

SISTEMA INMUNE Y LA SANGRE

• **SANGRE**

Generalidades: funciones y composición

Sangre. Funciones

Sangre. Composición

Hematopoyesis

Eritrocitos o hematíes o glóbulos rojos

Eritropoyesis

Metabolismo del hierro

Eritrocitos. Destrucción o hemocateresis

Leucocitos o glóbulos blancos

Granulocitos y monocitos. Formación y transporte

Neutrófilos y monocitos. Propiedades.

Sistema monocito-macrófago o retículo-endotelial

Eosinófilos. Propiedades

Basófilos. Propiedades

Linfocitos

Linfocitos B y T. Tipos

• **LA INMUNIDAD**

Inmunidad. Concepto

Inmunidad. Tipos

Inmunidad innata o inespecífica. Sistema inmune natural

Inmunidad innata o inespecífica. Células inmunes inespecíficas

Inmunidad innata o inespecífica. Proteínas inmunes inespecíficas

Inmunidad adquirida o específica. Sistema inmune adaptativo

Linfocitos B. Modo de acción

Anticuerpos. Tipos y modo de acción

Linfocitos T. Modo de acción

Vacunación. Fenómenos en los que se basa

• **GRUPOS SANGUÍNEOS**

Grupos sanguíneos. Concepto

Grupos sanguíneos ABO

Grupos sanguíneos Rh

Tipificación de la sangre

Reacciones por transfusión

• **HEMOSTASIA**

Hemostasia sanguínea. Fases

Hemostasia sanguínea. Espasmo vascular

Hemostasia sanguínea. Formación de un tapón de plaquetas

Hemostasia sanguínea. Coagulación de la sangre

Hemostasia sanguínea. Coagulación de la sangre. Datos a recordar

Hemostasia sanguínea. Fibrinólisis

• SANGRE

GENERALIDADES: FUNCIONES Y COMPOSICIÓN

Sangre. Funciones

La sangre es un vehículo líquido de comunicación vital, entre los distintos tejidos del organismo. Entre sus funciones, destacan:

- Distribución de nutrientes desde el intestino a los tejidos
- Intercambio de gases: transporte de oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos y de dióxido de carbono desde los tejidos hasta los pulmones
- Transporte de productos de deshecho, resultantes del metabolismo celular, desde los lugares de producción hasta los de eliminación
- Transporte de hormonas desde las glándulas endocrinas hasta los tejidos diana
- Protección frente a microorganismos invasores
- Protección frente a hemorragias

Sangre. Composición

La sangre consta de una parte líquida, el **plasma sanguíneo**, en el que se encuentran **elementos formes** (las células sanguíneas) en suspensión.

La sangre es de color rojo debido a la presencia de hemoglobina en los hematíes. Su viscosidad y su densidad están relacionadas con la cantidad de hematíes y su presión osmótica, sobre todo, con su contenido en proteínas. Su pH se encuentra entre 7.35-7.45.

El volumen de sangre circulante o **volemia** es la cantidad total de sangre que tiene un individuo y representa aproximadamente el 8% del peso corporal (5.5 L en un hombre de 70 Kg y 250 ml en un recién nacido que pese 3.2 Kg). Del volumen sanguíneo total, alrededor de 1 litro se encuentra en los pulmones, 3 litros en la circulación venosa sistémica y el litro restante se reparte entre el corazón, las arterias sistémicas, las arteriolas y los capilares.

El **plasma sanguíneo** es un líquido amarillento claro constituido por un 95% de agua y el 5% restante por diversas sustancias en solución y suspensión. Estas sustancias incluyen: iones minerales (sodio, potasio, calcio, cloro), pequeñas moléculas orgánicas (aminoácidos, ácidos grasos y glucosa) y proteínas plasmáticas (albúminas, fibrinógeno....). En condiciones normales, las **proteínas del plasma** constituyen el 7-9% del plasma (6-8 g/100 ml), destacando tres grandes grupos de proteínas: albúminas, globulinas y factores de la coagulación como el fibrinógeno y la protrombina.

Las **albúminas** son las más pequeñas y abundantes y representan el **60%** de las proteínas del plasma. Las sintetiza el hígado y actúan como transportadoras de lípidos y hormonas esteroideas en la sangre, siendo responsables de la mayor parte de la presión osmótica (presión oncótica) que regula el paso de agua y solutos a través de los capilares.

Las **globulinas** representan el **40%** de las proteínas del plasma. Se dividen en α -globulinas, β -globulinas y γ -globulinas. Las α y β -**globulinas** se sintetizan en el hígado y transportan lípidos y vitaminas liposolubles en la sangre. Las γ -**globulinas**

(**gammaglobulinas**) son **anticuerpos** producidos por las células plasmáticas y resultan fundamentales en la defensa del organismo frente a las infecciones.

El **fibrinógeno** es un importante factor de la coagulación. Es sintetizado por el hígado y representa el **2-4%** de las proteínas del plasma.

Normalmente, la composición del plasma se mantiene siempre dentro de unos límites seguros desde un punto de vista biológico, gracias a diversos mecanismos homeostáticos (homeostasia = equilibrio).

Distinguimos entre plasma y suero:

- El **plasma** es la parte líquida de la sangre sin coagular.
- El **suero** es el líquido sobrenadante que queda cuando la sangre total se coagula, por lo que tiene una composición similar a la del plasma, aunque sin fibrinógeno ni otros factores de la coagulación.

Existen 3 tipos de **células** en la sangre:

- **Glóbulos rojos o eritrocitos o hematíes**
- **Glóbulos blancos o leucocitos: Granulocitos o leucocitos granulares (neutrófilos, eosinófilos y basófilos). Agranulocitos o leucocitos agranulares (linfocitos y monocitos)**
- **Plaquetas o trombocitos.**

HEMATOPOYESIS

La **hematopoyesis** es el proceso de formación, maduración y paso a la circulación sistémica de las células de la sangre. Los 3 tipos de células sanguíneas no se originan en la sangre sino que solamente la emplean para realizar sus funciones o para desplazarse de un lado a otro. En realidad, proceden de un precursor común o **célula madre** que se origina en el **tejido hematopoyético de la médula ósea** y que es **pluripotencial** porque puede diferenciarse en cualquier tipo de célula sanguínea.

En la vida embrionaria la hematopoyesis tiene lugar en el hígado, bazo y ganglios linfáticos. En la última parte del embarazo y después del nacimiento tiene lugar en la médula ósea de todos los huesos. A partir de los 20 años, la médula ósea de los huesos de las extremidades es invadida por células adiposas (médula amarilla) y la médula ósea activa persiste en algunos huesos como son las vértebras, el esternón, las costillas, los huesos planos de la pelvis y los extremos del húmero y el fémur. A medida que pasan los años la médula ósea de estas zonas se va haciendo también menos productiva.

Las **células madres hematopoyéticas pluripotenciales (CMHP)** pueden sufrir dos procesos:

- **Autoproliferación**, por el que se multiplican y convierten en células iguales que las originales, por la acción de proteínas inductoras del crecimiento.
- **Diferenciación** en **células madres comprometidas** para el desarrollo de una línea celular concreta. De las células madre comprometidas, proceden las **células progenitoras** que no son capaces de autoproliferar y dan lugar a células más específicas. Algunas células progenitoras son conocidas como unidades formadoras de colonias (UFC). Las células de la siguiente generación ya son las **células precursoras o blastos**.

(1) Las células **madres comprometidas mieloides** dan lugar a: las unidades de células **progenitoras** formadoras de colonias eritrocíticas (**UFC-E**), de donde derivan los eritrocitos; las unidades de células progenitoras formadoras de colonias granulocitos-monocitos (**UFC-GM**) de donde derivan los granulocitos neutrófilos y los monocitos; las unidades de células progenitoras formadoras de colonias de megacariocitos (**UFC-MEG**) de donde derivan las plaquetas y, directamente, a las células **precursoras** llamadas **mieloblastos eosinofílicos**, de donde derivan los eosinófilos, y **mieloblastos basofílicos**, de donde derivan los basófilos.

(2) Las células **madres comprometidas linfoides** dan lugar directamente a las células **precursoras o linfoblastos**: los linfoblastos B y los linfoblastos T.

Después, por una serie de divisiones celulares se consigue la diferenciación y maduración completa de las células sanguíneas.

ERITROCITOS O HEMATÍES O GLÓBULOS ROJOS

Los **glóbulos rojos o eritrocitos o hematíes** son el tipo de célula más numerosa de la sangre ya que constituyen el 99% de los elementos formes de la sangre. En realidad no son verdaderas células porque no tienen núcleo ni otras organelas y su tiempo de vida es limitado (unos 120 días). Tienen forma de discos bicóncavos, con un diámetro medio de 8 micras, son muy finos y flexibles y pueden deformarse para circular a través de los capilares más estrechos. En el hombre normal su número es de unos 5,200.000/m³ (5x10¹²/litro ó 5 billones de hematíes por litro de sangre) y en la mujer 4,700.000/mm³ (4,7x10¹²/litro) de sangre.

Su principal función es la de transportar la **hemoglobina** y, en consecuencia, llevar oxígeno (O₂) desde los pulmones a los tejidos y dióxido de carbono (CO₂) desde los tejidos a los pulmones. La hemoglobina (Hb) es la responsable del color rojo de la sangre y es la principal proteína de los eritrocitos (hay unos 15 g/dl de sangre). Cada molécula de Hb está formada por 4 subunidades y cada subunidad consiste en un **grupo hemo** (que contiene 1 átomo de hierro) unido a una **globina**. La fracción con hierro de la Hb se une de forma reversible al O₂ para formar oxihemoglobina.

El **hematocrito** representa la proporción del volúmen sanguíneo total que ocupan los hematíes. En condiciones normales es del 38% (±5) en la mujer y del 42% (±7) en el hombre.

El **volúmen corpuscular medio (VCM)** es el volúmen medio de cada eritrocito. Es el resultado de dividir el hematocrito por el número de hematíes. Su valor normal esta entre 82-92 fl (fentolitros). Si es mayor se dice que hay una macrocitosis y si es menor, una microcitosis.

La **hemoglobina corpuscular media (HCM)** es el contenido medio de Hb en cada eritrocito. Es el resultado de dividir la cantidad de hemoglobina total por el número de hematíes. Su valor normal es de unos 28 pg (picogramos).

La **concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH)** proporciona un índice del contenido medio de Hb en la masa de eritrocitos circulantes. Es el resultado de dividir la cantidad de hemoglobina total por el hematocrito. Su valor es de unos 33 g/dl.

La **velocidad de sedimentación globular (VSG)** es la velocidad con que los hematíes sedimentan en un tubo de sangre descoagulada. En condiciones normales es de 2-10 mm en la primera hora. Aumenta en casos de infecciones o inflamaciones. En el embarazo puede estar alta de forma fisiológica.

ERITROPOYESIS

La **eritropoyesis** es el proceso de formación y maduración de los eritrocitos y dura, aproximadamente, una semana. A partir de las unidades de células **progenitoras** formadoras de colonias eritrocíticas (**UFC-E**) se forma la primera célula precursora de la serie roja: el **proeritroblasto**. Los proeritroblastos se dividen y forman distintos tipos de **eritroblastos** que van madurando y sintetizando hemoglobina (Hb). Una vez se ha llenado el citoplasma de estas células con hemoglobina, el núcleo se condensa y es expulsado de la célula, dando lugar al **reticulocito** (forma joven de hematíe), que pasa al interior de los capilares sanguíneos para circular por la sangre. En el plazo de 1 a 2 días, cada reticulocito se transforma en un hematíe. A causa de su vida breve, la concentración de los reticulocitos, en condiciones normales, es un poco menor del 1% de todos los hematíes circulantes.

Durante la transición de reticulocito a hematíe se pierden las mitocondrias y los ribosomas con lo que desaparece la capacidad de realizar el metabolismo oxidativo y de sintetizar Hb, de modo que los hematíes maduros cubren sus necesidades metabólicas a partir de la glucosa y la vía glucolítica, produciendo grandes cantidades de 2,3 difosfoglicerato.

Hay dos **factores reguladores de la producción de hematíes**, que son la **eritropoyetina** y la **oxigenación tisular** para mantener regulada, dentro de límites muy estrechos, la masa total de eritrocitos en el sistema circulatorio. Siempre hay un número adecuado de eritrocitos disponibles para proporcionar el suficiente oxígeno (O₂) a los tejidos, sin que sea excesivo para dificultar la circulación de la sangre.

La **eritropoyetina** es el principal factor estimulador de la producción de hematíes. Es una hormona circulante que se produce en los riñones en su mayor parte (80-90%) y, el resto, en el hígado, lo que explica que, cuando enferman los 2 riñones se produzca una anemia muy importante ya que la eritropoyetina formada en el hígado solo es suficiente para producir la 1/3 parte de los hematíes necesarios. El efecto de esta hormona consiste en estimular la diferenciación de las células de las UFC-E a proeritroblastos y el resto de células hasta llegar al eritrocito y acelerar la maduración de las mismas. Cuando la médula ósea produce glóbulos rojos con gran rapidez, muchas de las células pasan a la sangre en su fase inmadura así que el porcentaje de reticulocitos puede ser un 30-50% de los hematíes circulantes.

La **oxigenación tisular** es el otro gran factor regulador de la producción de hematíes. Cualquier situación que provoque una disminución en el O₂ transportado a los tejidos aumenta la formación de eritrocitos, a través de la estimulación de la producción de eritropoyetina. Sucede, por ejemplo, en el caso de una anemia aguda producida por una hemorragia (gran disminución del número de eritrocitos) o en la exposición crónica a grandes alturas (en que hay una disminución de la concentración de oxígeno en el aire atmosférica).

Hay, además, dos **vitaminas necesarias para la maduración de los hematíes** desde la fase de proeritroblastos. Son la **vitamina B₁₂** o **cianocobalamina** y el **ácido fólico**, que son necesarias para la formación del DNA. Si faltan se produce una anemia de hematíes grandes o megaloblastos que tienen una membrana débil y frágil con lo que se rompen con facilidad, siendo su período de vida menos de la mitad de lo normal. Por tanto, el déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico causa una anemia por un fallo en la maduración de los eritrocitos.

METABOLISMO DEL HIERRO

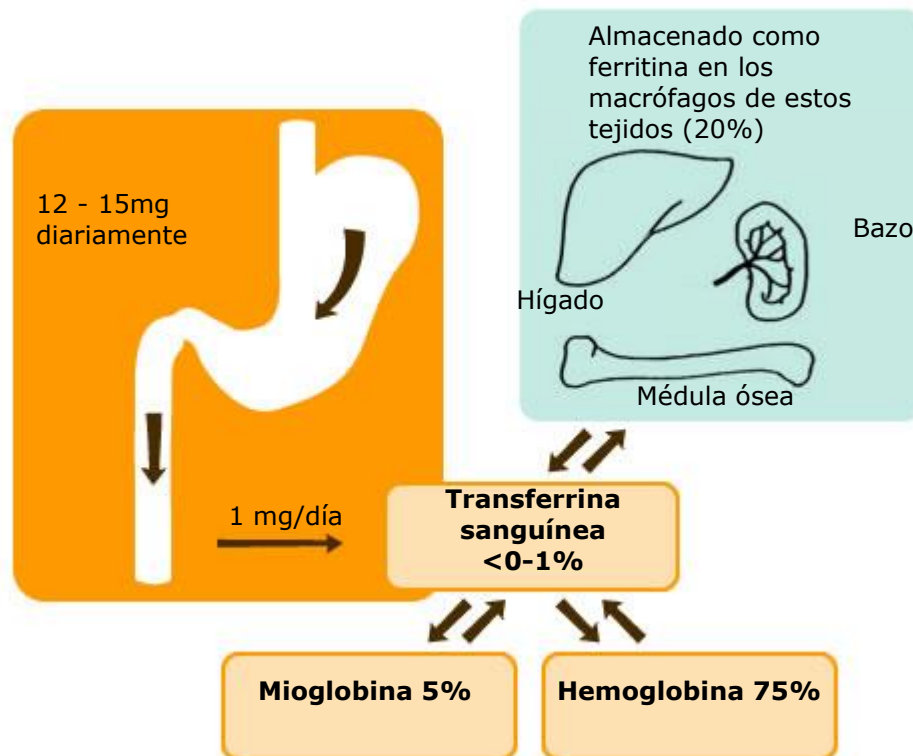
El hierro es un componente esencial de la hemoglobina (Hb) porque es necesario para que ésta sea sintetizada. El organismo de un varón adulto contiene, en total, 4,5 gr de hierro, de los cuales alrededor de un 75% se encuentra dentro de la Hb, en los hematíes. Aproximadamente, otro 5% está dentro de la mioglobina (proteína muscular) y diferentes enzimas y el resto se

almacena en forma de ferritina, principalmente en el hígado pero también en el bazo y la médula ósea.

El hierro que se ingiere en una dieta normal es de unos 15-20 mg al día. Es absorbido a través de las paredes del intestino delgado en cantidades que dependen de las necesidades del organismo (aproximadamente, un 10%) de modo que aunque se ingieran alimentos muy ricos en hierro solo se absorberá el necesario al interior del organismo y el restante será eliminado en las heces.

Una vez absorbido, el hierro pasa a la sangre y se combina de inmediato con una proteína del plasma llamada **apotransferrina**, dando lugar a la **transferrina** con la que es transportado hacia las partes del cuerpo donde se necesita, como la médula ósea. La transferrina se une de forma muy fuerte a unos receptores situados en la membrana de las células y los complejos transferrina-receptor son interiorizados por la célula y, una vez en el interior celular, el hierro es incorporado al grupo hemo (si se trata de un eritroblasto) o almacenado combinándose con la proteína **apoferritina**, situada en el citoplasma celular, para dar lugar a la **ferritina**. Este hierro almacenado en la ferritina se llama hierro de depósito. La ferritina puede almacenar diferentes cantidades de hierro en función de las necesidades, de modo que cuando la cantidad de hierro en el plasma disminuye mucho, el hierro se libera de la ferritina de forma fácil, sale al exterior celular y puede ser transportado por la transferrina hacia las células que lo necesitan.

Los varones excretan cada día cerca de 1 mg de hierro, principalmente por las heces o por descamación de las células de la piel y del intestino. Las mujeres pierden cantidades adicionales de hierro por la menstruación, hasta 2 mg/día. La cantidad de hierro obtenida cada día con la dieta debe ser, por lo menos, igual a la perdida por el organismo.



Fuente: Lamb JF, Ingram CG, Johnston IA, Pitman RM. Fundamentos de fisiología. 2ª ed. Zaragoza: Ed. Acribia,SA; 1987. p. 78.

ERITROCITOS. DESTRUCCIÓN O HEMOCATERESIS

Una vez que pasan a la circulación, los eritrocitos tienen una vida media de unos 120 días antes de ser destruidos. Las células envejecen, su membrana se vuelve frágil y algunos se rompen al pasar por los lugares estrechos y tortuosos de la circulación como sucede en el bazo, con lo que la hemoglobina (Hb) liberada de los eritrocitos lisados pasa a la circulación en donde se une a una proteína transportadora que se llama **haptoglobina**. La Hb unida a la haptoglobina y muchos eritrocitos viejos son fagocitados por los macrófagos en el bazo, el hígado o los ganglios linfáticos.

En los macrófagos, la Hb se separa en la parte proteica (globina) y el grupo hem. La globina es catabolizada a aminoácidos y el grupo hem es escindido en hierro libre (Fe^{+++}) y un pigmento llamado biliverdina. La biliverdina posteriormente es transformada en **bilirrubina**, que pasa a la sangre y es transportada por la albúmina (bilirrubina no conjugada) hacia el hígado en donde es conjugada por los hepatocitos y después transportada por la bilis al intestino delgado (bilirrubina conjugada).

En las siguientes horas o días los macrófagos liberan el hierro del grupo hem a la sangre para que pueda ser utilizado de nuevo. El hierro se combina con la apotransferrina y sigue el ciclo ya explicado en el apartado del metabolismo del hierro.

LEUCOCITOS O GLÓBULOS BLANCOS

Los leucocitos son células sanguíneas verdaderas, puesto que tienen núcleo, al contrario de lo que sucede con los hematíes o las plaquetas. Son las unidades móviles del sistema de protección (o sistema inmune) del cuerpo humano, tienen mayor tamaño que los hematíes y están presentes en la circulación en un número mucho menor (unos $7000/mm^3$, ó 7 mil millones por litro de sangre). Una gran parte de ellos madura en la médula ósea (granulocitos, monocitos y linfocitos B) y el resto en el timo (linfocitos T). Hay 2 grandes tipos de leucocitos según contengan o no gránulos en el citoplasma:

- **granulocitos o polimorfonucleares** que tienen núcleos multilobulados y gránulos en el citoplasma. Según la naturaleza de los gránulos que poseen en el citoplasma son **neutrófilos** (violetas), **eosinófilos** (rojos) y **basófilos** (azules intensos).
- **agranulocitos o mononucleares**, que no tienen gránulos en el citoplasma. Son los **monocitos**, con núcleos en forma de riñón y los **linfocitos**, con núcleos grandes y poco citoplasma.

A pesar de que todos los leucocitos participan en la defensa de los tejidos frente a los agentes causantes de enfermedades, cada clase de célula tiene un papel diferente. Los neutrófilos y los monocitos defienden al organismo al fagocitar microorganismos extraños. Los eosinófilos y los basófilos aumentan en caso de reacciones alérgicas. Los linfocitos defienden al organismo por medio de la llamada inmunidad específica.

El ser humano adulto tiene unos 7000 glóbulos blancos/ mm^3 de sangre. Si tiene un número mayor a $10000/mm^3$ se dice que hay una **leucocitosis** y si su número es inferior a $4000/mm^3$ se dice que tiene una **leucopenia**. La proporción de los diversos tipos de leucocitos (**fórmula leucocitaria**) en estos 7000 glóbulos blancos/ mm^3 es:

- Neutrófilos 62 %
- Eosinófilos 2.3 %
- Basófilos 0.4 %
- Monocitos 5.3 %
- Linfocitos 30 %

(Las **bandas** son neutrófilos inmaduros, no segmentados, y aparecen en gran número cuando hay una infección).

La formación y destrucción de los leucocitos es continua y su concentración en la sangre depende del equilibrio entre formación y destrucción. Hay variaciones normales a lo largo de la vida en cuanto al número y porcentaje de leucocitos. Así los recién nacidos presentan unos números de leucocitos superiores a $20000/\text{mm}^3$, durante la infancia hay una linfocitosis (50%) que se normaliza durante la pubertad y en el embarazo hay una neutrofilia.

GRANULOCITOS Y MONOCITOS. FORMACIÓN Y TRANSPORTE

En el tejido hematopoyético de la médula ósea, se encuentran las unidades de células progenitoras formadoras de colonias de granulocitos-monocitos (**UFC-GM**) de donde derivan los granulocitos neutrófilos y los monocitos; las células precursoras o mieloblastos eosinófilos de donde derivan los granulocitos eosinófilos; y las células precursoras o mieloblastos basofílicos de donde derivan los granulocitos basófilos

Los **granulocitos** que se forman en la médula ósea quedan almacenados en la misma hasta que se necesitan en alguna parte del organismo y entonces pasan a la circulación sanguínea en donde su vida media es de unas horas. Los **monocitos** son células inmaduras con muy poca capacidad para luchar contra agentes infecciosos en la sangre, por la que circulan poco tiempo (unos 2 días) antes de pasar a través de las paredes capilares e introducirse en los tejidos en donde aumentan de diámetro hasta 5 veces, desarrollan gran número de lisosomas y mitocondrias en el citoplasma y pasan a ser **macrófagos tisulares** con capacidad fagocitaria o de ingerir partículas extrañas sólidas. De este modo pueden vivir meses e incluso años en los tejidos, a menos que sean destruidos al llevar a cabo la fagocitosis.

NEUTRÓFILOS Y MONOCITOS. PROPIEDADES

Los **granulocitos neutrófilos** representan un 60% del total de leucocitos circulantes y, por tanto, son los más numerosos. Deben su nombre a que su citoplasma no se tiñe con colorantes acidófilos como la eosina ni con colorantes basófilos como el azul de metileno. Una vez producidos en la médula ósea, quedan almacenados durante varios días antes de ser liberados a la circulación en donde permanecen 4 - 8 horas antes de emigrar a los lugares donde son necesarios. Son fagocitos, es decir, que son capaces de ingerir partículas extrañas sólidas.

Los **monocitos** representan un 5.3 % del total de leucocitos circulantes y son los de mayor tamaño. Sus núcleos tienen forma de riñón, se forman en la médula ósea, donde permanecen unas 24 horas, y después pasan a la sangre, circulando unos 2 días antes de emigrar hasta los tejidos en donde se transforman en **macrófagos** que tienen capacidad de fagocitar, como los neutrófilos. También participan en las respuestas inmunológicas, tanto mediante la presentación de antígenos que puedan ser reconocidos por los linfocitos como estimulando la formación de linfocitos.

Los neutrófilos y los macrófagos son los que primero atacan y fagocitan a bacterias, virus y otros agentes nocivos. Los neutrófilos son células maduras que pueden atacar y destruir microorganismos incluso en la sangre circulante, por eso son los leucocitos más numerosos en el torrente circulatorio. Como son destruidos durante el proceso de fagocitosis, en situaciones de infección grave aumenta el número de neutrófilos en sangre periférica (**neutrofilia**) y también el número de neutrófilos jóvenes (los neutrófilos **en banda** o no segmentados). Los macrófagos no pueden fagocitar microorganismos en la sangre circulante porque se encuentran en los tejidos que es el lugar en donde realizan su trabajo de defensa.

Las propiedades de los neutrófilos y macrófagos son:

- **Diapedesis:** o capacidad de los neutrófilos y monocitos circulantes de atravesar la pared capilar por un movimiento ameboidal y pasar a los tejidos, después de adherirse a la pared del vaso.
- **Movimiento ameboide:** gracias a su capacidad de formar pseudópodos, tanto los neutrófilos como los monocitos y macrófagos pueden desplazarse por los tejidos. La velocidad de desplazamiento puede variar en función del tejido o de agentes externos (temperatura, corticoides, antiinflamatorios).
- **Quimiotaxis:** o atracción de los neutrófilos y macrófagos hacia los lugares de inflamación en los tejidos por determinadas sustancias químicas producidas por las propias bacterias, o por el tejido inflamado o derivadas del sistema del complemento.
- **Fagocitosis** o capacidad de los neutrófilos y macrófagos de ingerir partículas extrañas sólidas.

SISTEMA MONOCITO-MACRÓFAGO O RETÍCULO-ENDOTELIAL

El sistema monocito-macrófago o retículo-endotelial está constituido por el conjunto de monocitos, macrófagos tisulares libres y macrófagos tisulares fijos distribuidos por el organismo. Los macrófagos tisulares fijos se encuentran en los ganglios linfáticos, los alvéolos pulmonares, los sinusoides hepáticos (en donde reciben el nombre de células de Kupffer), la médula ósea y el bazo. La microglia que se encuentra en el sistema nervioso central son macrófagos especializados.

EOSINÓFILOS. PROPIEDADES

Los **granulocitos eosinófilos** representan el 2% del total de leucocitos circulantes. Como su nombre indica, sus gránulos citoplasmáticos adquieren un intenso color entre anaranjado-rojizo y rojo durante la tinción con eosina. Una vez producidos en la médula ósea, los eosinófilos quedan almacenados durante varios días antes de ser liberados a la circulación en donde permanecen 3 - 8 horas antes de emigrar a los lugares donde son necesarios, preferentemente la piel y los sistemas respiratorio y digestivo. El número de eosinófilos circulantes muestra una variación marcada a lo largo del día, siendo máximo en la mañana y mínimo en el atardecer.

Son fagocitos, es decir, que son capaces de ingerir partículas extrañas sólidas, y parecen desempeñar un papel importante frente a infecciones por helmintos. Como estos microorganismos son demasiado grandes para ser fagocitados por una sola célula, los eosinófilos secretan unas proteínas que atacan la membrana externa de los parásitos y los inactivan o los destruyen. La infección por parásitos determina una sobreproducción mantenida de eosinófilos.

También pueden funcionar para localizar y anular el efecto destructivo de las reacciones alérgicas, causado por la liberación de sustancias contenidas en los gránulos de los mastocitos (como la histamina), mediante la producción de un factor que inhibe la desgranulación de los mastocitos. Los eosinófilos son atraídos hasta los lugares de inflamación por unas sustancias químicas liberadas por los mastocitos. De modo que la exposición de individuos alérgicos a su alérgeno, provoca un aumento transitorio del número de eosinófilos (**eosinofilia**).

BASÓFILOS. PROPIEDADES

Los **granulocitos basófilos** tienen unos gránulos en el citoplasma fuertemente teñidos de azul en presencia de colorantes básicos como el azul de metileno. Solo representan el 0.5% de los

leucocitos circulantes y se considera que son precursores de los **mastocitos**, una vez emigran desde la sangre a los tejidos. Tanto los basófilos como los mastocitos tienen receptores de membrana específicos para la inmunoglobulina E (IgE) que es producida por células plasmáticas como respuesta a alérgenos. El contacto con un alérgeno resulta en una rápida secreción de los gránulos de estas células, con lo que se libera histamina y otros mediadores vasoactivos y se produce una reacción de hipersensibilidad que puede ser la causante de rinitis, algunas formas de asma, urticaria y anafilaxia. Secretan también sustancias que atraen a los eosinófilos a los lugares de inflamación.

LINFOCITOS

Los linfocitos son las células sanguíneas encargadas de la **inmunidad adquirida o específica**.

Representan alrededor del 30% de la población total de leucocitos en la circulación, están dotados de las capacidades de diapedesis (atravesar la pared capilar por un movimiento ameboidal y pasar a los tejidos) y de quimiotaxis (los linfocitos son atraídos hacia los lugares de inflamación en los tejidos) pero **no tienen capacidad fagocitaria** y circulan de modo continuo desde los órganos linfáticos hacia el torrente circulatorio a través de la linfa. Pasan a los tejidos, luego de nuevo a la linfa y otra vez a la sangre y así continuamente. Hay dos tipos de linfocitos: **linfocitos T y linfocitos B**. Morfológicamente no es posible diferenciarlos entre sí y hay que realizar estudios inmunológicos con marcadores de membrana. El 80% de los linfocitos circulantes son linfocitos T.

Las células **madres comprometidas linfoides** en la médula ósea, dan lugar a las **células precursoras** o linfoblastos, los **linfoblastos B** y los **linfoblastos T**. Los linfocitos procedentes de estas células son inmaduros y necesitan madurar y hacerse inmunocompetentes para poder actuar.

Los **linfocitos B** maduran y se hacen inmunocompetentes en la **médula ósea**. Los **linfocitos T** maduran y se hacen inmunocompetentes en el **timo**. Los linfocitos B tienen una vida muy breve (unas pocas horas), mientras que los linfocitos T pueden vivir 200 días o más. Cuando los linfocitos T y B se vuelven inmunocompetentes, desarrollan un tipo de receptores específicos en su membrana, que les permite reconocer y unirse a un antígeno extraño específico, de modo que el linfocito reacciona a un antígeno determinado y solo a éste, porque todos los receptores de antígenos de su membrana son del mismo tipo. Son nuestros genes los que determinan a cuáles agentes extraños reaccionarán nuestros linfocitos.

Una vez que los linfocitos B y T son inmunocompetentes, se dispersan y circulan por los ganglios linfáticos, el bazo y otros tejidos linfoides en donde ocurre el encuentro con los antígenos extraños. De aquí que podamos decir que la inmunidad adquirida se debe al tejido linfoide. Las personas cuyo tejido linfoide se ha destruido por radiaciones o productos químicos no pueden sobrevivir, porque el tejido linfoide es esencial para la supervivencia del ser humano. El tejido linfoide está distribuido en el cuerpo de modo muy ventajoso para interceptar los agentes invasores. Así, el tejido linfoide de la faringe oral y nasal intercepta los antígenos que entran por las vías respiratorias altas, el del tubo digestivo se ocupa de los antígenos que lo invaden a través del intestino y el de los ganglios linfáticos se ocupa de los antígenos extraños que invaden los tejidos periféricos.

LINFOCITOS B Y T. TIPOS

Los **linfocitos B** tienen como receptores de superficie ciertos tipos de anticuerpos (que son inmunoglobulinas) y, al ser activados por un antígeno específico para esos receptores, se transforman en **células plasmáticas** que son las encargadas de producir y secretar

anticuerpos o inmunoglobulinas específicos contra el agente invasor, que circularán por la sangre y la linfa.

Por otro lado, se han identificado **subtipos de linfocitos T** según sus marcadores de superficie específicos, conocidos como marcadores CD. Todos los linfocitos T poseen en común el marcador **CD3**. Los **linfocitos T colaboradores o auxiliares** poseen, además del CD3, el grupo de marcadores **CD4** y se les llama, por ello, **linfocitos CD4**. Los **linfocitos T citotóxicos** poseen, además del CD3, el grupo de marcadores **CD8** y se les llama, por ello, **linfocitos CD8**. Los pacientes con SIDA tienen unos niveles bajos de linfocitos CD4 en sangre circulante.

Cada linfocito T o B es capaz de reaccionar contra un antígeno específico dando lugar o a una célula T activada específica o a una célula plasmática y a un anticuerpo específico, respectivamente. Cuando un antígeno activa a un linfocito T o B, éste se reproducirá en una gran cantidad de descendientes idénticos. Si son linfocitos T, sus descendientes serán células T sensibilizadas a ese antígeno, que pasan por la linfa hasta la sangre, circulan por todo el organismo y de nuevo a la linfa. Y así una y otra vez, a veces durante meses o años. Si son linfocitos B, sus descendientes son células plasmáticas que secretarán un anticuerpo específico.

Todos los linfocitos que tienen la capacidad para dar lugar a la misma célula T sensibilizada o a la misma célula plasmática capaz de secretar el mismo anticuerpo, forman una **clona o colonia de linfocitos** sensibilizados frente a un antígeno extraño determinado.

En el tejido linfoide se encuentran, además de linfocitos, millones de macrófagos. De modo que la mayoría de microorganismos experimentan primero fagocitosis y digestión. Después, los productos antigénicos quedan liberados en el citoplasma de los macrófagos que entonces trasladan estos antígenos a su membrana para que los linfocitos los puedan detectar. La mayor parte de los antígenos activan a la vez a los linfocitos T y a los B.

• LA INMUNIDAD

INMUNIDAD. CONCEPTO

El cuerpo humano tiene la capacidad de resistir a casi todos los tipos de microorganismos o toxinas que tienden a dañar sus tejidos y órganos. Reconoce los materiales extraños que penetran en su interior e intenta eliminarlos antes de que provoquen daño. Esta capacidad de defensa se llama **inmunidad**. Para defenderse frente a las infecciones, los animales disponen de **dos estrategias básicas**: utilizan **barreras pasivas** para impedir que los agentes patógenos penetren en su organismo, y **atacan activamente a los patógenos** que han conseguido entrar y alojarse en sus tejidos. Para eliminar a un microorganismo invasor, el huésped debe ser capaz de distinguirlo de sus propias células, con el fin de no perjudicar a sus propios tejidos, después debe neutralizarlo o destruirlo y, por último, debe eliminar los restos de modo que no le perjudiquen.

Las barreras pasivas son la **piel y las mucosas**. La primera barrera que encuentran los microorganismos es la **piel**. La epidermis estratificada y queratinizada forma una barrera física eficaz frente a la entrada de microorganismos. Además, las secreciones de las glándulas sudoríparas y sebáceas inhiben el crecimiento de bacterias en la superficie cutánea. Cuando la piel se rompe por una abrasión o una quemadura, la infección puede convertirse en un problema importante.

Las **mucosas** o membranas que tapizan una cavidad corporal que se abre directamente al exterior y, por tanto, recubren interiormente los sistemas digestivo, respiratorio, urinario y reproductor, son menos resistentes que la piel pero constituyen también una barrera eficaz frente a la invasión de microorganismos. La mucosa del tubo digestivo superior está protegida

por lisozima (enzima bactericida) y por anticuerpos del tipo inmunoglobulinas A (IgA) secretados por las glándulas salivares, las secreciones ácidas de la mucosa del estómago destruyen numerosas bacterias, la mucosa del intestino posee glándulas que secretan una capa de moco que, además de lubricar el paso de los alimentos, protege el epitelio frente a las infecciones. Además, la luz intestinal contiene una población de bacterias que no resulta patógena para el hombre y confiere al organismo una línea adicional de defensa, ya que la flora bacteriana normal compite con los patógenos por los nutrientes y, al mismo tiempo, secreta factores inhibidores para destruir a los invasores. A nivel respiratorio, la barrera se debe a la presencia de pelos en la nariz y cilios en la mucosa respiratoria así como de macrófagos alveolares y a la existencia de una gruesa capa de moco que atrapa numerosas bacterias y virus, impidiendo que se adhieran a las células subyacentes y luego es eliminado por espectoración. A nivel de la vagina es protectora su secreción natural, a nivel del tracto urinario se produce regularmente un líquido estéril con capacidad limpiadora y a nivel de los ojos, su superficie externa está bañada por un líquido procedente de las glándulas lagrimales que elimina los materiales extraños y contiene lisozima. Otras secreciones naturales como el semen y la leche también contienen anticuerpos y sustancias bactericidas.

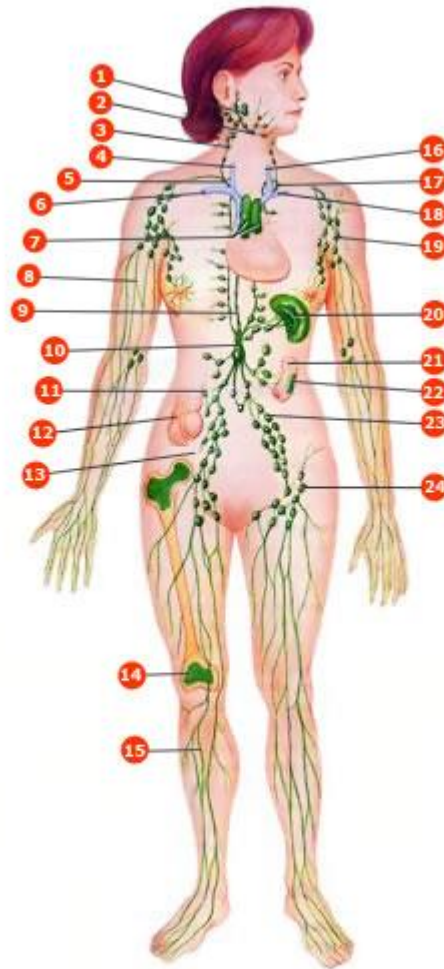
Si los agentes patógenos han conseguido entrar en el organismo a pesar de las barreras pasivas, el **ataque activo** a los mismos es realizado por los procesos inmunitarios del organismo, que son llevados a cabo por el **sistema inmune** que es una red compleja de **órganos, células y proteínas circulantes**.

- Los principales **órganos del sistema inmune** son la médula ósea, el timo, el bazo, los ganglios linfáticos y los tejidos linfoides asociados con las mucosas que revisten el tubo digestivo y las vías respiratorias (tejido linfoide asociado a mucosas o MALT). A todos estos órganos se les conoce colectivamente como **órganos linfoides**. Podemos definir, pues, al **tejido linfoide** como un tejido disperso por el organismo en forma de órganos, acúmulos o infiltrados y que está especializado en la producción, la maduración y el almacenamiento de las células que actúan en la inmunidad.
- Las **células del sistema inmune** incluyen los leucocitos, los mastocitos y los macrófagos
- Las **proteínas del sistema inmune** son los anticuerpos, las citoquinas, el grupo de proteínas que constituyen el sistema del complemento, los interferones y las proteínas de fase aguda.

Ahora bien, antes de que el organismo pueda atacar a los invasores, necesita conocer la diferencia entre sus propias células y las de los invasores. Se sabe que las células de los mamíferos poseen marcadores de superficie y su sistema inmune puede reconocer estos marcadores y, por tanto, distinguir las células propias de las de los invasores. Las proteínas que identifican a las células propias del organismo constituyen el **complejo principal de histocompatibilidad** (Major Histocompatibility Complex = **MHC**, siglas en inglés) (llamado también, aunque no es correcto, sistema HLA). Hay 3 grupos de proteínas del MHC. Las proteínas del grupo **MHC-I** son proteínas de membrana integrales, que se encuentran en todas las células con núcleo del organismo y en las plaquetas (pero no en los hematies). Las proteínas del grupo **MHC-II** se encuentran en los linfocitos B, los macrófagos y los monocitos, y las proteínas del grupo **MHC-III** incluyen el sistema del complemento que interviene en la defensa del organismo.

Por su parte, cada microorganismo o toxina invasores contiene unas moléculas o parte de moléculas, que son las que generan la respuesta inmune porque son reconocidas como extrañas al organismo y son los llamados **antígenos**. Casi siempre son moléculas situadas en la membrana de los invasores o de células infectadas o de células neoplásicas o de células de un transplante no compatible.

- 1 amígdala palatina
- 2 ganglio submaxilar
- 3 ganglio cervical
- 4 vena yugular interna derecha
- 5 conducto linfático derecho
- 6 vena subclavia derecha
- 7 timo
- 8 vasos linfáticos
- 9 conducto torácico
- 10 sistema del quilo
- 11 ganglio intestinal
- 12 intestino grueso
- 13 apéndice
- 14 médula ósea roja
- 15 vasos linfáticos
- 16 vena yugular interna izquierda
- 17 conducto torácico
- 18 vena subclavia izquierda
- 19 ganglio axilar
- 20 bazo
- 21 intestino delgado
- 22 conglomerado de folículos linfáticos (placa de Peyer)
- 23 ganglio ilíaco
- 24 ganglio inguinal



Fuente: Tortora GJ, Derrickson B. Principios de anatomía y fisiología. 11ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 810

INMUNIDAD. TIPOS

Hay dos tipos de inmunidad:

(1) **Inmunidad innata o inespecífica:** debida al **sistema inmune natural** que se ocupa de procesos generales de defensa que no son específicos para un determinado invasor.

(2) **Inmunidad adquirida o específica:** debida al **sistema inmune adaptativo** que forma anticuerpos y linfocitos activados que atacan y destruyen los organismos o toxinas dañinos, de un modo específico. Teniendo en cuenta el diferente modo de actuar de los linfocitos T y B en el proceso inmunitario específico, podemos decir que hay **dos tipos de inmunidad adquirida o específica:**

- **Inmunidad humoral** o inmunidad debida a los **anticuerpos** circulantes. Se llama así, porque son estas **proteínas** las que llevan a cabo el proceso inmune específico.
- **Inmunidad celular** o inmunidad debida a los **linfocitos T**. Se llama así, porque son estas **células** las que llevan a cabo el proceso inmune específico.

INMUNIDAD INNATA O INESPECÍFICA = SISTEMA INMUNE NATURAL

Es una inmunidad **inespecífica** desarrollada ya desde el nacimiento. Se debe al **sistema inmune natural** que consiste en 4 tipos de células y 3 clases de proteínas.

Las **células del sistema inmune natural** son las **células inmunes inespecíficas**. Son: **fagocitos** (neutrófilos y macrófagos), **linfocitos natural killers** (NK), **mastocitos** y **eosinófilos**.

Las **3 clases de proteínas del sistema inmune natural** son: el sistema del **complemento**, los **interferones** y las **proteínas de fase aguda**.

INMUNIDAD INNATA O INESPECÍFICA. CÉLULAS INMUNES INESPECÍFICAS

Las células inmunes inespecíficas son los fagocitos, los linfocitos natural killers, los eosinófilos y los mastocitos.

Los **fagocitos** son los **granulocitos neutrófilos** y los **macrófagos**. La **fagocitosis** solamente se desencadena cuando los receptores de la superficie celular del fagocito se unen a la bacteria o partícula que va a ser fagocitada. Tanto neutrófilos como macrófagos poseen un amplio repertorio de receptores de superficie. Por ejemplo, la partícula o bacteria, puede estar cubierta por moléculas de un anticuerpo (a lo que se llama **opsonización** del agente extraño, proceso por el que es reconocido), con la porción Fc hacia afuera. Los receptores del fagocito reconocen y se unen a estas porciones Fc situadas en la superficie externa de la partícula o bacteria invasora. A continuación, el fagocito emite pseudópodos alrededor de la partícula. La expansión de los pseudópodos está guiada por el contacto entre la partícula y la superficie del fagocito.

Los pseudópodos se cierran alrededor de la partícula y forman un **fagosoma** o vesícula conteniendo la partícula. Los fagosomas se unen con los lisosomas formando los **fagolisosomas** que digieren el material fagocitado y transportan los materiales útiles al citoplasma del fagocito. El material que no puede digerirse permanece en el fagocito constituyendo un cuerpo residual o es expulsado fuera. En el caso de los macrófagos, una parte de las proteínas de la partícula extraña, no resulta fagocitada sino que se combina con glucoproteínas de la membrana del macrófago y queda insertada en la misma, es lo que se llama **presentación de un antígeno** por parte del macrófago (que es, por tanto, una célula presentadora de antígenos = **APC**, siglas en inglés). De este modo la proteína extraña queda expuesta a la exploración por parte de los linfocitos T colaboradores que entonces pueden indicar al sistema inmune que aumente la producción de anticuerpos específicos contra esa partícula o bacteria.

Los **granulocitos neutrófilos** contienen gránulos cargados de sustancias nocivas para los invasores. Los neutrófilos son capaces de pasar desde la sangre a los espacios intercelulares por diapedesis y fagocitar bacterias o partículas extrañas. Los neutrófilos continúan ingiriendo microorganismos hasta que las sustancias tóxicas liberadas por éstos los matan. Lo que suele suceder después que un neutrófilo ha fagocitado un número determinado de bacterias. Enseguida los macrófagos fagocitan a los neutrófilos muertos.

Los **macrófagos** se liberan a la sangre como monocitos. Los monocitos se forman en la médula ósea a partir de las unidades formadoras de granulocitos-monocitos. Circulan por la sangre unos dos días y después emigran a los tejidos en donde maduran y se convierten en macrófagos que, cuando son activados, son fagocitos mucho más poderosos que los neutrófilos.

Fagocitan mayor cantidad de partículas y de mayor tamaño y, además, son células presentadoras de antígenos a los linfocitos T colaboradores. Los macrófagos también pueden morir en el proceso de fagocitosis pero no suele suceder porque el macrófago es capaz de expulsar los productos residuales de la destrucción del agente fagocitado y por tanto puede continuar ejerciendo su función por semanas, meses o años.

Los **linfocitos natural killers (NK)** no tienen las características ni de los linfocitos T ni de los linfocitos B. A diferencia de éstos, no tienen el marcador CD3 en su superficie. Reconocen células infectadas por virus o células neoplásicas probablemente por marcadores modificados de la superficie de estas células enfermas. Los virus carecen de capacidad para reproducirse por sí mismos, de modo que utilizan la maquinaria genética de las células del organismo para hacer copias de sí mismos. Por esto es importante que las células infectadas por un virus, sean destruidas antes de que el virus tenga tiempo de reproducirse, matar a la célula huésped e infectar a las células vecinas. Cuando un linfocito NK ha reconocido un objetivo (una célula afectada), entonces se activa y se pega a la célula enferma. Vacía en el interior de la célula enferma el contenido de sus gránulos con lo que la célula enferma muere, impidiendo la replicación del virus.

Los **granulocitos eosinófilos** son fagocitos, es decir, que son capaces de ingerir partículas extrañas sólidas, y parecen desempeñar un papel importante frente a infecciones por helmintos. Como estos microorganismos son demasiado grandes para ser fagocitados por una sola célula, los eosinófilos secretan unas proteínas que atacan la membrana externa de los parásitos y los inactivan o los destruyen. La infección por parásitos determina una sobreproducción mantenida de eosinófilos.

También pueden funcionar para localizar y anular el efecto destructivo de las reacciones alérgicas, causado por la liberación de sustancias contenidas en los gránulos de los mastocitos (como la histamina), mediante la producción de un factor que inhibe la desgranulación de los mastocitos. Los eosinófilos son atraídos hasta los lugares de inflamación por unas sustancias químicas liberadas por los mastocitos. De modo que la exposición de individuos alérgicos a su alérgeno, provoca un aumento transitorio del número de eosinófilos (**eosinofilia**).

Los **mastocitos** proceden de los granulocitos basófilos, una vez emigran desde la sangre a los tejidos. Tanto los basófilos como los mastocitos tienen receptores de membrana específicos para la inmunoglobulina E (IgE) que es producida por células plasmáticas como respuesta a alérgenos. El contacto con un alérgeno resulta en una rápida secreción de los gránulos de estas células, con lo que se libera histamina y otros mediadores vasoactivos y se produce una reacción de hipersensibilidad que puede ser la causante de rinitis, algunas formas de asma, urticaria y anafilaxia. Secretan también sustancias que atraen a los eosinófilos a los lugares de inflamación

INMUNIDAD INNATA O INESPECÍFICA. PROTEÍNAS INMUNES INESPECÍFICAS

Las proteínas inmunes inespecíficas son el sistema del complemento, los interferones y las proteínas de fase aguda.

El **sistema del complemento** es el nombre que se da a un grupo de unas 20 proteínas plasmáticas, normalmente inactivas, relacionadas con el control de las infecciones, en especial las causadas por bacterias y hongos. Estas proteínas pueden pasar habitualmente de los capilares a los tejidos y son **enzimas** que pueden ser activados de un modo secuencial o por la

superficie de la bacteria o por un complejo antígeno-anticuerpo. El principal componente del sistema del complemento es el **complemento C3** que puede ser activado por la **vía clásica** o por la **vía alternativa**. La **vía clásica** comienza al reaccionar el antígeno (**Ag**) de la membrana del microorganismo con su anticuerpo (**Ac**) específico, de modo que la membrana del microorganismo queda recubierta por los anticuerpos. La **vía alternativa** no necesita la reacción Ag-Ac. Sucede porque grandes moléculas de las membranas de algunos microorganismos activan por sí mismas el sistema del complemento, produciéndose los mismos efectos que en la vía clásica, sin necesidad de utilizar anticuerpos. Como no requiere la interacción Ag-Ac es una de las primeras líneas de defensa contra los invasores. Una vez activado el complemento C3, se generan dos fracciones del complemento C3. Una **fracción** se llama **C3b** y se une a la superficie de las bacterias facilitando su lisis (o muerte de la bacteria) o su reconocimiento (**opsonización**) y fagocitosis por los fagocitos. La otra **fracción**, más pequeña, se llama **C3a** e interviene en la respuesta inflamatoria del organismo. Un grupo de proteínas del complemento forma el **MAC** (complejo de ataque de membrana) por el que perforan la célula invasora y la matan.

Los **interferones** son unas proteínas de muchos tipos diferentes, que son producidas por las células al ser infectadas por un virus, y secretadas después al líquido intersticial. Los interferones, entonces, se unen a receptores de la superficie de las células vecinas que responden reduciendo su tasa de traducción del RNA mensajero. La célula infectada queda, así, rodeada por una capa de células que no pueden replicar el virus, de modo que se forma una barrera que impide la diseminación de la infección. A continuación, los linfocitos NK buscan y destruyen las células infectadas.

Las **proteínas de fase aguda** son un grupo de proteínas plasmáticas sintetizadas por el hígado y cuya concentración aumenta durante una infección. Incluyen, entre otras, la **proteína C reactiva** y la **proteína de unión a la manosa**. Ambas se unen a la superficie de los microorganismos invasores, constituyendo el proceso llamado **opsonización** por el que señalan a los invasores para que puedan ser reconocidos por los fagocitos. Hay que recordar que, también, la **fracción C3b** del complemento y los **anticuerpos** opsonizan microorganismos extraños. Los fagocitos, entonces, son capaces de reconocer los microorganismos opsonizados y fagocitarlos. La opsonización es un medio de facilitar el reconocimiento de los invasores por los fagocitos.

INMUNIDAD ADQUIRIDA O ESPECÍFICA = SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO

La inmunidad adquirida o específica es una inmunidad que se va desarrollando a lo largo de la vida. La inmunidad adquirida, al contrario de la innata, no se desarrolla hasta después de la primera invasión de un microorganismo o una toxina.

Nuestro organismo tiene un sistema inmune especial específico para combatir los diferentes agentes infecciosos y tóxicos. Sabemos que, aunque la primera exposición a un microorganismo, causante de una determinada enfermedad, da lugar a esa enfermedad (la varicela, por ejemplo), una exposición posterior no da lugar a esa enfermedad (o la produce pero con unos síntomas mínimos). Esta resistencia es específica para una determinada infección, lo que significa que una infección por el virus de la varicela no protege frente a una infección por el virus del sarampión, por ejemplo. Es decir, que el sistema inmune adaptativo tiene dos características importantes: (1) la resistencia a una infección se adquiere por la exposición a un determinado microorganismo invasor y persiste muchos años, incluso toda la vida; (2) la resistencia es específica para cada microorganismo. Se dice, pues, que la **resistencia** a una infección es **específica** y tiene **memoria**. Estas 2 características diferencian al sistema inmune adaptativo del sistema inmune natural.

Las **células del sistema inmune adaptativo** son los **linfocitos**.

Las **proteínas del sistema inmune adaptativo** son los **anticuerpos** y las **citoquinas**.

Los **linfocitos** son las **células inmunes específicas**. Hay 2 tipos de linfocitos, los **linfocitos B** y los **linfocitos T**, que se forman en la médula ósea como células inmaduras. Después tienen que madurar para hacerse **inmunocompetentes**. Los **linfocitos B** maduran y se vuelven inmunocompetentes en la médula ósea. Los **linfocitos T** maduran y se vuelven inmunocompetentes en el timo.

Los linfocitos son estimulados por antígenos extraños que se unen a sus receptores de superficie. **Cada uno de los linfocitos que tenemos responde solamente a un antígeno.**

Cuando resultan estimulados, proliferan por mitosis hasta formar una población de linfocitos iguales, con la misma especificidad (una **clona o colonia de linfocitos activados**). Algunos linfocitos de la clona son los que realizan la **función inmunológica específica** y otros linfocitos de la clona permanecen como linfocitos **de memoria**, que serán capaces de responder con mucha más rapidez e intensidad a una situación similar en el futuro.

Los linfocitos circulan constantemente por los diferentes tejidos del organismo para buscar invasores. Se adhieren a la pared de los capilares y luego se deslizan entre las células endoteliales para alcanzar las células del tejido. De los tejidos pasan a los ganglios linfáticos, en donde entran por los vasos linfáticos aferentes, atraviesan los ganglios linfáticos, salen por los vasos linfáticos eferentes y regresan a la sangre por el conducto torácico. En los ganglios linfáticos y tejido linfóide, existen clonas de linfocitos B y T esperando a los antígenos que atraviesan esos tejidos.

LINFOCITOS B. MODO DE ACCIÓN

Cuando se pone en contacto con un antígeno, el linfocito B específico para ese antígeno, que tiene receptores en su membrana que reconocen ese antígeno y que se encuentra en el tejido linfóide, se multiplica de inmediato y forma una **clona de linfocitos B específicos** para ese antígeno. Una parte de estos linfocitos B específicos, se transformará en las **células plasmáticas**, que elaborarán los **anticuerpos específicos** para ese antígeno a toda velocidad.

Estos anticuerpos son recogidos en la linfa y transportados a la sangre circulante. Este proceso de fabricación de anticuerpos dura varios días hasta la muerte de las células plasmáticas. Las células plasmáticas secretan grandes cantidades de anticuerpos, unas 2000 moléculas de anticuerpo por segundo, por cada segundo de los pocos días que vive la célula plasmática.

Otra parte de estos linfocitos B específicos no se transforman en células plasmáticas sino que forman un gran número de nuevos linfocitos B, similares al linfocito B original específico, que también circularán por todo el cuerpo y se depositarán en el tejido linfóide pero conservando la memoria del antígeno que los activó, son los **linfocitos B de memoria**. Estos linfocitos B de memoria están inmunológicamente inactivos hasta que vuelvan a ser activados nuevamente por el mismo antígeno específico. Es decir, que los linfocitos B de memoria permanecen en reserva en el tejido linfóide, hasta que son contactados por el mismo antígeno que provocó su formación. Entonces, de un modo muy rápido, los linfocitos B de memoria se convierten en células plasmáticas que enseguida comienzan a secretar anticuerpos, con lo que su respuesta será más rápida y potente que la primera vez.

ANTICUERPOS. TIPOS Y MODO DE ACCIÓN

Todos los **anticuerpos** son **proteínas de la clase globulinas** que reciben el nombre de **inmunoglobulinas (Ig)** y son producidos por las células plasmáticas. Cada molécula de anticuerpo está formada por cadenas de aminoácidos, dos cadenas largas o pesadas, idénticas

entre sí, y dos cadenas cortas o ligeras, también idénticas entre sí. Las cadenas pesadas y ligeras están unidas de tal modo que la **molécula de anticuerpo** tiene **forma de Y**. Las zonas de la molécula de anticuerpo que se unen al antígeno están formadas por parte de una cadena pesada y parte de una cadena ligera, situadas en los extremos de cada una de las patas de la

Y, de modo que cada molécula de anticuerpo posee dos sitios idénticos para unirse al antígeno, que constituyen la **parte variable** de la molécula (porque es diferente y única para cada anticuerpo) y es la que le da especificidad al anticuerpo. La **parte constante** de la molécula de anticuerpo es el tallo de la Y y se llama **región Fc** y es común a las inmunoglobulinas de cada clase.

Se han identificado 5 clases de anticuerpos: **IgA, IgD, IgM, IgE** y **IgG**. Las **IgG** o **gammaglobulinas** son las más numerosas y constituyen el 75% de los anticuerpos de una persona normal.

La **IgA** es la inmunoglobulina que se encuentra en secreciones como la saliva, la bilis o el calostro.

La **IgD** actúa como receptor de superficie en los linfocitos B, junto con la IgM.

La **IgM** actúa como receptor de superficie en los linfocitos B, junto con la IgD. Los linfocitos B tienen estos receptores inmunoglobulinas en su membrana, con la parte variable hacia fuera, para poder reconocer el antígeno. También, la IgM es el primer anticuerpo que se produce durante el desarrollo y durante la respuesta inmune primaria y activa el sistema del complemento.

La **IgE** se une a los receptores Fc que están en los mastocitos y en los basófilos, con lo que facilitan la respuesta inflamatoria frente a un antígeno.

La **IgG**, llamada también **gammaglobulina**, es la inmunoglobulina más abundante del plasma. Es capaz de cruzar la membrana placentaria con lo que suministra anticuerpos al feto para protegerle mientras está en el útero y durante algunos meses después del parto.

Los anticuerpos se unen a los antígenos específicos mientras están circulando por los líquidos o los tejidos corporales. Los anticuerpos tienen lugares de combinación específicos para los antígenos. Las moléculas de los antígenos tienen pequeñas regiones en sus superficies que están diseñadas para coincidir en los lugares de combinación de una molécula de anticuerpo, como una llave en su cerradura. Cuando el anticuerpo se une al antígeno, forma un **complejo antígeno-anticuerpo (complejo Ag-Ac)**. Este complejo puede actuar de diversas maneras para inutilizar el antígeno o la célula en la que se encuentra el antígeno:

- Si el antígeno es una toxina, queda inutilizada al quedar incluida en el complejo Ag-Ac
- Si los antígenos pertenecen a una membrana de una célula extraña, cuando los anticuerpos se combinan con ellos, los complejos Ag-Ac resultantes pueden aglutinar (agrupar) a las células enemigas. Entonces los macrófagos las destruyen ya que pueden fagocitar grupos de células aglutinadas.
- Ciertas partes del anticuerpo (la parte Fc) sirven de señal (opsonización) para que los fagocitos reconozcan y se unan a los invasores y los fagociten.
- Activan el sistema del complemento: cuando el antígeno se combina con el anticuerpo, se pone en marcha la activación de la cascada del complemento que acaba con la muerte de la célula que tiene estos complejos Ag-Ac en su membrana.
- Cuando los virus están cubiertos por anticuerpos, no pueden invadir las células del organismo con lo que se impide que proliferen.

LINFOCITOS T. MODO DE ACCIÓN

Igual que sucede con los linfocitos B, cuando un linfocito T del tejido linfoide, sea citotóxico o colaborador, se expone a un antígeno específico, prolifera y da lugar a gran número de células T activadas (**clonas o colonias de linfocitos T específicos** para ese **antígeno**) tanto clonas de linfocitos T citotóxicos como clonas de linfocitos T colaboradores. Una parte de cada clona forma un gran número de nuevos linfocitos T, similares al linfocito T específico original, que también circularán por todo el cuerpo y se depositarán en el tejido linfoide pero conservando la memoria del antígeno que los activó, son los **linfocitos T de memoria** que favorecerán una respuesta más rápida, en una segunda exposición al mismo antígeno.

Otra parte de cada clona dará lugar a los linfocitos T que responden directamente a la infección, o bien los **linfocitos T colaboradores**, si la clona está compuesta por este tipo de linfocitos, o bien los **linfocitos T citotóxicos**, si la clona es de este tipo de linfocitos.

Los **linfocitos T citotóxicos (CD8)** son activados por células cuya estructura química se ha alterado, como puede ser una célula neoplásica o una célula infectada, por un virus o por una bacteria intracelular (bacilo tuberculoso) o una célula transplantada no compatible. Cuando las células son infectadas, dentro de su citoplasma se producen péptidos extraños. Estos péptidos forman complejos con proteínas **MHC-I** y se insertan en la membrana plasmática de la célula enferma y pueden ser reconocidos por los linfocitos T citotóxicos específicos. El complejo **MHC-I** expone el péptido extraño al linfocito T citotóxico, es decir, **señala** a la **célula patológica**, para que el linfocito T pueda destruirla. Los linfocitos T citotóxicos utilizan unas proteínas llamadas perforinas, con las que abren agujeros en las membranas de las células que atacan, de modo que éstas mueren.

Los **linfocitos T colaboradores (CD4)** identifican a las células portadoras de moléculas **MHC-II** que son los linfocitos B y los macrófagos. Después de sufrir fagocitosis por el macrófago o endocitosis por el linfocito B, fragmentos de antígeno forman complejos con las proteínas **MHC-II** y se insertan en la **membrana plasmática de los linfocitos B y los macrófagos** (que, por ello, se llaman **células presentadoras de antígenos**), con lo que pueden ser reconocidos por los linfocitos T colaboradores. Entonces estos linfocitos T segregan citoquinas o tipos de proteínas que estimulan a esos linfocitos B y macrófagos. Los linfocitos B proliferan con lo que aumentan el tamaño de una clona concreta y la cantidad de anticuerpo secretado y los macrófagos estimulados activan sus mecanismos de destrucción.

Debido a que los linfocitos T-CD4 estimulan a los linfocitos T citotóxicos, los linfocitos B, y los macrófagos de todo el organismo, se les puede considerar como los principales reguladores de las funciones inmunes. Así que una alteración de los linfocitos T-CD4, como sucede en el SIDA, comporta una alteración global de la inmunidad.

VACUNACIÓN. FENÓMENOS EN LOS QUE SE BASA

La vacunación es un procedimiento para prevenir las enfermedades infecciosas basándose en el comportamiento de la inmunidad adquirida. Se trata de un procedimiento de inmunización activa porque se induce al organismo a producir los anticuerpos adecuados contra un antígeno específico que ha sido administrado al organismo de un modo voluntario.

En el proceso inmunitario específico, ante la primera exposición a un antígeno, se produce la **respuesta primaria**. A partir de un linfocito B específico, se producen los linfocitos B de memoria y las células plasmáticas y los anticuerpos específicos.

Después de una segunda o más exposiciones al mismo antígeno, se produce la **respuesta secundaria** que es más rápida que la primaria ya que existen millones de linfocitos B de memoria que responden rápidamente puesto que reconocen el antígeno.

Para conseguir la inmunidad ante un proceso infeccioso y, por tanto, prevenir su aparición, se utilizan diversos procedimientos para poner en contacto el sistema inmunitario de la persona con el antígeno que desencadenará la respuesta inmunitaria. De este modo, cuando se produzca la infección natural, el organismo ya poseerá millones de linfocitos B de memoria y, por tanto, responderá rápidamente a la infección. Ya estará preparado para dar la respuesta secundaria que es más rápida e intensa que la primaria.

- Una persona puede ser vacunada al inyectarle **organismos muertos** que ya no son capaces de causar enfermedad pero que mantienen los antígenos. Se utiliza este procedimiento para prevenir enfermedades bacterianas como la fiebre tifoidea, la tosferina, la difteria y otras.
- También puede conseguirse inmunidad contra **toxinas** que han sido tratadas de modo que su naturaleza tóxica ha sido destruída, aunque sus antígenos permanecen intactos. Se usa este procedimiento para prevenir enfermedades tóxicas como el tétanos o el botulismo.
- Una persona puede ser vacunada al inyectarle **organismos vivos** que han sido atenuados por cultivos especiales o por pases a través de diversos animales. De modo que no causan la enfermedad pero transportan los antígenos específicos. Se usa para proteger contra enfermedades virales como la poliomielitis, la fiebre amarilla, el sarampión, la viruela...

• GRUPOS SANGUÍNEOS

GRUPOS SANGUÍNEOS. CONCEPTO

En los hematíes del hombre, en la superficie de la membrana celular, se han encontrado, al menos, 30 antígenos que pueden causar reacciones antígeno-anticuerpo, aunque se sabe que existen más de 300 antígenos con menor potencia. Entre los 30 antígenos más comunes, algunos tienen una gran potencia antigénica y suelen causar reacciones por transfusión si no se toman las precauciones adecuadas.

Según los antígenos existentes en las membranas de sus eritrocitos, las sangres se dividen en diversos grupos y tipos. Hay, sobre todo, **2 grupos de antígenos** en la membrana de los glóbulos rojos que tienen mayor tendencia a causar reacciones por transfusión:

Sistema ABO
Sistema Rh

GRUPOS SANGUÍNEOS ABO

En los eritrocitos de diferentes personas hay 2 tipos de antígenos relacionados entre sí, el **antígeno A** y el **antígeno B**. Los **antígenos A** y **B** se llaman **aglutinógenos** porque cuando hay incompatibilidad de la sangre transfundida con la sangre de la persona receptora de la transfusión, al reaccionar los antígenos o aglutinógenos de los eritrocitos transfundidos con los anticuerpos o aglutininas, que se encuentran en el plasma de la persona que recibe la transfusión de sangre, se produce la aglutinación (agrupación) y la destrucción de los hematíes transfundidos.

Las sangres se clasifican en 4 grupos principales dependiendo de la presencia o ausencia de estos 2 antígenos o aglutinógenos en la superficie de los hematíes.

- **Sangre de tipo O:** Cuando los eritrocitos no tienen ni el antígeno A ni el B.
- **Sangre de tipo A:** Cuando los eritrocitos solo tienen el antígeno A.
- **Sangre de tipo B:** Cuando los eritrocitos solo tienen el antígeno B.
- **Sangre de tipo AB:** Cuando los eritrocitos tienen los 2 antígenos, A y B.

Todas las personas heredan dos genes, uno del padre y otro de la madre, que son los responsables de la existencia de estos dos aglutinógenos. Los tipos A y B se heredan como rasgos dominantes. El grupo sanguíneo queda determinado del siguiente modo: la combinación de genes OO da lugar a la sangre de tipo O; las combinaciones de genes AA y AO, dan lugar a la sangre de tipo A; las combinaciones de genes BB y BO dan lugar a la sangre de tipo B y la combinación de genes AB, da lugar a la sangre de tipo AB.

Pero, además, en los distintos tipos de sangre, se desarrollan unos anticuerpos o aglutininas, capaces de unirse a los aglutinógenos de la membrana de los hematíes y producir la aglutinación de los mismos. **Estos anticuerpos o aglutininas en la sangre de la persona receptora de la transfusión, constituyen el peligro de una transfusión no compatible.**

(1) En la **sangre de tipo A**, los eritrocitos solo tienen el antígeno A. Cuando en los glóbulos rojos de una persona no hay antígeno B, su plasma contiene anticuerpos contra ese antígeno, son los **anticuerpos o aglutininas anti-B**.

(2) En la **sangre de tipo B**, los eritrocitos solo tienen el antígeno B. Cuando en los glóbulos rojos de una persona no hay antígeno A, su plasma contiene anticuerpos producidos de forma natural contra ese antígeno, son los **anticuerpos o aglutininas anti-A**.

(3) En la **sangre de tipo AB**, los eritrocitos tienen los 2 antígenos, A y B. Cuando en los glóbulos rojos de una persona hay los antígenos A y B, su plasma **NO** contiene ninguna de las 2 aglutininas.

(4) En la **sangre de tipo O**, los eritrocitos no tienen ni el antígeno A ni el B. La sangre del grupo O no tiene ninguno de los 2 antígenos y, por tanto, su plasma contiene anticuerpos contra los 2 antígenos, las **aglutininas anti-A y anti-B**.

Inmediatamente después del nacimiento, la cantidad de aglutininas que hay en el plasma es casi nula. A los pocos meses después del nacimiento, el lactante empieza a producir aglutininas. Se alcanza el número máximo de aglutininas entre los 8-10 meses de edad. Luego va disminuyendo gradualmente el resto de la vida. Las **aglutininas** son inmunoglobulinas igual que los otros anticuerpos y producidas por las mismas células (las células plasmáticas) que elaboran anticuerpos frente a cualquier otro antígeno. Pertenecen a la clase **IgM** (inmunoglobulinas de tipo M).

GRUPOS SANGUINEOS Rh

Además del sistema de grupos sanguíneos ABO hay otros sistemas que tienen importancia en las transfusiones de sangre. El más importante de ellos es el sistema Rh. La principal diferencia entre el sistema ABO y el sistema Rh está en que en el sistema ABO, las aglutininas que causan reacciones de transfusión se desarrollan espontáneamente, mientras que no sucede así en el sistema Rh. En este caso, la persona debe exponerse primero al antígeno Rh, lo que suele

producirse por transfusión casi siempre, antes de que se formen suficientes aglutininas para causar una reacción por transfusión importante.

Los eritrocitos pueden tener diferentes antígenos del grupo Rh, pero el más frecuente es el **antígeno D**. El antígeno de tipo D es el preponderante en la población y es también mucho más antigénico que los otros antígenos del grupo Rh. Se considera que toda persona cuyos hematíes posean el antígeno de tipo D es del **grupo Rh+**, mientras que las personas cuyos hematíes no lo tienen son del **grupo Rh-**.

De todos modos no se debe olvidar que incluso en las personas del grupo Rh- pueden producirse reacciones de transfusión por los otros antígenos del grupo Rh.

Puesto que el antígeno D se hereda, al igual que los aglutinógenos A y B, en el plasma de madres Rh negativas que dan a luz un feto Rh positivo, pueden aparecer anticuerpos anti-Rh.

Durante un primer embarazo de un feto Rh+, una madre Rh negativa formará anticuerpos anti-Rh como respuesta a la entrada de hematíes fetales en su sistema circulatorio. Esta inmunización de la madre por los hematíes del feto puede producirse en cualquier momento durante el embarazo, pero es más probable cuando la placenta se separa de la pared del útero, en el momento del parto. Por esta razón, los anticuerpos anti-Rh se desarrollan en la madre después del primer embarazo.

En un segundo o tercer embarazo, si es de un feto Rh negativo no habrá problemas, pero si es de un feto Rh+, estos **anticuerpos o aglutininas anti-Rh o anti-D** que se encuentran en el plasma de la madre, como son **IgG** (inmunoglobulinas de tipo G o gammaglobulinas) de un tamaño suficientemente pequeño, pueden atravesar la placenta y alcanzar el sistema circulatorio fetal. Cuando ésto ocurre, puede producirse una grave reacción de aglutinación (agrupación) de los hematíes Rh+ del feto con hemólisis (destrucción) de los mismos. Es lo que se llama la **enfermedad hemolítica del recién nacido** y si no se toman medidas profilácticas adecuadas, se produce en 1 de cada 160 nacimientos. Aproximadamente, la mitad de los bebés afectados requerirán la sustitución parcial de su sangre por medio de una transfusión.

Si el embarazo es de un feto Rh negativo, no se produce este problema.

La hemólisis fetal puede evitarse inyectando **gammaglobulinas anti-D** a las madres Rh negativas ya durante el primer embarazo e inmediatamente después del primer parto. Ésto neutraliza cualquier hematíe fetal que pueda estar presente en el sistema circulatorio materno y, por tanto, evita su reconocimiento por los linfocitos B y que se formen anticuerpos anti-Rh en el plasma de la madre.

En el caso del sistema ABO no se producen estos problemas porque estas aglutininas son IgM, de elevado peso molecular, que, por tanto, no cruzan fácilmente la placenta.

TIPIFICACIÓN DE LA SANGRE

Antes de administrar una transfusión sanguínea, es necesario determinar el grupo sanguíneo de la persona receptora y el grupo sanguíneo de la persona donante. Es lo que se llama tipificación de la sangre.

(1) Sistema ABO.

En este caso, para tipificar la sangre es necesario utilizar un suero comercial que contenga aglutininas anti-A y otro que contenga aglutininas anti-B. Se pone una **gota de la sangre que se quiere tipificar en cada uno de dos portas**. En un porta se añade una **gota de suero anti-A** y en el otro, una **gota de suero anti-B**.

Si no se produce ninguna aglutinación de los hematíes, la sangre es de **grupo O**.

Si se aglutinan los hematíes de la sangre de los dos portos, la sangre examinada es del **grupo AB**.

Si solo se aglutinan los hematíes de la sangre del porta tratada con suero anti-A, la sangre es del **grupo A**.

Si solo se aglutinan los hematíes de la sangre del porta tratada con suero anti-B, la sangre es del **grupo B**.

Los hematíes del **grupo O** no reaccionan con las aglutininas anti-A ni con las anti-B porque no tienen aglutinógenos ni A ni B en su membrana, de ahí que a este grupo se le llame **donante universal**. Se puede transfundir sangre del grupo O al grupo A, al B, al AB y al O. El grupo O no puede recibir a ninguno de éstos, con excepción del suyo propio, es decir, solo puede recibir al grupo O.

Los hematíes del **grupo A** reaccionan con las aglutininas anti-A, de modo que no se pueden transfundir al grupo B ni al grupo O. Se puede transfundir sangre del grupo A al grupo A y al grupo AB. El grupo A solo puede recibir sangre de los grupos A y O.

Los hematíes del **grupo B** reaccionan con las aglutininas anti-B, de modo que no se pueden transfundir al grupo A ni al grupo O. Se puede transfundir sangre del grupo B al grupo B y al grupo AB. El grupo B solo puede recibir sangre de los grupos B y O.

Los hematíes del **grupo AB** tienen ambos aglutinógenos y por tanto no se pueden transfundir ni al grupo A ni al B ni al O. Solo se puede transfundir sangre del grupo AB a su propio grupo, al grupo AB. En cambio estas personas pueden recibir transfusiones de todos los grupos (O, A, B y AB) porque no tienen aglutininas en su plasma. De ahí que a este grupo sanguíneo se le llame **receptor universal**.

Nota: Las aglutininas presentes en la sangre de un donante no suelen provocar reacciones adversas en la persona receptora porque se diluyen en la sangre de la persona receptora.

(2) Sistema Rh

Para tipificar la sangre según el sistema Rh, se realiza una prueba similar a la del grupo ABO, utilizando diferentes sueros comerciales anti-Rh. Si una persona Rh- nunca se ha expuesto a sangre Rh+, la transfusión de esta sangre no le causará una reacción inmediata. En algunas de estas personas se forman suficientes anticuerpos anti-Rh durante las siguientes 4-6 semanas como para causar aglutinación de los hematíes transfundidos que aún se encuentren circulando por la sangre, pero como ya quedan pocos hematíes, no suele ser un gran problema. Por el contrario, si se realizan nuevas transfusiones de sangre Rh+ a estas personas, como ahora ya están inmunizadas contra el factor Rh y han desarrollado anticuerpos anti-Rh, la reacción postransfusión aumenta considerablemente y puede ser tan grave como la que ocurre con los tipos de sangre A y B.

En cambio, una persona Rh+ podrá recibir sangre tanto de su grupo como del grupo Rh-.

REACCIONES POR TRANSFUSIÓN

Cuando se realiza una transfusión con sangre incompatible, los **anticuerpos o aglutininas** de la persona **receptora** de la sangre transfundida, reaccionan contra los **antígenos** de la membrana de los eritrocitos de la sangre **donante**. Los eritrocitos de la sangre donante, entonces, son aglutinados. Es decir, las aglutininas se adhieren a los eritrocitos y, como las

aglutininas se puedan unir a varios eritrocitos a la vez, se forman acúmulos de hematíes que pueden obstruir vasos sanguíneos pequeños de todo el organismo. Los neutrófilos y macrófagos fagocitan estos acúmulos de hematíes y liberan su hemoglobina a la sangre. Se produce, pues, una lisis (**hemólisis** =destrucción) de los hematíes donantes con salida de su hemoglobina a la sangre circulante.

Todo ésto provoca la existencia de una gran cantidad de hemoglobina libre en el plasma. Esta hemoglobina, no puede ser eliminada por los riñones y precipita, obstruyendo los túbulos renales, ocasionando una insuficiencia renal aguda que puede ser letal.

• HEMOSTASIA

HEMOSTASIA SANGUÍNEA. FASES

El término **hemostasia** significa prevención de la pérdida de sangre, es decir, evitar las hemorragias. Cuando se produce una herida y los vasos sanguíneos se cortan o desgarran, se logra la hemostasia por varios mecanismos, en distintas fases:

- Espasmo vascular
- Formación de un tapón de plaquetas
- Coagulación de la sangre
- Crecimiento de tejido fibroso y fibrinolisis

HEMOSTASIA SANGUÍNEA. ESPASMO VASCULAR

Inmediatamente después del corte o ruptura de un vaso sanguíneo, su pared se contrae debido a diversas causas, como son: reflejos nerviosos como consecuencia del dolor, estímulos procedentes del músculo liso de la pared del vaso y factores locales procedentes del tejido lesionado y de las plaquetas. Esto reduce al instante la salida de sangre por la zona desgarrada.

Este espasmo vascular local puede prolongarse muchos minutos o, incluso horas, y, durante ese tiempo, ocurren los fenómenos siguientes de la hemostasia.

HEMOSTASIA SANGUÍNEA. FORMACIÓN DE UN TAPÓN DE PLAQUETAS

Las plaquetas o trombocitos son discos redondos minúsculos de un diámetro de 2-4 micras. No tienen núcleo. Se forman en la médula ósea a partir de los **megacariocitos**, como protuberancias sobre la superficie de los megacariocitos que luego se desprenden y pasan a la sangre. En condiciones normales, la concentración de plaquetas es de 150-400000/mm³ de sangre. Duran unos 8-12 días y después son eliminadas de la circulación principalmente por los macrófagos, sobre todo a nivel del bazo.

Cuando las plaquetas entran en contacto con una superficie vascular lesionada cambian sus características:

- Empiezan a hincharse y adoptan formas irregulares.
- Se vuelven adherentes y se pegan a la zona lesionada.
- Secretan diversos factores que actúan sobre las plaquetas vecinas para activarlas y lograr que se adhieran a las primeras plaquetas.

De este modo se desencadena un círculo vicioso de activación de plaquetas que se van acumulando y forman el **tapón plaquetario**. Si el desgarramiento del vaso sanguíneo es pequeño, este tapón por sí solo evita la salida de sangre. Si el desgarramiento es grande, además del tapón, se

requerirá que la sangre se coagule para interrumpir la hemorragia. El mecanismo de taponamiento de plaquetas es muy importante para cerrar pequeñas roturas de vasos sanguíneos diminutos que ocurren cientos de veces cada día.

HEMOSTASIA SANGUÍNEA. COAGULACION DE LA SANGRE

La coagulación es el tercer mecanismo para la hemostasia. Es un proceso mediante el que filamentos de fibrina forman una red que mantiene unidos los componentes de la sangre para formar un **coágulo sanguíneo**. El proceso de coagulación de la sangre se inicia 30 segundos después de haberse producido el trauma vascular, por medio de la acción de sustancias activadoras que dependen tanto de las plaquetas como de la pared del vaso. Una vez formado, el coágulo acaba cerrando totalmente la luz del vaso sanguíneo y, posteriormente, se retrae con lo que el cierre es aún más potente. Se han descubierto más de 40 sustancias químicas diferentes que intervienen en la coagulación de la sangre. Son los **factores de la coagulación** que están presentes en la sangre de forma inactiva, por lo que durante el proceso de la coagulación, se produce una cascada de reacciones por medio de la cual un factor activado activa, a su vez a otro, y así sucesivamente. En el hígado se sintetizan numerosos factores de la coagulación y su producción depende de la vitamina K. La coagulación sanguínea ocurre en **3 etapas principales**:

(1) Se forma el **factor activador de la protrombina**. Este activador se origina o por un mecanismo extrínseco o por un mecanismo intrínseco de la coagulación que, generalmente actúan de forma conjugada.

La **vía extrínseca de la coagulación**, comienza con la producción desde un tejido traumatizado, es decir desde **fuera** de la sangre, de la **tromboplastina tisular (factor III de la coagulación)**. Esta vía es más rápida que la intrínseca y tiene lugar en cuestión de **segundos** después del traumatismo.

La **vía intrínseca de la coagulación**, tiene su punto de origen en la propia sangre que, al encontrar lesionado un vaso sanguíneo, provoca la activación de un factor de la coagulación llamado el **factor XII** que se ha producido en el hígado y se encuentra inactivo en la sangre. Esta vía es más compleja que la extrínseca y se activa de un modo más lento, en cuestión de **minutos**.

En ambas vías es importante la intervención de **iones calcio**. Por cualquiera de estos 2 mecanismos, que desencadenan una serie de reacciones en cadena, se acaba formando el **factor activador de la protrombina**.

(2) Se convierte la **protrombina en trombina** por la acción de este activador de la protrombina. La protrombina es una alfa globulina plasmática que se sintetiza continuamente en el hígado y constituye el **factor II de la coagulación**. Para que se forme, se requiere la acción de una vitamina, la **vitamina K**. Si no hay esta vitamina, no hay protrombina. Enfermedades hepáticas o la falta de esta vitamina, producen un déficit en la síntesis de la protrombina y, por tanto, una alteración en la coagulación. La protrombina es muy inestable y se desintegra fácilmente en compuestos más pequeños, uno de los cuales es la trombina. Para ello se requiere la presencia del activador de la protrombina y de **iones calcio**. La rapidez del proceso de la coagulación es proporcional a la cantidad de trombina formada.

(3) Se convierte el **fibrinógeno en hilos de fibrina** por la acción de la trombina. El fibrinógeno (**factor I de la coagulación**) es una proteína de elevado peso molecular presente en el plasma, que se produce en el hígado. La trombina es un enzima proteolítico que, con ayuda de **iones calcio**, rompe el fibrinógeno y origina moléculas de fibrina que se unen entre sí en cuestión de segundos formando hilos de fibrina. Estos hilos de fibrina son los que constituyen la **red del coágulo**. Al principio, los enlaces entre las moléculas de fibrina son

débiles y el coágulo es laxo y se puede desintegrar con facilidad. Pero en los minutos siguientes, las plaquetas que se han quedado atrapadas en el coágulo secretan el **factor estabilizador de la fibrina** que favorece la formación de enlaces entre los hilos de fibrina.

Este factor hace fuertes los enlaces entre las moléculas de fibrina, incrementando enormemente la resistencia de la red de fibrina. Los hilos de fibrina se adhieren a la superficie lesionada de los vasos. De este modo el coágulo cierra la abertura vascular e impide la pérdida de sangre.

El **coágulo** es una masa rojiza que está formado por una red de hilos de fibrina, en cuyo interior quedan aprisionados hematíes, leucocitos y plaquetas. Pocos minutos después de la formación del coágulo, se produce la **retracción del coágulo**, es decir, que éste comienza a retraerse y exprime la mayor parte del suero en un plazo de 30-60 minutos. Al retraerse el coágulo, los bordes del vaso sanguíneo lesionado se reúnen contribuyendo a la hemostasia final. En el proceso de la retracción del coágulo intervienen las plaquetas.

HEMOSTASIA SANGUÍNEA. COAGULACION DE LA SANGRE. DATOS A RECORDAR

En relación a la coagulación de la sangre hay que **recordar** que:

- En el organismo humano, en condiciones normales la coagulación se activa por las dos vías, intrínseca y extrínseca.
- En un tubo de ensayo, la sangre se coagula por la vía intrínseca. Para evitarlo, hay que añadir al tubo de ensayo sustancias quelantes del calcio como son el citrato o el oxalato.
- Los iones calcio son imprescindibles en el proceso de coagulación. Sin calcio es imposible que tenga lugar la coagulación de la sangre.
- El hígado sintetiza las proteínas que intervienen en la coagulación. De ahí que muchas enfermedades hepáticas cursen con trastornos de la coagulación.
- La protrombina y los factores de la coagulación VII, IX y X necesitan vitamina K para ser fabricados, de modo que deficiencias de esta vitamina ocasionan riesgo hemorrágico.

HEMOSTASIA SANGUÍNEA. FIBRINOLISIS

Entre las globulinas (un tipo de proteínas) del plasma existe el **plasminógeno**. Cuando se forma un coágulo, gran cantidad de plasminógeno se incorpora al mismo junto con otras proteínas plasmáticas. Tanto los tejidos lesionados como el endotelio vascular segregan sustancias que pueden activar el plasminógeno y convertirlo en plasmina, lo que sucede un par de días después de formado el coágulo. La **plasmina** es un enzima proteolítico que digiere la fibrina y otros agentes de la coagulación y que, por tanto, disuelve los coágulos a lo largo de varios días. Quizás una función importante de la plasmina sea suprimir coágulos muy pequeños en los millones de vasos periféricos que acabarían por quedar obstruidos si no hubiese algún sistema encargado de su limpieza.

En la sangre también existe un **factor antiplasmina** porque habitualmente se forman pequeñas cantidades de plasmina que podrían impedir la activación del sistema de coagulación si no existiese un equilibrio con este factor que se combina con la plasmina y la inhibe.

- **Autora:** Julia Reiriz Palacios
 - *Cargo:* Profesora Titular de la Escuela Universitaria de Enfermería. Universidad de Barcelona
 - *CV:* Doctora en Medicina. Especialista en Neurología. Coordinadora de la materia de Estructura y Función del Cuerpo Humano del portal de salud La Enfermera Virtual.

Bibliografía general

- Agur MR, Dalley F. Grant. Atlas de Anatomía. 11ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007.
- Berne RM y Levy MN. Fisiología. 3ª ed. Madrid: Harcourt. Mosby; 2001.
- Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. Updated edition. Filadelfia (EEUU): Elsevier Saunders. 2005.
- Burkitt HG, Young B, Heath JW. Histología funcional Wheater. 3ª ed. Madrid: Churchill Livingstone; 1993.
- Costanzo LS. Fisiología. 1ª ed. Méjico: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
- Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. GRAY Anatomía para estudiantes. 1ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.
- Fox SI. Fisiología Humana. 7ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003.
- Fox SI. Fisiología Humana. 10ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2008.
- Gartner LP, Hiatt JL. Histología Texto y Atlas. 1ª ed. Méjico: Mc Graw Hill Interamericana; 1997.
- Guyton AC. Tratado de Fisiología Médica. 11ª ed. Madrid: Elsevier España. 2006.
- Jacob SW, Francone CA, Lossow WJ. Anatomía y Fisiología Humana. 4ª ed. Méjico: Nueva Editorial Interamericana; 1988.
- Jacob S. Atlas de Anatomía Humana. 1ª ed. Madrid: Elsevier España, S.A. 2003.
- Lamb JF, Ingram CG, Johnston IA, Pitman RM. Fundamentos de Fisiología. 2ª ed. Zaragoza: Ed. Acribia,SA; 1987.
- Lumley JSP, Craven JL, Aitken JT. Anatomía esencial. 3ª ed. Barcelona: Salvat Editores S.A. 1985.
- Moore KL. Anatomía con orientación clínica. 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1993.
- Netter FH. Sistema Digestivo. Conducto superior. Colección Ciba de ilustraciones médicas. 1ª ed. Barcelona: Masson-Salvat Medicina; 1981.
- Netter FH. Interactive Atlas of Human Anatomy. CIBA MEDICAL EDUCATION & PUBLICATIONS. 1995.
- Netter FH. Atlas de Anatomía Humana. 3ª ed. Barcelona: Ed. Masson; 2003.
- Pocock G, Richards ChD. Fisiología Humana. 1ª ed. Barcelona: Ed. Masson; 2002.
- Pocock G, Richards ChD. Fisiología Humana. 2ª ed. Barcelona: Ed. Masson; 2005.
- Regueiro González JR, López Larrea C, González Rodríguez S, Martínez Naves E. Inmunología. Biología y patología del sistema inmune. 3ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2002.
- Rhoades RA, Tanner GA. Fisiología médica. 1ª ed. Barcelona: Ed. Masson-Little, Brown, S.A. 1997.
- Schmidt RF, Thews G. Fisiología Humana. 24ª ed. Madrid: Interamericana.McGraw-Hill. 1993.
- Stevens A, Lowe J. Histología Humana. 3ªed. Madrid: Elsevier/Mosby; 2006.
- Thibodeau GA, Patton KT. Anatomía y Fisiología. 2ª ed. Madrid: Mosby/Doyma Libros; 1995.

- Thibodeau GA, Patton KT. Anatomía y Fisiología. 4ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt; 2000.
- Thibodeau GA, Patton KT. Anatomía y Fisiología. 6ª ed. Madrid: Elsevier España, S.A; 2007.
- Thibodeau GA, Patton KT. Estructura y Función del cuerpo humano. 10ª ed. Madrid: Harcourt Brace; 1998.
- Tortora GJ, Derrickson B. Principios de Anatomía y Fisiología. 11ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006.
- West JB. Bases fisiológicas de la práctica médica. 12ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1993.