leucocitos y plaquetas se sedimentan más lentamente y forman la capa leucocitaria sobre los eritrocitos. Composición del plasma:

- 90% de agua.
- Sustancias de desecho:
 - Amoníaco
 - Ácido úrico
- Sustancias alimenticias:
 - Aminoácidos
 - Glucosa
 - Lípidos
- Otros factores de coagulación
- Aniones:
 - Cl⁻
 - Bicarbonatos
 - Fosfatos
- Cationes:
 - Na⁺
 - K⁺
 - Ca²⁺
 - Mg²⁺
- Gases:
 - CO₂
 - O₂
 - N₂
- Proteínas (7-9%):
 - Albúminas: constituyen el 58% de las proteínas plasmáticas. Son las más abundantes, pero son las más pequeñas (PM entre 59000 y 70000). La función primaria es producir una presión osmótica en la membrana capilar. Es la presión oncótica o coloidosmótica. Fijan sustancias para su transporte.
 - Globulinas: constituyen el 38% de las proteínas plasmáticas. Tienen un PM de entre 150000 y 900000 y se subdividen en:
 - Globulinas alfa: peso molecular entre 150000 y 160000. Presentan las funciones generales de todas las proteínas y fijan sustancias para su transporte. Un ejemplo de ellas es la haptoglobulina.
 - Globulinas beta: peso molecular entre 160000 y 200000. Tienen las funciones generales y fija sustancias para su transporte. Además, algunas son factores de coagulación. Un ejemplo son la apotransferrina y protrombina.

- Globulinas gamma: peso molecular entre 150000 y 900000. Son las inmunoglobulinas o anticuerpos. Cada una de ellas se va a producir como resultado de un estímulo particular antigénico. Se encuentran en numerosas reacciones. Hay 5 tipos: A, M, G, D y E.
- Fibrinógeno: constituyen el 4% de las proteínas plasmáticas. Es una proteína soluble que participa en la coagulación. PM de 200000. Cuando la sangre se coagula, se convierte en fibrina, que es insoluble y es lo que va a formar la red del coágulo.

Todas ellas son sustancias grandes (gran dificultad de pasar las paredes capilares, por lo que permanecen en el torrente sanguíneo).

- Son responsables del retorno osmótico del agua filtrada.
- Contribuyen a la viscosidad sanguínea: crean una suspensión estable en la sangre, lo que va a permitir que los constituyentes sanguíneos se encuentren dispersos.
- Actúan como reserva de aminoácidos.
- Actúan como amortiguadores de pH.

La concentración de proteínas plasmáticas varía muy poco en personas sanas, pero disminuye cuando hay enfermedad renal, daño hepático o estados de inanición. El primer signo de disminución de estas proteínas es la aparición de edemas, porque el agua filtrada a nivel capilar no regresa y permanece en el espacio intersticial. El hígado produce albúmina, globulinas alfa y beta y fibrinógeno. Las globulinas gamma son producto de la desintegración de células blancas en el torrente sanguíneo y son producidas por células plasmáticas circulares.

Tema 5: Elementos formes

Los eritrocitos son también llamados glóbulos rojos, células rojas, corpúsculos rojos y/o hematíes. Los leucocitos son también llamados glóbulos blancos o células blancas. Las plaquetas son también llamadas trombocitos.

Eritrocitos

Son discos bicóncavos no nucleados con un diámetro medio de 8,5 micras, un espesor de 2 micras en los bordes y en el centro 1 micra. Representa una superficie máxima de difusión para gases en relación con su tamaño. Los maduros carecen de núcleo pero consumen oxígeno, glucosa, ATP y liberan CO₂. Tienen metabolismo (lo utilizan para alimentar los sistemas de transporte activo que mantienen la homeostasia iónica entre la célula y el plasma). El número varía entre 4,5 y 6 millones/mm³ sangre en la mujer.

Proceso de formación

La hematopoyesis designa la formación de todos los elementos formes de la sangre. El mecanismo no es homogéneo y hay que distinguir los elementos del tejido linfóide de los elementos del tejido mieloide.

Pero ambos elementos tienen precursores embriológicos comunes, y además, en el adulto, siguen existiendo células germinales que son comunes a ambas líneas. Los elementos del tejido mieloide son los que su proceso de formación está en la médula ósea (todos menos los linfocitos). Tienen numerosos puntos en común ya que se producen a partir de precursores únicos, las unidades formadoras de colonias del bazo (UFCB). En el adulto, su lugar exclusivo de origen es la médula

ósea roja (la médula hematopoyética) y es ahí en donde los elementos se modifican mediante:

- Multiplicación
- Diferenciación

El lugar de formación de las mieloides es diferente en el embrión, feto y tras el nacimiento. Durante vida intrauterina la formación ocurre en el saco vitelino, en el bazo, en el hígado, en los nódulos linfáticos y en la médula ósea roja. Pero tras el nacimiento y un poco antes de que se produzca éste, el único lugar de formación es la médula ósea roja. Se encuentra en el esternón, en las vértebras, en los huesos del cráneo, en las costillas y en los extremos de los huesos largos. La formación de eritrocitos se llama eritropoyesis. En el primer trimestre de la gestación los glóbulos rojos se producen en el saco vitelino: es la *etapa mesobástica*. Se forman unos glóbulos rojos de gran tamaño que se llaman megalocitos. En el segundo trimestre de la gestación los glóbulos rojos se forman en el hígado: es la *etapa hepática*, y el glóbulo rojo se llama normocito. En el tercer trimestre y después del nacimiento el glóbulo rojo ya se forma en la médula ósea: es la *etapa mieloide*. El glóbulo rojo se llamará eritrocito. Al principio todos los huesos son productivos. Después de los 20 años, los huesos largos dejan de producir glóbulos rojos y la médula ósea roja queda reducida a huesos planos.

En sangre periférica hay una pequeña cantidad de reticulocitos, pero para ser normal debe estar entre el 0,5 y 1% de todos los glóbulos rojos. Para la producción de eritrocitos se requieren una serie de sustancias que son:

- Lípidos: colesterol y fosfolípidos.
- Proteínas y Fe: para la síntesis de hemoglobina.
- Aminoácidos: también para la síntesis de hemoglobina.
- Eritropoyetina o EPO: que es una glucoproteína liberada en el riñón cuando hay hipoxia, que es déficit de oxígeno, una hemorragia o una secreción excesiva de andrógenos, y estimula la producción de eritrocitos.
- Vitamina B₁₂: necesaria para la formación de DNA en el proceso de maduración nuclear
- Factor intrínseco: es un mucopolisacárido producido por el estómago, que se combina con la vitamina B₁₂, asegurando su absorción en el intestino.
- Piridoxina: aumenta la velocidad de división celular.
- Cu y Co: actúan como catalizadores en la síntesis de Hb.
- Ácido fólico: promueve la síntesis de DNA.

En la médula ósea se producen aproximadamente 3,5 millones de células maduras/Kg de peso corporal al día. Van a circular entre 90 y 120 días por el torrente sanguíneo, realizando sus funciones. Cuando están gastados o son anormales va a ser fagocitados por células del sistema reticular endotelial, localizado en el hígado, en el bazo y en la médula ósea. Los fagocitos reconocen las células viejas o anormales mediante cambios químicos que se producen en la membrana celular. Parte de los materiales fagocitados de estas células son reutilizados para la síntesis de nuevas células o para la síntesis de Hb.

Hemoglobina

La cantidad normal es de 34 gr/100ml de glóbulos rojos, o 16 gr/100ml de sangre en el varón y de 14 gr/100ml de sangre en la mujer. Es el pigmento respiratorio de los vertebrados. Está formada por 4 núcleos o grupos hemo y unas cadenas polipeptídicas llamadas globinas. Cada núcleo tiene 4 anillos pirrol combinados a un átomo de Fe mediante sus N. El Fe a su vez está unido a la globina y ocasionalmente al O₂ (oxihemoglobina). Nuestra Hb cuando se une con el O₂ no se oxida, simplemente se oxigena, por lo que el Fe permanece en estado ferroso (no pasa a férrico), dando lugar a una unión reversible y lábil.

Síntesis de hemoglobina

Comienza en la fase de eritroblasto, pero la mayoría de los componentes tienen origen hepático. Proviene del ácido acético y de la glicina. El ácido acético en el ciclo de Krebs se transforma en succinil-CoA. Dos moléculas de succinil-CoA se unen con dos moléculas de glicina y forman el PIRROL. Se unen 4 pirroles y forman un compuesto llamado protoporfirina (la IX es la que nos interesa). La protoporfirina IX se une con un Fe y forma un grupo HEMO. Un grupo hemo se une a una cadena polipeptídica alfa o beta y nos da una cadena de hemoglobina alfa o beta. Dos cadenas de Hb alfa más de Hb beta se unen y forman la hemoglobina A (nuestra Hb corporal desde el momento de nuestro nacimiento). Las cadenas alfa poseen 141 aminoácidos y las beta 146 aminoácidos. La alteración de algún aminoácido produce una Hb anormal (anemia falciforme). En la fase fetal se produce otra Hb que la hemoglobina fetal que está en pequeñas cantidades en el adulto. No posee cadenas beta, pero presenta unas cadenas gamma. Tiene una mayor capacidad de captar O_2 que la Hb A, lo cual es importante porque la PpO_2 en la etapa fetal es inferior a la PpO_2 que existe después del nacimiento.

Metabolismo del Fe

Esencial para el transporte de O_2 . Se absorbe en el duodeno por transporte activo. Su absorción es más rápida en el estado ferroso que férrico, y con el Fe hemínico que no hemínico (formando parte de grupos hemo). Para el transporte activo participa la proteína transportadora ferroportina, que primero transporta el Fe desde la luz intestinal a la mucosa intestinal y luego lo pasa desde las células al plasma. El Fe absorbido se une con el Fe liberado en la destrucción de los eritrocitos. Pero en el plasma nunca está libre, sino que se une a una globulina beta llamada apotransferrina, formando un compuesto que es la transferrina. Ésta, lleva el Fe a dos lugares:

- A los eritroblastos, en la médula ósea.
- El Fe en exceso se lleva al hígado. Allí se libera el Fe de la apotransferrina y se une a otra proteína llamada apoferritina, formando un compuesto que es la ferritina (es la manera de depositarse el Fe en exceso). Por eso se le conoce como Fe en depósito. Se deposita el 60% del Fe en exceso a nivel hepático.

Este Fe, cuando es necesario, es liberado por la ferritina y va a pasar de nuevo al plasma, donde se va a unir de nuevo con la apotransferrina. La transferrina tiene la característica de fijarse a los receptores de membrana de los eritroblastos de la médula ósea, de forma que el eritroblasto ingiere a la transferrina conjuntamente con el Fe que posee por endocitosis. La transferrina descarga el Fe en las mitocondrias de los eritroblastos, donde se sintetizan los grupos hemo. El Fe puede también almacenarse en una forma muy insoluble llamada hemosiderina, que forma cúmulos a nivel celular (ocurre fundamentalmente cuando la cantidad de Fe en el organismo es mayor que la que puede contener la apoferritina).

Las pérdidas de Fe son mínimas. Hay una pequeña cantidad de Fe que puede ser eliminado (0,6 mg/día) en el riñón. La pérdida mayor es la que se produce en las mujeres durante la menstruación (0,7 mg/día).

¿Qué pasa con un glóbulo rojo cuando envejece?

Cuando se rompe un glóbulo rojo la hemoglobina pasa al torrente circulatorio y allí se transforma. La hemoglobina liberada del eritrocito es fagocitada inmediatamente por los macrófagos, fundamentalmente del hígado, del bazo y de la médula ósea. Durante las horas y días siguientes el Fe que está en la Hb es liberado de nuevo a la sangre y también la globina (las cadenas polipeptídicas que van a ser fuentes de

aminoácidos para la síntesis de nuevas proteínas). El Fe liberado va a ser de nuevo reutilizado.

Ya sólo nos queda la porción porfirínica. Esta porción va a ser convertida en el interior del macrófago en un pigmento llamado bilirrubina, que va a ser liberado a la sangre. Una vez en sangre, se dirige al hígado (a las células hepáticas) en donde se va a conjugar y va a ser excretado a través de la bilis.

Formación de la bilirrubina

En el interior del macrófago la hemoglobina se rompe mediante un enzima llamada hemo- α -metenooxigenasa (se libera CO). Al romperse se va a liberar el Fe y la globina. Se forma un compuesto de color verde de la parte porfirínica, que es la biliverdina. La biliverdina mediante la biliverdina-reductasa se transforma en bilirrubina.

Una vez formada sale del macrófago y es libre. Pero en el plasma se combina rápidamente con una albúmina y va a ser transportada por el plasma y el líquido intersticial, y llevada hasta los hepatocitos. Pero en el plasma puede existir hemoglobina liberada por los hematíes, debido a la hemólisis intravascular. Esta hemoglobina va a ser captada por unas proteínas que forman complejos con ella y va a ser transportada hasta los macrófagos hepáticos en donde se transforma también en bilirrubina. Las proteínas transportadoras son:

- Aptoglobina: fija dímeros de hemoglobina.
- Hemopexina: fija grupos hemo.
- Albúmina: fija grupos hemo oxidados.

Todas estas formas de Hb van a ser llevadas a un macrófago y se van a transformar en bilirrubina. En el plazo de horas la hemoglobina libre transportada por la albúmina va a ser absorbida por la membrana de las células hepáticas y en este proceso la bilirrubina se libera de la albúmina e inmediatamente después se une a otras proteínas.

En el interior del hepatocito la bilirrubina se conjuga con ácido glucorónico o sulfato de glucorónico y se forma la bilirrubina conjugada o glucorónido de bilirrubina. Ésta va a ser excretada al intestino a través de la bilis. Una pequeñísima parte puede pasar al plasma. Una vez en el intestino y por acción de las bacterias intestinales normales, se transforma en el urobilinógeno, que puede seguir dos caminos:

- Una cantidad es absorbida de nuevo por la pared intestinal, y vuelve al plasma. Desde ahí se elimina por vía renal. En el momento que entra en contacto con el aire se oxida y se convierte en la urobilina.
- La otra parte permanece en el intestino y va a ser eliminada a través de las heces. El urobilinógeno recibe el nombre de estercobilinógeno (se pensó que eran diferentes compuestos), que se oxida en contacto con el aire y se transforma en estercobilina.

Funciones del glóbulo rojo

- Transporta gases (CO₂ y O₂). Un gramo de hemoglobina transporta 1,33 cm³ de O₂.
- Función tampón o amortiguador de pH, ya que posee el enzima anhidrasa carbónica, que cataliza la reacción

Alteraciones en el número de glóbulos rojos

- La disminución se llama *anemia*. Consecuencias:
 - Déficit en el transporte de O₂.
 - Disminución de la viscosidad sanguínea (sangre más fluida).
 - Insuficiencia cardíaca (el corazón va demasiado rápido para poder suministrar a todo el cuerpo la cantidad de energía que realmente necesita).
- El aumento se llama *policitemia*. Consecuencias:
 - Gran aumento de células en el torrente sanguíneo.
 - Viscosidad sanguínea muy elevada (el fluido es más lento).
 - Insuficiencia cardíaca.

Grupos sanguíneos eritrocíticos

Sistema ABO

Un investigador llamado Bordet, en 1895, puso de manifiesto que al mezclar sangre de 2 especies diferentes ocurría un fenómeno de aglutinación (hemolisis) y fue llamado heterohemoaglutinación.

En 1900, Landsteiner vio que en muchos casos al mezclar sangre de la misma especie también ocurría esto (isohemoaglutinación). La conclusión fue que en los glóbulos rojos existían unos mucopolisacáridos llamados aglutinógenos que actuaban como antígenos. En el suero de la sangre existían otros mucopolisacáridos llamados aglutininas, que actuaban como anticuerpos. En el momento en que estaban presentes los complementarios, se producía el fenómeno (respuesta inmunitaria). Se dijo entonces que existían 4 tipos sanguíneos para el sistema ABO, y se les llamó los grupos ABO:

- A: tiene el aglutinógeno A. La aglutinina en el suero no puede ser la Anti-A. Tiene entonces el Anti-B.
- B: tiene el aglutinógeno B. La aglutinina Anti-A.
- AB: tiene el aglutinógeno A y B. Pero no tiene aglutininas. Se considera el receptor universal.
- O: no tiene aglutinógenos. Sin embargo, consta de las aglutininas Anti-A y Anti-B. Se considera dador universal.

Los grupos sanguíneos son invariables y hereditarios.

Grupo	Aglutinógeno	Aglutinina
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	A + B	-
O	-	Anti-A + Anti-B

Herencia

Fue determinada mediante la teoría de Bernstein. Existen 3 genes (A, B y O) que se comportan como alelos múltiples del mismo locus del par de cromosomas homólogos. A y B son dominantes sobre O y codominantes entre sí. Fenotípicamente tenemos 4 tipos: A, B, AB y O. Pero genotípicamente tenemos 6:

A	AA AO
B	BB BO
AB	AB
OO	OO

El aglutinógeno A se vio que era inestable y se dividía en dos: A1 y A2. Los genes que los controlaban serían: A1, A2 y B dominantes sobre O. A1 dominante sobre A2; y A1 y A2 codominantes con B. Habría entonces 6 fenotipos que serían A1, A2, B, A1B, A2B y O.

A1	A1A1 A1O A1A2
A2	A2A2 A2O
B	BO BB
A1B	A1B
A2B	A2B
O	OO

Sistema Rh

Landsteiner y Wiener descubrieron que al mezclar sangre del *Macacus Rhesus* y conejo se producían unas aglutininas (anticuerpos) capaces de aglutinar la sangre del macaco y frecuentemente la sangre hombre. A nivel de los hombres blancos en un 85% de ellos se producía aglutinación y en el 15% restante no. Se pensó que existían 2 tipos de factores Rhesus:

- Rh+: presentaban aglutinación.
- Rh-: no presentaban aglutinación.

Se comprobó que el sistema Rh era el responsable de la sensibilización que se presentaba en individuos que habían tenido transfusiones repetidas en donde se había tenido en cuenta el sistema ABO, y se descubrió que este sistema era responsable también de la sensibilización madre-hijo.

Es un sistema hereditario que se da independientemente del sistema ABO y de otros sistemas sanguíneos. Aparentemente se comporta como un factor genético mendeliano sencillo regulado por un par genético (Rh+ y Rh-) siendo el positivo dominante y el negativo recesivo. Posteriormente se puso en evidencia (por su complejidad) y se dijo que el sistema Rh era el complejo de varios factores, aislándose numerosos aglutinógenos (que pueden estar aisladamente o presentes en diversas combinaciones).

Se formularon dos teorías genéticas sobre este sistema:

- *Fisher-Race*: admite la existencia de 3 pares genéticos: Cc, Dd, Ee, que están situados en tres locus distintos del mismo cromosoma pero muy próximos entre sí y esto disminuye la posibilidad de entrecruzamiento. Como un individuo tiene pares de cromosomas homólogos y además tiene 6 alelos, a nivel cromosómico existen 8 combinaciones posibles y diferentes para estos 6 alelos (dan 64 genotipos). De los 64 genotipos solo podemos

fenotipar 18. Los 8 HAPLOTIPOS o combinaciones son: CDe, cDe, cDE, CDE, Cde, cde, cdE, CdE, que son respectivamente en Wiener, R1, R0, R2, Rz, r', r, r'' y ry.

- *Wiener*: dice que existe un solo locus con una serie muy numerosa de alelos. Hay una correspondencia entre los 8 haplotipos de Fischer y los 8 tipos de Wiener. El carácter positivo o negativo viene determinado solamente por un par de alelos (D,d) en donde D es dominante sobre d. Rh positivos son todos los individuos que sean Dd o DD y Rh negativos los que tengan dd. Normalmente se utiliza el antiaglutinógeno más potente, por lo tanto se utiliza el anti D, pero si queremos conocer realmente el tipo sanguíneo para el sistema Rh se utilizan el resto de antisueros (anti-C, anti-c, anti-E y anti-e).

<i>Equivalencias</i>	
Anti-Rh0	Anti-D
Anti-rh'	Anti-C
Anti-rh''	Anti-E
Anti-hr'	Anti-c
Anti-hr''	Anti-e

Este sistema Rh es responsable de la sensibilización madre-hijo que ocurre cuando la madre es Rh- y el feto Rh+. Los aglutinógenos del hijo pasan a la madre y ésta se inmuniza frente a ellos y forma aglutininas. Pero esta sensibilización es después de un cierto tiempo y explica que el primer embarazo sea menos arriesgado que los siguientes (es una reacción inmunitaria y ocurre en 2 tiempos: sensibilización y reacción antígeno-anticuerpo). Se presenta la patología en el feto que es la eritroblastosis fetal o enfermedad hemolítica del recién nacido.

También se puede deber raramente a incompatibilidades para el C y E del sistema Rh, y raramente para incompatibilidades para el sistema ABO y para otros sistemas sanguíneos, como el de Kell, Duffy, Lutheran y Kidd.

Los grupos sanguíneos tienen gran importancia en transfusiones porque si no se transfunde sangre del mismo grupo a la que tiene el receptor, se puede producir la aglutinación de los glóbulos rojos de la sangre donadora. Es raro que al transfundir se aglutinen los glóbulos rojos del receptor, por lo que ya hemos indicado al hablar del grupo O y AB. Antes de toda transfusión se determina el tipo de sangre del donante y del receptor, y se realiza la prueba cruzada, que sirve para determinar si las sangres son compatibles en todos los factores y no sólo para el sistema ABO y Rh. En ella se mezclan eritrocitos del donador con plasma del receptor, y plasma del donador con eritrocitos del receptor. Cualquier evidencia de reacción antígeno-anticuerpo o incompatibilidad debe llevarnos a rechazar la sangre del donador.

Líquidos para transfusiones

- Sangre completa.
- Plasma (para mantener el volumen sanguíneo).
- Soluciones de coloides (albúminas). En estos casos hay que controlar el hematocrito.
- Soluciones del cristaloides. Se utilizan para aumentar temporalmente el volumen sanguíneo, ya que al ser partículas pequeñas se filtran rápidamente hacia los tejidos circundantes.

Tema 6: Hemostasia fisiológica

Plaquetas

Los trombocitos, derivan del precursor unidad formadora de colonias del bazo, que deriva a su vez hacia la unidad formadora de colonias de megacariocitos, que dan lugar al megacarioblasto. Se sintetiza ADN hasta alcanzar una poliploidía de 8 a 32 núcleos, que son células gigantes donde la síntesis de ADN no lleva a la división celular. Simplemente se produce una endomitosis, originándose un promegacariocito o megacariocito basófilo que se transforma dando un megacariocito granuloso. Éste también se transforma dando lugar al megacariocito multilobulado, que se rompe y deja libre las unidades citoplasmáticas llamadas plaquetas. La síntesis de elementos constituyentes de las plaquetas comienza en la fase de megacarioblasto. En las fases siguientes deja de sintetizarse ADN y la célula madura. En los procesos de maduración los núcleos se lobulan y se condensa la cromatina. Además, en el citoplasma aparecen abundantes granulaciones lisosómicas y hay invaginación de la membrana celular, desarrollándose otras membranas de demarcación. Éstas, fraccionan el citoplasma del megacariocito, las membranas se unen y rodean zonas de citoplasma con gránulos, formándose las que serán las futuras plaquetas.

Las plaquetas tienen un diámetro de entre 2 y 4 micras. Tienen una estructura granular llamada cronómero, rodeada de un área clara llamada hialómero. No contienen núcleo y tienen forma de discos redondos u ovalados. Poseen sustancias esenciales para la coagulación. Su vida media es de 8 días y su número varía entre 250000 a 300000/mm³ de sangre. El número también varía debido a la altitud en la que viva la persona y con la estación del año.

Hemostasia

Todos los cambios que ocurren en nuestro organismo para impedir o minimizar la pérdida de sangre. Tienen 3 tiempos:

1. Vasoconstricción o vascular.

Después de la rotura de un vaso las paredes de éste se contraen y disminuye el diámetro y el flujo. Al mismo tiempo se produce vasoconstricción en arterias y venas próximas a la zona dañada. La vasoconstricción se produce por espasmo del músculo liso como consecuencia directa del traumatismo mecánico. Además, se suman los reflejos simpáticos desencadenados por el dolor asociado al traumatismo.

Esta vasoconstricción se ve potenciada por la liberación de sustancias químicas vasoconstrictoras, como la serotonina. Este tiempo también permite la acumulación en la zona de factores necesarios para la coagulación.

2. Plaquetario o aglutinación.

Las plaquetas son adherentes, lo que les permite adherirse a las superficies lesionadas cuando se ponen en contacto con el COLÁGENO expuesto (proteína del tejido conectivo que está en el interior del tejido, pero que al existir lesión o rotura queda expuesta). Pero la interacción vascular plaquetaria se desarrolla en varias etapas:

- *Adhesión:* las plaquetas no se unen al endotelio intacto, pero pueden adherirse fácilmente al subendotelio debido fundamentalmente a la presencia en el subendotelio de diversas proteínas adhesivas que se encuentran debajo de las células endoteliales y que interaccionan con las glucoproteínas de la superficie plaquetaria que funcionan como sus

receptores. El complejo glucoproteico Ib/V/IX es de gran importancia para la adhesión plaquetaria al subendotelio. Mediante su unión, el factor de Von Willenbrand o FvW (un producto de la secreción de células endoteliales, del plasma y de gránulos plaquetarios durante la formación del trombo) provoca la activación de la cascada y la adhesión de las plaquetas. Existen otras proteínas adhesivas como el colágeno.

- *Activación/secreción*: la activación puede iniciarse por varios estímulos físicos o químicos. Los componentes que activan las plaquetas, como el ADP, pueden unirse a receptores específicos de la superficie plaquetaria, y al unirse producen señales que originan sucesos intracelulares, que acompañan a la activación de las plaquetas. Esta activación se asocia a cambios de forma de las plaquetas y a la estimulación de varias vías metabólicas. Los cambios de forma son esencialmente que las plaquetas van a pasar de discos o esferas a formas irregulares desarrollando en su superficie numerosas prolongaciones. Esto hace que se vuelvan más adherentes y más agregantes.
- *Agregación*: al activarse las plaquetas, la glucoproteína IIb/IIIa cambia de configuración, lo que le permite interactuar con las moléculas de fibrinógeno, lo cual es esencial para que se unan unas plaquetas a otras ya que esta unión se produce mediante enlaces de sus glucoproteínas II/IIIa, empleando como puentes el fibrinógeno. Es imprescindible que exista Ca^{+2} . De esta manera se forma un tapón de plaquetas que es capaz de sellar pequeñas roturas (único mecanismo que se produce en el organismo para sellar las roturas microscópicas que se producen de una manera continuada y normal en nuestros capilares).

3. Plasmático o coagulación.

En este tiempo intervienen todos los factores de coagulación. Lo primero es conseguir el activador de la protrombina ya que en este tiempo la sangre que es líquida tiene que pasar a semisólida. Una proteína como el fibrinógeno que es soluble, tiene que pasar a la proteína insoluble fibrina. Para que la coagulación sea normal tienen que estar presentes todos los factores de coagulación (al menos 12). El tiempo de coagulación se divide en 3 fases:

🚦 Fase 1. Consiste en formar el activador de la protrombina. Se puede realizar por 2 vías:

- *Intrínseca*: ocurre cuando el daño se produce en la propia sangre, es decir, en el vaso. El trauma que surge la sangre afecta a dos factores: al factor XII y plaquetas. Cuando el factor XII se altera adopta una configuración nueva que se llama factor XII activado, que es una enzima proteolítica. Las plaquetas liberan fosfolípidos de su membrana. El factor XII activado actúa sobre el factor XI activándolo. El factor XI activado actúa sobre el factor IX activándolo. Éste factor IX activado forma complejos con el factor VIII y con los fosfolípidos plaquetarios y en presencia de Ca^{2+} actúan sobre el factor X activándolo.
- *Extrínseca*: cuando el daño afecta también a un tejido externo al vaso. Es un mecanismo que se activa cuando las células dañadas están fuera del vaso sanguíneo. Se inicia cuando la sangre entra en contacto con el tejido dañado. Las células dañadas liberan factor tisular y fosfolípidos de su membrana. El factor tisular es una enzima proteolítica. Ésta se une al factor VII formando complejo, y en presencia de Ca^{2+} activan al factor X, formando factor X activado.

Las dos vías terminan por activar al factor X. El siguiente paso por ambas vías consiste en que el factor X forme complejos con el factor V y con fosfolípidos y en presencia de Ca^{2+} forme el activador de la protrombina o tromboplastina.

- ✚ Fase 2: el activador de la protrombina actúa sobre ella (es una proteína plasmática inactiva) convirtiéndola en trombina.
- ✚ Fase 3: la trombina actúa sobre el fibrinógeno (proteína plasmática y soluble) y la convierte en monómeros de fibrina, que todavía son solubles. Los monómeros encajan unos con otros, formando polímeros de fibrina, que se estabilizan mediante el factor XIII y se convierten en insolubles. Para que se estabilice la fibrina es imprescindible la trombina y el Ca^{2+} . Esta fibrina insoluble forma el retículo o red de coágulo (formado también por glóbulos rojos, plaquetas y demás sustancias atrapadas). Este coágulo experimenta sinéresis o retracción en las próximas horas, como resultado de una sustancia liberada por las plaquetas, llamada trombostenina (se parece a la proteína contráctil actina de nuestro músculo). Las paredes de la lesión se cierran o aproximan. A medida que prosigue la reparación celular, el coágulo se disuelve gradualmente. Para que la disolución se logre, un activador transforma el plasminógeno o profibrinolisisina en plasmina o fibrinolisisina. La plasmita (enzima) digiere el coágulo. Existen dos vías de activación del plasminógeno:
 - Extrínseca: el activador tisular del plasminógeno t-PA o la enzima urokinasa cambian y rompen la estructura del plasminógeno y adquiere la configuración de la plasmita (el t-PA puede obtenerse sintéticamente y se utiliza para disolver coágulos en trombos).
 - Intrínseca: vía de la calicreína, que es un compuesto que funciona por contacto. La plasmita es un enzima digestivo que digiere los anillos de fibrina y otras sustancias de la sangre vecina al coágulo, como fibrinógeno, factor V, factor VIII, factor XII y protrombina (limpiando la zona para que no se produzca otro coágulo). Los neutrófilos y macrófagos fagocitan los productos del coágulo disuelto.

Factor VIII – Factor antihemofílico

Anticoagulantes

Toda sustancia química o procedimiento que incapacite la coagulación. Si nosotros somos capaces de inhibir una sustancia necesaria para la coagulación, ésta no se produce. Nuestro organismo tiene una serie de mecanismos o sustancias de prevención de la coagulación inadecuada, mediante anticoagulantes endógenos.

Las células endoteliales vasculares no lesionadas previenen la coagulación liberando sustancias que la inhiben y que se consideran anticoagulantes. Estas sustancias son:

- *Prostaciclina*: hormonas que son potentes inhibidores de la agregación plaquetaria.
- *Trombomodulina*: las células endoteliales normales producen esta proteína, que se une a la trombina. Así, el complejo trombomodulina-trombina activa a las proteínas C, que activan o inhiben a los factores V y VII y estimula la producción de la plasmita a partir del plasminógeno.
- *Heparina*: es un proteoglicano de carga negativa que está presente en el plasma y la superficie de las células endoteliales de los vasos. Es soluble en agua y es poco soluble en líquidos orgánicos. Su máximo poder anticoagulante es a 37 °C. La cantidad de heparina en el organismo es

mínima, del orden de 0,2%, pero suficiente para hacer incoagulable una gran cantidad de sangre (similar al peso del individuo). Debido a sus cargas negativas reacciona fácilmente con proteínas por eso tiene que administrarse en vena. Su tiempo de actuación es muy corto (4h), por eso se ha investigado para obtener otros anticoagulantes sintéticos.

Actuación

En diversos niveles de la coagulación.

- Impide la transformación de protrombina en trombina y tiene acción antiactivador de la protrombina.
- Actúa también a nivel de la trombina: acción antitrombina.
- Impide la polimerización de los monómeros de fibrina: acción antipolimerizante.
- Disminuye la adhesividad de las plaquetas.
- Liza un coágulo formado. Mismo efecto que la fibrinolisina.

Anticoagulantes sintéticos

La sustancia más fácil de eliminar de la sangre es el Ca^{2+} . La coagulación no se llevaría a cabo. Al mezclar sangre extraída con oxalato sódico o con oxalato de amonio, o al mezclar sangre con citrato sódico o citrato de amonio, se vio que el sodio o el amonio era sustituido por el Ca^{2+} , formándose oxalato o citrato cálcico, y la sangre se descalcificaba. Por consiguiente la coagulación no se producía. Este método solo puede ser utilizado in Vitro. Sin embargo, existen otros anticoagulantes sintéticos que pueden ser utilizados in vivo.

- Sulfato de dextrano: tiene menos efecto que la heparina pero su tiempo de actuación es mayor.
- G31150: que tiene menos efecto pero también dura más.

Los dos tienen efectos secundarios, por lo tanto no se suelen utilizar, aunque si se utilizan los derivados de las cumarinas. Se aislaron a partir del trébol descompuesto. Son sustancias que interfieren en la síntesis hepática de la protrombina, factor V y factor VII. En su estructura hay un núcleo de la naftoquinona. Es el núcleo de la vitamina K. Cuando introducimos una cumarina va a existir una competencia a nivel hepático entre la vitamina K y el fármaco. Por lo tanto, a nivel hepático no puede formarse (al no existir vitamina K) ni protrombina, ni factor V y VII; por lo tanto la coagulación no puede ocurrir.

Tema 7: Fisiología del leucocito. Grupos sanguíneos leucocitarios

Los glóbulos blancos también se llaman leucocitos. Son una población heterogénea de células nucleadas que carecen de hemoglobina. Hay 5 variedades que se originan en dos áreas de nuestro cuerpo. Morfológicamente se clasifican en dos tipos (según sus características frente a la tinción y en su aspecto al microscopio). Así tenemos:

- Granulocitos o polimorfonucleares. Tienen gránulos en el citoplasma y se forman totalmente en la médula ósea. Existen 4 variedades:
 - *Monocitos*: tienen un núcleo arriñonado y su citoplasma es turbio (no claro).

- *Neutrófilos*: sus gránulos se encuentran en su membrana. Se tiñen con colorantes neutros. Con dos subtipos que se diferencian por la forma de su núcleo:
 - Bastonados: tienen un núcleo con forma de cayado o bastón.
 - Segmentados: tienen un núcleo lobulado. Presenta gránulos específicos heterofílicos y muy finos en su citoplasma.
- *Eosinófilos o acidófilos*: el núcleo también es lobulado pero los gránulos del citoplasma son más grandes y tiene un color más intenso porque se tiñen mucho más.
- *Basófilos*: el núcleo es oscuro. Los gránulos son específicos, grandes, y se tiñen mucho, tanto, que a veces no nos dejan ver el núcleo.
- Agranulocitos. No presentan gránulos en sus membranas. Tienen origen linfoideo y mieloide.
 - Linfocitos: parte de su ciclo se forma en el tejido linfoideo.
 - Monocitos: se forman en médula ósea.

El número de glóbulos blancos que tenemos es pequeño y el número varía con la edad y el estado. Oscilan entre 5000-10000 mm³. Cuando hay menos de 5000 se sufre leucopenia y cuando hay más de 10000 existe leucocitosis. A veces existe una leucocitosis en niños pequeños, llegando a 20000 mm³, sin que esto represente ninguna anomalía.

Los leucocitos se suelen contar por el llamado método diferencial o fórmula leucocitaria. Por este método se cuenta 100 leucocitos o múltiplos de 100 en un portaobjetos. Después de teñir una muestra de sangre y se va registrando el número de cada tipo de leucocitos, se obtiene el número final de cada categoría leucocitaria con el que se constituye el porcentaje del número total de leucocitos. Los porcentajes normales de la fórmula leucocitaria son:

Neutrófilo	62%
Eosinófilos	2,3%
Basófilos	0,4%
Linfocitos	30%
Monocitos	5,3%

Formación

Se forman a partir de la UFCB que a su vez viene de la UFC-Madre. Esta UFCB se divide y diferencia y da lugar a la UFC-Granulocitos y Monocitos. Esta UFCGM se divide y da lugar, por un lado al mieloblasto y por otro al monoblasto. El mieloblasto se divide y da lugar al promielocito. Éste se vuelve a dividir y empieza a madurar y da lugar al mielocito. Éste último se divide también y sigue madurando, convirtiéndose en metamielocito. A partir de aquí ya no existen más divisiones, sólo procesos de maduración, en el que el metamielocito se convierte en polinuclear, sigue madurando y da lugar al granulocito segmentado. De él derivan los neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

Por otro lado, el monoblasto se diferencia y da lugar al promonocito. Éste sigue madurando y diferenciando y da lugar al monocito. De éste se derivan todas las células fagocitarias de todos los tejidos.

Todos los glóbulos blancos tienen en general menos vida que los rojos. Una vez en el torrente sanguíneo los granulocitos permanecen funcionales de 12h a 3 días.

Cuando llegan a la circulación el 75% de ellos poseen un núcleo lobulado en 2 o 3, y a medida que envejecen, el número de lóbulos aumenta. Los agranulocitos permanecen funcionales de 100-300 días. Para la formación de glóbulos blancos son necesarias las mismas sustancias q para cualquier célula. El ácido fólico tiene mucha importancia.

El número de leucocitos puede variar de un vaso a otro, no es constante, de tal modo que cuando la circulación es lenta en un vaso, los glóbulos blancos pueden quedarse pegados a las paredes de ese vaso y por lo tanto el número crece. Este proceso se conoce con el nombre de marginación.

Todos los glóbulos blancos tienen un grado de propiedades básicas. Estas propiedades están relacionadas con las funciones que poseen en el organismo:

- *Movimiento ameboide*: los leucocitos tienen capacidad de movimiento ameboide y pueden moverse por un tejido independientemente del flujo sanguíneo. Este movimiento se logra con la emisión de pseudópodos. Esta propiedad la tienen en mayor grado los neutrófilos, linfocitos y monocitos.
- *Quimiotaxis*: los glóbulos blancos son atraídos/repelidos de una zona mediante sustancias quimiotácticas. Estas sustancias son:
 - Leucotaxina (polipéptido específico).
 - Ácido nucleicos y partículas positivas.
 - Partículas negativas (las que repelen).
- *Diapédesis*: es la capacidad para atravesar las paredes de los capilares y llegar a la zona d infección inflamatoria.
- *Fagocitosis*: es la capacidad para englobar y destruir bacterias, restos celulares, etc. Esta propiedad la tienen mejor desarrollada los neutrófilos y monocitos. Estos monocitos son células inmaduras con poca capacidad para luchar frente a una infección. Una vez que entran en un tejido comienzan a hincharse, aumentan de tamaño y desarrollan en el citoplasma un gran número de lisosomas y mitocondrias. En este momento reciben el nombre de macrófagos y adquieren la capacidad para combatir agentes patógenos.

Todas las propiedades básicas de los glóbulos blancos están relacionadas con su función, que es la de defensa contra bacterias, partículas extrañas y la eliminación de desechos resultantes.

Funciones específicas

- **Neutrófilos**: la función más importante es la respuesta rápida a la invasión de agente extraños en nuestro organismo, sean hongos, bacterias, virus, parásitos, células en destrucción o partículas en suspensión. El mecanismo por el que realizan esta función es la fagocitosis.
- **Eosinófilos**: su papel fundamental es destruir por acción proteolítica los lugares donde el eosinófilo se desgranula, ya sea por reacción alérgica, inflamación tumoral o parasitaria. Por lo tanto funciona como mediador de la inflamación en procesos alérgicos como el asma.
- **Basófilos**: su función principal es participar activamente en las reacciones alérgicas mediadas por inmunoglobulinas E, por neuropéptidos y por el factor liberador de la histamina.

Sistemas de macrófagos tisulares

La mayor parte de los monocitos, al penetrar en los tejidos y transformarse en macrófagos, se van a unir a ese tejido, perdiendo su movilidad y permaneciendo en el tejido durante periodos prolongados de tiempo. En ese tejido realiza funciones específicas de protección. Estos macrófagos tienen la misma capacidad para fagocitar que los móviles (es más, si hay un estímulo adecuado pueden separarse del tejido y convertirse de nuevo en móviles). La combinación de macrófagos móviles y macrófagos tisulares fijos se llama sistema reticular endotelial. Los macrófagos de diferentes tejidos difieren en aspecto y por eso reciben diferentes nombres:

- Macrófagos tisulares de piel y tejidos subcutáneos: reciben el nombre de histocitos, pero también están las células de Langer-Hans (se encuentran en la capa granulosa de la epidermis).
- Macrófagos de los ganglios linfáticos.
- Macrófagos alveolares.
- Macrófagos tisulares de los senos hepáticos: son las células de Kupffer.
- Macrófagos del bazo y de la médula ósea.
- Macrófagos cerebrales: la microglía.

Existen dos procesos clínicos relacionados con los glóbulos blancos:

- La agranulocitosis: la médula ósea deja de producir glóbulos blancos.
- La leucemia: producción ilimitada de glóbulos blancos, pero las células leucémicas carecen de función. Hay dos tipos de leucemia: la *linfógena* (afecta a los linfocitos T y B) y la *mielógena* (afecta a la médula ósea).

Tema 8: Inmunidad

El organismo se enfrenta con agentes internos y externos que pueden causarle daño (radiaciones del sol, microorganismos, sustancias de alimentos o del aire o la actividad metabólica normal). Pueden originar problemas y deben de ser detoxificadas o eliminadas antes de que alcancen niveles críticos. La capacidad total de defensa está constituida por diversos mecanismos que en líneas generales se conoce como inmunidad.

Tradicionalmente se consideraba la inmunidad innata natural o nativa y la inmunidad adquirida o adaptativa.

A la primera se le llama resistencia porque es el resultado de procesos generales y no de procesos dirigidos contra un organismo patológico específico. Es la inmunidad con que nacemos. En ella se incluye la:

- Fagocitosis de bacterias y otros invasores por los glóbulos blancos.
- Destrucción por secreciones ácidas del estómagos y enzimas digestivas de microorganismos que entran en el estomago con la comida.
- Resistencia de la piel a la invasión de gérmenes y radiación.
- Procesos de eliminación de gérmenes mediante secreción o células que presentan algún mecanismo de eliminación.
- Presencia en sangre de una serie de compuestos que se unen a toxinas y las destruyen (algunos de estos compuestos son la lisocima, polisacárido mucolítico capaz de unirse a las bacterias y destruirlas porque actúa como enzima)
- Algunos polipéptidos básicos que interaccionan con bacterias y las inactivan.
- Complejo de complemento que cuando se activa adquiere varias funciones en el proceso inmunitario

- Linfocitos agresores naturales o NK que reconocen y destruyen células extrañas.

Barreras pasivas

- La piel: el órgano más grande de nuestro cuerpo (7% del peso corporal). Área de 1,75 m² en adulto promedio. Toda la piel es una barrera mecánica que impide la entrada de microorganismos y evita la salida de constituyentes esenciales para el organismo. La base para la protección reside en los estratos superficiales queratinizados de la piel y también en una película superficial que cubre la piel. En la unión de estratos queratinizados y no queratinizados hay una doble capa eléctrica formada por H⁺ externamente y por OH⁻ internamente. Esta capa limita el paso de sustancias cargadas a su través en ambas direcciones. Existen melanocitos que contienen pigmentos y absorben la radiación solar.
- Cerumen: se encuentra en el oído. Es un material ceroso, de color pardo que secretan las glándulas del oído externo y que se opone al crecimiento microbiano. Es de sabor amargo, lo que impide la entrada de insectos.
- Lágrimas: hay lisocima que es una enzima que protege la superficie anterior del globo ocular.
- Vagina: existen unas células superficiales ricas en glucógeno que se degrada por la flora bacteriana normal hasta ácidos orgánicos lo que hace que el pH sea ácido y retarda el crecimiento microbiano.
- Saliva: también tiene PH entre ácido y neutro y también retarda el crecimiento de microorganismos.
- Estómago: hay ácido clorhídrico (agente bacteriolítico muy efectivo).
- Orina: es secretada por los riñones y es ácida y antibacteriana. El riñón es capaz de eliminar así materiales tóxicos.
- Hígado: tiene capacidad para destoxificar sustancias producidas por el organismo o ingeridas. Tiene macrófagos con capacidad fagocítica que representan una protección adicional frente a sustancias químicas y microorganismos.
- Sangre: existen células fagocíticas y anticuerpos constituyendo la línea final de defensa contra un invasor. Si a pesar de todo esto un agente penetra en la piel o en una membrana mucosa en el área alrededor del punto se producen una serie de reacciones que son parte de la respuesta a la lesión. La reacción inflamatoria.

Todos los órganos internos que desembocan en las superficies corporales externas están protegidos por membranas mucosas. El moco producido tiende a atrapar y eliminar las sustancias potencialmente dañinas.

Antígenos y anticuerpos

Antígenos

Gran molécula de PM superior a 10000. Puede ser una bacteria, una célula de un tejido, parte de una célula, un virus, parte... También puede originarse por cambios

químicos que se produzcan en nuestro organismo. Químicamente un antígeno suele ser un polisacárido, una proteína, un ácido nucleico o una combinación de ellos.

Tiene una forma estructural complicada y diversa, pero en alguna zona de su superficie posee una secuencia molecular que constituye el epítoto o determinante antigénico. Éste es el lugar que reconoce el anticuerpo (desencadena la reacción antígeno-anticuerpo). Hay que tener en cuenta que una molécula antigénica puede tener más de un determinante.

Anticuerpo

Molécula proteica, llamada gamma-globulina (PM 160000-900000). Son producidas por células plasmáticas cuando existe un estímulo antigénico. La estructura básica está formada por 4 cadenas polipeptídicas:

- 2 cadenas ligeras que son idénticas
- 2 cadenas pesadas que también lo son.

Las ligeras presentan alrededor de 214 aminoácidos y las pesadas el doble aproximadamente. Estas cadenas presentan una secuencia de aminoácidos similares o iguales para distintos anticuerpos, es la región constante. Pero en ambas cadenas existen áreas que son la porción variable, que posee una secuencia de aminoácidos diferente para distintos anticuerpos. En el extremo de la región variable hay un lugar de combinación que es el que le va a permitir al anticuerpo reconocer el determinante antigénico del antígeno y unirse a él. No todos los anticuerpos tienen sólo esta estructura básica. Las IgG, IgD, IgE tienen esta estructura básica pero las IgA forman dímeros. Las IgM son pentámeros.

La reacción antígeno-anticuerpo está formada por la interacción que se establece entre un anticuerpo y su antígeno particular. La reacción es variada y por lo tanto es anticuerpo puede inactivar al antígeno de diversas formas:

- Neutralización: la unión a-a elimina el efecto del antígeno.
- Precipitación: la unión forma un agregado que sedimenta y que luego es fagocitado.
- Aglutinación: las células antigénicas con el anticuerpo se agrupan en masa.
- Lisis: la célula antigénica es destruida por su anticuerpo.

En todos los casos es necesario que el epítoto del antígeno se una con el anticuerpo. Normalmente las acciones directas de un anticuerpo sobre un antígeno no son suficientes y la protección proviene en muchos casos de los efectos amplificadores del sistema de complemento.

Sistema de complemento

Para que ocurra la lisis de ciertos antígenos tienen que estar presentes en nuestra sangre una serie de factores séricos denominados complemento. En el sistema de complemento existen 20 proteínas que cuando se activan desarrollan una serie de funciones en el sistema inmunitario y adquieren actividad enzimática. Estas enzimas provocan la formación de orificios en la superficie de la célula antigénica y por ellos entran agua e iones al interior de esta célula, con lo cual la célula se hincha y se rompe. El sistema de activación del complemento puede ser por 2 vías:

- Clásica: se necesita un anticuerpo como señalador, de tal modo que el antígeno causante suele estar en la superficie de la célula antigénica y este antígeno se une al anticuerpo pero el anticuerpo presenta también un lugar de unión a uno de los factores séricos del complemento. En este caso el desencadenante es la unión a-a y la unión de este complejo al C1, que es

uno de los elementos séricos del sistema del complemento. Los anticuerpos que tienen esta capacidad de vía clásica son los de la serie IgM e IgG.

Funciones de la vía clásica

Hay fracciones intermedias de la vía clásica que activan a mastocitos y basófilos. Otras provocan la opsonización de bacterias (depósito de opsoninas) y otras que provocan la quimiotaxis de los leucocitos. Al final de la reacción en cascada se produce un compuesto con acción enzimática llamado C5B6789, que provoca la lisis de la célula antigénica.

- Vía de la properdina: no se requiere un anticuerpo que inicie la reacción. En ella se produce una reacción en cascada pero es más compleja que la vía clásica.

Las dos vías confluyen en la activación del C3 (C3a es el causante de la respuesta inflamatoria y el C3b es el que estimula a los fagocitos y provoca la lisis celular). Existe una teoría que podría explicar la producción de anticuerpos. Es la teoría selectiva, que dice que la capacidad para sintetizar los diferentes anticuerpos está presente en el aparato genético pero que el contacto con un antígeno desencadena la producción de ese anticuerpo específico.

Interferón

Agente antiviral no específico que proporciona protección adicional frente a infecciones virales. Se producen en las células inducidas en contacto con cualquier virus. Es una proteína que impide la biosíntesis de nuevas partículas virales y que al mismo tiempo protege a las células no dañadas. Existen 3 tipos principales de interferones:

- Leucocítico o Alfa: lo segregan los leucocitos.
- Fibroblástico o Beta: lo segregan los fibroblastos.
- Inmunitario o Gamma.

Factor de transferencia

Sustancia similar a los anticuerpos pero con PM inferior a 10000. Se puede aislar en las células blancas de una persona que ha adquirido resistencia a una enfermedad particular. Se ha visto que si esta sustancia se la subministra a otra persona víctima de esa misma enfermedad se va a lograr una mejoría importante y se considera efectivo en ciertas enfermedades.

Sistema HLA

Relacionado con el sistema inmune, este sistema tiene un doble interés. Es muy polimórfico genéticamente. Controla un gran número de funciones biológicas. Es un sistema controlado genéticamente y consta de 6 loci (A, B, C, DQ, DP, DR) situados en el cromosoma 6. Cada uno de los loci presenta una serie muy numerosa de alelos, por ello vamos a encontrar multitud de fenotipos. Las proteínas que identifican a las células huésped se conocen como complejo principal de histocompatibilidad (MHC). En inmunología humana el complejo MHC se conoce como complejo HLA que quiere decir "antígenos linfocíticos humanos". Hay dos clases de HLA:

- HLA 1: son proteínas de membrana integrales identificadas en todas las células nucleadas y en las plaquetas. Están controladas por los locus A, B y C.

- HLA 2: sólo se identifica en algunos linfocitos, macrófagos, monolitos y otras células presentadoras de antígenos. Están controladas por los locus DP, DQ y DR.

En medio está la clase HLC 3 que son proteínas del sistema de complemento. El sistema HLA es un sistema de antígenos que se encuentra en todas las células del organismo y que controla la respuesta inmune y la histocompatibilidad. Por lo tanto, diferencia a los miembros de una misma especie. Por eso tiene que ser analizado antes de cualquier injerto o trasplante. Además, algunas proteínas controladas por ciertos haplotipos de este sistema tienen una asociación fuerte con ciertas enfermedades (diabetes, esclerosis múltiple...).

Hipersensibilidad

Se refiere a un tipo de respuesta excesiva o inadecuada de nuestro sistema inmune. Incluimos 3 clases:

1. Alergia

Representa una reacción inadecuada o excesiva del sistema inmune, pero frente a un antígeno ambiental generalmente inocuo. El antígeno que desencadena la reacción es el alérgeno y la respuesta a-a suele estar mediada por inmunoglobulinas E (IgE). Las alergias son casi siempre crónicas y se manifiestan en individuos con predisposición hereditaria. Se suele asociar a la alergia un tipo de reacción que provoca daño tisular y liberación de histaminas por la desgranulación de mastocitos. Los síntomas se deben a la liberación de histamina y de ahí que el uso de antihistamínicos alivien los síntomas alérgicos.

2. Isoinmunidad

Reacción excesiva del sistema inmune frente a un antígeno procedente de un sujeto distinto pero de la misma especie. Es importante en los trasplantes y en el embarazo.

Trasplante: método utilizado para prolongar la vida mediante la sustitución de un órgano o tejido defectuoso por un órgano o tejido de otro individuo.

No representa ningún problema quirúrgico pero el obstáculo es la naturaleza antigénica del tejido u órgano trasplantado de un individuo a otro. Todos los sucesos que ocurren después constituyen el fenómeno del rechazo. Es un mecanismo de protección del organismo destinado a evitar el parasitismo o la extensión de una enfermedad maligna. Siempre termina con la destrucción del tejido o célula trasplantada. Existen métodos para reducir la antigenicidad del tejido donado o para reducir la respuesta inmune del receptor. Consisten en ver la compatibilidad de los tejidos, analizando el HLA del donante y del receptor (con un HLA igual no hay rechazo). Se busca la máxima compatibilidad pero además (porque es muy difícil que sean iguales) se suministra al receptor inmunosupresores que son fármacos que reducen la respuesta inmune.

Los trasplantes se clasifican en 4 tipos:

- Autoinjerto: el tipo de tejido es autógeno. El donador y receptor son la misma persona.
- Injerto singénico: tipo de tejido singénico. Genéticamente son idénticos pero de individuos diferentes. Entre gemelos univitelinos.
- Injerto alogénico: tipo de tejido alogénico. Genéticamente son diferentes pero son de la misma especie.

- Xenoinjerto: tipo de tejido xenogénico. Genéticamente son diferentes y además participan individuos de diferentes especies.

3. Autoinmunidad

Es una reacción inmunitaria frente a un autoantígeno. Consiste en la producción de anticuerpos y la reacción siguiente de estos anticuerpos frente a un componente del propio organismo que actúa como antígeno. Existen 4 tipos de trastornos autoinmunes:

- Monoclonal: un solo tipo de células produce antígenos.
- Infiltrativo: un órgano específico es invadido por células T, B o por ambas y hay una reacción antígeno-anticuerpo.
- Anormalidad profunda y oscura del sistema inmunológico.
- Combinación de los 3 anteriores.

Cualquier trastorno provoca la destrucción de estructuras esenciales para el organismo, por lo tanto los resultados son siempre tóxicos, y en algunos casos fatales. Los trastornos resultantes son las enfermedades autoinmunes. La más conocida es el Lupus Eritomatoso Sistémico (LES).

Inmunodeficiencia

Deficiencia inmunitaria que se refiere a deficiencias genéticas o inducidas por fármacos, en el funcionamiento del sistema inmunológico. Existen 2 tipos:

- Congénita o primaria: consiste en el desarrollo incorrecto de los linfocitos antes del nacimiento. Se puede deber a que los linfocitos T, B o ambos son anormales y no llevan a cabo sus funciones adecuadamente. También se puede deber a que las inmunoglobulinas son anormales o están ausentes.
- Adquirida o secundaria: se desarrolla después del nacimiento. Puede ser por un virus o por un fármaco. El más importante es el SIDA (producida por el virus del VIH). Las células T son anormales.

Inmunidad adquirida

El organismo humano tiene capacidad para desarrollar una inmunidad específica y poderosa contra un agente invasor particular para el cual no posee inmunidad innata. Esta capacidad se conoce como inmunidad adquirida. Existen 2 tipos básicos:

- Humoral: el cuerpo produce anticuerpos circulantes.
- Celular: el cuerpo produce un gran número de linfocitos activos.

La inmunidad adquirida es producto del tejido linfoide y este tejido se encuentra localizado en los ganglios linfáticos, en el bazo, en las zonas submucosas del tubo digestivo y en la médula ósea. Esta localización no es al azar, es la más ventajosa para el cuerpo. Existen 2 tipos de linfocitos, que son los que participan en la inmunidad adquirida:

- T: aquellos que median en la inmunidad celular.
- B: aquellos que participan en la inmunidad humoral.

Hay 2 poblaciones de linfocitos. Una, forma linfocitos activados (los linfocitos T) y la otra forma anticuerpos (linfocitos B). Ambos tipos de linfocitos se derivan a nivel embrionario de la célula madre hematopoyética pluripotencial (CMHP), que se programa y se diferencia para dar linfocitos. Éstos terminan en el tejido linfoide pero antes se diferencian, unos en el tipo (linfocitos T) y otros en la médula ósea (linfocitos B).

Desarrollo inicial

La CMHP se divide y da 2 colonias de células:

- Las células PRE-B. De ellas se originan las células B que pasan a la circulación y se van a acumular en el bazo y en los ganglios linfáticos.
- Las células PRE-T. Migra como célula pre-T al timo y allí se convierte en célula T, que sale a la circulación y se deposita en ganglios linfáticos y bazo.

En este proceso, ambas expresan proteínas de superficie, que son marcadores de superficie, y ambas tienen marcadores de superficie específicos. Estos marcadores nos permiten distinguir y definir los distintos subtipos. Los subtipos siempre se verán como CD y un número. La respuesta inmunológica se da en 2 tiempos:

- **Primaria:** se produce en el organismo cuando un antígeno llega por primera vez al organismo. Tarda cierto tiempo en aparecer, alcanza un máximo al cabo de unos días y después desaparece.
- **Secundaria:** aparece cuando ese antígeno llega al organismo por segunda vez. La respuesta es temprana y duradera. Aparece porque el organismo ya está sensibilizado y por lo tanto hay linfocitos de memoria.

En la respuesta inmunológica se basa el sistema de vacunación. Es el método utilizado para inducir inmunidad frente a un antígeno sin que ese organismo padezca la enfermedad. La vacuna pone el organismo frente a ese antígeno en respuesta secundaria. Métodos:

- Utilización de organismos vivos atenuados. El organismo tiene carácter antigénico pero no puede producir la enfermedad. Se utilizaba en la polio y en el sarampión.
- Utilización de organismos similares al causante de la enfermedad. Provocan la formación de anticuerpos pero no causa la enfermedad. Utilizado en viruela.
- Utilización de organismos muertos, que conservan el carácter antigénico que se utilizó en fiebres tifoideas.
- Utilización de toxoides o toxinas a las que se eliminó el carácter tóxico para estimular la producción de anticuerpos. Utilizado en el tétanos y difterias.

Células B e inmunidad humoral

El desarrollo de los linfocitos B tiene lugar en 2 etapas:

- ✚ Fase 1: en el saco vitelino y luego en la médula ósea e hígado fetal. Cuando el lactante tiene algunos meses sus células pre-B han terminado la primera fase del desarrollo, son las células B inactivas. Éstas sintetizan moléculas de anticuerpo, pero no lo segregan, sino que se introducen en la superficie de su membrana plasmática de tal modo que los puntos de combinación de estas moléculas de anticuerpos de superficie actúan como receptores de antígenos específicos. La médula ósea los libera y las células B inactivas circulan por los ganglios linfáticos, bazo y otros tejidos linfoides.
- ✚ Fase 2: ocurren cuando una célula B inactiva es activada. Esta activación puede iniciarse por el encuentro entre una célula B inactiva y su antígeno, es decir, un antígeno que encaje con el lugar de combinación del anticuerpo de superficie. Al unirse se activa la célula B y comienza un proceso de división mitótica rápida, hay una proliferación clonal y se van a formar las células B de memoria (no son secretoras), encargadas de reconocer a ese mismo antígeno cuando llega de nuevo al organismo, o otras, se van a diferenciar,

formando células plasmáticas que van a secretar anticuerpos. Las células madre mantienen una población constante de células en diferenciación.

Células T e inmunidad celular

Las células T son linfocitos que han pasado por el timo antes de migrar a ganglios linfáticos y bazo. Al timo llegan células pre-T y allí evolucionan a timocitos (células que proliferan rápidamente). Éstas se dividen 3 veces al día y de ahí salen a la sangre y luego a zonas específicas de los ganglios linfáticos y del timo, llamadas zonas T dependientes. Desde este momento reciben el nombre de células T. Éstas tienen receptores de superficie iguales a los de células B. Cuando un antígeno (procesado y presentado por un macrófago) encuentra una célula T cuyos receptores encajan con los epítopes, se unen y se activan y la célula se divide repetidamente formando un clon de células T sensibilizadas que son idénticas.

Células T y células B: desarrollo de la respuesta inmunitaria

Cuando una célula T es activada ésta puede responder con la producción de moléculas de una sustancia específica llama linfocina (pertenece a las moléculas llamadas citocinas). Ésta ayuda a inactivar el antígeno que desencadenó su producción pero puede intervenir en la activación de células B de tal manera que la célula B prolifera y parte de ella se convierte en célula plasmática circulante, que libera anticuerpos específicos frente a ese antígeno. El propio antígeno puede activar una célula B en célula plasmática, que segrega anticuerpos.

Resumen

En la inmunidad celular se producen linfocitos sensibilizados que presentan células semejantes a anticuerpos en su superficie. En la inmunidad humoral se producen y se liberan anticuerpos por medio de linfocitos sensibilizados llamados células plasmáticas.

1. Las células de limpieza, como los neutrófilos, llegan al sitio de invasión pronto, pero sólo sobreviven unos pocos días.
2. Las proteínas circulantes del sistema de complemento se unen a los microbios invasores, determinando su destrucción.
3. Los macrófagos atrapan las partículas extrañas y dan señales a otras células inmunes para que ataquen a los invasores.
4. Los macrófagos presentan los antígenos de los invasores ingeridos, lo que activa las células T colaboradoras.
5. Las células T colaboradoras se multiplican y activan a las células B y a los macrófagos.
6. Las células B se dividen y forman células plasmáticas, que producen anticuerpos.
7. Los anticuerpos se unen a los invasores, destruyéndolos y haciéndolos más vulnerables a los macrófagos.
8. Se forman células T asesinas que destruyen a los invasores extraños.
9. Las células T supresoras retrasan o interrumpen la respuesta inmune cuando se consigue derrotar al invasor extraño.
10. Algunas células T y B se convierten en células de memoria, que pueden organizar con rapidez la defensa si el organismo invasor vuelve a atacar de nuevo.

Como fuimos viendo existen varios tipos de linfocitos T. Clasificados en 4 grupos:

- Células T citotóxicas (CTL): células de ataque directo que son capaces de lisar microorganismos e incluso algunas células del propio organismo. Por eso también se les llama CÉLULAS ASESINAS.

- Células T colaboradoras (TH): células que ayudan al sistema inmunitario de varias maneras:
 - Pueden provocar la activación de las células B, de células T citotóxicas y de células T supresoras.
 - Estimula la actividad de otras células T, ya que es la que secreta linfocina, que aumenta la actividad de otras células T.
 - Activa el sistema de macrófagos.
- Células T supresoras (T): son capaces de suprimir las funciones de la T citotóxica y de la T colaboradora, por lo tanto, regula la actividad de las otras células.
- Células T de memoria.

En las células B no se pueden considerar tipos (sólo hay células B de memoria y células plasmáticas). Todo lo que hablamos se refiere a inmunidad adquirida activa, ya que es nuestro organismo el que desarrolla anticuerpos y/o linfocitos sensibilizados. Es posible lograr una inmunidad temporal en una persona, sin introducir ningún antígeno. Se logra mediante la infusión de anticuerpos de células T activadas, de células B activadas, o de ambos. Este tipo se llama inmunidad pasiva, y el organismo no va a estar preparado al cabo de cierto tiempo frente a ese mismo antígeno.